

ANNEXE I
RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

Ce médicament n'est plus autorisé

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Viraferon 1 million d'UI/ml poudre et solvant pour solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un flacon de poudre contient 1 million d'UI d'interféron alfa-2b produit par une technique d'ADN recombinant à partir de cellules d'*E. coli*.

Après reconstitution, 1 ml contient 1 million d'UI d'interféron alfa-2b.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre et solvant pour solution injectable

Poudre de couleur blanc à crème.

Solvant limpide et incolore.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Hépatite B chronique : Traitement des patients adultes atteints d'hépatite B chronique, possédant des marqueurs de réplication virale de l'hépatite B (présence d'ADN-VHB et d'Ag-HBe), des alanine aminotransférases (ALT) élevées et une inflammation active du foie histologiquement prouvée et/ou une fibrose.

Hépatite C chronique :

Patients adultes :

Viraferon est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'hépatite C chronique possédant des transaminases élevées en l'absence de décompensation hépatique et ayant un ARN-VHC sérique positif ou des anticorps anti-VHC positifs (voir rubrique 4.4).

La meilleure façon d'utiliser Viraferon dans cette indication est de l'associer à la ribavirine.

Enfants et adolescents :

Viraferon est destiné à être utilisé, en association avec la ribavirine, pour le traitement des enfants âgés de 3 ans et plus et adolescents, atteints d'hépatite C chronique, non préalablement traités, en l'absence de décompensation hépatique et ayant un ARN-VHC sérique positif. La décision de traiter doit être prise au cas par cas en tenant compte à la fois des signes de progression de la maladie, notamment inflammation et fibrose hépatiques, et des facteurs pronostics de réponse, génotype du VHC et charge virale. Le bénéfice attendu du traitement doit être évalué au regard des données de sécurité issues des études cliniques réalisées chez les enfants et adolescents (voir rubriques 4.4, 4.8 et 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être initié par un médecin expérimenté dans la prise en charge de la maladie.

Toutes les présentations et tous les dosages ne sont pas adaptés à l'ensemble des indications. Assurez-vous de choisir la présentation et le dosage appropriés.

Si des effets indésirables se manifestent lors du traitement par Viraferon, quelle qu'en soit l'indication, modifier la posologie ou interrompre temporairement le traitement jusqu'à ce que les effets indésirables diminuent. Si malgré un ajustement adéquat de la posologie, une mauvaise tolérance

continue à se manifester ou se répète, ou si la maladie progresse, interrompre le traitement par Viraferon. Suivant l'avis du médecin, le patient pourra s'administrer lui-même la dose de traitement d'entretien par voie sous-cutanée.

Hépatite B chronique : La posologie recommandée se situe entre 5 et 10 millions d'UI, administrés par voie sous-cutanée trois fois par semaine (tous les 2 jours) pendant une période de 4 à 6 mois.

La dose administrée doit être réduite de 50 % en cas de survenue de troubles hématologiques (cellules sanguines blanches < 1.500/mm³, granulocytes < 1.000/mm³, plaquettes < 100.000/mm³). Le traitement doit être interrompu en cas de leucopénie sévère (< 1.200/mm³), de neutropénie sévère (< 750/mm³) ou de thrombocytopénie sévère (< 70.000/mm³).

Chez tous les patients, si aucune amélioration des taux d'ADN-VHB sérique n'est observée après 3 à 4 mois de traitement (à la dose maximale tolérée), interrompre le traitement avec Viraferon.

Hépatite C chronique : Viraferon est administré par voie sous-cutanée à la posologie de 3 millions d'UI trois fois par semaine (tous les 2 jours) chez les patients adultes, soit en monothérapie soit en association avec la ribavirine.

Enfants âgés de 3 ans et plus et adolescents : L'interféron alfa-2b est administré par voie sous cutanée à la posologie de 3MUI/m² 3 fois par semaine (tous les 2 jours) en association avec la ribavirine sous forme de gélules ou de solution buvable administrée quotidiennement par voie orale en deux prises (matin et soir) au moment des repas.

(Se reporter au RCP de la ribavirine en gélule et aux Recommandations en matière de modification de la posologie pour le traitement combiné. Pour les patients de moins de 47 kg ou qui ne peuvent pas avaler de gélules, se reporter au RCP de la ribavirine en solution buvable).

Patients rechuteurs (adultes) :

Viraferon est donné en association avec la ribavirine.

En fonction des résultats des études cliniques, pour lesquels des données sont disponibles pour 6 mois de traitement, il est recommandé que les patients soient traités avec Viraferon en association avec la ribavirine pendant 6 mois.

Patients naïfs :

Adultes : L'efficacité de Viraferon est renforcée lorsqu'il est administré en association avec la ribavirine. Viraferon doit être donné seul principalement en cas d'intolérance ou de contre-indication à la ribavirine.

Viraferon en association avec la ribavirine :

En fonction des résultats des études cliniques, pour lesquels des données sont disponibles après 12 mois de traitement, il est recommandé que les patients soient traités avec Viraferon en association avec la ribavirine pendant au moins 6 mois.

Le traitement doit être poursuivi pour une autre période de 6 mois (soit un total de 12 mois) chez les patients qui présentent un ARN-VHC négatif à 6 mois, mais avec un génotype viral de type 1 (déterminé sur un échantillon avant traitement) et une charge virale élevée avant traitement.

D'autres facteurs de mauvais pronostic (âge > 40 ans, sexe mâle, fibrose septale) doivent être pris en compte en vue de prolonger le traitement jusqu'à 12 mois.

Au cours des études cliniques, les patients qui n'avaient pas eu une réponse virologique après 6 mois de traitement (ARN-VHC en dessous de la limite inférieure de détection) n'ont pas maintenu une réponse virologique (ARN-VHC en dessous de la limite inférieure de détection six mois après l'arrêt du traitement).

Viraferon seul :

La durée optimale de traitement avec Viraferon seul n'est pas encore complètement établie, mais un traitement compris entre 12 et 18 mois est conseillé.

Il est recommandé que les patients soient traités avec Viraferon seul pendant au moins 3 à 4 mois, puis que le taux d'ARN-VHC soit déterminé. Le traitement doit être poursuivi chez les patients qui présentent un ARN-VHC négatif.

Enfants et adolescents : la sécurité et l'efficacité de Viraferon en association avec la ribavirine a été étudiée chez les enfants et adolescents non préalablement traités pour leur hépatite C chronique.

Génotype 1 : La durée recommandée de traitement est de 1 an. Les patients qui n'ont pas eu de réponse virologique à la 12^{ème} semaine de traitement ont peu de chance de devenir des répondeurs avec une réponse virologique prolongée (valeur prédictive négative 96 %). La réponse virologique est définie par un niveau indétectable d'ARN-VHC à la 12^{ème} semaine de traitement. L'arrêt du traitement doit être envisagé chez ces patients.

Génotype 2/3 : La durée recommandée de traitement est 24 semaines.

Les réponses virologiques après 1 an de traitement et 6 mois de suivi étaient de 36 % pour le génotype 1 et 81 % pour les génotypes 2/3/4.

Viraferon peut être administré en utilisant des seringues stériles à usage unique en verre ou en plastique.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.
- Antécédents d'affection cardiaque sévère, ex : insuffisance cardiaque congestive non contrôlée, infarctus du myocarde récent, désordres arythmiques sévères.
- Insuffisance rénale ou hépatique sévère, y compris les troubles causés par des métastases.
- Epilepsie et/ou atteinte des fonctions du système nerveux central (SNC) (voir rubrique 4.4).
- Hépatite chronique avec cirrhose hépatique décompensée.
- Hépatite chronique récemment traitée ou en cours de traitement par des agents immunosuppresseurs, à l'exception d'une corticothérapie de courte durée.
- Hépatite auto-immune ; ou antécédents de maladie auto-immune ; patients transplantés.
- Troubles thyroïdiens préexistants sauf s'ils sont contrôlés par des traitements conventionnels.

Enfants et adolescents :

- Présence ou antécédents de troubles psychiatriques sévères, particulièrement dépression sévère, idées suicidaires ou tentative de suicide.

Traitement combiné avec la ribavirine : Se reporter également au RCP de la ribavirine si l'interféron alfa-2b est administré en association avec la ribavirine chez les patients atteints d'hépatite C chronique.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Pour tous les patients :

Système nerveux central (SNC) et troubles psychiatriques : Des effets sévères sur le SNC, principalement dépression, idées suicidaires et tentative de suicide ont été observés chez certains patients traités par Viraferon, pendant le traitement mais également après l'arrêt, et dans ce cas principalement pendant les 6 mois ayant suivi l'arrêt. Des idées suicidaires ou tentatives de suicide survenant au cours du traitement par Viraferon en association avec la ribavirine et lors du suivi de 6 mois après traitement ont été rapportées plus fréquemment chez les enfants et adolescents que chez les adultes (2,4 % versus 1 %). Comme chez les adultes, les enfants et adolescents ont présenté d'autres effets indésirables d'ordre psychiatrique, tels que dépression, instabilité émotionnelle et somnolence. D'autres effets sur le SNC comprenant comportement agressif (parfois dirigé contre autrui), confusion et autres altérations de l'état mental ont été observés avec l'interféron alpha. L'apparition de tout signe ou symptôme de troubles psychiatriques doit être attentivement surveillée

chez les patients. Si de tels symptômes apparaissent, le médecin prescripteur doit garder à l'esprit la sévérité potentielle de ces effets indésirables et doit évaluer la nécessité d'une prise en charge thérapeutique appropriée. Si les symptômes psychiatriques persistent ou s'aggravent, ou si des idées suicidaires sont identifiées, il est recommandé d'interrompre le traitement par Viraferon, et de suivre le patient, avec une prise en charge psychiatrique appropriée.

Patients présentant ou ayant des antécédents de troubles psychiatriques sévères : Si le traitement par interféron alfa-2b est jugé nécessaire chez des patients adultes présentant ou ayant des antécédents de troubles psychiatriques sévères, il ne doit être initié qu'après s'être assuré d'un diagnostic spécialisé et de l'existence d'un suivi thérapeutique de l'état psychiatrique. L'utilisation de l'interféron alfa-2b chez les enfants et adolescents présentant ou ayant des antécédents de troubles psychiatriques sévères est contre-indiquée (voir rubrique 4.3)

Des réactions aiguës d'hypersensibilité (tels urticaire, angio-oedème, bronchoconstriction, anaphylaxie) à l'interféron alfa-2b ont été rarement observées lors d'un traitement avec Viraferon. Dans un tel cas, interrompre le traitement et instaurer un traitement approprié. Des rashes transitoires ne nécessitent pas l'interruption du traitement.

Des effets indésirables modérés à sévères peuvent imposer une modification du schéma posologique ou, dans certains cas, l'interruption du traitement par Viraferon. Tout patient développant des anomalies de la fonction hépatique lors d'un traitement par Viraferon doit être suivi attentivement et le traitement doit être arrêté si les signes et les symptômes progressent.

Une hypotension artérielle peut survenir pendant le traitement par Viraferon et jusqu'à deux jours après son arrêt et peut requérir un traitement symptomatique.

Une hydratation adéquate doit être prolongée chez les patients traités par Viraferon étant donné qu'une hypotension liée à une déplétion hydrique a été observée chez certains patients. Une réhydratation de compensation peut s'avérer nécessaire.

Bien que la fièvre puisse être associée au syndrome pseudo-grippal rapporté communément lors d'un traitement par interféron, les autres causes de fièvres persistantes doivent être écartées.

Viraferon doit être utilisé avec précaution chez des patients en mauvais état général, tels que ceux ayant des antécédents pulmonaires (ex : pathologie pulmonaire chronique obstructive), ou un diabète mal équilibré avec risque d'acidocétose. Des précautions doivent également être observées chez des patients présentant des troubles de la coagulation (ex : thrombophlébite, embolie pulmonaire) ou une insuffisance médullaire.

Des infiltrats pulmonaires, des pneumopathies inflammatoires et des pneumonies, pouvant occasionnellement être fatals, ont été rarement observés chez des patients traités par interféron alpha, y compris ceux traités par Viraferon. L'étiologie n'a pas été trouvée. Ces symptômes ont été rapportés plus fréquemment lorsque le shosaikoto, une plante médicinale chinoise, est administré en même temps que l'interféron alpha (voir rubrique 4.5). Tout patient développant une fièvre, une toux, une dyspnée ou toute autre symptomatologie respiratoire, doit subir une radiographie pulmonaire. Si la radiographie pulmonaire montre des infiltrats pulmonaires ou en cas de troubles de la fonction pulmonaire, le patient doit être suivi de près et si nécessaire, interrompre le traitement par interféron alpha. Bien que ceci ait été rapporté plus souvent chez des patients atteints d'hépatite chronique C traités par interféron alpha, ceci a également été rapporté chez des patients traités par interféron alpha pour une pathologie oncologique. Un arrêt rapide de l'administration d'interféron alpha et un traitement par corticostéroïdes semble permettre une résolution des effets indésirables pulmonaires.

Des effets indésirables oculaires (voir rubrique 4.8) comprenant des hémorragies rétinienne, des nodules cotonneux, et des occlusions de l'artère ou de la veine rétinienne ont été rarement rapportés après traitement par les interférons alpha. Tous les patients traités devraient faire l'objet d'un examen ophtalmologique avant le traitement. Tout patient se plaignant de troubles de l'acuité visuelle ou du champ visuel, ou se plaignant d'autres symptômes ophtalmologiques lors du traitement par Viraferon, doit faire l'objet rapidement d'un examen ophtalmologique complet. Des examens ophtalmologiques périodiques

pendant le traitement par Viraferon sont recommandés, particulièrement chez les patients ayant des pathologies pouvant être associées à des rétinopathies telles que le diabète ou l'hypertension. Un arrêt du traitement par Viraferon doit être envisagé chez les patients développant des troubles nouveaux ou lors d'aggravation de troubles préexistants.

Des états plus significatifs de confusion et de coma, comprenant des cas d'encéphalopathie, ont été observés chez certains patients, généralement âgés, traités à des doses élevées. Bien que ces effets soient généralement réversibles, chez certains patients il a fallu jusqu'à trois semaines pour arriver à un rétablissement complet. Des crises d'épilepsie sont survenues très rarement avec de fortes doses de Viraferon.

Les patients adultes ayant des antécédents d'infarctus du myocarde ou d'insuffisance cardiaque congestive et/ou ayant souffert ou souffrant de troubles du rythme cardiaque doivent être étroitement surveillés en cas de traitement par Viraferon. Il est recommandé que ces patients ayant des antécédents de troubles cardiaques et/ou étant à un stade cancéreux avancé aient des E.C.G. avant et pendant le traitement. Les arythmies cardiaques (principalement supraventriculaires) répondent habituellement bien au traitement conventionnel mais peuvent nécessiter l'interruption du traitement par Viraferon. Il n'y a pas de données chez les enfants et adolescents ayant des antécédents de maladie cardiaque.

Des hypertriglycéridémies et des aggravations de celles-ci, parfois sévères, ont été observées. Une surveillance du taux de lipides est donc recommandée.

En raison de la survenue de cas de réactivation de psoriasis et de sarcoïdose sous interféron alpha, Viraferon ne doit être utilisé chez les patients atteints de psoriasis ou de sarcoïdose que si le bénéfice attendu est supérieur au risque encouru.

Des données préliminaires indiquent que le traitement par interféron alfa peut être associé à une augmentation du taux de rejet de greffe de rein. Le rejet de greffe de foie a également été rapporté.

Le développement d'auto-anticorps et de désordres auto-immuns a été rapporté pendant le traitement avec les interférons alpha. Le risque peut être augmenté chez les patients prédisposés au développement de désordres auto-immuns. Les patients présentant des signes ou symptômes évocateurs d'un désordre auto-immun doivent être évalués avec attention et le rapport bénéfice-risque de poursuivre le traitement par interféron doit être reconsidéré (voir aussi rubrique 4.4 Hépatite C chronique, Monothérapie (d'anomalies thyroïdiennes) et rubrique 4.8).

Des cas de syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) ont été rapportés chez des patients atteints d'hépatite C chronique traités par interféron. Ce syndrome est une affection granulomateuse inflammatoire touchant les yeux, le système auditif, les méninges et la peau. Si l'on suspecte un syndrome de VKH, le traitement antiviral doit être arrêté et un traitement corticoïde envisagé (voir rubrique 4.8).

Il faut interrompre le traitement par Viraferon chez les patients atteints d'hépatites chroniques qui développent un allongement des tests de la coagulation, ce qui pourrait indiquer une décompensation hépatique.

Chez les patients recevant de façon régulière/répétée de l'albumine dérivée du plasma humain, une vaccination appropriée (hépatites A et B) doit être envisagée.

Les mesures usuelles de prévention des infections résultant de l'utilisation de médicaments préparés à partir de sang ou de plasma humain comportent une sélection des donneurs, un dépistage des marqueurs spécifiques d'infection lors de chaque don et mélange de plasma, et l'inclusion d'étapes de fabrication adaptées pour l'inactivation/élimination des virus. Malgré ces mesures, la possibilité de transmission d'agents infectieux lors de l'administration de médicaments préparés à partir de sang ou de plasma humain ne peut pas être totalement exclue. Ceci s'applique également aux virus inconnus ou émergents et à d'autres agents pathogènes.

Il n'a pas été rapporté de cas de transmission virale lors de l'utilisation d'albumine fabriquée conformément aux spécifications de la Pharmacopée Européenne selon des procédés bien établis.

Lors de chaque administration de Viraferon à un patient, il est fortement recommandé de noter le nom et le numéro de lot du produit afin d'établir un lien entre le patient et le lot du produit.

Hépatite C chronique :

Traitement combiné avec la ribavirine : Se reporter également au RCP de la ribavirine si Viraferon est administré en association avec la ribavirine chez les patients atteints d'hépatite C chronique.

Tous les patients ayant participé aux études réalisées dans l'hépatite C chronique ont eu une biopsie avant l'inclusion, mais dans certains cas (*i.e.* patients de génotype 2 et 3), le traitement peut être envisagé sans confirmation histologique. Avant d'initier le traitement, les recommandations actuelles relatives à la prise en charge de l'hépatite C chronique devront être consultées pour savoir si une biopsie est nécessaire.

Monothérapie : Il a été observé, dans de rares cas, chez des patients adultes traités par Viraferon pour une hépatite C chronique, le développement d'anomalies thyroïdiennes à type d'hypo- ou d'hyperthyroïdie. Lors des études cliniques avec administration de Viraferon, au total 2,8 % des patients ont développé des anomalies thyroïdiennes. Ces anomalies ont pu être contrôlées par les traitements conventionnels utilisés lors d'une dysthyroïdie. Le mécanisme d'action par lequel Viraferon peut modifier la fonction thyroïdienne est inconnu. Avant d'entamer un traitement par Viraferon pour une hépatite C chronique, effectuer un dosage de la TSH. Toute anomalie thyroïdienne détectée doit être traitée de manière conventionnelle. Le traitement par Viraferon ne sera instauré que si le taux de TSH peut être maintenu à des valeurs normales par ce traitement. Dans le cas où lors d'un traitement par Viraferon un patient développerait les symptômes d'une dysthyroïdie, déterminer les taux de TSH. Le traitement par Viraferon pourra alors être poursuivi si les taux de TSH peuvent être maintenus dans les limites de la normale par le traitement correcteur mis en oeuvre. Les dysthyroïdies apparues en cours de traitement par Viraferon n'ont pas été réversibles à l'arrêt du traitement (voir également Enfants et adolescents, Surveillance de la thyroïde).

Suivi spécifique supplémentaire chez les enfants et adolescents :

Surveillance de la thyroïde : Approximativement 12 % des enfants et adolescents traités par interféron alfa-2b et ribavirine ont présenté un taux de TSH élevé. Une diminution transitoire en dessous de la limite normale inférieure a été observée chez 4 % des autres enfants et adolescents. Avant l'initiation du traitement par Viraferon, les taux de TSH doivent être évalués et toute anomalie de la fonction thyroïdienne détectée à ce moment doit être traitée par un traitement conventionnel. Le traitement par Viraferon ne peut être instauré que si les taux de TSH peuvent être maintenus dans les valeurs normales par ce traitement. Des dysthyroïdies apparues en cours du traitement par interféron alfa-2b et ribavirine ont été observées. Si des anomalies de la fonction thyroïdienne sont détectées, les taux de TSH doivent être déterminés et un traitement correcteur doit être mis en oeuvre. Un bilan devra être effectué tous les 3 mois afin de rechercher tout dysfonctionnement thyroïdien (*e.g.* TSH).

Croissance et développement : Un retard staturo-pondéral correspondant à un ralentissement de la croissance en taille (diminution moyenne de 9 percentiles) et du poids (diminution moyenne de 13 percentiles) a été observé chez des enfants et adolescents ayant reçu le traitement pendant 1 an. Un rattrapage a généralement été observé lors de la période de suivi de 6 mois après traitement. Cependant, les données intermédiaires issues d'une étude de suivi à long terme portant sur 84 patients ont montré que 12 d'entre eux (14%) présentaient toujours un retard de croissance en taille > 15 percentiles dont 5 (6%) avec une perte > 30 percentiles plus d'un an après l'arrêt du traitement. De plus, les résultats de l'étude préclinique de toxicité chez l'animal juvénile ont démontré un retard de croissance globale, mineur et dose-dépendant, chez de jeunes rats recevant de la ribavirine (voir rubrique 5.3). Ainsi, le rapport bénéfice/risque de l'utilisation combinée d'interféron alfa-2b et ribavirine chez les jeunes enfants doit être évalué avant l'initiation du traitement. Il est recommandé aux médecins de surveiller la croissance des enfants traités par ribavirine en association avec l'interféron alfa-2b. Les effets à long terme sur la croissance, le développement et la maturation sexuelle ne sont pas connus.

Co-infection VHC/VIH : Les patients co-infectés avec le VIH et recevant un Traitement Anti-Rétroviral Hautement Actif (HAART) peuvent présenter un risque plus élevé de développer une

acidose lactique. Des précautions doivent être prises lorsque la bithérapie Viraferon + ribavirine est associée à un traitement HAART (voir RCP ribavirine). Les patients traités par Viraferon en association avec la ribavirine et par la zidovudine peuvent présenter un risque augmenté de développer une anémie.

Les patients co-infectés présentant une cirrhose avancée et recevant un Traitement Anti-Rétroviral Hautement Actif (HAART) ont un risque plus élevé de décompensation hépatique et de décès. Associer un traitement par interféron alpha seul ou en bithérapie avec la ribavirine peut augmenter le risque chez cette catégorie de patients.

Affections dentaires et parodontales : Des affections dentaires et parodontales, qui peuvent entraîner un déchaussement dentaire, ont été rapportées chez des patients recevant un traitement par Viraferon en association avec la ribavirine. De plus, lors d'un traitement à long terme par Viraferon en association avec la ribavirine, une sécheresse buccale pourrait avoir un effet néfaste sur la dentition et la muqueuse buccales. Les patients doivent se brosser soigneusement les dents deux fois par jour et avoir des consultations dentaires régulières. De plus, certains patients peuvent présenter des vomissements. Dans ce cas, il doit leur être ensuite conseillé de se rincer soigneusement la bouche.

Tests de laboratoire :

Des tests hématologiques et biochimiques standards sanguins (numération formule sanguine, plaquettes, électrolytes, enzymes hépatiques, protéines sériques, bilirubine sérique et créatinine sérique) doivent être réalisés chez tous les patients avant et périodiquement durant tout traitement systémique par Viraferon.

Durant le traitement pour hépatite chronique B ou C, la périodicité recommandée des tests est la suivante : semaines 1, 2, 4, 8, 12 et 16 puis tous les deux mois jusqu'à la fin du traitement. Si lors du traitement par Viraferon, le taux d'ALT dépasse ou égale 2 fois sa valeur de base, le traitement par Viraferon pourra être poursuivi à moins que les signes et symptômes d'une insuffisance hépatique ne soient observés. Lors d'un pic des ALT, les tests hépatiques suivants doivent être effectués à deux semaines d'intervalle : ALT, taux de prothrombine, phosphatases alcalines, albumine et bilirubine.

Effet sur la fécondité : L'interféron peut perturber la fécondité (voir rubriques 4.6 et 5.3).

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

Les narcotiques, hypnotiques et sédatifs ne doivent être administrés avec le Viraferon qu'avec précaution.

Les interactions entre Viraferon et les autres médicaments n'ont pas été complètement évaluées. Des précautions doivent être prises lors de l'administration de Viraferon en association avec des produits potentiellement myélosuppresseurs.

Les interférons peuvent affecter le métabolisme oxydatif. Il faut envisager cet effet lors d'un traitement concomitant avec des médicaments métabolisés par cette voie, tels les dérivés des xanthines théophylline ou aminophylline. Lors d'un traitement concomitant avec des dérivés des xanthines, les taux sériques de théophylline doivent être contrôlés et la dose adaptée si nécessaire.

Des infiltrats pulmonaires, des pneumopathies inflammatoires et des pneumonies, pouvant occasionnellement être fatals, ont été rarement observés chez des patients traités par interféron alpha, y compris ceux traités par Viraferon. L'étiologie n'a pas été trouvée. Ces symptômes ont été rapportés plus fréquemment lorsque le shosaikoto, une plante médicinale chinoise, est administré en même temps que l'interféron alpha (voir rubrique 4.4).

(Se reporter également au RCP de la ribavirine si Viraferon est administré en association avec la ribavirine chez les patients atteints d'hépatite C chronique.)

4.6 Grossesse et allaitement

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement. Viraferon doit être utilisé avec précaution chez les hommes fertiles. Des concentrations sériques diminuées en estradiol et progestérone ont été rapportées chez des femmes traitées avec un interféron leucocytaire humain.

Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation de l'interféron alfa-2b chez la femme enceinte. Des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel en clinique n'est pas connu. Viraferon ne doit être administré pendant la grossesse que si le bénéfice attendu pour la mère justifie le risque potentiel pour le fœtus.

On ignore si les composants de ce médicament sont excrétés dans le lait maternel. En raison du risque potentiel d'effets indésirables chez le nourrisson, l'allaitement devrait être interrompu avant l'initiation du traitement.

Traitement combiné avec la ribavirine : La ribavirine administrée au cours de la grossesse provoque de sérieuses déficiences sur l'enfant à naître. La ribavirine est contre-indiquée chez les patientes enceintes. Toutes les précautions doivent être prises afin d'éviter la survenue d'une grossesse chez les patientes ou chez les partenaires de patients masculins traités par Viraferon en association avec la ribavirine. Les patientes en âge de procréer et leurs partenaires doivent chacun utiliser une contraception efficace pendant toute la durée du traitement et pendant les 4 mois qui suivent son arrêt. Les patients et leurs partenaires féminines doivent chacun utiliser une contraception efficace pendant toute la durée du traitement et pendant les 7 mois qui suivent son arrêt (voir le RCP de la ribavirine).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les patients doivent être avertis qu'ils peuvent présenter fatigue, somnolence, ou confusion pendant le traitement par Viraferon, et par conséquent il est recommandé qu'ils évitent de conduire ou d'utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Se reporter au RCP de la ribavirine pour les effets indésirables propres à la ribavirine si Viraferon est administré en association avec la ribavirine chez les patients atteints d'hépatite C chronique.

Lors des études cliniques conduites dans de nombreuses indications et sur un intervalle de doses très large (de 6 MUI/m²/semaine pour la leucémie à tricholeucocytes à 100 MUI/m²/semaine pour le mélanome), les effets indésirables les plus couramment rapportés étaient la fièvre, la fatigue, les céphalées et les myalgies. La fièvre et la fatigue étaient fréquemment réversibles dans les 72 heures suivant l'interruption ou l'arrêt du traitement.

Dans les études cliniques conduites dans la population atteinte d'hépatite C, les patients étaient traités par Viraferon seul ou en association avec la ribavirine pendant un an. Tous les patients dans ces études recevaient 3 MUI de Viraferon trois fois par semaine. La fréquence des effets indésirables (liés au traitement) rapportés au cours des études cliniques réalisées chez le patient naïf traité pendant un an est présentée dans le **Tableau 1**. La sévérité était généralement faible à modérée. Les effets indésirables rapportés après la mise sur le marché sont également décrits dans le **Tableau 1** ci-dessous. Au sein des systèmes d'organes, les effets indésirables sont listés par type de fréquence en définissant les catégories suivantes : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100, < 1/10$) ; rare ($\geq 1/10\ 000, < 1/1000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) ; fréquence indéterminée. Au sein de chaque fréquence de groupe, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Tableau 1. Effets indésirables rapportés lors des essais cliniques ou après la mise sur le marché de Viraferon seul ou en association avec la ribavirine	
Systèmes d'organes	Effets indésirables
Infections et infestations Très fréquent :	Pharyngite*, infection virale*

Fréquent : Rare :	Bronchite, sinusite, <i>herpès simplex</i> (résistance), rhinite Pneumonie [§]
Affections hématologiques et du système lymphatique Très fréquent : Fréquent : Très rare : Fréquence indéterminée :	Leucopénie Thrombocytopénie, lymphadénopathie, lymphopénie Aplasia médullaire Erythroblastopénie, purpura thrombopénique idiopathique, purpura thrombocytopénique thrombotique
Affections du système immunitaire[§] Très rare : Fréquence indéterminée :	Sarcoïdose, exacerbation de sarcoïdose Lupus érythémateux disséminé, vascularite, polyarthrite rhumatoïde (nouvelle ou aggravée), syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada [§] , réactions d'hypersensibilité aiguë incluant urticaire, angio-œdème, bronchoconstriction, anaphylaxie [§]
Affections endocriniennes Fréquent : Très rare :	Hypothyroïdie [§] , hyperthyroïdie [§] Diabète, aggravation de diabète
Troubles du métabolisme et de la nutrition Très fréquent : Fréquent : Très rare :	Anorexie Hypocalcémie, déshydratation, hyperuricémie, soif Hyperglycémie, hypertriglycéridémie [§] , augmentation de l'appétit
Affections psychiatriques[§] Très fréquent : Fréquent : Rare : Très rare : Fréquence indéterminée :	Dépression, insomnie, anxiété, instabilité émotionnelle*, agitation, nervosité Confusion, trouble du sommeil, baisse de la libido Idées suicidaires Suicide, tentatives de suicide, comportement agressif (parfois dirigé contre autrui), psychoses dont hallucinations Altération de l'état mental [§]
Affections du système nerveux[§] Très fréquent : Fréquent : Très rare : Fréquence indéterminée :	Etourdissement, céphalée, concentration altérée, sécheresse buccale Tremblements, paresthésie, hypoesthésie, migraine, bouffées vasomotrices, somnolence, perversion du goût Hémorragie vasculaire cérébrale, ischémie vasculaire cérébrale, convulsions, conscience altérée, encéphalopathie, neuropathies, polyneuropathie Mononeuropathies, coma [§]
Affections oculaires Très fréquent : Fréquent : Rare :	Vision trouble Conjonctivite, vision anormale, troubles des glandes lacrymales, douleur oculaire Hémorragies rétiniennes [§] , rétinopathies (incluant œdème maculaire), occlusions de l'artère ou de la veine rétinienne [§] , névrite optique, œdème de la papille, perte d'acuité visuelle ou de champ visuel, nodules cotonneux [§]
Affections de l'oreille et du labyrinthe Fréquent : Très rare :	Vertige, acouphène Perte de l'audition, trouble de l'audition
Affections cardiaques Fréquent : Rare : Très rare :	Palpitations, tachycardie Cardiomyopathie Infarctus du myocarde, ischémie cardiaque

Fréquence indéterminée :	Arythmie
Affections vasculaires Fréquent : Très rare :	Hypertension Ischémie périphérique, hypotension [§]
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales Très fréquent : Fréquent : Très rare :	Dyspnée*, toux* Epistaxis, trouble respiratoire, congestion nasale, rhinorrhée, toux non productive Infiltrats pulmonaires [§] , pneumopathie inflammatoire [§]
Affections gastro-intestinales Très fréquent : Fréquent : Très rare : Fréquence indéterminée :	Nausées/vomissement, douleur abdominale, diarrhée, stomatite, dyspepsie Stomatite ulcéreuse, douleur dans la partie supérieure droite de l'abdomen, glossite, gingivite, constipation, selles molles Pancréatite, colite ischémique, colite ulcéreuse, saignement des gencives Affection parodontale NAS, affection dentaire NAS [§]
Affections hépatobiliaires Fréquent : Très rare :	Hépatomégalie Hépatotoxicité (même fatale)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané Très fréquent : Fréquent : Très rare :	Alopécie, prurit*, peau sèche*, rash*, sudation augmentée Psoriasis (nouveau ou aggravé) [§] , rash maculo-papulaire, rash érythémateux, eczéma, érythème, affections cutanées Syndrome de Stevens Johnson, nécrolyse épidermique toxique, érythème multiforme
Affections musculo-squelettiques et systémiques Très fréquent : Fréquent : Très rare :	Myalgie, arthralgie, douleur musculo-squelettique Arthrite Rhabdomyolyse, myosite, crampes dans les jambes, douleur dorsale
Affections du rein et des voies urinaires Fréquent : Très rare :	Mictions fréquentes Trouble de la fonction rénale, insuffisance rénale, syndrome néphrotique
Affections des organes de reproduction et du sein Fréquent :	Aménorrhée, douleur mammaire, dysménorrhée, ménorragie, trouble menstruel, trouble vaginal
Troubles généraux et anomalies au site d'administration Très fréquent : Fréquent : Très rare :	Inflammation au point d'injection, réaction au point d'injection*, fatigue, frissons, fièvre [§] , symptômes pseudo-grippaux [§] , asthénie, irritabilité, douleur thoracique, malaise Douleur au site d'injection Nécrose au site d'injection, œdème de la face
Investigations Très fréquent :	Perte de poids

* Ces événements ont été fréquents avec Viraferon seul

§ Voir rubrique 4.4

Ces effets indésirables ont également été rapportés avec Viraferon seul.

Les effets indésirables cardio-vasculaires (CV), notamment l'arythmie, semblent la plupart du temps être corrélés à une pathologie CV préexistante et à un traitement antérieur par des substances cardiotoxiques (voir rubrique 4.4). De rares cas de cardiomyopathie, pouvant être réversible à l'arrêt du traitement par interféron alfa, ont été rapportés chez des patients exempts d'antécédents cardiaques (voir rubrique 4.4).

Une grande variété de désordres auto-immuns et d'origine immunologique ont été rapportés avec les interférons alpha comprenant troubles de la thyroïde, lupus érythémateux disséminé, polyarthrite rhumatoïde (nouvelle ou aggravée), purpura thrombopénique idiopathique et purpura thrombocytopenique thrombotique, vascularite, neuropathies y compris mononeuropathies (voir aussi rubrique 4.4).

Les anomalies biologiques ayant une importance sur le plan clinique, rencontrées surtout aux doses supérieures à 10 millions d'UI par jour, comprennent une granulocytopenie et une leucopénie ; une baisse du taux d'hémoglobine et une thrombocytopenie ; une élévation des phosphatases alcalines, de la LDH, de la créatinine sérique et du taux sanguin d'urée. Des taux sériques d'ALT/AST anormalement élevés ont été notés chez quelques patients ne souffrant pas d'hépatite ainsi que chez quelques porteurs d'une hépatite B chronique, parallèlement à la clairance de l'ADNp viral.

Pour la sécurité relative à la transmission d'agents, voir rubrique 4.4.

Population pédiatrique

Enfants et adolescents – Hépatite C chronique

Dans les études cliniques portant sur 118 enfants ou adolescents de 3 à 16 ans, 6 % ont arrêté leur traitement du fait de la survenue d'effets indésirables. En général, le profil des événements indésirables observés sur le nombre limité d'enfants et adolescents étudiés était similaire à celui observé chez les adultes, bien qu'il existe une spécificité pédiatrique concernant le retard de croissance. Un ralentissement de croissance en taille (diminution moyenne de 9 percentiles) et du poids (diminution moyenne de 13 percentiles) a été observé au cours du traitement (voir rubrique 4.4). En outre, les idées suicidaires ou tentatives de suicides au cours du traitement et lors du suivi de 6 mois après traitement ont été rapportées plus fréquemment chez les enfants et adolescents que chez les adultes (2,4 % *versus* 1 %). Comme chez les adultes, les enfants et adolescents ont eu également d'autres effets indésirables d'ordre psychiatrique, tels que dépression, instabilité émotionnelle et somnolence (voir rubrique 4.4). De plus, des réactions au point d'injection, fièvre, anorexie, vomissements et instabilité émotionnelle sont survenus plus fréquemment chez les enfants et adolescents. 30 % des patients ont nécessité une modification de posologie, le plus souvent du fait de la survenue d'une anémie ou d'une neutropénie.

Les effets indésirables rapportés au cours des essais cliniques en pédiatrie sont décrits dans le **Tableau 2** ci-dessous.

Au sein des systèmes d'organes, les effets indésirables sont listés par type de fréquence en définissant les catégories suivantes : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100, < 1/10$). Au sein de chaque fréquence de groupe, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Tableau 2 Effets indésirables très fréquemment et fréquemment rapportés dans les études cliniques en pédiatrie	
Très fréquent ($\geq 1/10$) – Fréquent ($\geq 1/100, < 1/10$)	
Systèmes d'organes	Effets indésirables
Infections et infestations Très fréquent : Fréquent :	Infection virale, pharyngite Infection fongique, infection bactérienne, infection pulmonaire, otite moyenne, abcès dentaire, <i>herpes simplex</i> , infection urinaire, vaginite, gastro-entérite
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)	

Fréquent :	Néoplasme (non spécifié)
Affections hématologiques et du système lymphatique Très fréquent : Fréquent :	Anémie, neutropénie Thrombocytopénie, lymphadénopathie
Affections endocriniennes Très fréquent : Fréquent :	Hypothyroïdie [§] Hyperthyroïdie [§] , virilisme
Troubles du métabolisme et de la nutrition Très fréquent : Fréquent :	Anorexie Hypertriglycémie [§] , hyperuricémie, augmentation de l'appétit,
Affections psychiatriques[§] Très fréquent : Fréquent :	Dépression, instabilité émotionnelle, insomnie Idée suicidaire, réaction agressive, confusion, troubles du comportement, agitation, somnambulisme, anxiété, nervosité, trouble du sommeil, rêves inhabituels, apathie
Affections du système nerveux[§] Très fréquent : Fréquent :	Céphalée, étourdissements Hyperkinésie, tremblements, dysphonie, paresthésie, hypoesthésie, hyperesthésie, concentration altérée, somnolence
Affections oculaires Fréquent :	Conjonctivite, douleur oculaire, vision anormale, trouble des glandes lacrymales
Affections vasculaires Fréquent :	Maladie de Raynaud, bouffées vasomotrices, pâleur
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales Fréquent :	Dyspnée, tachypnée, épistaxis, toux, congestion nasale, irritation nasale, rhinorrhée, éternuements
Affections gastro-intestinales Très fréquent : Fréquent :	Diarrhées, vomissements, nausées, douleur abdominale Ulcération de la bouche, stomatite ulcéreuse, stomatite, douleur dans la partie supérieure droite de l'abdomen, dyspepsie, glossite, reflux gastro-œsophagien, troubles rectaux, troubles gastro-intestinaux, constipation, selles molles, douleur dentaire, troubles dentaires
Affections hépatobiliaires Fréquent :	Fonction hépatique anormale
Affections de la peau et du tissu sous-cutané Très fréquent : Fréquent :	Alopécie, rash Réaction de photosensibilité, rash maculo-papulaire, eczéma, acné, affections cutanées, problème au niveau de l'ongle, décoloration de la peau, prurit, peau sèche, érythème, contusion, sudation augmentée
Affections musculo-squelettiques et systémiques Très fréquent :	Arthralgie, myalgie, douleur musculo-squelettique, myalgie
Affections du rein et des voies urinaires Fréquent	Enurésie, troubles de la miction, incontinence urinaire
Affections des organes de reproduction et du sein Fréquent :	<u>Femme</u> : aménorrhée, ménorragie, trouble menstruel, troubles vaginaux <u>Homme</u> : douleur testiculaire
Troubles généraux et	

anomalies au site d'administration Très fréquent :	Inflammation au point d'injection, réaction au point d'injection, fatigue, frissons, fièvre [§] , symptômes pseudo-grippaux [§] , malaise, irritabilité
Fréquent :	Douleur thoracique, asthénie, œdème, douleur au point d'injection
Investigations Très fréquent :	Retard de croissance (diminution de la taille et/ou du poids rapportée à l'âge) [§]
Lésions et intoxications Fréquent :	Lacération cutanée

[§] Voir rubrique 4.4

4.9 Surdosage

Aucun cas de surdosage ayant conduit à des manifestations cliniques aiguës n'a été rapporté. Cependant, comme pour tout composé pharmacologiquement actif, une surveillance étroite du patient avec un traitement symptomatique et un contrôle des signes vitaux sont indiqués.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Immunostimulants, cytokines et immunomodulateurs, interférons, interféron alfa-2b, code ATC : L03A B05

Viraferon est une forme stérile, stable d'interféron alfa-2b hautement purifié, obtenu par les techniques de l'ADN recombinant. L'interféron alfa-2b recombinant est une protéine hydrosoluble ayant un poids moléculaire d'environ 19.300 daltons. Il est obtenu à partir d'un clone d'*E. coli* qui abrite un plasmide hybridé par génie génétique renfermant un gène d'interféron alfa-2b humain leucocytaire.

L'activité de Viraferon est exprimée en "Unités Internationales" (UI), 1 mg d'interféron alfa-2b recombinant correspondant à $2,6 \times 10^8$ UI. Les Unités Internationales sont déterminées par comparaison entre l'activité de l'interféron alfa-2b recombinant et celle de la préparation de référence internationale d'interféron leucocytaire humain établie par l'Organisation Mondiale de la Santé.

Les interférons sont une famille de petites molécules protéiques d'un poids moléculaire d'environ 15.000 à 21.000 daltons. Ils sont produits et sécrétés par les cellules en réponse à des infections virales ou à différents inducteurs synthétiques et biologiques. Trois classes majeures d'interférons ont été identifiées : alpha, bêta et gamma. Ces trois classes principales ne sont pas elles-mêmes homogènes et peuvent regrouper plusieurs espèces moléculaires différentes d'interféron. Plus de 14 interférons alpha humains génétiquement différents ont été identifiés. Viraferon a été classé comme interféron alfa-2b recombinant.

Les interférons exercent leurs activités cellulaires en se fixant à des récepteurs spécifiques de la membrane cellulaire. Les récepteurs de l'interféron humain, isolés de lymphoblastes humains (Daudi), se révèlent être des protéines hautement asymétriques. Ils font preuve de sélectivité pour les interférons humains, mais pas pour les interférons murins ce qui suggère une spécificité d'espèce. Des études effectuées avec d'autres interférons ont permis de démontrer cette spécificité d'espèce. Cependant, certaines espèces de singes comme le singe rhésus, sont sensibles à une stimulation pharmacodynamique après exposition à des interférons humains de type 1.

Les résultats de plusieurs études suggèrent qu'une fois fixé à la membrane cellulaire, l'interféron déclenche une séquence complexe de réactions intracellulaires et notamment l'induction de certaines enzymes. On pense que ce processus est responsable, du moins en partie, des diverses réponses cellulaires à l'interféron, telles que l'inhibition de la réplication virale dans les cellules infectées par des

virus, la suppression de la prolifération cellulaire et des activités immunomodulatrices comme l'augmentation de l'activité phagocytaire des macrophages et l'augmentation de la cytotoxicité spécifique des lymphocytes pour les cellules cibles. Ces activités, dans leur ensemble ou individuellement, pourraient contribuer aux effets thérapeutiques de l'interféron.

L'interféron alfa-2b recombinant a fait preuve d'effets anti-prolifératifs dans des études utilisant à la fois des systèmes de cultures cellulaires animales et humaines et des hétérogreffes de tumeurs humaines chez l'animal. Le produit a également révélé une activité immunomodulatrice significative *in vitro*.

L'interféron alfa-2b recombinant inhibe également la réplication virale *in vitro* et *in vivo*. Bien que le mode d'action antiviral exact de l'interféron alfa-2b recombinant ne soit pas connu, il semble modifier le métabolisme de la cellule hôte. Cette action inhibe la réplication virale ou, si celle-ci se produit, les virions fils sont incapables de quitter la cellule.

Hépatite B chronique :

L'expérience clinique actuelle chez des patients qui restent sous interféron alfa-2b pendant 4 à 6 mois indique que le traitement peut produire une clairance de l'ADN-VHB sérique. Une amélioration de l'histologie hépatique a été observée. Chez les patients adultes possédant une perte de l'Ag Hbe et de l'ADN-VHB, une diminution significative de la morbidité et de la mortalité a été observée.

L'interféron alfa-2b (6 MUI/m² 3 fois par semaine pendant 6 mois) a été donné à des enfants atteints d'hépatite B chronique active. En raison d'une imperfection méthodologique, l'efficacité n'a pu être démontrée. Cependant les enfants traités avec interféron alfa-2b ont eu une vitesse de croissance diminuée et certains cas de dépression ont été observés.

Hépatite C chronique :

Chez les patients adultes recevant de l'interféron en association avec la ribavirine, le taux de réponse prolongée est de 47 %. L'association d'interféron pegylé et de ribavirine a montré une efficacité supérieure (taux de réponse prolongée de 61 % chez les patients naïfs avec une dose de ribavirine > 10,6 mg/kg, p < 0,01).

Patients adultes : Viraferon seul ou en association avec la ribavirine a été étudié au cours de 4 études cliniques randomisées de Phase III chez 2.552 patients naïfs à l'interféron atteints d'une hépatite C chronique. Les études comparaient l'efficacité du Viraferon utilisé seul ou en association avec la ribavirine. L'efficacité était définie par une réponse virologique prolongée 6 mois après la fin du traitement. Les patients éligibles pour ces études avaient une hépatite C chronique confirmée par un dosage « *HCV-ARN polymerase chain reaction* » (PCR) positif (> 100 copies/ml), une biopsie hépatique cohérente avec un diagnostic histologique d'hépatite chronique sans autre cause d'hépatite chronique, et des ALT sériques anormales.

Viraferon a été administré à la dose de 3 MUI 3 fois par semaine en monothérapie ou en association avec la ribavirine. La majorité des patients dans ces études cliniques a été traitée pendant un an. Tous les patients étaient suivis pendant une période complémentaire de 6 mois après la fin du traitement afin d'évaluer le maintien de la réponse virologique. Les taux de réponse virologique prolongée pour les groupes de traitement traités pendant un an avec Viraferon seul ou en association avec la ribavirine (provenant de deux études) sont présentés dans le **Tableau 3**.

La co-administration du Viraferon avec la ribavirine a multiplié par au moins deux fois l'efficacité du Viraferon dans le traitement de l'hépatite C chronique chez les patients naïfs. Le génotype du VHC et la charge virale initiale sont des facteurs de pronostic qui sont connus pour affecter les taux de réponse. Le taux de réponse augmenté pour l'association Viraferon + ribavirine, comparé à Viraferon seul, se maintient parmi tous les sous-groupes. Le bénéfice de l'association Viraferon + ribavirine est particulièrement significatif dans le sous-groupe de patients le plus difficile à traiter (génotype 1 et charge virale élevée) (**Tableau 3**).

Les taux de réponse dans ces études augmentent avec la compliance. Quel que soit le génotype, les patients qui ont reçu Viraferon en association avec la ribavirine et ≥ 80 % de leur traitement avaient

une réponse prolongée à 6 mois supérieure après un an de traitement que ceux qui avaient pris < 80 % de leur traitement (56 % vs. 32 % dans l'étude C/198-580).

Tableau 3 Taux de réponse virologique prolongée avec Viraferon + ribavirine (un an de traitement) en fonction du génotype et de la charge virale

Génotype VHC	I N = 503 C95-132/I95-143	I/R N = 505 C95-132/I95-143	I/R N = 505 (C/198-580)
Tous les génotypes	16 %	41 %	47 %
Génotype 1	9 %	29 %	33 %
Génotype 1 ≤ 2 millions de copies/ml	25 %	33 %	45 %
Génotype 1 > 2 millions de copies/ml	3 %	27 %	29 %
Génotype 2/3	31 %	65 %	79 %

I Viraferon (3 MUI 3 fois par semaine)

I/R Viraferon (3 MUI 3 fois par semaine) + ribavirine (1.000/1.200 mg/jour)

Patients co-infectés VHC-VIH

Deux études cliniques ont été conduites chez des patients co-infectés par le VIH et le VHC. Globalement, dans ces deux études, le taux de réponse a été plus faible chez les patients qui ont reçu Viraferon en association avec de la ribavirine par rapport à ceux qui ont reçu l'interféron alfa-2b pégylé en association avec de la ribavirine. Le **Tableau 4** présente la réponse au traitement dans ces deux études cliniques. L'Etude 1 (RIBAVIC ; P01017), étude randomisée, multicentrique a inclus 412 patients adultes naïfs avec une hépatite C chronique co-infectés par le VIH. Les patients étaient randomisés pour recevoir soit l'interféron alfa-2b pégylé (1,5 µg/kg/semaine) en association avec de la ribavirine (800 mg/jour) soit Viraferon (3 MUI trois fois par semaine) en association avec de la ribavirine (800 mg/jour) pendant 48 semaines avec une période de suivi de 6 mois. L'Etude 2 (P02080), étude randomisée, monocentrique a inclus 95 patients adultes naïfs avec une hépatite C chronique co-infectés par le VIH. Les patients étaient randomisés pour recevoir soit l'interféron alfa-2b pégylé (100 ou 150 µg/semaine, adapté en fonction du poids) en association avec de la ribavirine (800-1.200 mg/jour, adaptée en fonction du poids) soit Viraferon (3 MUI trois fois par semaine) en association avec de la ribavirine (800-1.200 mg/jour, adaptée en fonction du poids). La durée du traitement était de 48 semaines avec une période de suivi de 6 mois à l'exception des patients infectés par un virus de génotype 2 ou 3 et une charge virale < 800.000 UI/ml (Amplicor) qui ont été traités pendant 24 semaines avec une période de suivi de 6 mois.

Tableau 4 : Réponse virologique prolongée en fonction du génotype après un traitement par Viraferon en association avec de la ribavirine *versus* un traitement par interféron alfa-2b pégylé en association avec de la ribavirine chez les patients co-infectés VHC-VIH

	Etude 1 ¹			Etude 2 ²		
	Interféron alfa-2b pégylé (1,5 µg/kg/semaine) + ribavirine (800 mg)	Viraferon (3 MUI 3 fois par semaine) + ribavirine (800 mg)	Valeur p ^a	Interféron alfa-2b pégylé (100 ou 150 ^c µg/semaine) + ribavirine (800-1.200 mg/jour) ^d	Viraferon (3MUI 3 fois par semaine) + ribavirine (800-1.200 mg/jour) ^d	Valeur p ^b
Tous sujets	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017

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

MUI = million d'unités internationales

a : valeur de p basée sur le test du Chi² Cochran-Mantel-Haenszel.

b : valeur de p basée sur le test du Chi².

c : sujets < 75 kg recevant 100 µg/semaine d'interféron alfa-2b pégylé et sujets ≥ 75 kg recevant 150 µg/semaine d'interféron alfa-2b pégylé.

d : posologie de ribavirine de 800 mg pour les patients < 60 kg, 1.000 mg pour les patients 60-75 kg, et 1.200 mg pour les patients > 75 kg.

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

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

Patients rechuteurs : Un total de 345 patients rechuteurs à l'interféron alpha ont été traités lors de deux études cliniques avec Viraferon en monothérapie ou en association avec la ribavirine. Chez ces patients, l'association de la ribavirine au Viraferon a augmenté d'au moins 10 fois l'efficacité de Viraferon utilisé seul dans le traitement de l'hépatite C chronique (48,6 % vs. 4,7 %). Cette amélioration de l'efficacité comprenait la perte du VHC sérique (< 100 copies/ml par PCR), l'amélioration de l'inflammation hépatique, et la normalisation des ALT, et se maintenait 6 mois après la fin du traitement.

Données d'efficacité à long-terme

1071 patients ayant été préalablement traités par l'interféron alfa-2b non pégylé ou par l'interféron alfa-2b non pégylé/ribavirine au sein d'études cliniques ont été inclus dans une large étude afin d'évaluer le maintien de la réponse virologique prolongée et d'estimer l'impact clinique d'une virémie VHC négative à long terme. Un suivi au-delà de 5 ans était disponible pour 462 patients. Parmi les 492 patients inclus avec une réponse prolongée, seuls 12 patients ont rechuté pendant cette étude.

La probabilité de réponse virologique prolongée à 5 ans a été estimée pour l'ensemble des patients par la méthode de Kaplan-Meier à 97 % avec un intervalle de confiance à 95 % de [95 %, 99 %].

La réponse virologique prolongée après un traitement de l'hépatite chronique C avec l'interféron alfa-2b non pégylé (avec ou sans ribavirine) permet de maintenir une virémie négative à long terme et entraîne la résolution de l'infection hépatique et la « guérison » clinique de l'hépatite chronique C. Cependant, cela n'exclut pas l'évolution de la maladie hépatique (y compris vers un hépatocarcinome) chez les patients porteurs d'une cirrhose.

Etudes cliniques chez les enfants et les adolescents :

Des enfants et adolescents âgés de 3 à 16 ans ayant une hépatite C chronique compensée et un ARN-VHC détectable (évalué par un laboratoire central utilisant une méthode RT-PCR non commercialisée) ont été inclus dans deux études multicentriques et ont reçu Viraferon 3 MUI/m² trois fois par semaine + ribavirine 15 mg/kg par jour pendant 1 an, puis ont été suivis pendant une période de 6 mois après arrêt du traitement. Un total de 118 patients a été inclus : 57 % de garçons, 80 % de type caucasien, et 78 % de génotype 1, 64 % d'enfants ≤ 12 ans. La population sélectionnée comportait principalement des enfants et adolescents avec une hépatite C minime à modérée. Les taux de réponse virologiques maintenus chez les enfants et les adolescents sont similaires à ceux observés chez l'adulte. Du fait du manque de données chez les enfants et adolescents ayant une progression rapide de la maladie et des potentiels effets indésirables, le rapport bénéfice/risque de l'association interféron alfa-2b et ribavirine doit être considéré avec attention dans cette population (voir rubriques 4.1, 4.4 et 4.8).

Les résultats de l'étude sont présentés dans le **Tableau 5** :

Tableau 5 Réponse virologique chez des enfants et adolescents naïfs au traitement	
	Viraferon 3 MUI/m² 3 fois par semaine + ribavirine 15 mg/kg/jour
Réponse tous génotypes confondus ¹ (n=118)	54 (46 %)*
Génotype 1 (n=92)	33 (36 %)*

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

* Nombre (%) de patients

1 Définie comme une valeur de l'ARN-VHC en dessous de la limite de détection par RT-PCR en fin de traitement et durant la période de suivi.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique de Viraferon a été étudiée chez des volontaires sains après administration par voie sous-cutanée de doses uniques de 5 millions d'UI/m² et 10 millions d'UI, et par voie intramusculaire de doses uniques de 5 millions d'UI/m² et par perfusion intraveineuse durant 30 minutes. Les concentrations sériques moyennes d'interféron après injection sous-cutanée et intramusculaire étaient comparables. La C_{max} a été observée trois à 12 heures après administration de la dose la plus faible et six à huit heures après administration de la dose élevée. Les demi-vies d'élimination étaient respectivement d'environ deux à trois heures et six à sept heures. Les taux sériques se situaient en dessous de la limite de détection respectivement 16 et 24 heures après l'injection. Les administrations intramusculaires et sous-cutanées ont démontré une biodisponibilité supérieure à 100 %.

Après administration intraveineuse, les concentrations sériques d'interféron ont atteint un pic (135 à 273 UI/ml) à la fin de la perfusion diminuant ensuite un peu plus rapidement qu'après administration du médicament par voies sous-cutanée et intramusculaire, pour ne plus être détectables quatre heures après la perfusion. La demi-vie d'élimination était d'environ deux heures.

Pour les trois voies d'administration, les concentrations urinaires d'interféron se situaient en dessous de la limite de détection.

Enfants et adolescents : Les paramètres pharmacocinétiques après administration répétée de Viraferon solution injectable et de ribavirine en gélules chez les enfants et adolescents entre 5 et 16 ans ayant une hépatite C chronique sont résumés dans le **Tableau 6**. Les propriétés pharmacocinétiques de Viraferon et ribavirine (dose normalisée) sont similaires chez les adultes et les enfants ou adolescents.

Tableau 6 Moyenne (% CV) des paramètres pharmacocinétiques après administration répétée de Viraferon et de ribavirine en gélules chez les enfants ou adolescents présentant une hépatite C chronique

Paramètre	Ribavirine 15 mg/kg/jour en 2 prises (n = 17)	Viraferon 3 MUI/m ² 3 fois par semaine (n = 54)
T _{max} (hr)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3.275 (25)	51 (48)
ASC*	29.774 (26)	622 (48)
Clairance apparente l/hr/kg	0,27 (27)	Non effectuée

* ASC₁₂ (ng.hr/ml) pour la ribavirine; ASC₀₋₂₄ (UI.hr/ml) pour Viraferon

Des dosages des facteurs neutralisants de l'interféron ont été effectués sur des échantillons de sérum prélevés chez des patients ayant reçu Viraferon dans le cadre d'études cliniques mis en place par Schering-Plough. Les facteurs neutralisants de l'interféron sont des anticorps qui neutralisent l'activité antivirale de l'interféron. L'incidence clinique d'apparition des facteurs neutralisants était de 2,9 % chez des patients cancéreux traités par voie générale et de 6,2 % chez des patients atteints d'hépatite chronique. Les titres mesurés étaient faibles dans la plupart des cas et n'étaient pas associés de façon systématique à une baisse de réponse ou à tout autre phénomène auto-immun. Chez les patients atteints d'hépatite, aucune baisse de réponse ne fut observée, ceci étant apparemment dû aux faibles titres présents.

5.3 Données de sécurité précliniques

Bien que l'interféron soit généralement reconnu comme étant spécifique d'une espèce, des études de toxicité chez l'animal ont été réalisées. Des injections d'interféron alfa-2b humain recombinant pendant des périodes allant jusqu'à trois mois n'ont conduit à aucun signe de toxicité chez la souris, le

rat, et le lapin. Une administration quotidienne chez le singe cynomolgus de 20×10^6 UI/kg/jour pendant 3 mois n'a engendré aucune toxicité notable. La toxicité a été démontrée chez le singe recevant 100×10^6 UI/kg/jour pendant 3 mois.

Lors des études d'utilisation de l'interféron chez les primates autres que l'homme, des anomalies du cycle menstruel ont été observées (voir rubrique 4.4).

Les résultats d'études de reproduction animale indiquent que l'interféron alfa-2b n'a pas d'effets tératogènes chez les rats et les lapins et n'affecte pas de manière défavorable la gestation, le développement foetal et la capacité reproductrice de la progéniture des rats traités. Il a été montré que l'interféron alfa-2b avait des effets abortifs chez le *Macaca mulatta* (singe rhésus) à une dose 90 et 180 fois supérieure à la dose intramusculaire ou sous-cutanée recommandée de 2 millions d'UI/m². L'interruption de la gestation a été observée dans tous les groupes de doses (7,5 millions, 15 millions et 30 millions d'UI/kg), et était statistiquement significative par rapport au groupe contrôle dans les groupes recevant les doses moyennes ou fortes (correspondant à 90 et 180 fois la dose intramusculaire ou sous-cutanée recommandée de 2 millions d'UI/m²). D'autres formes d'interférons alpha et bêta à hautes doses sont connues pour entraîner des effets dose-dépendants d'anovulation ou d'avortement chez le singe rhésus.

Des études de mutagénicité avec interféron alfa-2b n'ont pas révélé d'effets néfastes.

Aucune étude n'a été réalisée chez de jeunes animaux afin d'examiner les effets du traitement par interféron alfa-2b sur la croissance, le développement, la maturation sexuelle et le comportement (si Viraferon doit être administré en association avec la ribavirine, voir rubrique 4.4 et le RCP de Rebetol).

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Glycine,
Phosphate disodique anhydre,
Phosphate monosodique monohydraté,
Solution d'albumine humaine.

Solvant : eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

6.3 Durée de conservation

3 ans

Après reconstitution : Une utilisation immédiate est recommandée. Néanmoins la stabilité chimique et physique en cours d'utilisation a été démontrée pendant 24 heures à 25°C.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

Ne pas congeler.

Sans dépasser sa date de péremption, pour le transport et/ou pour faciliter l'utilisation en ambulatoire, le produit non reconstitué peut être conservé avant utilisation à une température ne dépassant pas 25°C pendant une période maximale de quatre semaines. Si le produit n'est pas reconstitué pendant cette

période de quatre semaines, il ne peut pas être remis au réfrigérateur pour une nouvelle période de conservation et doit être éliminé.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

24 mg de poudre (correspondant à 1 MUI) dans un flacon (verre de type I), avec un bouchon (caoutchouc en butyle) serti d'une bague d'inviolabilité (aluminium) entourée d'une protection (polypropylène)

et 1 ml d'eau pour préparation injectable dans une ampoule (verre de type I) avec 1 seringue, 2 aiguilles et 1 tampon nettoyant.

Boîte de 1.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Toutes les présentations et dosages peuvent ne pas être appropriés pour toutes les indications. Assurez-vous de choisir la présentation et le dosage appropriés.

Reconstitution de Viraferon, poudre pour solution injectable, pour administration parentérale : Viraferon se présente sous forme d'une poudre à 1 million d'UI/ml destinée à usage unique. Les flacons doivent être reconstitués à l'aide d'1 ml d'eau pour préparations injectables. Les solutions reconstituées sont isotoniques pour administration parentérale.

Des précautions adaptées doivent être prises pendant la reconstitution pour prévenir toute contamination microbiologique (se référer à la notice).

Utiliser une seringue et une aiguille stérilisées, injecter 1 ml d'eau pour préparations injectables dans le flacon de Viraferon. Agiter doucement pour faciliter la dissolution complète de la poudre. La dose appropriée peut ensuite être prélevée à l'aide d'une seringue stérile et injectée.

Comme tout médicament administré par voie parentérale, inspecter visuellement la solution reconstituée afin de vérifier si elle ne présente pas de particules ou une coloration anormale avant administration. La solution reconstituée doit être limpide et incolore.

Les instructions détaillées pour l'utilisation par voie sous-cutanée du produit sont fournies avec la notice (se référer à « Comment auto-injecter Vifaferon »).

Tout produit non utilisé doit être jeté après prélèvement de la dose.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/99/128/001

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de la première autorisation : 9 mars 2000

Date du dernier renouvellement : 23 mai 2005

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>

Ce médicament n'est plus autorisé

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Viraferon 3 millions d'UI/ml poudre et solvant pour solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un flacon de poudre contient 3 millions d'UI d'interféron alfa-2b produit par une technique d'ADN recombinant à partir de cellules d'*E. coli*.

Après reconstitution, 1 ml contient 3 millions d'UI d'interféron alfa-2b.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre et solvant pour solution injectable

Poudre de couleur blanc à crème.

Solvant limpide et incolore.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Hépatite B chronique : Traitement des patients adultes atteints d'hépatite B chronique, possédant des marqueurs de réplication virale de l'hépatite B (présence d'ADN-VHB et d'Ag-HBe), des alanine aminotransférases (ALT) élevées et une inflammation active du foie histologiquement prouvée et/ou une fibrose.

Hépatite C chronique :

Patients adultes :

Viraferon est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'hépatite C chronique possédant des transaminases élevées en l'absence de décompensation hépatique et ayant un ARN-VHC sérique positif ou des anticorps anti-VHC positifs (voir rubrique 4.4).

La meilleure façon d'utiliser Viraferon dans cette indication est de l'associer à la ribavirine.

Enfants et adolescents :

Viraferon est destiné à être utilisé, en association avec la ribavirine, pour le traitement des enfants âgés de 3 ans et plus et adolescents, atteints d'hépatite C chronique, non préalablement traités, en l'absence de décompensation hépatique et ayant un ARN-VHC sérique positif. La décision de traiter doit être prise au cas par cas en tenant compte à la fois des signes de progression de la maladie, notamment inflammation et fibrose hépatiques, et des facteurs pronostics de réponse, génotype du VHC et charge virale. Le bénéfice attendu du traitement doit être évalué au regard des données de sécurité issues des études cliniques réalisées chez les enfants et adolescents (voir rubriques 4.4, 4.8 et 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être initié par un médecin expérimenté dans la prise en charge de la maladie.

Toutes les présentations et tous les dosages ne sont pas adaptés à l'ensemble des indications. Assurez-vous de choisir la présentation et le dosage appropriés.

Si des effets indésirables se manifestent lors du traitement par Viraferon, quelle qu'en soit l'indication, modifier la posologie ou interrompre temporairement le traitement jusqu'à ce que les effets indésirables diminuent. Si malgré un ajustement adéquat de la posologie, une mauvaise tolérance

continue à se manifester ou se répète, ou si la maladie progresse, interrompre le traitement par Viraferon. Suivant l'avis du médecin, le patient pourra s'administrer lui-même la dose de traitement d'entretien par voie sous-cutanée.

Hépatite B chronique : La posologie recommandée se situe entre 5 et 10 millions d'UI, administrés par voie sous-cutanée trois fois par semaine (tous les 2 jours) pendant une période de 4 à 6 mois.

La dose administrée doit être réduite de 50 % en cas de survenue de troubles hématologiques (cellules sanguines blanches < 1.500/mm³, granulocytes < 1.000/mm³, plaquettes < 100.000/mm³). Le traitement doit être interrompu en cas de leucopénie sévère (< 1.200/mm³), de neutropénie sévère (< 750/mm³) ou de thrombocytopénie sévère (< 70.000/mm³).

Chez tous les patients, si aucune amélioration des taux d'ADN-VHB sérique n'est observée après 3 à 4 mois de traitement (à la dose maximale tolérée), interrompre le traitement avec Viraferon.

Hépatite C chronique : Viraferon est administré par voie sous-cutanée à la posologie de 3 millions d'UI trois fois par semaine (tous les 2 jours) chez les patients adultes, soit en monothérapie soit en association avec la ribavirine.

Enfants âgés de 3 ans et plus et adolescents : L'interféron alfa-2b est administré par voie sous cutanée à la posologie de 3MUI/m² 3 fois par semaine (tous les 2 jours) en association avec la ribavirine sous forme de gélules ou de solution buvable administrée quotidiennement par voie orale en deux prises (matin et soir) au moment des repas.

(Se reporter au RCP de la ribavirine en gélule et aux Recommandations en matière de modification de la posologie pour le traitement combiné. Pour les patients de moins de 47 kg ou qui ne peuvent pas avaler de gélules, se reporter au RCP de la ribavirine en solution buvable).

Patients rechuteurs (adultes) :

Viraferon est donné en association avec la ribavirine.

En fonction des résultats des études cliniques, pour lesquels des données sont disponibles pour 6 mois de traitement, il est recommandé que les patients soient traités avec Viraferon en association avec la ribavirine pendant 6 mois.

Patients naïfs :

Adultes : L'efficacité de Viraferon est renforcée lorsqu'il est administré en association avec la ribavirine. Viraferon doit être donné seul principalement en cas d'intolérance ou de contre-indication à la ribavirine.

Viraferon en association avec la ribavirine :

En fonction des résultats des études cliniques, pour lesquels des données sont disponibles après 12 mois de traitement, il est recommandé que les patients soient traités avec Viraferon en association avec la ribavirine pendant au moins 6 mois.

Le traitement doit être poursuivi pour une autre période de 6 mois (soit un total de 12 mois) chez les patients qui présentent un ARN-VHC négatif à 6 mois, mais avec un génotype viral de type 1 (déterminé sur un échantillon avant traitement) et une charge virale élevée avant traitement.

D'autres facteurs de mauvais pronostic (âge > 40 ans, sexe mâle, fibrose septale) doivent être pris en compte en vue de prolonger le traitement jusqu'à 12 mois.

Au cours des études cliniques, les patients qui n'avaient pas eu une réponse virologique après 6 mois de traitement (ARN-VHC en dessous de la limite inférieure de détection) n'ont pas maintenu une réponse virologique (ARN-VHC en dessous de la limite inférieure de détection six mois après l'arrêt du traitement).

Viraferon seul :

La durée optimale de traitement avec Viraferon seul n'est pas encore complètement établie, mais un traitement compris entre 12 et 18 mois est conseillé.

Il est recommandé que les patients soient traités avec Viraferon seul pendant au moins 3 à 4 mois, puis que le taux d'ARN-VHC soit déterminé. Le traitement doit être poursuivi chez les patients qui présentent un ARN-VHC négatif.

Enfants et adolescents : la sécurité et l'efficacité de Viraferon en association avec la ribavirine a été étudiée chez les enfants et adolescents non préalablement traités pour leur hépatite C chronique.

Génotype 1 : La durée recommandée de traitement est de 1 an. Les patients qui n'ont pas eu de réponse virologique à la 12^{ème} semaine de traitement ont peu de chance de devenir des répondeurs avec une réponse virologique prolongée (valeur prédictive négative 96 %). La réponse virologique est définie par un niveau indétectable d'ARN-VHC à la 12^{ème} semaine de traitement. L'arrêt du traitement doit être envisagé chez ces patients.

Génotype 2/3 : La durée recommandée de traitement est 24 semaines.

Les réponses virologiques après 1 an de traitement et 6 mois de suivi étaient de 36 % pour le génotype 1 et 81 % pour les génotypes 2/3/4.

Viraferon peut être administré en utilisant des seringues stériles à usage unique en verre ou en plastique.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.
- Antécédents d'affection cardiaque sévère, ex : insuffisance cardiaque congestive non contrôlée, infarctus du myocarde récent, désordres arythmiques sévères.
- Insuffisance rénale ou hépatique sévère, y compris les troubles causés par des métastases.
- Epilepsie et/ou atteinte des fonctions du système nerveux central (SNC) (voir rubrique 4.4).
- Hépatite chronique avec cirrhose hépatique décompensée.
- Hépatite chronique récemment traitée ou en cours de traitement par des agents immunosuppresseurs, à l'exception d'une corticothérapie de courte durée.
- Hépatite auto-immune ; ou antécédents de maladie auto-immune ; patients transplantés.
- Troubles thyroïdiens préexistants sauf s'ils sont contrôlés par des traitements conventionnels.

Enfants et adolescents :

- Présence ou antécédents de troubles psychiatriques sévères, particulièrement dépression sévère, idées suicidaires ou tentative de suicide.

Traitement combiné avec la ribavirine : Se reporter également au RCP de la ribavirine si l'interféron alfa-2b est administré en association avec la ribavirine chez les patients atteints d'hépatite C chronique.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Pour tous les patients :

Système nerveux central (SNC) et troubles psychiatriques : Des effets sévères sur le SNC, principalement dépression, idées suicidaires et tentative de suicide ont été observés chez certains patients traités par Viraferon, pendant le traitement mais également après l'arrêt, et dans ce cas principalement pendant les 6 mois ayant suivi l'arrêt. Des idées suicidaires ou tentatives de suicide survenant au cours du traitement par Viraferon en association avec la ribavirine et lors du suivi de 6 mois après traitement ont été rapportées plus fréquemment chez les enfants et adolescents que chez les adultes (2,4 % *versus* 1 %). Comme chez les adultes, les enfants et adolescents ont présenté d'autres effets indésirables d'ordre psychiatrique, tels que dépression, instabilité émotionnelle et somnolence. D'autres effets sur le SNC comprenant comportement agressif (parfois dirigé contre autrui), confusion et autres altérations de l'état mental ont été observés avec l'interféron alpha. L'apparition de tout signe ou symptôme de troubles psychiatriques doit être attentivement surveillée

chez les patients. Si de tels symptômes apparaissent, le médecin prescripteur doit garder à l'esprit la sévérité potentielle de ces effets indésirables et doit évaluer la nécessité d'une prise en charge thérapeutique appropriée. Si les symptômes psychiatriques persistent ou s'aggravent, ou si des idées suicidaires sont identifiées, il est recommandé d'interrompre le traitement par Viraferon, et de suivre le patient, avec une prise en charge psychiatrique appropriée.

Patients présentant ou ayant des antécédents de troubles psychiatriques sévères : Si le traitement par interféron alfa-2b est jugé nécessaire chez des patients adultes présentant ou ayant des antécédents de troubles psychiatriques sévères, il ne doit être initié qu'après s'être assuré d'un diagnostic spécialisé et de l'existence d'un suivi thérapeutique de l'état psychiatrique. L'utilisation de l'interféron alfa-2b chez les enfants et adolescents présentant ou ayant des antécédents de troubles psychiatriques sévères est contre-indiquée (voir rubrique 4.3)

Des réactions aiguës d'hypersensibilité (tels urticaire, angio-oedème, bronchoconstriction, anaphylaxie) à l'interféron alfa-2b ont été rarement observées lors d'un traitement avec Viraferon. Dans un tel cas, interrompre le traitement et instaurer un traitement approprié. Des rashes transitoires ne nécessitent pas l'interruption du traitement.

Des effets indésirables modérés à sévères peuvent imposer une modification du schéma posologique ou, dans certains cas, l'interruption du traitement par Viraferon. Tout patient développant des anomalies de la fonction hépatique lors d'un traitement par Viraferon doit être suivi attentivement et le traitement doit être arrêté si les signes et les symptômes progressent.

Une hypotension artérielle peut survenir pendant le traitement par Viraferon et jusqu'à deux jours après son arrêt et peut requérir un traitement symptomatique.

Une hydratation adéquate doit être maintenue chez les patients traités par Viraferon étant donné qu'une hypotension liée à une déplétion hydrique a été observée chez certains patients. Une réhydratation de compensation peut s'avérer nécessaire.

Bien que la fièvre puisse être associée au syndrome pseudo-grippal rapporté communément lors d'un traitement par interféron, les autres causes de fièvres persistantes doivent être écartées.

Viraferon doit être utilisé avec précaution chez des patients en mauvais état général, tels que ceux ayant des antécédents pulmonaires (ex : pathologie pulmonaire chronique obstructive), ou un diabète mal équilibré avec risque d'acidocétose. Des précautions doivent également être observées chez des patients présentant des troubles de la coagulation (ex : thrombophlébite, embolie pulmonaire) ou une insuffisance médullaire.

Des infiltrats pulmonaires, des pneumopathies inflammatoires et des pneumonies, pouvant occasionnellement être fatals, ont été rarement observés chez des patients traités par interféron alpha, y compris ceux traités par Viraferon. L'étiologie n'a pas été trouvée. Ces symptômes ont été rapportés plus fréquemment lorsque le shosaikoto, une plante médicinale chinoise, est administré en même temps que l'interféron alpha (voir rubrique 4.5). Tout patient développant une fièvre, une toux, une dyspnée ou toute autre symptomatologie respiratoire, doit subir une radiographie pulmonaire. Si la radiographie pulmonaire montre des infiltrats pulmonaires ou en cas de troubles de la fonction pulmonaire, le patient doit être suivi de près et si nécessaire, interrompre le traitement par interféron alpha. Bien que ceci ait été rapporté plus souvent chez des patients atteints d'hépatite chronique C traités par interféron alpha, ceci a également été rapporté chez des patients traités par interféron alpha pour une pathologie oncologique. Un arrêt rapide de l'administration d'interféron alpha et un traitement par corticostéroïdes semble permettre une résolution des effets indésirables pulmonaires.

Des effets indésirables oculaires (voir rubrique 4.8) comprenant des hémorragies rétinienne, des nodules cotonneux, et des occlusions de l'artère ou de la veine rétinienne ont été rarement rapportés après traitement par les interférons alpha. Tous les patients traités devraient faire l'objet d'un examen ophtalmologique avant le traitement. Tout patient se plaignant de troubles de l'acuité visuelle ou du champ visuel, ou se plaignant d'autres symptômes ophtalmologiques lors du traitement par Viraferon, doit faire l'objet rapidement d'un examen ophtalmologique complet. Des examens ophtalmologiques périodiques

pendant le traitement par Viraferon sont recommandés, particulièrement chez les patients ayant des pathologies pouvant être associées à des rétinopathies telles que le diabète ou l'hypertension. Un arrêt du traitement par Viraferon doit être envisagé chez les patients développant des troubles nouveaux ou lors d'aggravation de troubles préexistants.

Des états plus significatifs de confusion et de coma, comprenant des cas d'encéphalopathie, ont été observés chez certains patients, généralement âgés, traités à des doses élevées. Bien que ces effets soient généralement réversibles, chez certains patients il a fallu jusqu'à trois semaines pour arriver à un rétablissement complet. Des crises d'épilepsie sont survenues très rarement avec de fortes doses de Viraferon.

Les patients adultes ayant des antécédents d'infarctus du myocarde ou d'insuffisance cardiaque congestive et/ou ayant souffert ou souffrant de troubles du rythme cardiaque doivent être étroitement surveillés en cas de traitement par Viraferon. Il est recommandé que ces patients ayant des antécédents de troubles cardiaques et/ou étant à un stade cancéreux avancé aient des E.C.G. avant et pendant le traitement. Les arythmies cardiaques (principalement supraventriculaires) répondent habituellement bien au traitement conventionnel mais peuvent nécessiter l'interruption du traitement par Viraferon. Il n'y a pas de données chez les enfants et adolescents ayant des antécédents de maladie cardiaque.

Des hypertriglycéridémies et des aggravations de celles-ci, parfois sévères, ont été observées. Une surveillance du taux de lipides est donc recommandée.

En raison de la survenue de cas de réactivation de psoriasis et de sarcoïdose sous interféron alpha, Viraferon ne doit être utilisé chez les patients atteints de psoriasis ou de sarcoïdose que si le bénéfice attendu est supérieur au risque encouru.

Des données préliminaires indiquent que le traitement par interféron alfa peut être associé à une augmentation du taux de rejet de greffe de rein. Le rejet de greffe de foie a également été rapporté.

Le développement d'auto-anticorps et de désordres auto-immuns a été rapporté pendant le traitement avec les interférons alpha. Le risque peut être augmenté chez les patients prédisposés au développement de désordres auto-immuns. Les patients présentant des signes ou symptômes évocateurs d'un désordre auto-immun doivent être évalués avec attention et le rapport bénéfice-risque de poursuivre le traitement par interféron doit être reconsidéré (voir aussi rubrique 4.4 Hépatite C chronique, Monothérapie (d'anomalies thyroïdiennes) et rubrique 4.8).

Des cas de syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) ont été rapportés chez des patients atteints d'hépatite C chronique traités par interféron. Ce syndrome est une affection granulomateuse inflammatoire touchant les yeux, le système auditif, les méninges et la peau. Si l'on suspecte un syndrome de VKH, le traitement antiviral doit être arrêté et un traitement corticoïde envisagé (voir rubrique 4.8).

Il faut interrompre le traitement par Viraferon chez les patients atteints d'hépatites chroniques qui développent un allongement des tests de la coagulation, ce qui pourrait indiquer une décompensation hépatique.

Chez les patients recevant de façon régulière/répétée de l'albumine dérivée du plasma humain, une vaccination appropriée (hépatites A et B) doit être envisagée.

Les mesures usuelles de prévention des infections résultant de l'utilisation de médicaments préparés à partir de sang ou de plasma humain comportent une sélection des donneurs, un dépistage des marqueurs spécifiques d'infection lors de chaque don et mélange de plasma, et l'inclusion d'étapes de fabrication adaptées pour l'inactivation/élimination des virus. Malgré ces mesures, la possibilité de transmission d'agents infectieux lors de l'administration de médicaments préparés à partir de sang ou de plasma humain ne peut pas être totalement exclue. Ceci s'applique également aux virus inconnus ou émergents et à d'autres agents pathogènes.

Il n'a pas été rapporté de cas de transmission virale lors de l'utilisation d'albumine fabriquée conformément aux spécifications de la Pharmacopée Européenne selon des procédés bien établis.

Lors de chaque administration de Viraferon à un patient, il est fortement recommandé de noter le nom et le numéro de lot du produit afin d'établir un lien entre le patient et le lot du produit.

Hépatite C chronique :

Traitement combiné avec la ribavirine : Se reporter également au RCP de la ribavirine si Viraferon est administré en association avec la ribavirine chez les patients atteints d'hépatite C chronique.

Tous les patients ayant participé aux études réalisées dans l'hépatite C chronique ont eu une biopsie avant l'inclusion, mais dans certains cas (*i.e.* patients de génotype 2 et 3), le traitement peut être envisagé sans confirmation histologique. Avant d'initier le traitement, les recommandations actuelles relatives à la prise en charge de l'hépatite C chronique devront être consultées pour savoir si une biopsie est nécessaire.

Monothérapie : Il a été observé, dans de rares cas, chez des patients adultes traités par Viraferon pour une hépatite C chronique, le développement d'anomalies thyroïdiennes à type d'hypo- ou d'hyperthyroïdie. Lors des études cliniques avec administration de Viraferon, au total 2,8 % des patients ont développé des anomalies thyroïdiennes. Ces anomalies ont pu être contrôlées par les traitements conventionnels utilisés lors d'une dysthyroïdie. Le mécanisme d'action par lequel Viraferon peut modifier la fonction thyroïdienne est inconnu. Avant d'entamer un traitement par Viraferon pour une hépatite C chronique, effectuer un dosage de la TSH. Toute anomalie thyroïdienne détectée doit être traitée de manière conventionnelle. Le traitement par Viraferon ne sera instauré que si le taux de TSH peut être maintenu à des valeurs normales par ce traitement. Dans le cas où lors d'un traitement par Viraferon un patient développerait les symptômes d'une dysthyroïdie, déterminer les taux de TSH. Le traitement par Viraferon pourra alors être poursuivi si les taux de TSH peuvent être maintenus dans les limites de la normale par le traitement correcteur mis en oeuvre. Les dysthyroïdies apparues en cours de traitement par Viraferon n'ont pas été réversibles à l'arrêt du traitement (voir également Enfants et adolescents, Surveillance de la thyroïde).

Suivi spécifique supplémentaire chez les enfants et adolescents :

Surveillance de la thyroïde : Approximativement 12 % des enfants et adolescents traités par interféron alfa-2b et ribavirine ont présenté un taux de TSH élevé. Une diminution transitoire en dessous de la limite normale inférieure a été observée chez 4 % des autres enfants et adolescents. Avant l'initiation du traitement par Viraferon, les taux de TSH doivent être évalués et toute anomalie de la fonction thyroïdienne détectée à ce moment doit être traitée par un traitement conventionnel. Le traitement par Viraferon ne peut être instauré que si les taux de TSH peuvent être maintenus dans les valeurs normales par ce traitement. Des dysthyroïdies apparues en cours du traitement par interféron alfa-2b et ribavirine ont été observées. Si des anomalies de la fonction thyroïdienne sont détectées, les taux de TSH doivent être déterminés et un traitement correcteur doit être mis en oeuvre. Un bilan devra être effectué tous les 3 mois afin de rechercher tout dysfonctionnement thyroïdien (*e.g.* TSH).

Croissance et développement : Un retard staturo-pondéral correspondant à un ralentissement de la croissance en taille (diminution moyenne de 9 percentiles) et du poids (diminution moyenne de 13 percentiles) a été observé chez des enfants et adolescents ayant reçu le traitement pendant 1 an. Un rattrapage a généralement été observé lors de la période de suivi de 6 mois après traitement. Cependant, les données intermédiaires issues d'une étude de suivi à long terme portant sur 84 patients ont montré que 12 d'entre eux (14%) présentaient toujours un retard de croissance en taille > 15 percentiles dont 5 (6%) avec une perte > 30 percentiles plus d'un an après l'arrêt du traitement. De plus, les résultats de l'étude préclinique de toxicité chez l'animal juvénile ont démontré un retard de croissance globale, mineur et dose-dépendant, chez de jeunes rats recevant de la ribavirine (voir rubrique 5.3). Ainsi, le rapport bénéfice/risque de l'utilisation combinée d'interféron alfa-2b et ribavirine chez les jeunes enfants doit être évalué avant l'initiation du traitement. Il est recommandé aux médecins de surveiller la croissance des enfants traités par ribavirine en association avec l'interféron alfa-2b. Les effets à long terme sur la croissance, le développement et la maturation sexuelle ne sont pas connus.

Co-infection VHC/VIH : Les patients co-infectés avec le VIH et recevant un Traitement Anti-Rétroviral Hautement Actif (HAART) peuvent présenter un risque plus élevé de développer une

acidose lactique. Des précautions doivent être prises lorsque la bithérapie Viraferon + ribavirine est associée à un traitement HAART (voir RCP ribavirine). Les patients traités par Viraferon en association avec la ribavirine et par la zidovudine peuvent présenter un risque augmenté de développer une anémie.

Les patients co-infectés présentant une cirrhose avancée et recevant un Traitement Anti-Rétroviral Hautement Actif (HAART) ont un risque plus élevé de décompensation hépatique et de décès. Associer un traitement par interféron alpha seul ou en bithérapie avec la ribavirine peut augmenter le risque chez cette catégorie de patients.

Affections dentaires et parodontales : Des affections dentaires et parodontales, qui peuvent entraîner un déchaussement dentaire, ont été rapportées chez des patients recevant un traitement par Viraferon en association avec la ribavirine. De plus, lors d'un traitement à long terme par Viraferon en association avec la ribavirine, une sécheresse buccale pourrait avoir un effet néfaste sur la dentition et la muqueuse buccales. Les patients doivent se brosser soigneusement les dents deux fois par jour et avoir des consultations dentaires régulières. De plus, certains patients peuvent présenter des vomissements. Dans ce cas, il doit leur être ensuite conseillé de se rincer soigneusement la bouche.

Tests de laboratoire :

Des tests hématologiques et biochimiques standards sanguins (numération formule sanguine, plaquettes, électrolytes, enzymes hépatiques, protéines sériques, bilirubine sérique et créatinine sérique) doivent être réalisés chez tous les patients avant et périodiquement durant tout traitement systémique par Viraferon.

Durant le traitement pour hépatite chronique B ou C, la périodicité recommandée des tests est la suivante : semaines 1, 2, 4, 8, 12 et 16 puis tous les deux mois jusqu'à la fin du traitement. Si lors du traitement par Viraferon, le taux d'ALT dépasse ou égale 2 fois sa valeur de base, le traitement par Viraferon pourra être poursuivi à moins que les signes et symptômes d'une insuffisance hépatique ne soient observés. Lors d'un pic des ALT, les tests hépatiques suivants doivent être effectués à deux semaines d'intervalle : ALT, taux de prothrombine, phosphatases alcalines, albumine et bilirubine.

Effet sur la fécondité : L'interféron peut perturber la fécondité (voir rubriques 4.6 et 5.3).

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

Les narcotiques, hypnotiques et sédatifs ne doivent être administrés avec le Viraferon qu'avec précaution.

Les interactions entre Viraferon et les autres médicaments n'ont pas été complètement évaluées. Des précautions doivent être prises lors de l'administration de Viraferon en association avec des produits potentiellement myélosuppresseurs.

Les interférons peuvent affecter le métabolisme oxydatif. Il faut envisager cet effet lors d'un traitement concomitant avec des médicaments métabolisés par cette voie, tels les dérivés des xanthines théophylline ou aminophylline. Lors d'un traitement concomitant avec des dérivés des xanthines, les taux sériques de théophylline doivent être contrôlés et la dose adaptée si nécessaire.

Des infiltrats pulmonaires, des pneumopathies inflammatoires et des pneumonies, pouvant occasionnellement être fatals, ont été rarement observés chez des patients traités par interféron alpha, y compris ceux traités par Viraferon. L'étiologie n'a pas été trouvée. Ces symptômes ont été rapportés plus fréquemment lorsque le shosaikoto, une plante médicinale chinoise, est administré en même temps que l'interféron alpha (voir rubrique 4.4).

(Se reporter également au RCP de la ribavirine si Viraferon est administré en association avec la ribavirine chez les patients atteints d'hépatite C chronique.)

4.6 Grossesse et allaitement

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement. Viraferon doit être utilisé avec précaution chez les hommes fertiles. Des concentrations sériques diminuées en estradiol et progestérone ont été rapportées chez des femmes traitées avec un interféron leucocytaire humain.

Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation de l'interféron alfa-2b chez la femme enceinte. Des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel en clinique n'est pas connu. Viraferon ne doit être administré pendant la grossesse que si le bénéfice attendu pour la mère justifie le risque potentiel pour le fœtus.

On ignore si les composants de ce médicament sont excrétés dans le lait maternel. En raison du risque potentiel d'effets indésirables chez le nourrisson, l'allaitement devrait être interrompu avant l'initiation du traitement.

Traitement combiné avec la ribavirine : La ribavirine administrée au cours de la grossesse provoque de sérieuses déficiences sur l'enfant à naître. La ribavirine est contre-indiquée chez les patientes enceintes. Toutes les précautions doivent être prises afin d'éviter la survenue d'une grossesse chez les patientes ou chez les partenaires de patients masculins traités par Viraferon en association avec la ribavirine. Les patientes en âge de procréer et leurs partenaires doivent chacun utiliser une contraception efficace pendant toute la durée du traitement et pendant les 4 mois qui suivent son arrêt. Les patients et leurs partenaires féminines doivent chacun utiliser une contraception efficace pendant toute la durée du traitement et pendant les 7 mois qui suivent son arrêt (voir le RCP de la ribavirine).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les patients doivent être avertis qu'ils peuvent présenter fatigue, somnolence, ou confusion pendant le traitement par Viraferon, et par conséquent il est recommandé qu'ils évitent de conduire ou d'utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Se reporter au RCP de la ribavirine pour les effets indésirables propres à la ribavirine si Viraferon doit être administré en association avec la ribavirine chez les patients atteints d'hépatite C chronique.

Lors des études cliniques conduites dans de nombreuses indications et sur un intervalle de doses très large (de 6 MUI/m²/semaine pour la leucémie à tricholeucocytes à 100 MUI/m²/semaine pour le mélanome), les effets indésirables les plus couramment rapportés étaient la fièvre, la fatigue, les céphalées et les myalgies. La fièvre et la fatigue étaient fréquemment réversibles dans les 72 heures suivant l'interruption ou l'arrêt du traitement.

Dans les études cliniques conduites dans la population atteinte d'hépatite C, les patients étaient traités par Viraferon seul ou en association avec la ribavirine pendant un an. Tous les patients dans ces études recevaient 3 MUI de Viraferon trois fois par semaine. La fréquence des effets indésirables (liés au traitement) rapportés au cours des études cliniques réalisées chez le patient naïf traité pendant un an est présentée dans le **Tableau 1**. La sévérité était généralement faible à modérée. Les effets indésirables rapportés après la mise sur le marché sont également décrits dans le **Tableau 1** ci-dessous. Au sein des systèmes d'organes, les effets indésirables sont listés par type de fréquence en définissant les catégories suivantes : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) ; fréquence indéterminée. Au sein de chaque fréquence de groupe, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Tableau 1. Effets indésirables rapportés lors des essais cliniques ou après la mise sur le marché de Viraferon seul ou en association avec la ribavirine	
Systèmes d'organes	Effets indésirables
Infections et infestations Très fréquent :	Pharyngite*, infection virale*

Fréquent : Rare :	Bronchite, sinusite, <i>herpès simplex</i> (résistance), rhinite Pneumonie [§]
Affections hématologiques et du système lymphatique Très fréquent : Fréquent : Très rare : Fréquence indéterminée :	Leucopénie Thrombocytopénie, lymphadénopathie, lymphopénie Aplasia médullaire Erythroblastopénie, purpura thrombopénique idiopathique, purpura thrombocytopénique thrombotique
Affections du système immunitaire[§] Très rare : Fréquence indéterminée :	Sarcoïdose, exacerbation de sarcoïdose Lupus érythémateux disséminé, vascularite, polyarthrite rhumatoïde (nouvelle ou aggravée), syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada [§] , réactions d'hypersensibilité aiguë incluant urticaire, angio-œdème, bronchoconstriction, anaphylaxie [§]
Affections endocriniennes Fréquent : Très rare :	Hypothyroïdie [§] , hyperthyroïdie [§] Diabète, aggravation de diabète
Troubles du métabolisme et de la nutrition Très fréquent : Fréquent : Très rare :	Anorexie Hypocalcémie, déshydratation, hyperuricémie, soif Hyperglycémie, hypertriglycéridémie [§] , augmentation de l'appétit
Affections psychiatriques[§] Très fréquent : Fréquent : Rare : Très rare : Fréquence indéterminée :	Dépression, insomnie, anxiété, instabilité émotionnelle*, agitation, nervosité Confusion, trouble du sommeil, baisse de la libido Idées suicidaires Suicide, tentatives de suicide, comportement agressif (parfois dirigé contre autrui), psychoses dont hallucinations Altération de l'état mental [§]
Affections du système nerveux[§] Très fréquent : Fréquent : Très rare : Fréquence indéterminée :	Etourdissement, céphalée, concentration altérée, sécheresse buccale Tremblements, paresthésie, hypoesthésie, migraine, bouffées vasomotrices, somnolence, perversion du goût Hémorragie vasculaire cérébrale, ischémie vasculaire cérébrale, convulsions, conscience altérée, encéphalopathie, neuropathies, polyneuropathie Mononeuropathies, coma [§]
Affections oculaires Très fréquent : Fréquent : Rare :	Vision trouble Conjonctivite, vision anormale, troubles des glandes lacrymales, douleur oculaire Hémorragies rétiniennes [§] , rétinopathies (incluant œdème maculaire), occlusions de l'artère ou de la veine rétinienne [§] , névrite optique, œdème de la papille, perte d'acuité visuelle ou de champ visuel, nodules cotonneux [§]
Affections de l'oreille et du labyrinthe Fréquent : Très rare :	Vertige, acouphène Perte de l'audition, trouble de l'audition
Affections cardiaques Fréquent : Rare : Très rare :	Palpitations, tachycardie Cardiomyopathie Infarctus du myocarde, ischémie cardiaque

Fréquence indéterminée :	Arythmie
Affections vasculaires Fréquent : Très rare :	Hypertension Ischémie périphérique, hypotension [§]
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales Très fréquent : Fréquent : Très rare :	Dyspnée*, toux* Epistaxis, trouble respiratoire, congestion nasale, rhinorrhée, toux non productive Infiltrats pulmonaires [§] , pneumopathie inflammatoire [§]
Affections gastro-intestinales Très fréquent : Fréquent : Très rare : Fréquence indéterminée :	Nausées/vomissement, douleur abdominale, diarrhée, stomatite, dyspepsie Stomatite ulcéreuse, douleur dans la partie supérieure droite de l'abdomen, glossite, gingivite, constipation, selles molles Pancréatite, colite ischémique, colite ulcéreuse, saignement des gencives Affection parodontale NAS, affection dentaire NAS [§]
Affections hépatobiliaires Fréquent : Très rare :	Hépatomégalie Hépatotoxicité (même fatale)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané Très fréquent : Fréquent : Très rare :	Alopécie, prurit*, peau sèche*, rash*, sudation augmentée Psoriasis (nouveau ou aggravé) [§] , rash maculo-papulaire, rash érythémateux, eczéma, érythème, affections cutanées Syndrome de Stevens Johnson, nécrolyse épidermique toxique, érythème multiforme
Affections musculo-squelettiques et systémiques Très fréquent : Fréquent : Très rare :	Myalgie, arthralgie, douleur musculo-squelettique Arthrite Rhabdomyolyse, myosite, crampes dans les jambes, douleur dorsale
Affections du rein et des voies urinaires Fréquent : Très rare :	Mictions fréquentes Trouble de la fonction rénale, insuffisance rénale, syndrome néphrotique
Affections des organes de reproduction et du sein Fréquent :	Aménorrhée, douleur mammaire, dysménorrhée, ménorragie, trouble menstruel, trouble vaginal
Troubles généraux et anomalies au site d'administration Très fréquent : Fréquent : Très rare :	Inflammation au point d'injection, réaction au point d'injection*, fatigue, frissons, fièvre [§] , symptômes pseudo-grippaux [§] , asthénie, irritabilité, douleur thoracique, malaise Douleur au site d'injection Nécrose au site d'injection, œdème de la face
Investigations Très fréquent :	Perte de poids

* Ces événements ont été fréquents avec Viraferon seul

§ Voir rubrique 4.4

Ces effets indésirables ont également été rapportés avec Viraferon seul.

Les effets indésirables cardio-vasculaires (CV), notamment l'arythmie, semblent la plupart du temps être corrélés à une pathologie CV préexistante et à un traitement antérieur par des substances cardiotoxiques (voir rubrique 4.4). De rares cas de cardiomyopathie, pouvant être réversible à l'arrêt du traitement par interféron alfa, ont été rapportés chez des patients exempts d'antécédents cardiaques (voir rubrique 4.4).

Une grande variété de désordres auto-immuns et d'origine immunologique ont été rapportés avec les interférons alpha comprenant troubles de la thyroïde, lupus érythémateux disséminé, polyarthrite rhumatoïde (nouvelle ou aggravée), purpura thrombopénique idiopathique et purpura thrombocytopénique thrombotique, vascularite, neuropathies y compris mononeuropathies (voir aussi rubrique 4.4).

Les anomalies biologiques ayant une importance sur le plan clinique, rencontrées surtout aux doses supérieures à 10 millions d'UI par jour, comprennent une granulocytopénie et une leucopénie ; une baisse du taux d'hémoglobine et une thrombocytopénie ; une élévation des phosphatases alcalines, de la LDH, de la créatinine sérique et du taux sanguin d'urée. Des taux sériques d'ALT/AST anormalement élevés ont été notés chez quelques patients ne souffrant pas d'hépatite ainsi que chez quelques porteurs d'une hépatite B chronique, parallèlement à la clairance de l'ADNp viral.

Pour la sécurité relative à la transmission d'agents, voir rubrique 4.4.

Population pédiatrique

Enfants et adolescents – Hépatite C chronique

Dans les études cliniques portant sur 118 enfants ou adolescents de 3 à 16 ans, 6 % ont arrêté leur traitement du fait de la survenue d'effets indésirables. En général, le profil des événements indésirables observés sur le nombre limité d'enfants et adolescents étudiés était similaire à celui observé chez les adultes, bien qu'il existe une spécificité pédiatrique concernant le retard de croissance. Un ralentissement de croissance en taille (diminution moyenne de 9 percentiles) et du poids (diminution moyenne de 13 percentiles) a été observé au cours du traitement (voir rubrique 4.4). En outre, les idées suicidaires ou tentatives de suicides au cours du traitement et lors du suivi de 6 mois après traitement ont été rapportées plus fréquemment chez les enfants et adolescents que chez les adultes (2,4 % *versus* 1 %). Comme chez les adultes, les enfants et adolescents ont eu également d'autres effets indésirables d'ordre psychiatrique (tels que dépression, instabilité émotionnelle et somnolence) (voir rubrique 4.4). De plus, des réactions au point d'injection, fièvre, anorexie, vomissements et instabilité émotionnelle sont survenus plus fréquemment chez les enfants et adolescents. 30 % des patients ont nécessité une modification de posologie, le plus souvent du fait de la survenue d'une anémie ou d'une neutropénie.

Les effets indésirables rapportés au cours des essais cliniques en pédiatrie sont décrits dans le **Tableau 2** ci-dessous.

Au sein des systèmes d'organes, les effets indésirables sont listés par type de fréquence en définissant les catégories suivantes : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100, < 1/10$). Au sein de chaque fréquence de groupe, les effets indésirables doivent être présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Tableau 2 Effets indésirables très fréquemment et fréquemment rapportés dans les études cliniques en pédiatrie	
Très fréquent ($\geq 1/10$) – Fréquent ($\geq 1/100, < 1/10$)	
Systèmes d'organes	Effets indésirables
Infections et infestations Très fréquent : Fréquent :	Infection virale, pharyngite Infection fongique, infection bactérienne, infection pulmonaire, otite moyenne, abcès dentaire, <i>herpes simplex</i> , infection urinaire, vaginite, gastro-entérite
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes)	

et polypes) Fréquent :	Néoplasme (non spécifié)
Affections hématologiques et du système lymphatique Très fréquent : Fréquent :	Anémie, neutropénie Thrombocytopénie, lymphadénopathie
Affections endocriniennes Très fréquent : Fréquent :	Hypothyroïdie [§] Hyperthyroïdie [§] , virilisme
Troubles du métabolisme et de la nutrition Très fréquent : Fréquent :	Anorexie Hypertriglycémie [§] , hyperuricémie, augmentation de l'appétit,
Affections psychiatriques[§] Très fréquent : Fréquent :	Dépression, instabilité émotionnelle, insomnie Idée suicidaire, réaction agressive, confusion, troubles du comportement, agitation, somnambulisme, anxiété, nervosité, trouble du sommeil, rêves inhabituels, apathie
Affections du système nerveux[§] Très fréquent : Fréquent :	Céphalée, étourdissements Hyperkinésie, tremblements, dysphonie, paresthésie, hypoesthésie, hyperesthésie, concentration altérée, somnolence
Affections oculaires Fréquent :	Conjonctivite, douleur oculaire, vision anormale, trouble des glandes lacrymales
Affections vasculaires Fréquent :	Maladie de Raynaud, bouffées vasomotrices, pâleur
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales Fréquent :	Dyspnée, tachypnée, épistaxis, toux, congestion nasale, irritation nasale, rhinorrhée, éternuements
Affections gastro-intestinales Très fréquent : Fréquent :	Diarrhées, vomissements, nausées, douleur abdominale Ulcération de la bouche, stomatite ulcéreuse, stomatite, douleur dans la partie supérieure droite de l'abdomen, dyspepsie, glossite, reflux gastro-œsophagien, troubles rectaux, troubles gastro-intestinaux, constipation, selles molles, douleur dentaire, troubles dentaires
Affections hépatobiliaires Fréquent :	Fonction hépatique anormale
Affections de la peau et du tissu sous-cutané Très fréquent : Fréquent :	Alopécie, rash Réaction de photosensibilité, rash maculo-papulaire, eczéma, acné, affections cutanées, problème au niveau de l'ongle, décoloration de la peau, prurit, peau sèche, érythème, contusion, sudation augmentée
Affections musculo-squelettiques et systémiques Très fréquent :	Arthralgie, myalgie, douleur musculo-squelettique, myalgie
Affections du rein et des voies urinaires Fréquent	Enurésie, troubles de la miction, incontinence urinaire
Affections des organes de reproduction et du sein Fréquent :	<u>Femme</u> : aménorrhée, ménorragie, trouble menstruel, troubles vaginaux <u>Homme</u> : douleur testiculaire

Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent :	Inflammation au point d'injection, réaction au point d'injection, fatigue, frissons, fièvre [§] , symptômes pseudo-grippaux [§] , malaise, irritabilité
Fréquent :	Douleur thoracique, asthénie, œdème, douleur au point d'injection
Investigations	
Très fréquent :	Retard de croissance (diminution de la taille et/ou du poids rapportée à l'âge) [§]
Lésions et intoxications	
Fréquent :	Lacération cutanée

[§] Voir rubrique 4.4

4.9 Surdosage

Aucun cas de surdosage ayant conduit à des manifestations cliniques aiguës n'a été rapporté. Cependant, comme pour tout composé pharmacologiquement actif, une surveillance étroite du patient avec un traitement symptomatique et un contrôle des signes vitaux sont indiqués.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Immunostimulants, cytokines et immunomodulateurs, interférons, interféron alfa-2b, code ATC : L03A B05

Viraferon est une forme stérile, stable d'interféron alfa-2b hautement purifié, obtenu par les techniques de l'ADN recombinant. L'interféron alfa-2b recombinant est une protéine hydrosoluble ayant un poids moléculaire d'environ 19.300 daltons. Il est obtenu à partir d'un clone d'*E. coli* qui abrite un plasmide hybridé par génie génétique renfermant un gène d'interféron alfa-2b humain leucocytaire.

L'activité de Viraferon est exprimée en "Unités Internationales" (UI), 1 mg d'interféron alfa-2b recombinant correspondant à $2,6 \times 10^8$ UI. Les Unités Internationales sont déterminées par comparaison entre l'activité de l'interféron alfa-2b recombinant et celle de la préparation de référence internationale d'interféron leucocytaire humain établie par l'Organisation Mondiale de la Santé.

Les interférons sont une famille de petites molécules protéiques d'un poids moléculaire d'environ 15.000 à 21.000 daltons. Ils sont produits et sécrétés par les cellules en réponse à des infections virales ou à différents inducteurs synthétiques et biologiques. Trois classes majeures d'interférons ont été identifiées : alpha, bêta et gamma. Ces trois classes principales ne sont pas elles-mêmes homogènes et peuvent regrouper plusieurs espèces moléculaires différentes d'interféron. Plus de 14 interférons alpha humains génétiquement différents ont été identifiés. Viraferon a été classé comme interféron alfa-2b recombinant.

Les interférons exercent leurs activités cellulaires en se fixant à des récepteurs spécifiques de la membrane cellulaire. Les récepteurs de l'interféron humain, isolés de lymphoblastes humains (Daudi), se révèlent être des protéines hautement asymétriques. Ils font preuve de sélectivité pour les interférons humains, mais pas pour les interférons murins ce qui suggère une spécificité d'espèce. Des études effectuées avec d'autres interférons ont permis de démontrer cette spécificité d'espèce. Cependant, certaines espèces de singes comme le singe rhésus, sont sensibles à une stimulation pharmacodynamique après exposition à des interférons humains de type 1.

Les résultats de plusieurs études suggèrent qu'une fois fixé à la membrane cellulaire, l'interféron déclenche une séquence complexe de réactions intracellulaires et notamment l'induction de certaines enzymes. On pense que ce processus est responsable, du moins en partie, des diverses réponses

cellulaires à l'interféron, telles que l'inhibition de la réplication virale dans les cellules infectées par des virus, la suppression de la prolifération cellulaire et des activités immunomodulatrices comme l'augmentation de l'activité phagocytaire des macrophages et l'augmentation de la cytotoxicité spécifique des lymphocytes pour les cellules cibles. Ces activités, dans leur ensemble ou individuellement, pourraient contribuer aux effets thérapeutiques de l'interféron.

L'interféron alfa-2b recombinant a fait preuve d'effets anti-prolifératifs dans des études utilisant à la fois des systèmes de cultures cellulaires animales et humaines et des hétéogreffes de tumeurs humaines chez l'animal. Le produit a également révélé une activité immunomodulatrice significative *in vitro*.

L'interféron alfa-2b recombinant inhibe également la réplication virale *in vitro* et *in vivo*. Bien que le mode d'action antiviral exact de l'interféron alfa-2b recombinant ne soit pas connu, il semble modifier le métabolisme de la cellule hôte. Cette action inhibe la réplication virale ou, si celle-ci se produit, les virions fils sont incapables de quitter la cellule.

Hépatite B chronique :

L'expérience clinique actuelle chez des patients qui restent sous interféron alfa-2b pendant 4 à 6 mois indique que le traitement peut produire une clairance de l'ADN-VHB sérique. Une amélioration de l'histologie hépatique a été observée. Chez les patients adultes possédant une perte de l'Ag Hbe et de l'ADN-VHB, une diminution significative de la morbidité et de la mortalité a été observée.

L'interféron alfa-2b (6 MUI/m² 3 fois par semaine pendant 6 mois) a été donné à des enfants atteints d'hépatite B chronique active. En raison d'une imperfection méthodologique, l'efficacité n'a pu être démontrée. Cependant les enfants traités avec interféron alfa-2b ont eu une vitesse de croissance diminuée et certains cas de dépression ont été observés.

Hépatite C chronique :

Chez les patients adultes recevant de l'interféron en association avec la ribavirine, le taux de réponse prolongée est de 47 %. L'association d'interféron pégylé et de ribavirine a montré une efficacité supérieure (taux de réponse prolongée de 61 % chez les patients naïfs avec une dose de ribavirine > 10,6 mg/kg, p < 0,01).

Patients adultes : Viraferon seul ou en association avec la ribavirine a été étudié au cours de 4 études cliniques randomisées de Phase III chez 2.552 patients naïfs à l'interféron atteints d'une hépatite C chronique. Les études comparaient l'efficacité du Viraferon utilisé seul ou en association avec la ribavirine. L'efficacité était définie par une réponse virologique prolongée 6 mois après la fin du traitement. Les patients éligibles pour ces études avaient une hépatite C chronique confirmée par un dosage « *HCV-ARN polymérase chain reaction* » (PCR) positif (> 100 copies/ml), une biopsie hépatique cohérente avec un diagnostic histologique d'hépatite chronique sans autre cause d'hépatite chronique, et des ALT sériques anormales.

Viraferon a été administré à la dose de 3 MUI 3 fois par semaine en monothérapie ou en association avec la ribavirine. La majorité des patients dans ces études cliniques a été traitée pendant un an. Tous les patients étaient suivis pendant une période complémentaire de 6 mois après la fin du traitement afin d'évaluer le maintien de la réponse virologique. Les taux de réponse virologique prolongée pour les groupes de traitement traités pendant un an avec Viraferon seul ou en association avec la ribavirine (provenant de deux études) sont présentés dans le **Tableau 3**.

La co-administration du Viraferon avec la ribavirine a multiplié par au moins deux fois l'efficacité du Viraferon dans le traitement de l'hépatite C chronique chez les patients naïfs. Le génotype du VHC et la charge virale initiale sont des facteurs de pronostic qui sont connus pour affecter les taux de réponse. Le taux de réponse augmenté pour l'association Viraferon + ribavirine, comparé à Viraferon seul, se maintient parmi tous les sous-groupes. Le bénéfice de l'association Viraferon + ribavirine est particulièrement significatif dans le sous-groupe de patients le plus difficile à traiter (génotype 1 et charge virale élevée) (**Tableau 3**).

Les taux de réponse dans ces études augmentent avec la compliance. Quel que soit le génotype, les patients qui ont reçu Viraferon en association avec la ribavirine et $\geq 80\%$ de leur traitement avaient une réponse prolongée à 6 mois supérieure après un an de traitement que ceux qui avaient pris $< 80\%$ de leur traitement (56 % vs. 32 % dans l'étude C/I98-580).

Tableau 3 Taux de réponse virologique prolongée avec Viraferon + ribavirine (un an de traitement) en fonction du génotype et de la charge virale

Génotype VHC	I N = 503 C95-132/I95-143	I/R N = 505 C95-132/I95-143	I/R N = 505 (C/I98-580)
Tous les génotypes	16 %	41 %	47 %
Génotype 1	9 %	29 %	33 %
Génotype 1 ≤ 2 millions de copies/ml	25 %	33 %	45 %
Génotype 1 > 2 millions de copies/ml	3 %	27 %	29 %
Génotype 2/3	31 %	65 %	79 %

I Viraferon (3 MUI 3 fois par semaine)

I/R Viraferon (3 MUI 3 fois par semaine) + ribavirine (1.000/1.200 mg/jour)

Patients co-infectés VHC-VIH

Deux études cliniques ont été conduites chez des patients co-infectés par le VIH et le VHC. Globalement, dans ces deux études, le taux de réponse a été plus faible chez les patients qui ont reçu Viraferon en association avec de la ribavirine par rapport à ceux qui ont reçu l'interféron alfa-2b pégylé en association avec de la ribavirine. Le **Tableau 4** présente la réponse au traitement dans ces deux études cliniques. L'Etude 1 (RIBAVIC ; P01017), étude randomisée, multicentrique a inclus 412 patients adultes naïfs avec une hépatite C chronique co-infectés par le VIH. Les patients étaient randomisés pour recevoir soit l'interféron alfa-2b pégylé (1,5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{semaine}$) en association avec de la ribavirine (800 mg/jour) soit Viraferon (3 MUI trois fois par semaine) en association avec de la ribavirine (800 mg/jour) pendant 48 semaines avec une période de suivi de 6 mois. L'Etude 2 (P02080), étude randomisée, monocentrique a inclus 95 patients adultes naïfs avec une hépatite C chronique co-infectés par le VIH. Les patients étaient randomisés pour recevoir soit l'interféron alfa-2b pégylé (100 ou 150 $\mu\text{g}/\text{semaine}$, adapté en fonction du poids) en association avec de la ribavirine (800-1.200 mg/jour, adaptée en fonction du poids) soit Viraferon (3 MUI trois fois par semaine) en association avec de la ribavirine (800-1.200 mg/jour, adaptée en fonction du poids). La durée du traitement était de 48 semaines avec une période de suivi de 6 mois à l'exception des patients infectés par un virus de génotype 2 ou 3 et une charge virale < 800.000 UI/ml (Amplicor) qui ont été traités pendant 24 semaines avec une période de suivi de 6 mois.

Tableau 4 : Réponse virologique prolongée en fonction du génotype après un traitement par Viraferon en association avec de la ribavirine *versus* un traitement par interféron alfa-2b pégylé en association avec de la ribavirine chez les patients co-infectés VHC-VIH

	Etude 1 ¹			Etude 2 ²		
	Interféron alfa-2b pégylé (1,5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{semaine}$) + ribavirine (800 mg)	Viraferon (3 MUI 3 fois par semaine) + ribavirine (800 mg)	Valeur p ^a	Interféron alfa-2b pégylé (100 ou 150 ^c $\mu\text{g}/\text{semaine}$) + ribavirine (800-1.200 mg/jour) ^d	Viraferon (3MUI 3 fois par semaine) + ribavirine (800-1.200 mg/jour) ^d	Valeur p ^b

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

MUI = million d'unités internationales

a : valeur de p basée sur le test du Chi² Cochran-Mantel-Haenszel.

b : valeur de p basée sur le test du Chi².

c : sujets < 75 kg recevant 100 µg/semaine d'interféron alfa-2b pégylé et sujets ≥ 75 kg recevant 150 µg/semaine d'interféron alfa-2b pégylé.

d : posologie de ribavirine de 800 mg pour les patients < 60 kg, 1.000 mg pour les patients 60-75 kg, et 1.200 mg pour les patients > 75 kg.

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

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

Patients rechuteurs : Un total de 345 patients rechuteurs à l'interféron alpha ont été traités lors de deux études cliniques avec Viraferon en monothérapie ou en association avec la ribavirine. Chez ces patients, l'association de la ribavirine au Viraferon a augmenté d'au moins 10 fois l'efficacité de Viraferon utilisé seul dans le traitement de l'hépatite C chronique (48,6 % vs. 4,7 %). Cette amélioration de l'efficacité comprenait la perte du VHC sérique (< 100 copies/ml par PCR), l'amélioration de l'inflammation hépatique, et la normalisation des ALT, et se maintenait 6 mois après la fin du traitement.

Données d'efficacité à long-terme

1071 patients ayant été préalablement traités par l'interféron alfa-2b non pégylé ou par l'interféron alfa-2b non pégylé/ribavirine au sein d'études cliniques ont été inclus dans une large étude afin d'évaluer le maintien de la réponse virologique prolongée et d'estimer l'impact clinique d'une virémie VHC négative à long terme. Un suivi au-delà de 5 ans était disponible pour 462 patients. Parmi les 492 patients inclus avec une réponse prolongée, seuls 12 patients ont rechuté pendant cette étude. La probabilité de réponse virologique prolongée à 5 ans a été estimée pour l'ensemble des patients par la méthode de Kaplan-Meier à 97 % avec un intervalle de confiance à 95 % de [95 %, 99 %]. La réponse virologique prolongée après un traitement de l'hépatite chronique C avec l'interféron alfa-2b non pégylé (avec ou sans ribavirine) permet de maintenir une virémie négative à long terme et entraîne la résolution de l'infection hépatique et la « guérison » clinique de l'hépatite chronique C. Cependant, cela n'exclut pas l'évolution de la maladie hépatique (y compris vers un hépatocarcinome) chez les patients porteurs d'une cirrhose.

Etudes cliniques chez les enfants et les adolescents :

Des enfants et adolescents âgés de 3 à 16 ans ayant une hépatite C chronique compensée et un ARN-VHC détectable (évalué par un laboratoire central utilisant une méthode RT-PCR non commercialisée) ont été inclus dans deux études multicentriques et ont reçu Viraferon 3 MUI/m² trois fois par semaine + ribavirine 15 mg/kg par jour pendant 1 an, puis ont été suivis pendant une période de 6 mois après arrêt du traitement. Un total de 118 patients a été inclus : 57 % de garçons, 80 % de type caucasien, et 78 % de génotype 1, 64 % d'enfants ≤ 12 ans. La population sélectionnée comportait principalement des enfants et adolescents avec une hépatite C minime à modérée. Les taux de réponse virologiques maintenus chez les enfants et les adolescents sont similaires à ceux observés chez l'adulte. Du fait du manque de données chez les enfants et adolescents ayant une progression rapide de la maladie et des potentiels effets indésirables, le rapport bénéfice/risque de l'association interféron alfa-2b et ribavirine doit être considéré avec attention dans cette population (voir rubriques 4.1, 4.4 et 4.8).

Les résultats de l'étude sont présentés dans le **Tableau 5** :

Tableau 5 Réponse virologique chez des enfants et adolescents naïfs au traitement	
	Viraferon 3 MUI/m² 3 fois par semaine + ribavirine 15 mg/kg/jour

Réponse tous génotypes confondus ¹ (n=118)	54 (46 %)*
Génotype 1 (n=92)	33 (36 %)*
Génotype 2/3/4 (n=26)	21 (81 %)*

* Nombre (%) de patients

1 Définie comme une valeur de l'ARN-VHC en dessous de la limite de détection par RT-PCR en fin de traitement et durant la période de suivi.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique de Viraferon a été étudiée chez des volontaires sains après administration par voie sous-cutanée de doses uniques de 5 millions d'UI/m² et 10 millions d'UI, et par voie intramusculaire de doses uniques de 5 millions d'UI/m² et par perfusion intraveineuse durant 30 minutes. Les concentrations sériques moyennes d'interféron après injection sous-cutanée et intramusculaire étaient comparables. La C_{max} a été observée trois à 12 heures après administration de la dose la plus faible et six à huit heures après administration de la dose élevée. Les demi-vies d'élimination étaient respectivement d'environ deux à trois heures et six à sept heures. Les taux sériques se situaient en dessous de la limite de détection respectivement 16 et 24 heures après l'injection. Les administrations intramusculaires et sous-cutanées ont démontré une biodisponibilité supérieure à 100 %.

Après administration intraveineuse, les concentrations sériques d'interféron ont atteint un pic (135 à 273 UI/ml) à la fin de la perfusion diminuant ensuite un peu plus rapidement qu'après administration du médicament par voies sous-cutanée et intramusculaire, pour ne plus être détectables quatre heures après la perfusion. La demi-vie d'élimination était d'environ deux heures.

Pour les trois voies d'administration, les concentrations urinaires d'interféron se situaient en dessous de la limite de détection.

Enfants et adolescents : Les paramètres pharmacocinétiques après administration répétée de Viraferon solution injectable et de ribavirine en gélules chez les enfants et adolescents entre 5 et 16 ans ayant une hépatite C chronique sont résumés dans le **Tableau 6**. Les propriétés pharmacocinétiques de Viraferon et ribavirine (dose normalisée) sont similaires chez les adultes et les enfants ou adolescents.

Tableau 6 Moyenne (% CV) des paramètres pharmacocinétiques après administration répétée de Viraferon et de ribavirine en gélules chez les enfants ou adolescents présentant une hépatite C chronique		
Paramètre	Ribavirine 15 mg/kg/jour en 2 prises (n = 17)	Viraferon 3 MUI/m ² 3 fois par semaine (n = 54)
T _{max} (hr)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3.275 (25)	51 (48)
ASC*	29.774 (26)	622 (48)
Clairance apparente l/hr/kg	0,27 (27)	Non effectuée

* ASC₁₂ (ng.hr/ml) pour la ribavirine; ASC₀₋₂₄ (UI.hr/ml) pour Viraferon

Des dosages des facteurs neutralisants de l'interféron ont été effectués sur des échantillons de sérum prélevés chez des patients ayant reçu Viraferon dans le cadre d'études cliniques mis en place par Schering-Plough. Les facteurs neutralisants de l'interféron sont des anticorps qui neutralisent l'activité antivirale de l'interféron. L'incidence clinique d'apparition des facteurs neutralisants était de 2,9 % chez des patients cancéreux traités par voie générale et de 6,2 % chez des patients atteints d'hépatite chronique. Les titres mesurés étaient faibles dans la plupart des cas et n'étaient pas associés de façon systématique à une baisse de réponse ou à tout autre phénomène auto-immun. Chez les patients atteints d'hépatite, aucune baisse de réponse ne fut observée, ceci étant apparemment dû aux faibles titres présents.

5.3 Données de sécurité précliniques

Bien que l'interféron soit généralement reconnu comme étant spécifique d'une espèce, des études de toxicité chez l'animal ont été réalisées. Des injections d'interféron alfa-2b humain recombinant pendant des périodes allant jusqu'à trois mois n'ont conduit à aucun signe de toxicité chez la souris, le rat, et le lapin. Une administration quotidienne chez le singe cynomolgus de 20×10^6 UI/kg/jour pendant 3 mois n'a engendré aucune toxicité notable. La toxicité a été démontrée chez le singe recevant 100×10^6 UI/kg/jour pendant 3 mois.

Lors des études d'utilisation de l'interféron chez les primates autres que l'homme, des anomalies du cycle menstruel ont été observées (voir rubrique 4.4).

Les résultats d'études de reproduction animale indiquent que l'interféron alfa-2b n'a pas d'effets tératogènes chez les rats et les lapins et n'affecte pas de manière défavorable la gestation, le développement foetal et la capacité reproductrice de la progéniture des rats traités. Il a été montré que l'interféron alfa-2b avait des effets abortifs chez le *Macaca mulatta* (singe rhésus) à une dose 90 et 180 fois supérieure à la dose intramusculaire ou sous-cutanée recommandée de 2 millions d'UI/m². L'interruption de la gestation a été observée dans tous les groupes de doses (7,5 millions, 15 millions et 30 millions d'UI/kg), et était statistiquement significative par rapport au groupe contrôle dans les groupes recevant les doses moyennes ou fortes (correspondant à 90 et 180 fois la dose intramusculaire ou sous-cutanée recommandée de 2 millions d'UI/m²). D'autres formes d'interférons alpha et bêta à hautes doses sont connues pour entraîner des effets dose-dépendants d'anovulation ou d'avortement chez le singe rhésus.

Des études de mutagénicité avec interféron alfa-2b n'ont pas révélé d'effets néfastes.

Aucune étude n'a été réalisée chez de jeunes animaux afin d'examiner les effets du traitement par interféron alfa-2b sur la croissance, le développement, la maturation sexuelle et le comportement (si Viraferon doit être administré en association avec la ribavirine, voir rubrique 4.4 et le RCP de Rebetol).

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Glycine,
Phosphate disodique anhydre,
Phosphate monosodique monohydraté,
Solution d'albumine humaine.

Solvant : eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

6.3 Durée de conservation

3 ans

Après reconstitution : Une utilisation immédiate est recommandée. Néanmoins, la stabilité chimique et physique en cours d'utilisation a été démontrée pendant 24 heures à 25°C.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).
Ne pas congeler.

Sans dépasser sa date de péremption, pour le transport et/ou pour faciliter l'utilisation en ambulatoire, le produit non reconstitué peut être conservé avant utilisation à une température ne dépassant pas 25°C pendant une période maximale de quatre semaines. Si le produit n'est pas reconstitué pendant cette période de quatre semaines, il ne peut pas être remis au réfrigérateur pour une nouvelle période de conservation et doit être éliminé.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

24 mg de poudre (correspondant à 3 MUI) dans un flacon (verre de type I), avec un bouchon (caoutchouc en butyle) serti d'une bague d'inviolabilité (aluminium) entourée d'une protection (polypropylène)
et 1 ml d'eau pour préparation injectable dans une ampoule (verre de type I)
avec 1 seringue, 2 aiguilles et 1 tampon nettoyant.
Boîte de 1.

Ou

24 mg de poudre (correspondant à 3 MUI) dans un flacon (verre de type I), avec un bouchon (caoutchouc en butyle) serti d'une bague d'inviolabilité (aluminium) entourée d'une protection (polypropylène)
et 1 ml d'eau pour préparation injectable dans une ampoule (verre de type I)
Boîte de 6.
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Toutes les présentations et dosages peuvent ne pas être appropriés pour toutes les indications. Assurez-vous de choisir la présentation et le dosage appropriés.

Reconstitution de Viraferon, poudre pour solution injectable, pour administration parentérale :
Viraferon se présente sous forme d'une poudre à 3 millions d'UI/ml destinée à usage unique. Les flacons doivent être reconstitués à l'aide d'1 ml d'eau pour préparations injectables. Les solutions reconstituées sont isotoniques pour administration parentérale.

Des précautions adaptées doivent être prises pendant la reconstitution pour prévenir toute contamination microbiologique (se référer à la notice).

Utiliser une seringue et une aiguille stérilisées, injecter 1 ml d'eau pour préparations injectables dans le flacon de Viraferon. Agiter doucement pour faciliter la dissolution complète de la poudre. La dose appropriée peut ensuite être prélevée à l'aide d'une seringue stérile et injectée.

Comme tout médicament administré par voie parentérale, inspecter visuellement la solution reconstituée afin de vérifier si elle ne présente pas de particules ou une coloration anormale avant administration. La solution reconstituée doit être limpide et incolore.

Les instructions détaillées pour l'utilisation par voie sous-cutanée du produit sont fournies avec la notice (se référer à « Comment auto-injecter Viraferon »).

Tout produit non utilisé doit être jeté après prélèvement de la dose.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/99/128/002

EU/1/99/128/003

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de la première autorisation : 9 mars 2000

Date du dernier renouvellement : 23 mai 2005

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>

Ce médicament n'est plus autorisé

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Viraferon 5 millions d'UI/ml poudre et solvant pour solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un flacon de poudre contient 5 millions d'UI d'interféron alfa-2b produit par une technique d'ADN recombinant à partir de cellules d'*E. coli*.

Après reconstitution, 1 ml contient 5 millions d'UI d'interféron alfa-2b.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre et solvant pour solution injectable

Poudre de couleur blanc à crème.

Solvant limpide et incolore.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Hépatite B chronique : Traitement des patients adultes atteints d'hépatite B chronique, possédant des marqueurs de réplication virale de l'hépatite B (présence d'ADN-VHB et d'Ag-HBe), des alanine aminotransférases (ALT) élevées et une inflammation active du foie histologiquement prouvée et/ou une fibrose.

Hépatite C chronique :

Patients adultes :

Viraferon est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'hépatite C chronique possédant des transaminases élevées en l'absence de décompensation hépatique et ayant un ARN-VHC sérique positif ou des anticorps anti-VHC positifs (voir rubrique 4.4).

La meilleure façon d'utiliser Viraferon dans cette indication est de l'associer à la ribavirine.

Enfants et adolescents :

Viraferon est destiné à être utilisé, en association avec la ribavirine, pour le traitement des enfants âgés de 3 ans et plus et adolescents, atteints d'hépatite C chronique, non préalablement traités, en l'absence de décompensation hépatique et ayant un ARN-VHC sérique positif. La décision de traiter doit être prise au cas par cas en tenant compte à la fois des signes de progression de la maladie, notamment inflammation et fibrose hépatiques, et des facteurs pronostics de réponse, génotype du VHC et charge virale. Le bénéfice attendu du traitement doit être évalué au regard des données de sécurité issues des études cliniques réalisées chez les enfants et adolescents (voir rubriques 4.4, 4.8 et 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être initié par un médecin expérimenté dans la prise en charge de la maladie.

Toutes les présentations et tous les dosages ne sont pas adaptés à l'ensemble des indications. Assurez-vous de choisir la présentation et le dosage appropriés.

Si des effets indésirables se manifestent lors du traitement par Viraferon, quelle qu'en soit l'indication, modifier la posologie ou interrompre temporairement le traitement jusqu'à ce que les effets indésirables diminuent. Si malgré un ajustement adéquat de la posologie, une mauvaise tolérance

continue à se manifester ou se répète, ou si la maladie progresse, interrompre le traitement par Viraferon. Suivant l'avis du médecin, le patient pourra s'administrer lui-même la dose de traitement d'entretien par voie sous-cutanée.

Hépatite B chronique : La posologie recommandée se situe entre 5 et 10 millions d'UI, administrés par voie sous-cutanée trois fois par semaine (tous les 2 jours) pendant une période de 4 à 6 mois.

La dose administrée doit être réduite de 50 % en cas de survenue de troubles hématologiques (cellules sanguines blanches $< 1.500/\text{mm}^3$, granulocytes $< 1.000/\text{mm}^3$, plaquettes $< 100.000/\text{mm}^3$). Le traitement doit être interrompu en cas de leucopénie sévère ($< 1.200/\text{mm}^3$), de neutropénie sévère ($< 750/\text{mm}^3$) ou de thrombocytopénie sévère ($< 70.000/\text{mm}^3$).

Chez tous les patients, si aucune amélioration des taux d'ADN-VHB sérique n'est observée après 3 à 4 mois de traitement (à la dose maximale tolérée), interrompre le traitement avec Viraferon.

Hépatite C chronique : Viraferon est administré par voie sous-cutanée à la posologie de 3 millions d'UI trois fois par semaine (tous les 2 jours) chez les patients adultes, soit en monothérapie soit en association avec la ribavirine.

Enfants âgés de 3 ans et plus et adolescents : L'interféron alfa-2b est administré par voie sous cutanée à la posologie de 3MUI/m² 3 fois par semaine (tous les 2 jours) en association avec la ribavirine sous forme de gélules ou de solution buvable administrée quotidiennement par voie orale en deux prises (matin et soir) au moment des repas.

(Se reporter au RCP de la ribavirine en gélule et aux Recommandations en matière de modification de la posologie pour le traitement combiné. Pour les patients de moins de 47 kg ou qui ne peuvent pas avaler de gélules, se reporter au RCP de la ribavirine en solution buvable).

Patients rechuteurs (adultes) :

Viraferon est donné en association avec la ribavirine.

En fonction des résultats des études cliniques, pour lesquels des données sont disponibles pour 6 mois de traitement, il est recommandé que les patients soient traités avec Viraferon en association avec la ribavirine pendant 6 mois.

Patients naïfs :

Adultes : L'efficacité de Viraferon est renforcée lorsqu'il est administré en association avec la ribavirine. Viraferon doit être donné seul principalement en cas d'intolérance ou de contre-indication à la ribavirine.

Viraferon en association avec la ribavirine :

En fonction des résultats des études cliniques, pour lesquels des données sont disponibles après 12 mois de traitement, il est recommandé que les patients soient traités avec Viraferon en association avec la ribavirine pendant au moins 6 mois.

Le traitement doit être poursuivi pour une autre période de 6 mois (soit un total de 12 mois) chez les patients qui présentent un ARN-VHC négatif à 6 mois, mais avec un génotype viral de type 1 (déterminé sur un échantillon avant traitement) et une charge virale élevée avant traitement.

D'autres facteurs de mauvais pronostic (âge > 40 ans, sexe mâle, fibrose septale) doivent être pris en compte en vue de prolonger le traitement jusqu'à 12 mois.

Au cours des études cliniques, les patients qui n'avaient pas eu une réponse virologique après 6 mois de traitement (ARN-VHC en dessous de la limite inférieure de détection) n'ont pas maintenu une réponse virologique (ARN-VHC en dessous de la limite inférieure de détection six mois après l'arrêt du traitement).

Viraferon seul :

La durée optimale de traitement avec Viraferon seul n'est pas encore complètement établie, mais un traitement compris entre 12 et 18 mois est conseillé.

Il est recommandé que les patients soient traités avec Viraferon seul pendant au moins 3 à 4 mois, puis que le taux d'ARN-VHC soit déterminé. Le traitement doit être poursuivi chez les patients qui présentent un ARN-VHC négatif.

Enfants et adolescents : la sécurité et l'efficacité de Viraferon en association avec la ribavirine a été étudiée chez les enfants et adolescents non préalablement traités pour leur hépatite C chronique.

Génotype 1 : La durée recommandée de traitement est de 1 an. Les patients qui n'ont pas eu de réponse virologique à la 12^{ème} semaine de traitement ont peu de chance de devenir des répondeurs avec une réponse virologique prolongée (valeur prédictive négative 96 %). La réponse virologique est définie par un niveau indétectable d'ARN-VHC à la 12^{ème} semaine de traitement. L'arrêt du traitement doit être envisagé chez ces patients.

Génotype 2/3 : La durée recommandée de traitement est 24 semaines.

Les réponses virologiques après 1 an de traitement et 6 mois de suivi étaient de 36 % pour le génotype 1 et 81 % pour les génotypes 2/3/4.

Viraferon peut être administré en utilisant des seringues stériles à usage unique en verre ou en plastique.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.
- Antécédents d'affection cardiaque sévère, ex : insuffisance cardiaque congestive non contrôlée, infarctus du myocarde récent, désordres arythmiques sévères.
- Insuffisance rénale ou hépatique sévère, y compris les troubles causés par des métastases.
- Epilepsie et/ou atteinte des fonctions du système nerveux central (SNC) (voir rubrique 4.4).
- Hépatite chronique avec cirrhose hépatique décompensée.
- Hépatite chronique récemment traitée ou en cours de traitement par des agents immunosuppresseurs, à l'exception d'une corticothérapie de courte durée.
- Hépatite auto-immune ; ou antécédents de maladie auto-immune ; patients transplantés.
- Troubles thyroïdiens préexistants sauf s'ils sont contrôlés par des traitements conventionnels.

Enfants et adolescents :

- Présence ou antécédents de troubles psychiatriques sévères, particulièrement dépression sévère, idées suicidaires ou tentative de suicide.

Traitement combiné avec la ribavirine : Se reporter également au RCP de la ribavirine si l'interféron alfa-2b est administré en association avec la ribavirine chez les patients atteints d'hépatite C chronique.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Pour tous les patients :

Système nerveux central (SNC) et troubles psychiatriques : Des effets sévères sur le SNC, principalement dépression, idées suicidaires et tentative de suicide ont été observés chez certains patients traités par Viraferon, pendant le traitement mais également après l'arrêt, et dans ce cas principalement pendant les 6 mois ayant suivi l'arrêt. Des idées suicidaires ou tentatives de suicide survenant au cours du traitement par Viraferon en association avec la ribavirine et lors du suivi de 6 mois après traitement ont été rapportées plus fréquemment chez les enfants et adolescents que chez les adultes (2,4 % versus 1 %). Comme chez les adultes, les enfants et adolescents ont présenté d'autres effets indésirables d'ordre psychiatrique, tels que dépression, instabilité émotionnelle et somnolence. D'autres effets sur le SNC comprenant comportement agressif (parfois dirigé contre autrui), confusion et autres altérations de l'état mental ont été observés avec l'interféron alpha. L'apparition de tout signe ou symptôme de troubles psychiatriques doit être attentivement surveillée

chez les patients. Si de tels symptômes apparaissent, le médecin prescripteur doit garder à l'esprit la sévérité potentielle de ces effets indésirables et doit évaluer la nécessité d'une prise en charge thérapeutique appropriée. Si les symptômes psychiatriques persistent ou s'aggravent, ou si des idées suicidaires sont identifiées, il est recommandé d'interrompre le traitement par Viraferon, et de suivre le patient, avec une prise en charge psychiatrique appropriée.

Patients présentant ou ayant des antécédents de troubles psychiatriques sévères : Si le traitement par interféron alfa-2b est jugé nécessaire chez des patients adultes présentant ou ayant des antécédents de troubles psychiatriques sévères, il ne doit être initié qu'après s'être assuré d'un diagnostic spécialisé et de l'existence d'un suivi thérapeutique de l'état psychiatrique. L'utilisation de l'interféron alfa-2b chez les enfants et adolescents présentant ou ayant des antécédents de troubles psychiatriques sévères est contre-indiquée (voir rubrique 4.3)

Des réactions aiguës d'hypersensibilité (tels urticaire, angio-oedème, bronchoconstriction, anaphylaxie) à l'interféron alfa-2b ont été rarement observées lors d'un traitement avec Viraferon. Dans un tel cas, interrompre le traitement et instaurer un traitement approprié. Des rashes transitoires ne nécessitent pas l'interruption du traitement.

Des effets indésirables modérés à sévères peuvent imposer une modification du schéma posologique ou, dans certains cas, l'interruption du traitement par Viraferon. Tout patient développant des anomalies de la fonction hépatique lors d'un traitement par Viraferon doit être suivi attentivement et le traitement doit être arrêté si les signes et les symptômes progressent.

Une hypotension artérielle peut survenir pendant le traitement par Viraferon et jusqu'à deux jours après son arrêt et peut requérir un traitement symptomatique.

Une hydratation adéquate doit être maintenue chez les patients traités par Viraferon étant donné qu'une hypotension liée à une déplétion hydrique a été observée chez certains patients. Une réhydratation de compensation peut s'avérer nécessaire.

Bien que la fièvre puisse être associée au syndrome pseudo-grippal rapporté communément lors d'un traitement par interféron, les autres causes de fièvres persistantes doivent être écartées.

Viraferon doit être utilisé avec précaution chez des patients en mauvais état général, tels que ceux ayant des antécédents pulmonaires (ex : pathologie pulmonaire chronique obstructive), ou un diabète mal équilibré avec risque d'acidocétose. Des précautions doivent également être observées chez des patients présentant des troubles de la coagulation (ex : thrombophlébite, embolie pulmonaire) ou une insuffisance médullaire.

Des infiltrats pulmonaires, des pneumopathies inflammatoires et des pneumonies, pouvant occasionnellement être fatals, ont été rarement observés chez des patients traités par interféron alpha, y compris ceux traités par Viraferon. L'étiologie n'a pas été trouvée. Ces symptômes ont été rapportés plus fréquemment lorsque le shosaikoto, une plante médicinale chinoise, est administré en même temps que l'interféron alpha (voir rubrique 4.5). Tout patient développant une fièvre, une toux, une dyspnée ou toute autre symptomatologie respiratoire, doit subir une radiographie pulmonaire. Si la radiographie pulmonaire montre des infiltrats pulmonaires ou en cas de troubles de la fonction pulmonaire, le patient doit être suivi de près et si nécessaire, interrompre le traitement par interféron alpha. Bien que ceci ait été rapporté plus souvent chez des patients atteints d'hépatite chronique C traités par interféron alpha, ceci a également été rapporté chez des patients traités par interféron alpha pour une pathologie oncologique. Un arrêt rapide de l'administration d'interféron alpha et un traitement par corticostéroïdes semble permettre une résolution des effets indésirables pulmonaires.

Des effets indésirables oculaires (voir rubrique 4.8) comprenant des hémorragies rétinienne, des nodules cotonneux, et des occlusions de l'artère ou de la veine rétinienne ont été rarement rapportés après traitement par les interférons alpha. Tous les patients traités devraient faire l'objet d'un examen ophtalmologique avant le traitement. Tout patient se plaignant de troubles de l'acuité visuelle ou du champ visuel, ou se plaignant d'autres symptômes ophtalmologiques lors du traitement par Viraferon, doit faire l'objet rapidement d'un examen ophtalmologique complet. Des examens ophtalmologiques périodiques

pendant le traitement par Viraferon sont recommandés, particulièrement chez les patients ayant des pathologies pouvant être associées à des rétinopathies telles que le diabète ou l'hypertension. Un arrêt du traitement par Viraferon doit être envisagé chez les patients développant des troubles nouveaux ou lors d'aggravation de troubles préexistants.

Des états plus significatifs de confusion et de coma, comprenant des cas d'encéphalopathie, ont été observés chez certains patients, généralement âgés, traités à des doses élevées. Bien que ces effets soient généralement réversibles, chez certains patients il a fallu jusqu'à trois semaines pour arriver à un rétablissement complet. Des crises d'épilepsie sont survenues très rarement avec de fortes doses de Viraferon.

Les patients adultes ayant des antécédents d'infarctus du myocarde ou d'insuffisance cardiaque congestive et/ou ayant souffert ou souffrant de troubles du rythme cardiaque doivent être étroitement surveillés en cas de traitement par Viraferon. Il est recommandé que ces patients ayant des antécédents de troubles cardiaques et/ou étant à un stade cancéreux avancé aient des E.C.G. avant et pendant le traitement. Les arythmies cardiaques (principalement supraventriculaires) répondent habituellement bien au traitement conventionnel mais peuvent nécessiter l'interruption du traitement par Viraferon. Il n'y a pas de données chez les enfants et adolescents ayant des antécédents de maladie cardiaque.

Des hypertriglycéridémies et des aggravations de celles-ci, parfois sévères, ont été observées. Une surveillance du taux de lipides est donc recommandée.

En raison de la survenue de cas de réactivation de psoriasis et de sarcoïdose sous interféron alpha, Viraferon ne doit être utilisé chez les patients atteints de psoriasis ou de sarcoïdose que si le bénéfice attendu est supérieur au risque encouru.

Des données préliminaires indiquent que le traitement par interféron alfa peut être associé à une augmentation du taux de rejet de greffe de rein. Le rejet de greffe de foie a également été rapporté.

Le développement d'auto-anticorps et de désordres auto-immuns a été rapporté pendant le traitement avec les interférons alpha. Le risque peut être augmenté chez les patients prédisposés au développement de désordres auto-immuns. Les patients présentant des signes ou symptômes évocateurs d'un désordre auto-immun doivent être évalués avec attention et le rapport bénéfice-risque de poursuivre le traitement par interféron doit être reconsidéré (voir aussi rubrique 4.4 Hépatite C chronique, Monothérapie (d'anomalies thyroïdiennes) et rubrique 4.8).

Des cas de syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) ont été rapportés chez des patients atteints d'hépatite C chronique traités par interféron. Ce syndrome est une affection granulomateuse inflammatoire touchant les yeux, le système auditif, les méninges et la peau. Si l'on suspecte un syndrome de VKH, le traitement antiviral doit être arrêté et un traitement corticoïde envisagé (voir rubrique 4.8).

Il faut interrompre le traitement par Viraferon chez les patients atteints d'hépatites chroniques qui développent un allongement des tests de la coagulation, ce qui pourrait indiquer une décompensation hépatique.

Chez les patients recevant de façon régulière/répétée de l'albumine dérivée du plasma humain, une vaccination appropriée (hépatites A et B) doit être envisagée.

Les mesures usuelles de prévention des infections résultant de l'utilisation de médicaments préparés à partir de sang ou de plasma humain comportent une sélection des donneurs, un dépistage des marqueurs spécifiques d'infection lors de chaque don et mélange de plasma, et l'inclusion d'étapes de fabrication adaptées pour l'inactivation/élimination des virus. Malgré ces mesures, la possibilité de transmission d'agents infectieux lors de l'administration de médicaments préparés à partir de sang ou de plasma humain ne peut pas être totalement exclue. Ceci s'applique également aux virus inconnus ou émergents et à d'autres agents pathogènes.

Il n'a pas été rapporté de cas de transmission virale lors de l'utilisation d'albumine fabriquée conformément aux spécifications de la Pharmacopée Européenne selon des procédés bien établis.

Lors de chaque administration de Viraferon à un patient, il est fortement recommandé de noter le nom et le numéro de lot du produit afin d'établir un lien entre le patient et le lot du produit.

Hépatite C chronique :

Traitement combiné avec la ribavirine : Se reporter également au RCP de la ribavirine si Viraferon est administré en association avec la ribavirine chez les patients atteints d'hépatite C chronique.

Tous les patients ayant participé aux études réalisées dans l'hépatite C chronique ont eu une biopsie avant l'inclusion, mais dans certains cas (*i.e.* patients de génotype 2 et 3), le traitement peut être envisagé sans confirmation histologique. Avant d'initier le traitement, les recommandations actuelles relatives à la prise en charge de l'hépatite C chronique devront être consultées pour savoir si une biopsie est nécessaire.

Monothérapie : Il a été observé, dans de rares cas, chez des patients adultes traités par Viraferon pour une hépatite C chronique, le développement d'anomalies thyroïdiennes à type d'hypo- ou d'hyperthyroïdie. Lors des études cliniques avec administration de Viraferon, au total 2,8 % des patients ont développé des anomalies thyroïdiennes. Ces anomalies ont pu être contrôlées par les traitements conventionnels utilisés lors d'une dysthyroïdie. Le mécanisme d'action par lequel Viraferon peut modifier la fonction thyroïdienne est inconnu. Avant d'entamer un traitement par Viraferon pour une hépatite C chronique, effectuer un dosage de la TSH. Toute anomalie thyroïdienne détectée doit être traitée de manière conventionnelle. Le traitement par Viraferon ne sera instauré que si le taux de TSH peut être maintenu à des valeurs normales par ce traitement. Dans le cas où lors d'un traitement par Viraferon un patient développerait les symptômes d'une dysthyroïdie, déterminer les taux de TSH. Le traitement par Viraferon pourra alors être poursuivi si les taux de TSH peuvent être maintenus dans les limites de la normale par le traitement correcteur mis en oeuvre. Les dysthyroïdies apparues en cours de traitement par Viraferon n'ont pas été réversibles à l'arrêt du traitement (voir également Enfants et adolescents, Surveillance de la thyroïde).

Suivi spécifique supplémentaire chez les enfants et adolescents :

Surveillance de la thyroïde : Approximativement 12 % des enfants et adolescents traités par interféron alfa-2b et ribavirine ont présenté un taux de TSH élevé. Une diminution transitoire en dessous de la limite normale inférieure a été observée chez 4 % des autres enfants et adolescents. Avant l'initiation du traitement par Viraferon, les taux de TSH doivent être évalués et toute anomalie de la fonction thyroïdienne détectée à ce moment doit être traitée par un traitement conventionnel. Le traitement par Viraferon ne peut être instauré que si les taux de TSH peuvent être maintenus dans les valeurs normales par ce traitement. Des dysthyroïdies apparues en cours du traitement par interféron alfa-2b et ribavirine ont été observées. Si des anomalies de la fonction thyroïdienne sont détectées, les taux de TSH doivent être déterminés et un traitement correcteur doit être mis en oeuvre. Un bilan devra être effectué tous les 3 mois afin de rechercher tout dysfonctionnement thyroïdien (*e.g.* TSH).

Croissance et développement : Un retard staturo-pondéral correspondant à un ralentissement de la croissance en taille (diminution moyenne de 9 percentiles) et du poids (diminution moyenne de 13 percentiles) a été observé chez des enfants et adolescents ayant reçu le traitement pendant 1 an. Un rattrapage a généralement été observé lors de la période de suivi de 6 mois après traitement. Cependant, les données intermédiaires issues d'une étude de suivi à long terme portant sur 84 patients ont montré que 12 d'entre eux (14%) présentaient toujours un retard de croissance en taille > 15 percentiles dont 5 (6%) avec une perte > 30 percentiles plus d'un an après l'arrêt du traitement. De plus, les résultats de l'étude préclinique de toxicité chez l'animal juvénile ont démontré un retard de croissance globale, mineur et dose-dépendant, chez de jeunes rats recevant de la ribavirine (voir rubrique 5.3). Ainsi, le rapport bénéfice/risque de l'utilisation combinée d'interféron alfa-2b et ribavirine chez les jeunes enfants doit être évalué avant l'initiation du traitement. Il est recommandé aux médecins de surveiller la croissance des enfants traités par ribavirine en association avec l'interféron alfa-2b. Les effets à long terme sur la croissance, le développement et la maturation sexuelle ne sont pas connus.

Co-infection VHC/VIH : Les patients co-infectés avec le VIH et recevant un Traitement Anti-Rétroviral Hautement Actif (HAART) peuvent présenter un risque plus élevé de développer une

acidose lactique. Des précautions doivent être prises lorsque la bithérapie Viraferon + ribavirine est associée à un traitement HAART (voir RCP ribavirine). Les patients traités par Viraferon en association avec la ribavirine et par la zidovudine peuvent présenter un risque augmenté de développer une anémie.

Les patients co-infectés présentant une cirrhose avancée et recevant un Traitement Anti-Rétroviral Hautement Actif (HAART) ont un risque plus élevé de décompensation hépatique et de décès. Associer un traitement par interféron alpha seul ou en bithérapie avec la ribavirine peut augmenter le risque chez cette catégorie de patients.

Affections dentaires et parodontales : Des affections dentaires et parodontales, qui peuvent entraîner un déchaussement dentaire, ont été rapportées chez des patients recevant un traitement par Viraferon en association avec la ribavirine. De plus, lors d'un traitement à long terme par Viraferon en association avec la ribavirine, une sécheresse buccale pourrait avoir un effet néfaste sur la dentition et la muqueuse buccales. Les patients doivent se brosser soigneusement les dents deux fois par jour et avoir des consultations dentaires régulières. De plus, certains patients peuvent présenter des vomissements. Dans ce cas, il doit leur être ensuite conseillé de se rincer soigneusement la bouche.

Tests de laboratoire :

Des tests hématologiques et biochimiques standards sanguins (numération formule sanguine, plaquettes, électrolytes, enzymes hépatiques, protéines sériques, bilirubine sérique et créatinine sérique) doivent être réalisés chez tous les patients avant et périodiquement durant tout traitement systémique par Viraferon.

Durant le traitement pour hépatite chronique B ou C, la périodicité recommandée des tests est la suivante : semaines 1, 2, 4, 8, 12 et 16 puis tous les deux mois jusqu'à la fin du traitement. Si lors du traitement par Viraferon, le taux d'ALT dépasse ou égale 2 fois sa valeur de base, le traitement par Viraferon pourra être poursuivi à moins que les signes et symptômes d'une insuffisance hépatique ne soient observés. Lors d'un pic des ALT, les tests hépatiques suivants doivent être effectués à deux semaines d'intervalle : ALT, taux de prothrombine, phosphatases alcalines, albumine et bilirubine.

Effet sur la fécondité : L'interféron peut perturber la fécondité (voir rubriques 4.6 et 5.3).

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

Les narcotiques, hypnotiques et sédatifs ne doivent être administrés avec le Viraferon qu'avec précaution.

Les interactions entre Viraferon et les autres médicaments n'ont pas été complètement évaluées. Des précautions doivent être prises lors de l'administration de Viraferon en association avec des produits potentiellement myélosuppresseurs.

Les interférons peuvent affecter le métabolisme oxydatif. Il faut envisager cet effet lors d'un traitement concomitant avec des médicaments métabolisés par cette voie, tels les dérivés des xanthines théophylline ou aminophylline. Lors d'un traitement concomitant avec des dérivés des xanthines, les taux sériques de théophylline doivent être contrôlés et la dose adaptée si nécessaire.

Des infiltrats pulmonaires, des pneumopathies inflammatoires et des pneumonies, pouvant occasionnellement être fatals, ont été rarement observés chez des patients traités par interféron alpha, y compris ceux traités par Viraferon. L'étiologie n'a pas été trouvée. Ces symptômes ont été rapportés plus fréquemment lorsque le shosaikoto, une plante médicinale chinoise, est administré en même temps que l'interféron alpha (voir rubrique 4.4).

(Se reporter également au RCP de la ribavirine si Viraferon est administré en association avec la ribavirine chez les patients atteints d'hépatite C chronique.)

4.6 Grossesse et allaitement

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement. Viraferon doit être utilisé avec précaution chez les hommes fertiles. Des concentrations sériques diminuées en estradiol et progestérone ont été rapportées chez des femmes traitées avec un interféron leucocytaire humain.

Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation de l'interféron alfa-2b chez la femme enceinte. Des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel en clinique n'est pas connu. Viraferon ne doit être administré pendant la grossesse que si le bénéfice attendu pour la mère justifie le risque potentiel pour le fœtus.

On ignore si les composants de ce médicament sont excrétés dans le lait maternel. En raison du risque potentiel d'effets indésirables chez le nourrisson, l'allaitement devrait être interrompu avant l'initiation du traitement.

Traitement combiné avec la ribavirine : La ribavirine administrée au cours de la grossesse provoque de sérieuses déficiences sur l'enfant à naître. La ribavirine est contre-indiquée chez les patientes enceintes. Toutes les précautions doivent être prises afin d'éviter la survenue d'une grossesse chez les patientes ou chez les partenaires de patients masculins traités par Viraferon en association avec la ribavirine. Les patientes en âge de procréer et leurs partenaires doivent chacun utiliser une contraception efficace pendant toute la durée du traitement et pendant les 4 mois qui suivent son arrêt. Les patients et leurs partenaires féminines doivent chacun utiliser une contraception efficace pendant toute la durée du traitement et pendant les 7 mois qui suivent son arrêt (voir le RCP de la ribavirine).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les patients doivent être avertis qu'ils peuvent présenter fatigue, somnolence, ou confusion pendant le traitement par Viraferon, et par conséquent il est recommandé qu'ils évitent de conduire ou d'utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Se reporter au RCP de la ribavirine pour les effets indésirables propres à la ribavirine si Viraferon doit être administré en association avec la ribavirine chez les patients atteints d'hépatite C chronique.

Lors des études cliniques conduites dans de nombreuses indications et sur un intervalle de doses très large (de 6 MUI/m²/semaine pour la leucémie à tricholeucocytes à 100 MUI/m²/semaine pour le mélanome), les effets indésirables les plus couramment rapportés étaient la fièvre, la fatigue, les céphalées et les myalgies. La fièvre et la fatigue étaient fréquemment réversibles dans les 72 heures suivant l'interruption ou l'arrêt du traitement.

Dans les études cliniques conduites dans la population atteinte d'hépatite C, les patients étaient traités par Viraferon seul ou en association avec la ribavirine pendant un an. Tous les patients dans ces études recevaient 3 MUI de Viraferon trois fois par semaine. La fréquence des effets indésirables (liés au traitement) rapportés au cours des études cliniques réalisées chez le patient naïf traité pendant un an est présentée dans le **Tableau 1**. La sévérité était généralement faible à modérée. Les effets indésirables rapportés après la mise sur le marché sont également décrits dans le **Tableau 1** ci-dessous. Au sein des systèmes d'organes, les effets indésirables sont listés par type de fréquence en définissant les catégories suivantes : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) ; fréquence indéterminée. Au sein de chaque fréquence de groupe, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Tableau 1. Effets indésirables rapportés lors des essais cliniques ou après la mise sur le marché de Viraferon seul ou en association avec la ribavirine	
Systèmes d'organes	Effets indésirables
Infections et infestations Très fréquent :	Pharyngite*, infection virale*

Fréquent : Rare :	Bronchite, sinusite, <i>herpès simplex</i> (résistance), rhinite Pneumonie [§]
Affections hématologiques et du système lymphatique Très fréquent : Fréquent : Très rare : Fréquence indéterminée :	Leucopénie Thrombocytopénie, lymphadénopathie, lymphopénie Aplasia médullaire Erythroblastopénie, purpura thrombopénique idiopathique, purpura thrombocytopénique thrombotique
Affections du système immunitaire[§] Très rare : Fréquence indéterminée :	Sarcoïdose, exacerbation de sarcoïdose Lupus érythémateux disséminé, vascularite, polyarthrite rhumatoïde (nouvelle ou aggravée), syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada [§] , réactions d'hypersensibilité aiguë incluant urticaire, angio-œdème, bronchoconstriction, anaphylaxie [§]
Affections endocriniennes Fréquent : Très rare :	Hypothyroïdie [§] , hyperthyroïdie [§] Diabète, aggravation de diabète
Troubles du métabolisme et de la nutrition Très fréquent : Fréquent : Très rare :	Anorexie Hypocalcémie, déshydratation, hyperuricémie, soif Hyperglycémie, hypertriglycéridémie [§] , augmentation de l'appétit
Affections psychiatriques[§] Très fréquent : Fréquent : Rare : Très rare : Fréquence indéterminée :	Dépression, insomnie, anxiété, instabilité émotionnelle*, agitation, nervosité Confusion, trouble du sommeil, baisse de la libido Idées suicidaires Suicide, tentatives de suicide, comportement agressif (parfois dirigé contre autrui), psychoses dont hallucinations Altération de l'état mental [§]
Affections du système nerveux[§] Très fréquent : Fréquent : Très rare : Fréquence indéterminée :	Etourdissement, céphalée, concentration altérée, sécheresse buccale Tremblements, paresthésie, hypoesthésie, migraine, bouffées vasomotrices, somnolence, perversion du goût Hémorragie vasculaire cérébrale, ischémie vasculaire cérébrale, convulsions, conscience altérée, encéphalopathie, neuropathies, polyneuropathie Mononeuropathies, coma [§]
Affections oculaires Très fréquent : Fréquent : Rare :	Vision trouble Conjonctivite, vision anormale, troubles des glandes lacrymales, douleur oculaire Hémorragies rétiniennes [§] , rétinopathies (incluant œdème maculaire), occlusions de l'artère ou de la veine rétinienne [§] , névrite optique, œdème de la papille, perte d'acuité visuelle ou de champ visuel, nodules cotonneux [§]
Affections de l'oreille et du labyrinthe Fréquent : Très rare :	Vertige, acouphène Perte de l'audition, trouble de l'audition
Affections cardiaques Fréquent : Rare : Très rare :	Palpitations, tachycardie Cardiomyopathie Infarctus du myocarde, ischémie cardiaque

Fréquence indéterminée :	Arythmie
Affections vasculaires Fréquent : Très rare :	Hypertension Ischémie périphérique, hypotension [§]
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales Très fréquent : Fréquent : Très rare :	Dyspnée*, toux* Epistaxis, trouble respiratoire, congestion nasale, rhinorrhée, toux non productive Infiltrats pulmonaires [§] , pneumopathie inflammatoire [§]
Affections gastro-intestinales Très fréquent : Fréquent : Très rare : Fréquence indéterminée :	Nausées/vomissement, douleur abdominale, diarrhée, stomatite, dyspepsie Stomatite ulcéreuse, douleur dans la partie supérieure droite de l'abdomen, glossite, gingivite, constipation, selles molles Pancréatite, colite ischémique, colite ulcéreuse, saignement des gencives Affection parodontale NAS, affection dentaire NAS [§]
Affections hépatobiliaires Fréquent : Très rare :	Hépatomégalie Hépatotoxicité (même fatale)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané Très fréquent : Fréquent : Très rare :	Alopécie, prurit*, peau sèche*, rash*, sudation augmentée Psoriasis (nouveau ou aggravé) [§] , rash maculo-papulaire, rash érythémateux, eczéma, érythème, affections cutanées Syndrome de Stevens Johnson, nécrolyse épidermique toxique, érythème multiforme
Affections musculo-squelettiques et systémiques Très fréquent : Fréquent : Très rare :	Myalgie, arthralgie, douleur musculo-squelettique Arthrite Rhabdomyolyse, myosite, crampes dans les jambes, douleur dorsale
Affections du rein et des voies urinaires Fréquent : Très rare :	Mictions fréquentes Trouble de la fonction rénale, insuffisance rénale, syndrome néphrotique
Affections des organes de reproduction et du sein Fréquent :	Aménorrhée, douleur mammaire, dysménorrhée, ménorragie, trouble menstruel, trouble vaginal
Troubles généraux et anomalies au site d'administration Très fréquent : Fréquent : Très rare :	Inflammation au point d'injection, réaction au point d'injection*, fatigue, frissons, fièvre [§] , symptômes pseudo-grippaux [§] , asthénie, irritabilité, douleur thoracique, malaise Douleur au site d'injection Nécrose au site d'injection, œdème de la face
Investigations Très fréquent :	Perte de poids

* Ces événements ont été fréquents avec Viraferon seul

§ Voir rubrique 4.4

Ces effets indésirables ont également été rapportés avec Viraferon seul.

Les effets indésirables cardio-vasculaires (CV), notamment l'arythmie, semblent la plupart du temps être corrélés à une pathologie CV préexistante et à un traitement antérieur par des substances cardiotoxiques (voir rubrique 4.4). De rares cas de cardiomyopathie, pouvant être réversible à l'arrêt du traitement par interféron alfa, ont été rapportés chez des patients exempts d'antécédents cardiaques (voir rubrique 4.4).

Une grande variété de désordres auto-immuns et d'origine immunologique ont été rapportés avec les interférons alpha comprenant troubles de la thyroïde, lupus érythémateux disséminé, polyarthrite rhumatoïde (nouvelle ou aggravée), purpura thrombopénique idiopathique et purpura thrombocytopenique thrombotique, vascularite, neuropathies y compris mononeuropathies (voir aussi rubrique 4.4).

Les anomalies biologiques ayant une importance sur le plan clinique, rencontrées surtout aux doses supérieures à 10 millions d'UI par jour, comprennent une granulocytopenie et une leucopénie ; une baisse du taux d'hémoglobine et une thrombocytopenie ; une élévation des phosphatases alcalines, de la LDH, de la créatinine sérique et du taux sanguin d'urée. Des taux sériques d'ALT/AST anormalement élevés ont été notés chez quelques patients ne souffrant pas d'hépatite ainsi que chez quelques porteurs d'une hépatite B chronique, parallèlement à la clairance de l'ADNp viral.

Pour la sécurité relative à la transmission d'agents, voir rubrique 4.4.

Population pédiatrique

Enfants et adolescents – Hépatite C chronique

Dans les études cliniques portant sur 118 enfants ou adolescents de 3 à 16 ans, 6 % ont arrêté leur traitement du fait de la survenue d'effets indésirables. En général, le profil des événements indésirables observés sur le nombre limité d'enfants et adolescents étudiés était similaire à celui observé chez les adultes, bien qu'il existe une spécificité pédiatrique concernant le retard de croissance. Un ralentissement de croissance en taille (diminution moyenne de 9 percentiles) et du poids (diminution moyenne de 13 percentiles) a été observé au cours du traitement (voir rubrique 4.4). En outre, les idées suicidaires ou tentatives de suicides au cours du traitement et lors du suivi de 6 mois après traitement ont été rapportées plus fréquemment chez les enfants et adolescents que chez les adultes (2,4 % *versus* 1 %). Comme chez les adultes, les enfants et adolescents ont eu également d'autres effets indésirables d'ordre psychiatrique (tels que dépression, instabilité émotionnelle et somnolence) (voir rubrique 4.4). De plus, des réactions au point d'injection, fièvre, anorexie, vomissements et instabilité émotionnelle sont survenus plus fréquemment chez les enfants et adolescents. 30 % des patients ont nécessité une modification de posologie, le plus souvent du fait de la survenue d'une anémie ou d'une neutropénie.

Les effets indésirables rapportés au cours des essais cliniques en pédiatrie sont décrits dans le **Tableau 2** ci-dessous.

Au sein des systèmes d'organes, les effets indésirables sont listés par type de fréquence en définissant les catégories suivantes : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100, < 1/10$). Au sein de chaque fréquence de groupe, les effets indésirables doivent être présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Tableau 2 Effets indésirables très fréquemment et fréquemment rapportés dans les études cliniques en pédiatrie	
Très fréquent ($\geq 1/10$) – Fréquent ($\geq 1/100, < 1/10$)	
Systèmes d'organes	Effets indésirables
Infections et infestations Très fréquent : Fréquent :	Infection virale, pharyngite Infection fongique, infection bactérienne, infection pulmonaire, otite moyenne, abcès dentaire, <i>herpes simplex</i> , infection urinaire, vaginite, gastro-entérite
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes)	

et polypes) Fréquent :	Néoplasme (non spécifié)
Affections hématologiques et du système lymphatique Très fréquent : Fréquent :	Anémie, neutropénie Thrombocytopénie, lymphadénopathie
Affections endocriniennes Très fréquent : Fréquent :	Hypothyroïdie [§] Hyperthyroïdie [§] , virilisme
Troubles du métabolisme et de la nutrition Très fréquent : Fréquent :	Anorexie Hypertriglycémie [§] , hyperuricémie, augmentation de l'appétit,
Affections psychiatriques[§] Très fréquent : Fréquent :	Dépression, instabilité émotionnelle, insomnie Idée suicidaire, réaction agressive, confusion, troubles du comportement, agitation, somnambulisme, anxiété, nervosité, trouble du sommeil, rêves inhabituels, apathie
Affections du système nerveux[§] Très fréquent : Fréquent :	Céphalée, étourdissements Hyperkinésie, tremblements, dysphonie, paresthésie, hypoesthésie, hyperesthésie, concentration altérée, somnolence
Affections oculaires Fréquent :	Conjonctivite, douleur oculaire, vision anormale, trouble des glandes lacrymales
Affections vasculaires Fréquent :	Maladie de Raynaud, bouffées vasomotrices, pâleur
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales Fréquent :	Dyspnée, tachypnée, épistaxis, toux, congestion nasale, irritation nasale, rhinorrhée, éternuements
Affections gastro-intestinales Très fréquent : Fréquent :	Diarrhées, vomissements, nausées, douleur abdominale Ulcération de la bouche, stomatite ulcéreuse, stomatite, douleur dans la partie supérieure droite de l'abdomen, dyspepsie, glossite, reflux gastro-œsophagien, troubles rectaux, troubles gastro-intestinaux, constipation, selles molles, douleur dentaire, troubles dentaires
Affections hépatobiliaires Fréquent :	Fonction hépatique anormale
Affections de la peau et du tissu sous-cutané Très fréquent : Fréquent :	Alopécie, rash Réaction de photosensibilité, rash maculo-papulaire, eczéma, acné, affections cutanées, problème au niveau de l'ongle, décoloration de la peau, prurit, peau sèche, érythème, contusion, sudation augmentée
Affections musculo-squelettiques et systémiques Très fréquent :	Arthralgie, myalgie, douleur musculo-squelettique, myalgie
Affections du rein et des voies urinaires Fréquent	Enurésie, troubles de la miction, incontinence urinaire
Affections des organes de reproduction et du sein Fréquent :	<u>Femme</u> : aménorrhée, ménorragie, trouble menstruel, troubles vaginaux <u>Homme</u> : douleur testiculaire

Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent :	Inflammation au point d'injection, réaction au point d'injection, fatigue, frissons, fièvre [§] , symptômes pseudo-grippaux [§] , malaise, irritabilité
Fréquent :	Douleur thoracique, asthénie, œdème, douleur au point d'injection
Investigations	
Très fréquent :	Retard de croissance (diminution de la taille et/ou du poids rapportée à l'âge) [§]
Lésions et intoxications	
Fréquent :	Lacération cutanée

[§] Voir rubrique 4.4

4.9 Surdosage

Aucun cas de surdosage ayant conduit à des manifestations cliniques aiguës n'a été rapporté. Cependant, comme pour tout composé pharmacologiquement actif, une surveillance étroite du patient avec un traitement symptomatique et un contrôle des signes vitaux sont indiqués.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Immunostimulants, cytokines et immunomodulateurs, interférons, interféron alfa-2b, code ATC : L03A B05

Viraferon est une forme stérile, stable d'interféron alfa-2b hautement purifié, obtenu par les techniques de l'ADN recombinant. L'interféron alfa-2b recombinant est une protéine hydrosoluble ayant un poids moléculaire d'environ 19.300 daltons. Il est obtenu à partir d'un clone d'*E. coli* qui abrite un plasmide hybridé par génie génétique renfermant un gène d'interféron alfa-2b humain leucocytaire.

L'activité de Viraferon est exprimée en "Unités Internationales" (UI), 1 mg d'interféron alfa-2b recombinant correspondant à $2,6 \times 10^8$ UI. Les Unités Internationales sont déterminées par comparaison entre l'activité de l'interféron alfa-2b recombinant et celle de la préparation de référence internationale d'interféron leucocytaire humain établie par l'Organisation Mondiale de la Santé.

Les interférons sont une famille de petites molécules protéiques d'un poids moléculaire d'environ 15.000 à 21.000 daltons. Ils sont produits et sécrétés par les cellules en réponse à des infections virales ou à différents inducteurs synthétiques et biologiques. Trois classes majeures d'interférons ont été identifiées : alpha, bêta et gamma. Ces trois classes principales ne sont pas elles-mêmes homogènes et peuvent regrouper plusieurs espèces moléculaires différentes d'interféron. Plus de 14 interférons alpha humains génétiquement différents ont été identifiés. Viraferon a été classé comme interféron alfa-2b recombinant.

Les interférons exercent leurs activités cellulaires en se fixant à des récepteurs spécifiques de la membrane cellulaire. Les récepteurs de l'interféron humain, isolés de lymphoblastes humains (Daudi), se révèlent être des protéines hautement asymétriques. Ils font preuve de sélectivité pour les interférons humains, mais pas pour les interférons murins ce qui suggère une spécificité d'espèce. Des études effectuées avec d'autres interférons ont permis de démontrer cette spécificité d'espèce. Cependant, certaines espèces de singes comme le singe rhésus, sont sensibles à une stimulation pharmacodynamique après exposition à des interférons humains de type 1.

Les résultats de plusieurs études suggèrent qu'une fois fixé à la membrane cellulaire, l'interféron déclenche une séquence complexe de réactions intracellulaires et notamment l'induction de certaines enzymes. On pense que ce processus est responsable, du moins en partie, des diverses réponses

cellulaires à l'interféron, telles que l'inhibition de la réplication virale dans les cellules infectées par des virus, la suppression de la prolifération cellulaire et des activités immunomodulatrices comme l'augmentation de l'activité phagocytaire des macrophages et l'augmentation de la cytotoxicité spécifique des lymphocytes pour les cellules cibles. Ces activités, dans leur ensemble ou individuellement, pourraient contribuer aux effets thérapeutiques de l'interféron.

L'interféron alfa-2b recombinant a fait preuve d'effets anti-prolifératifs dans des études utilisant à la fois des systèmes de cultures cellulaires animales et humaines et des hétéogreffes de tumeurs humaines chez l'animal. Le produit a également révélé une activité immunomodulatrice significative *in vitro*.

L'interféron alfa-2b recombinant inhibe également la réplication virale *in vitro* et *in vivo*. Bien que le mode d'action antiviral exact de l'interféron alfa-2b recombinant ne soit pas connu, il semble modifier le métabolisme de la cellule hôte. Cette action inhibe la réplication virale ou, si celle-ci se produit, les virions fils sont incapables de quitter la cellule.

Hépatite B chronique :

L'expérience clinique actuelle chez des patients qui restent sous interféron alfa-2b pendant 4 à 6 mois indique que le traitement peut produire une clairance de l'ADN-VHB sérique. Une amélioration de l'histologie hépatique a été observée. Chez les patients adultes possédant une perte de l'Ag Hbe et de l'ADN-VHB, une diminution significative de la morbidité et de la mortalité a été observée.

L'interféron alfa-2b (6 MUI/m² 3 fois par semaine pendant 6 mois) a été donné à des enfants atteints d'hépatite B chronique active. En raison d'une imperfection méthodologique, l'efficacité n'a pu être démontrée. Cependant les enfants traités avec interféron alfa-2b ont eu une vitesse de croissance diminuée et certains cas de dépression ont été observés.

Hépatite C chronique :

Chez les patients adultes recevant de l'interféron en association avec la ribavirine, le taux de réponse prolongée est de 47 %. L'association d'interféron pégylé et de ribavirine a montré une efficacité supérieure (taux de réponse prolongée de 61 % chez les patients naïfs avec une dose de ribavirine > 10,6 mg/kg, p < 0,01).

Patients adultes : Viraferon seul ou en association avec la ribavirine a été étudié au cours de 4 études cliniques randomisées de Phase III chez 2.552 patients naïfs à l'interféron atteints d'une hépatite C chronique. Les études comparaient l'efficacité du Viraferon utilisé seul ou en association avec la ribavirine. L'efficacité était définie par une réponse virologique prolongée 6 mois après la fin du traitement. Les patients éligibles pour ces études avaient une hépatite C chronique confirmée par un dosage « *HCV-ARN polymérase chain reaction* » (PCR) positif (> 100 copies/ml), une biopsie hépatique cohérente avec un diagnostic histologique d'hépatite chronique sans autre cause d'hépatite chronique, et des ALT sériques anormales.

Viraferon a été administré à la dose de 3 MUI 3 fois par semaine en monothérapie ou en association avec la ribavirine. La majorité des patients dans ces études cliniques a été traitée pendant un an. Tous les patients étaient suivis pendant une période complémentaire de 6 mois après la fin du traitement afin d'évaluer le maintien de la réponse virologique. Les taux de réponse virologique prolongée pour les groupes de traitement traités pendant un an avec Viraferon seul ou en association avec la ribavirine (provenant de deux études) sont présentés dans le **Tableau 3**.

La co-administration du Viraferon avec la ribavirine a multiplié par au moins deux fois l'efficacité du Viraferon dans le traitement de l'hépatite C chronique chez les patients naïfs. Le génotype du VHC et la charge virale initiale sont des facteurs de pronostic qui sont connus pour affecter les taux de réponse. Le taux de réponse augmenté pour l'association Viraferon + ribavirine, comparé à Viraferon seul, se maintient parmi tous les sous-groupes. Le bénéfice de l'association Viraferon + ribavirine est particulièrement significatif dans le sous-groupe de patients le plus difficile à traiter (génotype 1 et charge virale élevée) (**Tableau 3**).

Les taux de réponse dans ces études augmentent avec la compliance. Quel que soit le génotype, les patients qui ont reçu Viraferon en association avec la ribavirine et $\geq 80\%$ de leur traitement avaient une réponse prolongée à 6 mois supérieure après un an de traitement que ceux qui avaient pris $< 80\%$ de leur traitement (56 % vs. 32 % dans l'étude C/I98-580).

Tableau 3 Taux de réponse virologique prolongée avec Viraferon + ribavirine (un an de traitement) en fonction du génotype et de la charge virale

Génotype VHC	I N = 503 C95-132/I95-143	I/R N = 505 C95-132/I95-143	I/R N = 505 (C/I98-580)
Tous les génotypes	16 %	41 %	47 %
Génotype 1	9 %	29 %	33 %
Génotype 1 ≤ 2 millions de copies/ml	25 %	33 %	45 %
Génotype 1 > 2 millions de copies/ml	3 %	27 %	29 %
Génotype 2/3	31 %	65 %	79 %

I Viraferon (3 MUI 3 fois par semaine)

I/R Viraferon (3 MUI 3 fois par semaine) + ribavirine (1.000/1.200 mg/jour)

Patients co-infectés VHC-VIH

Deux études cliniques ont été conduites chez des patients co-infectés par le VIH et le VHC. Globalement, dans ces deux études, le taux de réponse a été plus faible chez les patients qui ont reçu Viraferon en association avec de la ribavirine par rapport à ceux qui ont reçu l'interféron alfa-2b pégylé en association avec de la ribavirine. Le **Tableau 4** présente la réponse au traitement dans ces deux études cliniques. L'Etude 1 (RIBAVIC ; P01017), étude randomisée, multicentrique a inclus 412 patients adultes naïfs avec une hépatite C chronique co-infectés par le VIH. Les patients étaient randomisés pour recevoir soit l'interféron alfa-2b pégylé (1,5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{semaine}$) en association avec de la ribavirine (800 mg/jour) soit Viraferon (3 MUI trois fois par semaine) en association avec de la ribavirine (800 mg/jour) pendant 48 semaines avec une période de suivi de 6 mois. L'Etude 2 (P02080), étude randomisée, monocentrique a inclus 95 patients adultes naïfs avec une hépatite C chronique co-infectés par le VIH. Les patients étaient randomisés pour recevoir soit l'interféron alfa-2b pégylé (100 ou 150 $\mu\text{g}/\text{semaine}$, adapté en fonction du poids) en association avec de la ribavirine (800-1.200 mg/jour, adaptée en fonction du poids) soit Viraferon (3 MUI trois fois par semaine) en association avec de la ribavirine (800-1.200 mg/jour, adaptée en fonction du poids). La durée du traitement était de 48 semaines avec une période de suivi de 6 mois à l'exception des patients infectés par un virus de génotype 2 ou 3 et une charge virale < 800.000 UI/ml (Amplicor) qui ont été traités pendant 24 semaines avec une période de suivi de 6 mois.

Tableau 4 : Réponse virologique prolongée en fonction du génotype après un traitement par Viraferon en association avec de la ribavirine *versus* un traitement par interféron alfa-2b pégylé en association avec de la ribavirine chez les patients co-infectés VHC-VIH

	Etude 1 ¹			Etude 2 ²		
	Interféron alfa-2b pégylé (1,5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{semaine}$) + ribavirine (800 mg)	Viraferon (3 MUI 3 fois par semaine) + ribavirine (800 mg)	Valeur p ^a	Interféron alfa-2b pégylé (100 ou 150 ^c $\mu\text{g}/\text{semaine}$) + ribavirine (800-1.200 mg/jour) ^d	Viraferon (3MUI 3 fois par semaine) + ribavirine (800-1.200 mg/jour) ^d	Valeur p ^b

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

MUI = million d'unités internationales

a : valeur de p basée sur le test du Chi² Cochran-Mantel-Haenszel.

b : valeur de p basée sur le test du Chi².

c : sujets < 75 kg recevant 100 µg/semaine d'interféron alfa-2b pégylé et sujets ≥ 75 kg recevant 150 µg/semaine d'interféron alfa-2b pégylé.

d : posologie de ribavirine de 800 mg pour les patients < 60 kg, 1.000 mg pour les patients 60-75 kg, et 1.200 mg pour les patients > 75 kg.

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

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

Patients rechuteurs : Un total de 345 patients rechuteurs à l'interféron alpha ont été traités lors de deux études cliniques avec Viraferon en monothérapie ou en association avec la ribavirine. Chez ces patients, l'association de la ribavirine au Viraferon a augmenté d'au moins 10 fois l'efficacité de Viraferon utilisé seul dans le traitement de l'hépatite C chronique (48,6 % vs. 4,7 %). Cette amélioration de l'efficacité comprenait la perte du VHC sérique (< 100 copies/ml par PCR), l'amélioration de l'inflammation hépatique, et la normalisation des ALT, et se maintenait 6 mois après la fin du traitement.

Données d'efficacité à long-terme

1071 patients ayant été préalablement traités par l'interféron alfa-2b non pégylé ou par l'interféron alfa-2b non pégylé/ribavirine au sein d'études cliniques ont été inclus dans une large étude afin d'évaluer le maintien de la réponse virologique prolongée et d'estimer l'impact clinique d'une virémie VHC négative à long terme. Un suivi au-delà de 5 ans était disponible pour 462 patients. Parmi les 492 patients inclus avec une réponse prolongée, seuls 12 patients ont rechuté pendant cette étude. La probabilité de réponse virologique prolongée à 5 ans a été estimée pour l'ensemble des patients par la méthode de Kaplan-Meier à 97 % avec un intervalle de confiance à 95 % de [95 %, 99 %]. La réponse virologique prolongée après un traitement de l'hépatite chronique C avec l'interféron alfa-2b non pégylé (avec ou sans ribavirine) permet de maintenir une virémie négative à long terme et entraîne la résolution de l'infection hépatique et la « guérison » clinique de l'hépatite chronique C. Cependant, cela n'exclut pas l'évolution de la maladie hépatique (y compris vers un hépatocarcinome) chez les patients porteurs d'une cirrhose.

Etudes cliniques chez les enfants et les adolescents :

Des enfants et adolescents âgés de 3 à 16 ans ayant une hépatite C chronique compensée et un ARN-VHC détectable (évalué par un laboratoire central utilisant une méthode RT-PCR non commercialisée) ont été inclus dans deux études multicentriques et ont reçu Viraferon 3 MUI/m² trois fois par semaine + ribavirine 15 mg/kg par jour pendant 1 an, puis ont été suivis pendant une période de 6 mois après arrêt du traitement. Un total de 118 patients a été inclus : 57 % de garçons, 80 % de type caucasien, et 78 % de génotype 1, 64 % d'enfants ≤ 12 ans. La population sélectionnée comportait principalement des enfants et adolescents avec une hépatite C minime à modérée. Les taux de réponse virologiques maintenus chez les enfants et les adolescents sont similaires à ceux observés chez l'adulte. Du fait du manque de données chez les enfants et adolescents ayant une progression rapide de la maladie et des potentiels effets indésirables, le rapport bénéfice/risque de l'association interféron alfa-2b et ribavirine doit être considéré avec attention dans cette population (voir rubriques 4.1, 4.4 et 4.8).

Les résultats de l'étude sont présentés dans le **Tableau 5** :

Tableau 5 Réponse virologique chez des enfants et adolescents naïfs au traitement	
	Viraferon 3 MUI/m² 3 fois par semaine + ribavirine 15 mg/kg/jour

Réponse tous génotypes confondus ¹ (n=118)	54 (46 %)*
Génotype 1 (n=92)	33 (36 %)*
Génotype 2/3/4 (n=26)	21 (81 %)*

* Nombre (%) de patients

1 Définie comme une valeur de l'ARN-VHC en dessous de la limite de détection par RT-PCR en fin de traitement et durant la période de suivi.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique de Viraferon a été étudiée chez des volontaires sains après administration par voie sous-cutanée de doses uniques de 5 millions d'UI/m² et 10 millions d'UI, et par voie intramusculaire de doses uniques de 5 millions d'UI/m² et par perfusion intraveineuse durant 30 minutes. Les concentrations sériques moyennes d'interféron après injection sous-cutanée et intramusculaire étaient comparables. La C_{max} a été observée trois à 12 heures après administration de la dose la plus faible et six à huit heures après administration de la dose élevée. Les demi-vies d'élimination étaient respectivement d'environ deux à trois heures et six à sept heures. Les taux sériques se situaient en dessous de la limite de détection respectivement 16 et 24 heures après l'injection. Les administrations intramusculaires et sous-cutanées ont démontré une biodisponibilité supérieure à 100 %.

Après administration intraveineuse, les concentrations sériques d'interféron ont atteint un pic (135 à 273 UI/ml) à la fin de la perfusion diminuant ensuite un peu plus rapidement qu'après administration du médicament par voies sous-cutanée et intramusculaire, pour ne plus être détectables quatre heures après la perfusion. La demi-vie d'élimination était d'environ deux heures.

Pour les trois voies d'administration, les concentrations urinaires d'interféron se situaient en dessous de la limite de détection.

Enfants et adolescents : Les paramètres pharmacocinétiques après administration répétée de Viraferon solution injectable et de ribavirine en gélules chez les enfants et adolescents entre 5 et 16 ans ayant une hépatite C chronique sont résumés dans le **Tableau 6**. Les propriétés pharmacocinétiques de Viraferon et ribavirine (dose normalisée) sont similaires chez les adultes et les enfants ou adolescents.

Tableau 6 Moyenne (% CV) des paramètres pharmacocinétiques après administration répétée de Viraferon et de ribavirine en gélules chez les enfants ou adolescents présentant une hépatite C chronique		
Paramètre	Ribavirine 15 mg/kg/jour en 2 prises (n = 17)	Viraferon 3 MUI/m ² 3 fois par semaine (n = 54)
T _{max} (hr)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3.275 (25)	51 (48)
ASC*	29.774 (26)	622 (48)
Clairance apparente l/hr/kg	0,27 (27)	Non effectuée

* ASC₁₂ (ng.hr/ml) pour la ribavirine; ASC₀₋₂₄ (UI.hr/ml) pour Viraferon

Des dosages des facteurs neutralisants de l'interféron ont été effectués sur des échantillons de sérum prélevés chez des patients ayant reçu Viraferon dans le cadre d'études cliniques mis en place par Schering-Plough. Les facteurs neutralisants de l'interféron sont des anticorps qui neutralisent l'activité antivirale de l'interféron. L'incidence clinique d'apparition des facteurs neutralisants était de 2,9 % chez des patients cancéreux traités par voie générale et de 6,2 % chez des patients atteints d'hépatite chronique. Les titres mesurés étaient faibles dans la plupart des cas et n'étaient pas associés de façon systématique à une baisse de réponse ou à tout autre phénomène auto-immun. Chez les patients atteints d'hépatite, aucune baisse de réponse ne fut observée, ceci étant apparemment dû aux faibles titres présents.

5.3 Données de sécurité précliniques

Bien que l'interféron soit généralement reconnu comme étant spécifique d'une espèce, des études de toxicité chez l'animal ont été réalisées. Des injections d'interféron alfa-2b humain recombinant pendant des périodes allant jusqu'à trois mois n'ont conduit à aucun signe de toxicité chez la souris, le rat, et le lapin. Une administration quotidienne chez le singe cynomolgus de 20×10^6 UI/kg/jour pendant 3 mois n'a engendré aucune toxicité notable. La toxicité a été démontrée chez le singe recevant 100×10^6 UI/kg/jour pendant 3 mois.

Lors des études d'utilisation de l'interféron chez les primates autres que l'homme, des anomalies du cycle menstruel ont été observées (voir rubrique 4.4).

Les résultats d'études de reproduction animale indiquent que l'interféron alfa-2b n'a pas d'effets tératogènes chez les rats et les lapins et n'affecte pas de manière défavorable la gestation, le développement foetal et la capacité reproductrice de la progéniture des rats traités. Il a été montré que l'interféron alfa-2b avait des effets abortifs chez le *Macaca mulatta* (singe rhésus) à une dose 90 et 180 fois supérieure à la dose intramusculaire ou sous-cutanée recommandée de 2 millions d'UI/m². L'interruption de la gestation a été observée dans tous les groupes de doses (7,5 millions, 15 millions et 30 millions d'UI/kg), et était statistiquement significative par rapport au groupe contrôle dans les groupes recevant les doses moyennes ou fortes (correspondant à 90 et 180 fois la dose intramusculaire ou sous-cutanée recommandée de 2 millions d'UI/m²). D'autres formes d'interférons alpha et bêta à hautes doses sont connues pour entraîner des effets dose-dépendants d'anovulation ou d'avortement chez le singe rhésus.

Des études de mutagénicité avec interféron alfa-2b n'ont pas révélé d'effets néfastes.

Aucune étude n'a été réalisée chez de jeunes animaux afin d'examiner les effets du traitement par interféron alfa-2b sur la croissance, le développement, la maturation sexuelle et le comportement (si Viraferon doit être administré en association avec la ribavirine, voir rubrique 4.4 et le RCP de Rebetol).

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Glycine,
Phosphate disodique anhydre,
Phosphate monosodique monohydraté,
Solution d'albumine humaine.

Solvant : eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

6.3 Durée de conservation

3 ans

Après reconstitution : Une utilisation immédiate est recommandée. Néanmoins, la stabilité chimique et physique en cours d'utilisation a été démontrée pendant 24 heures à 25°C.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).
Ne pas congeler.

Sans dépasser sa date de péremption, pour le transport et/ou pour faciliter l'utilisation en ambulatoire, le produit non reconstitué peut être conservé avant utilisation à une température ne dépassant pas 25°C pendant une période maximale de quatre semaines. Si le produit n'est pas reconstitué pendant cette période de quatre semaines, il ne peut pas être remis au réfrigérateur pour une nouvelle période de conservation et doit être éliminé.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

24 mg de poudre (correspondant à 5 MUI) dans un flacon (verre de type I), avec un bouchon (caoutchouc en butyle) serti d'une bague d'inviolabilité (aluminium) entourée d'une protection (polypropylène)

et 1 ml d'eau pour préparation injectable dans une ampoule (verre de type I) avec 1 seringue, 2 aiguilles et 1 tampon nettoyant.

Boîte de 1.

Ou

24 mg de poudre (correspondant à 5 MUI) dans un flacon (verre de type I), avec un bouchon (caoutchouc en butyle) serti d'une bague d'inviolabilité (aluminium) entourée d'une protection (polypropylène)

et 1 ml d'eau pour préparation injectable dans une ampoule (verre de type I)

Boîte de 6.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Toutes les présentations et dosages peuvent ne pas être appropriés pour toutes les indications. Assurez-vous de choisir la présentation et le dosage appropriés.

Reconstitution de Viraferon, poudre pour solution injectable, pour administration parentérale : Viraferon se présente sous forme d'une poudre à 5 millions d'UI/ml destinée à usage unique. Les flacons doivent être reconstitués à l'aide d'1 ml d'eau pour préparations injectables. Les solutions reconstituées sont isotoniques pour administration parentérale.

Des précautions adaptées doivent être prises pendant la reconstitution pour prévenir toute contamination microbiologique (se référer à la notice).

Utiliser une seringue et une aiguille stérilisées, injecter 1 ml d'eau pour préparations injectables dans le flacon de Viraferon. Agiter doucement pour faciliter la dissolution complète de la poudre. La dose appropriée peut ensuite être prélevée à l'aide d'une seringue stérile et injectée.

Comme tout médicament administré par voie parentérale, inspecter visuellement la solution reconstituée afin de vérifier si elle ne présente pas de particules ou une coloration anormale avant administration. La solution reconstituée doit être limpide et incolore.

Les instructions détaillées pour l'utilisation par voie sous-cutanée du produit sont fournies avec la notice (se référer à « Comment auto-injecter Viraferon »).

Tout produit non utilisé doit être jeté après prélèvement de la dose.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/99/128/004

EU/1/99/128/005

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de la première autorisation : 9 mars 2000

Date du dernier renouvellement : 23 mai 2005

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

Ce médicament n'est plus autorisé

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Viraferon 10 millions d'UI/ml poudre et solvant pour solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un flacon de poudre contient 10 millions d'UI d'interféron alfa-2b produit par une technique d'ADN recombinant à partir de cellules d'*E. coli*.

Après reconstitution, 1 ml contient 10 millions d'UI d'interféron alfa-2b.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre et solvant pour solution injectable

Poudre de couleur blanc à crème.

Solvant limpide et incolore.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Hépatite B chronique : Traitement des patients adultes atteints d'hépatite B chronique, possédant des marqueurs de réplication virale de l'hépatite B (présence d'ADN-VHB et d'Ag-HBe), des alanine aminotransférases (ALT) élevées et une inflammation active du foie histologiquement prouvée et/ou une fibrose.

Hépatite C chronique :

Patients adultes :

Viraferon est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'hépatite C chronique possédant des transaminases élevées en l'absence de décompensation hépatique et ayant un ARN-VHC sérique positif ou des anticorps anti-VHC positifs (voir rubrique 4.4).

La meilleure façon d'utiliser Viraferon dans cette indication est de l'associer à la ribavirine.

Enfants et adolescents :

Viraferon est destiné à être utilisé, en association avec la ribavirine, pour le traitement des enfants âgés de 3 ans et plus et adolescents, atteints d'hépatite C chronique, non préalablement traités, en l'absence de décompensation hépatique et ayant un ARN-VHC sérique positif. La décision de traiter doit être prise au cas par cas en tenant compte à la fois des signes de progression de la maladie, notamment inflammation et fibrose hépatiques, et des facteurs pronostics de réponse, génotype du VHC et charge virale. Le bénéfice attendu du traitement doit être évalué au regard des données de sécurité issues des études cliniques réalisées chez les enfants et adolescents (voir rubriques 4.4, 4.8 et 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être initié par un médecin expérimenté dans la prise en charge de la maladie.

Toutes les présentations et tous les dosages ne sont pas adaptés à l'ensemble des indications. Assurez-vous de choisir la présentation et le dosage appropriés.

Si des effets indésirables se manifestent lors du traitement par Viraferon, quelle qu'en soit l'indication, modifier la posologie ou interrompre temporairement le traitement jusqu'à ce que les effets indésirables diminuent. Si malgré un ajustement adéquat de la posologie, une mauvaise tolérance

continue à se manifester ou se répète, ou si la maladie progresse, interrompre le traitement par Viraferon. Suivant l'avis du médecin, le patient pourra s'administrer lui-même la dose de traitement d'entretien par voie sous-cutanée.

Hépatite B chronique : La posologie recommandée se situe entre 5 et 10 millions d'UI, administrés par voie sous-cutanée trois fois par semaine (tous les 2 jours) pendant une période de 4 à 6 mois.

La dose administrée doit être réduite de 50 % en cas de survenue de troubles hématologiques (cellules sanguines blanches < 1.500/mm³, granulocytes < 1.000/mm³, plaquettes < 100.000/mm³). Le traitement doit être interrompu en cas de leucopénie sévère (< 1.200/mm³), de neutropénie sévère (< 750/mm³) ou de thrombocytopénie sévère (< 70.000/mm³).

Chez tous les patients, si aucune amélioration des taux d'ADN-VHB sérique n'est observée après 3 à 4 mois de traitement (à la dose maximale tolérée), interrompre le traitement avec Viraferon.

Hépatite C chronique : Viraferon est administré par voie sous-cutanée à la posologie de 3 millions d'UI trois fois par semaine (tous les 2 jours) chez les patients adultes, soit en monothérapie soit en association avec la ribavirine.

Enfants âgés de 3 ans et plus et adolescents : L'interféron alfa-2b est administré par voie sous cutanée à la posologie de 3MUI/m² 3 fois par semaine (tous les 2 jours) en association avec la ribavirine sous forme de gélules ou de solution buvable administrée quotidiennement par voie orale en deux prises (matin et soir) au moment des repas.

(Se reporter au RCP de la ribavirine en gélule et aux Recommandations en matière de modification de la posologie pour le traitement combiné. Pour les patients de moins de 47 kg ou qui ne peuvent pas avaler de gélules, se reporter au RCP de la ribavirine en solution buvable).

Patients rechuteurs (adultes) :

Viraferon est donné en association avec la ribavirine.

En fonction des résultats des études cliniques, pour lesquels des données sont disponibles pour 6 mois de traitement, il est recommandé que les patients soient traités avec Viraferon en association avec la ribavirine pendant 6 mois.

Patients naïfs :

Adultes : L'efficacité de Viraferon est renforcée lorsqu'il est administré en association avec la ribavirine. Viraferon doit être donné seul principalement en cas d'intolérance ou de contre-indication à la ribavirine.

Viraferon en association avec la ribavirine :

En fonction des résultats des études cliniques, pour lesquels des données sont disponibles après 12 mois de traitement, il est recommandé que les patients soient traités avec Viraferon en association avec la ribavirine pendant au moins 6 mois.

Le traitement doit être poursuivi pour une autre période de 6 mois (soit un total de 12 mois) chez les patients qui présentent un ARN-VHC négatif à 6 mois, mais avec un génotype viral de type 1 (déterminé sur un échantillon avant traitement) et une charge virale élevée avant traitement.

D'autres facteurs de mauvais pronostic (âge > 40 ans, sexe mâle, fibrose septale) doivent être pris en compte en vue de prolonger le traitement jusqu'à 12 mois.

Au cours des études cliniques, les patients qui n'avaient pas eu une réponse virologique après 6 mois de traitement (ARN-VHC en dessous de la limite inférieure de détection) n'ont pas maintenu une réponse virologique (ARN-VHC en dessous de la limite inférieure de détection six mois après l'arrêt du traitement).

Viraferon seul :

La durée optimale de traitement avec Viraferon seul n'est pas encore complètement établie, mais un traitement compris entre 12 et 18 mois est conseillé.

Il est recommandé que les patients soient traités avec Viraferon seul pendant au moins 3 à 4 mois, puis que le taux d'ARN-VHC soit déterminé. Le traitement doit être poursuivi chez les patients qui présentent un ARN-VHC négatif.

Enfants et adolescents : la sécurité et l'efficacité de Viraferon en association avec la ribavirine a été étudiée chez les enfants et adolescents non préalablement traités pour leur hépatite C chronique.

Génotype 1 : La durée recommandée de traitement est de 1 an. Les patients qui n'ont pas eu de réponse virologique à la 12^{ème} semaine de traitement ont peu de chance de devenir des répondeurs avec une réponse virologique prolongée (valeur prédictive négative 96 %). La réponse virologique est définie par un niveau indétectable d'ARN-VHC à la 12^{ème} semaine de traitement. L'arrêt du traitement doit être envisagé chez ces patients.

Génotype 2/3 : La durée recommandée de traitement est 24 semaines.

Les réponses virologiques après 1 an de traitement et 6 mois de suivi étaient de 36 % pour le génotype 1 et 81 % pour les génotypes 2/3/4.

Viraferon peut être administré en utilisant des seringues stériles à usage unique en verre ou en plastique.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.
- Antécédents d'affection cardiaque sévère, ex : insuffisance cardiaque congestive non contrôlée, infarctus du myocarde récent, désordres arythmiques sévères.
- Insuffisance rénale ou hépatique sévère, y compris les troubles causés par des métastases.
- Epilepsie et/ou atteinte des fonctions du système nerveux central (SNC) (voir rubrique 4.4).
- Hépatite chronique avec cirrhose hépatique décompensée.
- Hépatite chronique récemment traitée ou en cours de traitement par des agents immunosuppresseurs, à l'exception d'une corticothérapie de courte durée.
- Hépatite auto-immune ; ou antécédents de maladie auto-immune ; patients transplantés.
- Troubles thyroïdiens préexistants sauf s'ils sont contrôlés par des traitements conventionnels.

Enfants et adolescents :

- Présence ou antécédents de troubles psychiatriques sévères, particulièrement dépression sévère, idées suicidaires ou tentative de suicide.

Traitement combiné avec la ribavirine : Se reporter également au RCP de la ribavirine si l'interféron alfa-2b est administré en association avec la ribavirine chez les patients atteints d'hépatite C chronique.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Pour tous les patients :

Système nerveux central (SNC) et troubles psychiatriques : Des effets sévères sur le SNC, principalement dépression, idées suicidaires et tentative de suicide ont été observés chez certains patients traités par Viraferon, pendant le traitement mais également après l'arrêt, et dans ce cas principalement pendant les 6 mois ayant suivi l'arrêt. Des idées suicidaires ou tentatives de suicide survenant au cours du traitement par Viraferon en association avec la ribavirine et lors du suivi de 6 mois après traitement ont été rapportées plus fréquemment chez les enfants et adolescents que chez les adultes (2,4 % versus 1 %). Comme chez les adultes, les enfants et adolescents ont présenté d'autres effets indésirables d'ordre psychiatrique, tels que dépression, instabilité émotionnelle et somnolence. D'autres effets sur le SNC comprenant comportement agressif (parfois dirigé contre autrui), confusion et autres altérations de l'état mental ont été observés avec l'interféron alpha. L'apparition de tout signe ou symptôme de troubles psychiatriques doit être attentivement surveillée

chez les patients. Si de tels symptômes apparaissent, le médecin prescripteur doit garder à l'esprit la sévérité potentielle de ces effets indésirables et doit évaluer la nécessité d'une prise en charge thérapeutique appropriée. Si les symptômes psychiatriques persistent ou s'aggravent, ou si des idées suicidaires sont identifiées, il est recommandé d'interrompre le traitement par Viraferon, et de suivre le patient, avec une prise en charge psychiatrique appropriée.

Patients présentant ou ayant des antécédents de troubles psychiatriques sévères : Si le traitement par interféron alfa-2b est jugé nécessaire chez des patients adultes présentant ou ayant des antécédents de troubles psychiatriques sévères, il ne doit être initié qu'après s'être assuré d'un diagnostic spécialisé et de l'existence d'un suivi thérapeutique de l'état psychiatrique. L'utilisation de l'interféron alfa-2b chez les enfants et adolescents présentant ou ayant des antécédents de troubles psychiatriques sévères est contre-indiquée (voir rubrique 4.3)

Des réactions aiguës d'hypersensibilité (tels urticaire, angio-oedème, bronchoconstriction, anaphylaxie) à l'interféron alfa-2b ont été rarement observées lors d'un traitement avec Viraferon. Dans un tel cas, interrompre le traitement et instaurer un traitement approprié. Des rashes transitoires ne nécessitent pas l'interruption du traitement.

Des effets indésirables modérés à sévères peuvent imposer une modification du schéma posologique ou, dans certains cas, l'interruption du traitement par Viraferon. Tout patient développant des anomalies de la fonction hépatique lors d'un traitement par Viraferon doit être suivi attentivement et le traitement doit être arrêté si les signes et les symptômes progressent.

Une hypotension artérielle peut survenir pendant le traitement par Viraferon et jusqu'à deux jours après son arrêt et peut requérir un traitement symptomatique.

Une hydratation adéquate doit être maintenue chez les patients traités par Viraferon étant donné qu'une hypotension liée à une déplétion hydrique a été observée chez certains patients. Une réhydratation de compensation peut s'avérer nécessaire.

Bien que la fièvre puisse être associée au syndrome pseudo-grippal rapporté communément lors d'un traitement par interféron, les autres causes de fièvres persistantes doivent être écartées.

Viraferon doit être utilisé avec précaution chez des patients en mauvais état général, tels que ceux ayant des antécédents pulmonaires (ex : pathologie pulmonaire chronique obstructive), ou un diabète mal équilibré avec risque d'acidocétose. Des précautions doivent également être observées chez des patients présentant des troubles de la coagulation (ex : thrombophlébite, embolie pulmonaire) ou une insuffisance médullaire.

Des infiltrats pulmonaires, des pneumopathies inflammatoires et des pneumonies, pouvant occasionnellement être fatals, ont été rarement observés chez des patients traités par interféron alpha, y compris ceux traités par Viraferon. L'étiologie n'a pas été trouvée. Ces symptômes ont été rapportés plus fréquemment lorsque le shosaikoto, une plante médicinale chinoise, est administré en même temps que l'interféron alpha (voir rubrique 4.5). Tout patient développant une fièvre, une toux, une dyspnée ou toute autre symptomatologie respiratoire, doit subir une radiographie pulmonaire. Si la radiographie pulmonaire montre des infiltrats pulmonaires ou en cas de troubles de la fonction pulmonaire, le patient doit être suivi de près et si nécessaire, interrompre le traitement par interféron alpha. Bien que ceci ait été rapporté plus souvent chez des patients atteints d'hépatite chronique C traités par interféron alpha, ceci a également été rapporté chez des patients traités par interféron alpha pour une pathologie oncologique. Un arrêt rapide de l'administration d'interféron alpha et un traitement par corticostéroïdes semble permettre une résolution des effets indésirables pulmonaires.

Des effets indésirables oculaires (voir rubrique 4.8) comprenant des hémorragies rétinienne, des nodules cotonneux, et des occlusions de l'artère ou de la veine rétinienne ont été rarement rapportés après traitement par les interférons alpha. Tous les patients traités devraient faire l'objet d'un examen ophtalmologique avant le traitement. Tout patient se plaignant de troubles de l'acuité visuelle ou du champ visuel, ou se plaignant d'autres symptômes ophtalmologiques lors du traitement par Viraferon, doit faire l'objet rapidement d'un examen ophtalmologique complet. Des examens ophtalmologiques périodiques

pendant le traitement par Viraferon sont recommandés, particulièrement chez les patients ayant des pathologies pouvant être associées à des rétinopathies telles que le diabète ou l'hypertension. Un arrêt du traitement par Viraferon doit être envisagé chez les patients développant des troubles nouveaux ou lors d'aggravation de troubles préexistants.

Des états plus significatifs de confusion et de coma, comprenant des cas d'encéphalopathie, ont été observés chez certains patients, généralement âgés, traités à des doses élevées. Bien que ces effets soient généralement réversibles, chez certains patients il a fallu jusqu'à trois semaines pour arriver à un rétablissement complet. Des crises d'épilepsie sont survenues très rarement avec de fortes doses de Viraferon.

Les patients adultes ayant des antécédents d'infarctus du myocarde ou d'insuffisance cardiaque congestive et/ou ayant souffert ou souffrant de troubles du rythme cardiaque doivent être étroitement surveillés en cas de traitement par Viraferon. Il est recommandé que ces patients ayant des antécédents de troubles cardiaques et/ou étant à un stade cancéreux avancé aient des E.C.G. avant et pendant le traitement. Les arythmies cardiaques (principalement supraventriculaires) répondent habituellement bien au traitement conventionnel mais peuvent nécessiter l'interruption du traitement par Viraferon. Il n'y a pas de données chez les enfants et adolescents ayant des antécédents de maladie cardiaque.

Des hypertriglycéridémies et des aggravations de celles-ci, parfois sévères, ont été observées. Une surveillance du taux de lipides est donc recommandée.

En raison de la survenue de cas de réactivation de psoriasis et de sarcoïdose sous interféron alpha, Viraferon ne doit être utilisé chez les patients atteints de psoriasis ou de sarcoïdose que si le bénéfice attendu est supérieur au risque encouru.

Des données préliminaires indiquent que le traitement par interféron alfa peut être associé à une augmentation du taux de rejet de greffe de rein. Le rejet de greffe de foie a également été rapporté.

Le développement d'auto-anticorps et de désordres auto-immuns a été rapporté pendant le traitement avec les interférons alpha. Le risque peut être augmenté chez les patients prédisposés au développement de désordres auto-immuns. Les patients présentant des signes ou symptômes évocateurs d'un désordre auto-immun doivent être évalués avec attention et le rapport bénéfice-risque de poursuivre le traitement par interféron doit être reconsidéré (voir aussi rubrique 4.4 Hépatite C chronique, Monothérapie (d'anomalies thyroïdiennes) et rubrique 4.8).

Des cas de syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) ont été rapportés chez des patients atteints d'hépatite C chronique traités par interféron. Ce syndrome est une affection granulomateuse inflammatoire touchant les yeux, le système auditif, les méninges et la peau. Si l'on suspecte un syndrome de VKH, le traitement antiviral doit être arrêté et un traitement corticoïde envisagé (voir rubrique 4.8).

Il faut interrompre le traitement par Viraferon chez les patients atteints d'hépatites chroniques qui développent un allongement des tests de la coagulation, ce qui pourrait indiquer une décompensation hépatique.

Chez les patients recevant de façon régulière/répétée de l'albumine dérivée du plasma humain, une vaccination appropriée (hépatites A et B) doit être envisagée.

Les mesures usuelles de prévention des infections résultant de l'utilisation de médicaments préparés à partir de sang ou de plasma humain comportent une sélection des donateurs, un dépistage des marqueurs spécifiques d'infection lors de chaque don et mélange de plasma, et l'inclusion d'étapes de fabrication adaptées pour l'inactivation/élimination des virus. Malgré ces mesures, la possibilité de transmission d'agents infectieux lors de l'administration de médicaments préparés à partir de sang ou de plasma humain ne peut pas être totalement exclue. Ceci s'applique également aux virus inconnus ou émergents et à d'autres agents pathogènes.

Il n'a pas été rapporté de cas de transmission virale lors de l'utilisation d'albumine fabriquée conformément aux spécifications de la Pharmacopée Européenne selon des procédés bien établis.

Lors de chaque administration de Viraferon à un patient, il est fortement recommandé de noter le nom et le numéro de lot du produit afin d'établir un lien entre le patient et le lot du produit.

Hépatite C chronique :

Traitement combiné avec la ribavirine : Se reporter également au RCP de la ribavirine si Viraferon est administré en association avec la ribavirine chez les patients atteints d'hépatite C chronique

Tous les patients ayant participé aux études réalisées dans l'hépatite C chronique ont eu une biopsie avant l'inclusion, mais dans certains cas (*i.e.* patients de génotype 2 et 3), le traitement peut être envisagé sans confirmation histologique. Avant d'initier le traitement, les recommandations actuelles relatives à la prise en charge de l'hépatite C chronique devront être consultées pour savoir si une biopsie est nécessaire.

Monothérapie : Il a été observé, dans de rares cas, chez des patients adultes traités par Viraferon pour une hépatite C chronique, le développement d'anomalies thyroïdiennes à type d'hypo- ou d'hyperthyroïdie. Lors des études cliniques avec administration de Viraferon, au total 2,8 % des patients ont développé des anomalies thyroïdiennes. Ces anomalies ont pu être contrôlées par les traitements conventionnels utilisés lors d'une dysthyroïdie. Le mécanisme d'action par lequel Viraferon peut modifier la fonction thyroïdienne est inconnu. Avant d'entamer un traitement par Viraferon pour une hépatite C chronique, effectuer un dosage de la TSH. Toute anomalie thyroïdienne détectée doit être traitée de manière conventionnelle. Le traitement par Viraferon ne sera instauré que si le taux de TSH peut être maintenu à des valeurs normales par ce traitement. Dans le cas où lors d'un traitement par Viraferon un patient développerait les symptômes d'une dysthyroïdie, déterminer les taux de TSH. Le traitement par Viraferon pourra alors être poursuivi si les taux de TSH peuvent être maintenus dans les limites de la normale par le traitement correcteur mis en oeuvre. Les dysthyroïdies apparues en cours de traitement par Viraferon n'ont pas été réversibles à l'arrêt du traitement (voir également Enfants et adolescents, Surveillance de la thyroïde).

Suivi spécifique supplémentaire chez les enfants et adolescents :

Surveillance de la thyroïde : Approximativement 12 % des enfants et adolescents traités par interféron alfa-2b et ribavirine ont présenté un taux de TSH élevé. Une diminution transitoire en dessous de la limite normale inférieure a été observée chez 4 % des autres enfants et adolescents. Avant l'initiation du traitement par Viraferon, les taux de TSH doivent être évalués et toute anomalie de la fonction thyroïdienne détectée à ce moment doit être traitée par un traitement conventionnel. Le traitement par Viraferon ne peut être instauré que si les taux de TSH peuvent être maintenus dans les valeurs normales par ce traitement. Des dysthyroïdies apparues en cours du traitement par interféron alfa-2b et ribavirine ont été observées. Si des anomalies de la fonction thyroïdienne sont détectées, les taux de TSH doivent être déterminés et un traitement correcteur doit être mis en oeuvre. Un bilan devra être effectué tous les 3 mois afin de rechercher tout dysfonctionnement thyroïdien (*e.g.* TSH).

Croissance et développement : Un retard staturo-pondéral correspondant à un ralentissement de la croissance en taille (diminution moyenne de 9 percentiles) et du poids (diminution moyenne de 13 percentiles) a été observé chez des enfants et adolescents ayant reçu le traitement pendant 1 an. Un rattrapage a généralement été observé lors de la période de suivi de 6 mois après traitement. Cependant, les données intermédiaires issues d'une étude de suivi à long terme portant sur 84 patients ont montré que 12 d'entre eux (14%) présentaient toujours un retard de croissance en taille > 15 percentiles dont 5 (6%) avec une perte > 30 percentiles plus d'un an après l'arrêt du traitement. De plus, les résultats de l'étude préclinique de toxicité chez l'animal juvénile ont démontré un retard de croissance globale, mineur et dose-dépendant, chez de jeunes rats recevant de la ribavirine (voir rubrique 5.3). Ainsi, le rapport bénéfice/risque de l'utilisation combinée d'interféron alfa-2b et ribavirine chez les jeunes enfants doit être évalué avant l'initiation du traitement. Il est recommandé aux médecins de surveiller la croissance des enfants traités par ribavirine en association avec l'interféron alfa-2b. Les effets à long terme sur la croissance, le développement et la maturation sexuelle ne sont pas connus.

Co-infection VHC/VIH : Les patients co-infectés avec le VIH et recevant un Traitement Anti-Rétroviral Hautement Actif (HAART) peuvent présenter un risque plus élevé de développer une

acidose lactique. Des précautions doivent être prises lorsque la bithérapie Viraferon + ribavirine est associée à un traitement HAART (voir RCP ribavirine). Les patients traités par Viraferon en association avec la ribavirine et par la zidovudine peuvent présenter un risque augmenté de développer une anémie.

Les patients co-infectés présentant une cirrhose avancée et recevant un Traitement Anti-Rétroviral Hautement Actif (HAART) ont un risque plus élevé de décompensation hépatique et de décès. Associer un traitement par interféron alpha seul ou en bithérapie avec la ribavirine peut augmenter le risque chez cette catégorie de patients.

Affections dentaires et parodontales : Des affections dentaires et parodontales, qui peuvent entraîner un déchaussement dentaire, ont été rapportées chez des patients recevant un traitement par Viraferon en association avec la ribavirine. De plus, lors d'un traitement à long terme par Viraferon en association avec la ribavirine, une sécheresse buccale pourrait avoir un effet néfaste sur la dentition et la muqueuse buccales. Les patients doivent se brosser soigneusement les dents deux fois par jour et avoir des consultations dentaires régulières. De plus, certains patients peuvent présenter des vomissements. Dans ce cas, il doit leur être ensuite conseillé de se rincer soigneusement la bouche.

Tests de laboratoire :

Des tests hématologiques et biochimiques standards sanguins (numération formule sanguine, plaquettes, électrolytes, enzymes hépatiques, protéines sériques, bilirubine sérique et créatinine sérique) doivent être réalisés chez tous les patients avant et périodiquement durant tout traitement systémique par Viraferon.

Durant le traitement pour hépatite chronique B ou C, la périodicité recommandée des tests est la suivante : semaines 1, 2, 4, 8, 12 et 16 puis tous les deux mois jusqu'à la fin du traitement. Si lors du traitement par Viraferon, le taux d'ALT dépasse ou égale 2 fois sa valeur de base, le traitement par Viraferon pourra être poursuivi à moins que les signes et symptômes d'une insuffisance hépatique ne soient observés. Lors d'un pic des ALT, les tests hépatiques suivants doivent être effectués à deux semaines d'intervalle : ALT, taux de prothrombine, phosphatases alcalines, albumine et bilirubine.

Effet sur la fécondité : L'interféron peut perturber la fécondité (voir rubriques 4.6 et 5.3).

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

Les narcotiques, hypnotiques et sédatifs ne doivent être administrés avec le Viraferon qu'avec précaution.

Les interactions entre Viraferon et les autres médicaments n'ont pas été complètement évaluées. Des précautions doivent être prises lors de l'administration de Viraferon en association avec des produits potentiellement myélosuppresseurs.

Les interférons peuvent affecter le métabolisme oxydatif. Il faut envisager cet effet lors d'un traitement concomitant avec des médicaments métabolisés par cette voie, tels les dérivés des xanthines théophylline ou aminophylline. Lors d'un traitement concomitant avec des dérivés des xanthines, les taux sériques de théophylline doivent être contrôlés et la dose adaptée si nécessaire.

Des infiltrats pulmonaires, des pneumopathies inflammatoires et des pneumonies, pouvant occasionnellement être fatals, ont été rarement observés chez des patients traités par interféron alpha, y compris ceux traités par Viraferon. L'étiologie n'a pas été trouvée. Ces symptômes ont été rapportés plus fréquemment lorsque le shosaikoto, une plante médicinale chinoise, est administré en même temps que l'interféron alpha (voir rubrique 4.4).

(Se reporter également au RCP de la ribavirine si Viraferon est administré en association avec la ribavirine chez les patients atteints d'hépatite C chronique.)

4.6 Grossesse et allaitement

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement. Viraferon doit être utilisé avec précaution chez les hommes fertiles. Des concentrations sériques diminuées en estradiol et progestérone ont été rapportées chez des femmes traitées avec un interféron leucocytaire humain.

Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation de l'interféron alfa-2b chez la femme enceinte. Des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel en clinique n'est pas connu. Viraferon ne doit être administré pendant la grossesse que si le bénéfice attendu pour la mère justifie le risque potentiel pour le fœtus.

On ignore si les composants de ce médicament sont excrétés dans le lait maternel. En raison du risque potentiel d'effets indésirables chez le nourrisson, l'allaitement devrait être interrompu avant l'initiation du traitement.

Traitement combiné avec la ribavirine : La ribavirine administrée au cours de la grossesse provoque de sérieuses déficiences sur l'enfant à naître. La ribavirine est contre-indiquée chez les patientes enceintes. Toutes les précautions doivent être prises afin d'éviter la survenue d'une grossesse chez les patientes ou chez les partenaires de patients masculins traités par Viraferon en association avec la ribavirine. Les patientes en âge de procréer et leurs partenaires doivent chacun utiliser une contraception efficace pendant toute la durée du traitement et pendant les 4 mois qui suivent son arrêt. Les patients et leurs partenaires féminines doivent chacun utiliser une contraception efficace pendant toute la durée du traitement et pendant les 7 mois qui suivent son arrêt (voir le RCP de la ribavirine).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les patients doivent être avertis qu'ils peuvent présenter fatigue, somnolence, ou confusion pendant le traitement par Viraferon, et par conséquent il est recommandé qu'ils évitent de conduire ou d'utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Se reporter au RCP de la ribavirine pour les effets indésirables propres à la ribavirine si Viraferon doit être administré en association avec la ribavirine chez les patients atteints d'hépatite C chronique.

Lors des études cliniques conduites dans de nombreuses indications et sur un intervalle de doses très large (de 6 MUI/m²/semaine pour la leucémie à tricholeucocytes à 100 MUI/m²/semaine pour le mélanome), les effets indésirables les plus couramment rapportés étaient la fièvre, la fatigue, les céphalées et les myalgies. La fièvre et la fatigue étaient fréquemment réversibles dans les 72 heures suivant l'interruption ou l'arrêt du traitement.

Dans les études cliniques conduites dans la population atteinte d'hépatite C, les patients étaient traités par Viraferon seul ou en association avec la ribavirine pendant un an. Tous les patients dans ces études recevaient 3 MUI de Viraferon trois fois par semaine. La fréquence des effets indésirables (liés au traitement) rapportés au cours des études cliniques réalisées chez le patient naïf traité pendant un an est présentée dans le **Tableau 1**. La sévérité était généralement faible à modérée. Les effets indésirables rapportés après la mise sur le marché sont également décrits dans le **Tableau 1** ci-dessous. Au sein des systèmes d'organes, les effets indésirables sont listés par type de fréquence en définissant les catégories suivantes : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) ; fréquence indéterminée. Au sein de chaque fréquence de groupe, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Tableau 1. Effets indésirables rapportés lors des essais cliniques ou après la mise sur le marché de Viraferon seul ou en association avec la ribavirine	
Systèmes d'organes	Effets indésirables
Infections et infestations Très fréquent :	Pharyngite*, infection virale*

Fréquent : Rare :	Bronchite, sinusite, <i>herpès simplex</i> (résistance), rhinite Pneumonie [§]
Affections hématologiques et du système lymphatique Très fréquent : Fréquent : Très rare : Fréquence indéterminée :	Leucopénie Thrombocytopénie, lymphadénopathie, lymphopénie Aplasie médullaire Erythroblastopénie, purpura thrombopénique idiopathique, purpura thrombocytopénique thrombotique
Affections du système immunitaire[§] Très rare : Fréquence indéterminée :	Sarcoïdose, exacerbation de sarcoïdose Lupus érythémateux disséminé, vascularite, polyarthrite rhumatoïde (nouvelle ou aggravée), syndrome de Vogt- Koyanagi-Harada [§] , réactions d'hypersensibilité aiguë incluant urticaire, angio-œdème, bronchoconstriction, anaphylaxie [§]
Affections endocriniennes Fréquent : Très rare :	Hypothyroïdie [§] , hyperthyroïdie [§] Diabète, aggravation de diabète
Troubles du métabolisme et de la nutrition Très fréquent : Fréquent : Très rare :	Anorexie Hypocalcémie, déshydratation, hyperuricémie, soif Hyperglycémie, hypertriglycéridémie [§] , augmentation de l'appétit
Affections psychiatriques[§] Très fréquent : Fréquent : Rare : Très rare : Fréquence indéterminée :	Dépression, insomnie, anxiété, instabilité émotionnelle*, agitation, nervosité Confusion, trouble du sommeil, baisse de la libido Idées suicidaires Suicide, tentatives de suicide, comportement agressif (parfois dirigé contre autrui), psychoses dont hallucinations Altération de l'état mental [§]
Affections du système nerveux[§] Très fréquent : Fréquent : Très rare : Fréquence indéterminée :	Etourdissement, céphalée, concentration altérée, sécheresse buccale Tremblements, paresthésie, hypoesthésie, migraine, bouffées vasomotrices, somnolence, perversion du goût Hémorragie vasculaire cérébrale, ischémie vasculaire cérébrale, convulsions, conscience altérée, encéphalopathie, neuropathies, polyneuropathie Mononeuropathies, coma [§]
Affections oculaires Très fréquent : Fréquent : Rare :	Vision trouble Conjonctivite, vision anormale, troubles des glandes lacrymales, douleur oculaire Hémorragies rétiniennes [§] , rétinopathies (incluant œdème maculaire), occlusions de l'artère ou de la veine rétinienne [§] , névrite optique, œdème de la papille, perte d'acuité visuelle ou de champ visuel, nodules cotonneux [§]
Affections de l'oreille et du labyrinthe Fréquent : Très rare :	Vertige, acouphène Perte de l'audition, trouble de l'audition
Affections cardiaques Fréquent : Rare : Très rare :	Palpitations, tachycardie Cardiomyopathie Infarctus du myocarde, ischémie cardiaque

Fréquence indéterminée :	Arythmie
Affections vasculaires Fréquent : Très rare :	Hypertension Ischémie périphérique, hypotension [§]
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales Très fréquent : Fréquent : Très rare :	Dyspnée*, toux* Epistaxis, trouble respiratoire, congestion nasale, rhinorrhée, toux non productive Infiltrats pulmonaires [§] , pneumopathie inflammatoire [§]
Affections gastro-intestinales Très fréquent : Fréquent : Très rare : Fréquence indéterminée :	Nausées/vomissement, douleur abdominale, diarrhée, stomatite, dyspepsie Stomatite ulcéreuse, douleur dans la partie supérieure droite de l'abdomen, glossite, gingivite, constipation, selles molles Pancréatite, colite ischémique, colite ulcéreuse, saignement des gencives Affection parodontale NAS, affection dentaire NAS [§]
Affections hépatobiliaires Fréquent : Très rare :	Hépatomégalie Hépatotoxicité (même fatale)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané Très fréquent : Fréquent : Très rare :	Alopécie, prurit*, peau sèche*, rash*, sudation augmentée Psoriasis (nouveau ou aggravé) [§] , rash maculo-papulaire, rash érythémateux, eczéma, érythème, affections cutanées Syndrome de Stevens Johnson, nécrolyse épidermique toxique, érythème multiforme
Affections musculo-squelettiques et systémiques Très fréquent : Fréquent : Très rare :	Myalgie, arthralgie, douleur musculo-squelettique Arthrite Rhabdomyolyse, myosite, crampes dans les jambes, douleur dorsale
Affections du rein et des voies urinaires Fréquent : Très rare :	Mictions fréquentes Trouble de la fonction rénale, insuffisance rénale, syndrome néphrotique
Affections des organes de reproduction et du sein Fréquent :	Aménorrhée, douleur mammaire, dysménorrhée, ménorragie, trouble menstruel, trouble vaginal
Troubles généraux et anomalies au site d'administration Très fréquent : Fréquent : Très rare :	Inflammation au point d'injection, réaction au point d'injection*, fatigue, frissons, fièvre [§] , symptômes pseudo-grippaux [§] , asthénie, irritabilité, douleur thoracique, malaise Douleur au site d'injection Nécrose au site d'injection, œdème de la face
Investigations Très fréquent :	Perte de poids

* Ces événements ont été fréquents avec Viraferon seul

§ Voir rubrique 4.4

Ces effets indésirables ont également été rapportés avec Viraferon seul.

Les effets indésirables cardio-vasculaires (CV), notamment l'arythmie, semblent la plupart du temps être corrélés à une pathologie CV préexistante et à un traitement antérieur par des substances cardiotoxiques (voir rubrique 4.4). De rares cas de cardiomyopathie, pouvant être réversible à l'arrêt du traitement par interféron alfa, ont été rapportés chez des patients exempts d'antécédents cardiaques (voir rubrique 4.4).

Une grande variété de désordres auto-immuns et d'origine immunologique ont été rapportés avec les interférons alpha comprenant troubles de la thyroïde, lupus érythémateux disséminé, polyarthrite rhumatoïde (nouvelle ou aggravée), purpura thrombopénique idiopathique et purpura thrombocytopénique thrombotique, vascularite, neuropathies y compris mononeuropathies (voir aussi rubrique 4.4).

Les anomalies biologiques ayant une importance sur le plan clinique, rencontrées surtout aux doses supérieures à 10 millions d'UI par jour, comprennent une granulocytopenie et une leucopénie ; une baisse du taux d'hémoglobine et une thrombocytopenie ; une élévation des phosphatases alcalines, de la LDH, de la créatinine sérique et du taux sanguin d'urée. Des taux sériques d'ALT/AST anormalement élevés ont été notés chez quelques patients ne souffrant pas d'hépatite ainsi que chez quelques porteurs d'une hépatite B chronique, parallèlement à la clairance de l'ADNp viral.

Pour la sécurité relative à la transmission d'agents, voir rubrique 4.4.

Population pédiatrique

Enfants et adolescents – Hépatite C chronique

Dans les études cliniques portant sur 118 enfants ou adolescents de 3 à 16 ans, 6 % ont arrêté leur traitement du fait de la survenue d'effets indésirables. En général, le profil des événements indésirables observés sur le nombre limité d'enfants et adolescents étudiés était similaire à celui observé chez les adultes, bien qu'il existe une spécificité pédiatrique concernant le retard de croissance. Un ralentissement de croissance en taille (diminution moyenne de 9 percentiles) et du poids (diminution moyenne de 13 percentiles) a été observé au cours du traitement (voir rubrique 4.4). En outre, les idées suicidaires ou tentatives de suicides au cours du traitement et lors du suivi de 6 mois après traitement ont été rapportées plus fréquemment chez les enfants et adolescents que chez les adultes (2,4 % *versus* 1 %). Comme chez les adultes, les enfants et adolescents ont eu également d'autres effets indésirables d'ordre psychiatrique (tels que dépression, instabilité émotionnelle et somnolence) (voir rubrique 4.4). De plus, des réactions au point d'injection, fièvre, anorexie, vomissements et instabilité émotionnelle sont survenus plus fréquemment chez les enfants et adolescents. 30 % des patients ont nécessité une modification de posologie, le plus souvent du fait de la survenue d'une anémie ou d'une neutropénie.

Les effets indésirables rapportés au cours des études cliniques en pédiatrie sont décrits dans le **Tableau 2** ci-dessous.

Au sein des systèmes d'organes, les effets indésirables sont listés par type de fréquence en définissant les catégories suivantes : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100, < 1/10$). Au sein de chaque fréquence de groupe, les effets indésirables doivent être présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Tableau 2 Effets indésirables très fréquemment et fréquemment rapportés dans les études cliniques en pédiatrie Très fréquent ($\geq 1/10$) – Fréquent ($\geq 1/100, < 1/10$)	
Systèmes d'organes	Effets indésirables
Infections et infestations Très fréquent : Fréquent :	Infection virale, pharyngite Infection fongique, infection, otite moyenne, <i>herpes simplex</i>
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes) Fréquent :	Néoplasme (non spécifié)

Affections hématologiques et du système lymphatique Très fréquent : Fréquent :	Anémie, neutropénie Leucopénie, lymphadénopathie
Affections endocriniennes Fréquent :	Hypothyroïdie [§] , hyperthyroïdie [§]
Troubles du métabolisme et de la nutrition Très fréquent : Fréquent :	Anorexie Hypertriglycéridémie [§] , déshydratation, soif
Affections psychiatriques[§] Très fréquent : Fréquent :	Dépression, instabilité émotionnelle, insomnie Réaction agressive, troubles du comportement, agitation, anxiété, nervosité, rêves inhabituels
Affections du système nerveux[§] Très fréquent : Fréquent :	Etourdissements, céphalée Hyperkinésie, tremblements, paresthésie, hypoesthésie, hyperesthésie, concentration altérée, somnolence, bouffées vasomotrices
Affections oculaires Fréquent :	Conjonctivite, douleur oculaire
Affections vasculaires Fréquent :	Pâleur
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales Fréquent :	Dyspnée, épistaxis, toux, congestion nasale
Affections gastro-intestinales Très fréquent : Fréquent :	Douleur abdominale, diarrhées, vomissements, nausées Stomatite ulcéreuse, stomatite, douleur dans la partie supérieure droite de l'abdomen, dyspepsie, glossite, constipation, selles molles
Affections hépatobiliaires Fréquent :	Fonction hépatique anormale
Affections de la peau et du tissu sous-cutané Très fréquent : Fréquent :	Alopécie, rash Rash maculo-papulaire, eczéma, acné, affections cutanées, prurit, peau sèche, érythème, contusion, sudation augmentée
Affections musculo-squelettiques et systémiques Très fréquent :	Arthralgie, douleur musculo-squelettique, myalgie
Affections des organes de reproduction et du sein Fréquent :	<u>Femme</u> : aménorrhée
Troubles généraux et anomalies au site d'administration Très fréquent : Fréquent :	Inflammation au point d'injection, réaction au point d'injection, fatigue, frissons, fièvre [§] , symptômes pseudo-grippaux [§] , malaise, irritabilité Douleur thoracique, asthénie, douleur au point d'injection
Investigations Très fréquent :	Retard de croissance (diminution de la taille et/ou du poids rapportée à l'âge) [§] , perte de poids

[§] Voir rubrique 4.4

4.9 Surdosage

Aucun cas de surdosage ayant conduit à des manifestations cliniques aiguës n'a été rapporté. Cependant, comme pour tout composé pharmacologiquement actif, une surveillance étroite du patient avec un traitement symptomatique et un contrôle des signes vitaux sont indiqués.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Immunostimulants, cytokines et immunomodulateurs, interférons, interféron alfa-2b, code ATC : L03A B05

Viraferon est une forme stérile, stable d'interféron alfa-2b hautement purifié, obtenu par les techniques de l'ADN recombinant. L'interféron alfa-2b recombinant est une protéine hydrosoluble ayant un poids moléculaire d'environ 19.300 daltons. Il est obtenu à partir d'un clone d'*E. coli* qui abrite un plasmide hybridé par génie génétique renfermant un gène d'interféron alfa-2b humain leucocytaire.

L'activité de Viraferon est exprimée en "Unités Internationales" (UI), 1 mg d'interféron alfa-2b recombinant correspondant à $2,6 \times 10^8$ UI. Les Unités Internationales sont déterminées par comparaison entre l'activité de l'interféron alfa-2b recombinant et celle de la préparation de référence internationale d'interféron leucocytaire humain établie par l'Organisation Mondiale de la Santé.

Les interférons sont une famille de petites molécules protéiques d'un poids moléculaire d'environ 15.000 à 21.000 daltons. Ils sont produits et sécrétés par les cellules en réponse à des infections virales ou à différents inducteurs synthétiques et biologiques. Trois classes majeures d'interférons ont été identifiées : alpha, bêta et gamma. Ces trois classes principales ne sont pas elles-mêmes homogènes et peuvent regrouper plusieurs espèces moléculaires différentes d'interféron. Plus de 14 interférons alpha humains génétiquement différents ont été identifiés. Viraferon a été classé comme interféron alfa-2b recombinant.

Les interférons exercent leurs activités cellulaires en se fixant à des récepteurs spécifiques de la membrane cellulaire. Les récepteurs de l'interféron humain, isolés de lymphoblastes humains (Daudi), se révèlent être des protéines hautement asymétriques. Ils font preuve de sélectivité pour les interférons humains, mais pas pour les interférons murins ce qui suggère une spécificité d'espèce. Des études effectuées avec d'autres interférons ont permis de démontrer cette spécificité d'espèce. Cependant, certaines espèces de singes comme le singe rhésus, sont sensibles à une stimulation pharmacodynamique après exposition à des interférons humains de type I.

Les résultats de plusieurs études suggèrent qu'une fois fixé à la membrane cellulaire, l'interféron déclenche une séquence complexe de réactions intracellulaires et notamment l'induction de certaines enzymes. On pense que ce processus est responsable, du moins en partie, des diverses réponses cellulaires à l'interféron, telles que l'inhibition de la réplication virale dans les cellules infectées par des virus, la suppression de la prolifération cellulaire et des activités immunomodulatrices comme l'augmentation de l'activité phagocytaire des macrophages et l'augmentation de la cytotoxicité spécifique des lymphocytes pour les cellules cibles. Ces activités, dans leur ensemble ou individuellement, pourraient contribuer aux effets thérapeutiques de l'interféron.

L'interféron alfa-2b recombinant a fait preuve d'effets anti-prolifératifs dans des études utilisant à la fois des systèmes de cultures cellulaires animales et humaines et des hétérogreffes de tumeurs humaines chez l'animal. Le produit a également révélé une activité immunomodulatrice significative *in vitro*.

L'interféron alfa-2b recombinant inhibe également la réplication virale *in vitro* et *in vivo*. Bien que le mode d'action antiviral exact de l'interféron alfa-2b recombinant ne soit pas connu, il semble modifier le métabolisme de la cellule hôte. Cette action inhibe la réplication virale ou, si celle-ci se produit, les virions fils sont incapables de quitter la cellule.

Hépatite B chronique :

L'expérience clinique actuelle chez des patients qui restent sous interféron alfa-2b pendant 4 à 6 mois indique que le traitement peut produire une clairance de l'ADN-VHB sérique. Une amélioration de l'histologie hépatique a été observée. Chez les patients adultes possédant une perte de l'Ag Hbe et de l'ADN-VHB, une diminution significative de la morbidité et de la mortalité a été observée.

L'interféron alfa-2b (6 MUI/m² 3 fois par semaine pendant 6 mois) a été donné à des enfants atteints d'hépatite B chronique active. En raison d'une imperfection méthodologique, l'efficacité n'a pu être démontrée. Cependant les enfants traités avec interféron alfa-2b ont eu une vitesse de croissance diminuée et certains cas de dépression ont été observés.

Hépatite C chronique :

Chez les patients adultes recevant de l'interféron en association avec la ribavirine, le taux de réponse prolongée est de 47 %. L'association d'interféron pégylé et de ribavirine a montré une efficacité supérieure (taux de réponse prolongée de 61 % chez les patients naïfs avec une dose de ribavirine > 10,6 mg/kg, p < 0,01).

Patients adultes : Viraferon seul ou en association avec la ribavirine a été étudié au cours de 4 études cliniques randomisées de Phase III chez 2.552 patients naïfs à l'interféron atteints d'une hépatite C chronique. Les études comparaient l'efficacité du Viraferon utilisé seul ou en association avec la ribavirine. L'efficacité était définie par une réponse virologique prolongée 6 mois après la fin du traitement. Les patients éligibles pour ces études avaient une hépatite C chronique confirmée par un dosage « *HCV-ARN polymerase chain reaction* » (PCR) positif (> 100 copies/ml), une biopsie hépatique cohérente avec un diagnostic histologique d'hépatite chronique sans autre cause d'hépatite chronique, et des ALT sériques anormales.

Viraferon a été administré à la dose de 3 MUI 3 fois par semaine en monothérapie ou en association avec la ribavirine. La majorité des patients dans ces études cliniques a été traitée pendant un an. Tous les patients étaient suivis pendant une période complémentaire de 6 mois après la fin du traitement afin d'évaluer le maintien de la réponse virologique. Les taux de réponse virologique prolongée pour les groupes de traitement traités pendant un an avec Viraferon seul ou en association avec la ribavirine (provenant de deux études) sont présentés dans le **Tableau 3**.

La co-administration du Viraferon avec la ribavirine a multiplié par au moins deux fois l'efficacité du Viraferon dans le traitement de l'hépatite C chronique chez les patients naïfs. Le génotype du VHC et la charge virale initiale sont des facteurs de pronostic qui sont connus pour affecter les taux de réponse. Le taux de réponse augmenté pour l'association Viraferon + ribavirine, comparé à Viraferon seul, se maintient parmi tous les sous-groupes. Le bénéfice de l'association Viraferon + ribavirine est particulièrement significatif dans le sous-groupe de patients le plus difficile à traiter (génotype 1 et charge virale élevée) (**Tableau 3**).

Les taux de réponse dans ces études augmentent avec la compliance. Quel que soit le génotype, les patients qui ont reçu Viraferon en association avec la ribavirine et ≥ 80 % de leur traitement avaient une réponse prolongée à 6 mois supérieure après un an de traitement que ceux qui avaient pris < 80 % de leur traitement (56 % vs. 32 % dans l'étude C/I98-580).

Génotype VHC	I N = 503 C95-132/I95-143	I/R N = 505 C95-132/I95-143	I/R N = 505 (C/I98-580)
Tous les génotypes	16 %	41 %	47 %
Génotype 1	9 %	29 %	33 %

Génotype 1 ≤ 2 millions de copies/ml	25 %	33 %	45 %
Génotype 1 > 2 millions de copies/ml	3 %	27 %	29 %
Génotype 2/3	31 %	65 %	79 %

I Viraferon (3 MUI 3 fois par semaine)

I/R Viraferon (3 MUI 3 fois par semaine) + ribavirine (1.000/1.200 mg/jour)

Patients co-infectés VHC-VIH

Deux études cliniques ont été conduites chez des patients co-infectés par le VIH et le VHC.

Globalement, dans ces deux études, le taux de réponse a été plus faible chez les patients qui ont reçu Viraferon en association avec de la ribavirine par rapport à ceux qui ont reçu l'interféron alfa-2b pégylé en association avec de la ribavirine. Le **Tableau 4** présente la réponse au traitement dans ces deux études cliniques. L'Etude 1 (RIBAVIC ; P01017), étude randomisée, multicentrique a inclus 412 patients adultes naïfs avec une hépatite C chronique co-infectés par le VIH. Les patients étaient randomisés pour recevoir soit l'interféron alfa-2b pégylé (1,5 µg/kg/semaine) en association avec de la ribavirine (800 mg/jour) soit Viraferon (3 MUI trois fois par semaine) en association avec de la ribavirine (800 mg/jour) pendant 48 semaines avec une période de suivi de 6 mois. L'Etude 2 (P02080), étude randomisée, monocentrique a inclus 95 patients adultes naïfs avec une hépatite C chronique co-infectés par le VIH. Les patients étaient randomisés pour recevoir soit l'interféron alfa-2b pégylé (100 ou 150 µg/semaine, adapté en fonction du poids) en association avec de la ribavirine (800-1.200 mg/jour, adaptée en fonction du poids) soit Viraferon (3 MUI trois fois par semaine) en association avec de la ribavirine (800-1.200 mg/jour, adaptée en fonction du poids). La durée du traitement était de 48 semaines avec une période de suivi de 6 mois à l'exception des patients infectés par un virus de génotype 2 ou 3 et une charge virale < 800.000 UI/ml (Amplicor) qui ont été traités pendant 24 semaines avec une période de suivi de 6 mois.

Tableau 4 : Réponse virologique prolongée en fonction du génotype après un traitement par Viraferon en association avec de la ribavirine *versus* un traitement par interféron alfa-2b pégylé en association avec de la ribavirine chez les patients co-infectés VHC-VIH

	Etude 1 ¹			Etude 2 ²		
	Interféron alfa-2b pégylé (1,5 µg/kg/semaine) + ribavirine (800 mg)	Viraferon (3 MUI 3 fois par semaine) + ribavirine (800 mg)	Valeur p ^a	Interféron alfa-2b pégylé (100 ou 150 ^c µg/semaine) + ribavirine (800-1.200 mg/jour) ^d	Viraferon (3MUI 3 fois par semaine) + ribavirine (800-1.200 mg/jour) ^d	Valeur p ^b
Tous sujets	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Génotype 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
Génotype 2, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

MUI = million d'unités internationales

a : valeur de p basée sur le test du Chi² Cochran-Mantel-Haenszel.

b : valeur de p basée sur le test du Chi².

c : sujets < 75 kg recevant 100 µg/semaine d'interféron alfa-2b pégylé et sujets ≥ 75 kg recevant 150 µg/semaine d'interféron alfa-2b pégylé.

d : posologie de ribavirine de 800 mg pour les patients < 60 kg, 1.000 mg pour les patients 60-75 kg, et 1.200 mg pour les patients > 75 kg.

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

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

Patients rechuteurs : Un total de 345 patients rechuteurs à l'interféron alpha ont été traités lors de deux études cliniques avec Viraferon en monothérapie ou en association avec la ribavirine. Chez ces patients, l'association de la ribavirine au Viraferon a augmenté d'au moins 10 fois l'efficacité de Viraferon utilisé seul dans le traitement de l'hépatite C chronique (48,6 % vs. 4,7 %). Cette amélioration de l'efficacité comprenait la perte du VHC sérique (< 100 copies/ml par PCR), l'amélioration de l'inflammation hépatique, et la normalisation des ALT, et se maintenait 6 mois après la fin du traitement.

Données d'efficacité à long-terme

1071 patients ayant été préalablement traités par l'interféron alfa-2b non pégylé ou par l'interféron alfa-2b non pégylé/ribavirine au sein d'études cliniques ont été inclus dans une large étude afin d'évaluer le maintien de la réponse virologique prolongée et d'estimer l'impact clinique d'une virémie VHC négative à long terme. Un suivi au-delà de 5 ans était disponible pour 462 patients. Parmi les 492 patients inclus avec une réponse prolongée, seuls 12 patients ont rechuté pendant cette étude. La probabilité de réponse virologique prolongée à 5 ans a été estimée pour l'ensemble des patients par la méthode de Kaplan-Meier à 97 % avec un intervalle de confiance à 95 % de [95 %, 99 %]. La réponse virologique prolongée après un traitement de l'hépatite chronique C avec l'interféron alfa-2b non pégylé (avec ou sans ribavirine) permet de maintenir une virémie négative à long terme et entraîne la résolution de l'infection hépatique et la « guérison » clinique de l'hépatite chronique C. Cependant, cela n'exclut pas l'évolution de la maladie hépatique (y compris vers un hépatocarcinome) chez les patients porteurs d'une cirrhose.

Etudes cliniques chez les enfants et les adolescents :

Des enfants et adolescents âgés de 3 à 16 ans ayant une hépatite C chronique compensée et un ARN-VHC détectable (évalué par un laboratoire central utilisant une méthode RT-PCR non commercialisée) ont été inclus dans deux études multicentriques et ont reçu Viraferon 3 MUI/m² trois fois par semaine + ribavirine 15 mg/kg par jour pendant 1 an, puis ont été suivis pendant une période de 6 mois après arrêt du traitement. Un total de 118 patients a été inclus : 57 % de garçons, 80 % de type caucasien, et 78 % de génotype 1, 64 % d'enfants ≤ 12 ans. La population sélectionnée comportait principalement des enfants et adolescents avec une hépatite C minime à modérée. Les taux de réponse virologiques maintenus chez les enfants et les adolescents sont similaires à ceux observés chez l'adulte. Du fait du manque de données chez les enfants et adolescents ayant une progression rapide de la maladie et des potentiels effets indésirables, le rapport bénéfice/risque de l'association interféron alfa-2b et ribavirine doit être considéré avec attention dans cette population (voir rubriques 4.1, 4.4 et 4.8).

Les résultats de l'étude sont présentés dans le **Tableau 5** :

Tableau 5 Réponse virologique chez des enfants et adolescents naïfs au traitement	
	Viraferon 3 MUI/m² 3 fois par semaine + ribavirine 15 mg/kg/jour
Réponse tous génotypes confondus ¹ (n=118)	54 (46 %)*
Génotype 1 (n=92)	33 (36 %)*
Génotype 2/3/4 (n=26)	21 (81 %)*

* Nombre (%) de patients

¹ Définie comme une valeur de l'ARN-VHC en dessous de la limite de détection par RT-PCR en fin de traitement et durant la période de suivi.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique de Viraferon a été étudiée chez des volontaires sains après administration par voie sous-cutanée de doses uniques de 5 millions d'UI/m² et 10 millions d'UI, et par voie intramusculaire de doses uniques de 5 millions d'UI/m² et par perfusion intraveineuse durant 30 minutes. Les concentrations sériques moyennes d'interféron après injection sous-cutanée et intramusculaire étaient comparables. La C_{max} a été observée trois à 12 heures après administration de la dose la plus faible et six à huit heures après administration de la dose élevée. Les demi-vies d'élimination étaient respectivement d'environ deux à trois heures et six à sept heures. Les taux

sériques se situaient en dessous de la limite de détection respectivement 16 et 24 heures après l'injection. Les administrations intramusculaires et sous-cutanées ont démontré une biodisponibilité supérieure à 100 %.

Après administration intraveineuse, les concentrations sériques d'interféron ont atteint un pic (135 à 273 UI/ml) à la fin de la perfusion diminuant ensuite un peu plus rapidement qu'après administration du médicament par voies sous-cutanée et intramusculaire, pour ne plus être détectables quatre heures après la perfusion. La demi-vie d'élimination était d'environ deux heures.

Pour les trois voies d'administration, les concentrations urinaires d'interféron se situaient en dessous de la limite de détection.

Enfants et adolescents : Les paramètres pharmacocinétiques après administration répétée de Viraferon solution injectable et de ribavirine en gélules chez les enfants et adolescents entre 5 et 16 ans ayant une hépatite C chronique sont résumés dans le **Tableau 6**. Les propriétés pharmacocinétiques de Viraferon et ribavirine (dose normalisée) sont similaires chez les adultes et les enfants ou adolescents.

Tableau 6 Moyenne (% CV) des paramètres pharmacocinétiques après administration répétée de Viraferon et de ribavirine en gélules chez les enfants ou adolescents présentant une hépatite C chronique		
Paramètre	Ribavirine 15 mg/kg/jour en 2 prises (n = 17)	Viraferon 3 MUI/m ² 3 fois par semaine (n = 54)
T _{max} (hr)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3.275 (25)	51 (48)
ASC*	29.774 (26)	622 (48)
Clairance apparente l/hr/kg	0,27 (27)	Non effectuée

* ASC₁₂ (ng.hr/ml) pour la ribavirine; ASC₀₋₂₄ (UI.hr/ml) pour Viraferon

Des dosages des facteurs neutralisants de l'interféron ont été effectués sur des échantillons de sérum prélevés chez des patients ayant reçu Viraferon dans le cadre d'études cliniques mis en place par Schering-Plough. Les facteurs neutralisants de l'interféron sont des anticorps qui neutralisent l'activité antivirale de l'interféron. L'incidence clinique d'apparition des facteurs neutralisants était de 2,9 % chez des patients cancéreux traités par voie générale et de 6,2 % chez des patients atteints d'hépatite chronique. Les titres mesurés étaient faibles dans la plupart des cas et n'étaient pas associés de façon systématique à une baisse de réponse ou à tout autre phénomène auto-immun. Chez les patients atteints d'hépatite, aucune baisse de réponse ne fut observée, ceci étant apparemment dû aux faibles titres présents.

5.3 Données de sécurité précliniques

Bien que l'interféron soit généralement reconnu comme étant spécifique d'une espèce, des études de toxicité chez l'animal ont été réalisées. Des injections d'interféron alfa-2b humain recombinant pendant des périodes allant jusqu'à trois mois n'ont conduit à aucun signe de toxicité chez la souris, le rat, et le lapin. Une administration quotidienne chez le singe cynomolgus de 20 x 10⁶ UI/kg/jour pendant 3 mois n'a engendré aucune toxicité notable. La toxicité a été démontrée chez le singe recevant 100 x 10⁶ UI/kg/jour pendant 3 mois.

Lors des études d'utilisation de l'interféron chez les primates autres que l'homme, des anomalies du cycle menstruel ont été observées (voir rubrique 4.4).

Les résultats d'études de reproduction animale indiquent que l'interféron alfa-2b n'a pas d'effets tératogènes chez les rats et les lapins et n'affecte pas de manière défavorable la gestation, le développement foetal et la capacité reproductrice de la progéniture des rats traités. Il a été montré que l'interféron alfa-2b avait des effets abortifs chez le *Macaca mulatta* (singe rhésus) à une dose 90 et 180 fois supérieure à la dose intramusculaire ou sous-cutanée recommandée de 2 millions d'UI/m². L'interruption de la gestation a été observée dans tous les groupes de doses (7,5 millions, 15 millions et 30 millions d'UI/kg), et était statistiquement significative par rapport au groupe contrôle dans les

groupes recevant les doses moyennes ou fortes (correspondant à 90 et 180 fois la dose intramusculaire ou sous-cutanée recommandée de 2 millions d'UI/m²). D'autres formes d'interférons alpha et bêta à hautes doses sont connues pour entraîner des effets dose-dépendants d'anovulation ou d'avortement chez le singe rhésus.

Des études de mutagénicité avec interféron alfa-2b n'ont pas révélé d'effets néfastes.

Aucune étude n'a été réalisée chez de jeunes animaux afin d'examiner les effets du traitement par interféron alfa-2b sur la croissance, le développement, la maturation sexuelle et le comportement (si Viraferon doit être administré en association avec la ribavirine, voir rubrique 4.4 et le RCP de Rebetol).

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Glycine,
Phosphate disodique anhydre,
Phosphate monosodique monohydraté,
Solution d'albumine humaine.

Solvant : eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

6.3 Durée de conservation

3 ans

Après reconstitution : Une utilisation immédiate est recommandée. Néanmoins, la stabilité chimique et physique en cours d'utilisation a été démontrée pendant 24 heures à 25°C.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

Ne pas congeler.

Sans dépasser sa date de péremption, pour le transport et/ou pour faciliter l'utilisation en ambulatoire, le produit non reconstitué peut être conservé avant utilisation à une température ne dépassant pas 25°C pendant une période maximale de quatre semaines. Si le produit n'est pas reconstitué pendant cette période de quatre semaines, il ne peut pas être remis au réfrigérateur pour une nouvelle période de conservation et doit être éliminé.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

24 mg de poudre (correspondant à 10 MUI) dans un flacon (verre de type I), avec un bouchon (caoutchouc en butyle) serti d'une bague d'inviolabilité (aluminium) entourée d'une protection (polypropylène)

et 1 ml d'eau pour préparation injectable dans une ampoule (verre de type I) avec 1 seringue, 2 aiguilles et 1 tampon nettoyant.

Boîtes de 1 et 10.

Ou

24 mg de poudre (correspondant à 10 MUI) dans un flacon (verre de type I), avec un bouchon (caoutchouc en butyle) serti d'une bague d'inviolabilité (aluminium) entourée d'une protection (polypropylène)

et 1 ml d'eau pour préparation injectable dans une ampoule (verre de type I)

Boîte de 6.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Toutes les présentations et dosages peuvent ne pas être appropriés pour toutes les indications. Assurez-vous de choisir la présentation et le dosage appropriés.

Reconstitution de Viraferon, poudre pour solution injectable, pour administration parentérale : Viraferon se présente sous forme d'une poudre à 10 millions d'UI/ml destinée à usage unique. Les flacons doivent être reconstitués à l'aide d'1 ml d'eau pour préparations injectables. Les solutions reconstituées sont isotoniques pour administration parentérale.

Des précautions adaptées doivent être prises pendant la reconstitution pour prévenir toute contamination microbiologique (se référer à la notice).

Utiliser une seringue et une aiguille stérilisées, injecter 1 ml d'eau pour préparations injectables dans le flacon de Viraferon. Agiter doucement pour faciliter la dissolution complète de la poudre. La dose appropriée peut ensuite être prélevée à l'aide d'une seringue stérile et injectée.

Comme tout médicament administré par voie parentérale, inspecter visuellement la solution reconstituée afin de vérifier si elle ne présente pas de particules ou une coloration anormale avant administration. La solution reconstituée doit être limpide et incolore.

Les instructions détaillées pour l'utilisation par voie sous-cutanée du produit sont fournies avec la notice (se référer à « Comment auto-injecter Viraferon »).

Tout produit non utilisé doit être jeté après prélèvement de la dose.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/99/128/006

EU/1/99/128/007

EU/1/99/128/008

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de la première autorisation : 9 mars 2000

Date du dernier renouvellement : 23 mai 2005

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>

Ce médicament n'est plus autorisé

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Viraferon 3 millions d'UI/0,5 ml solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un flacon de Viraferon solution injectable, flacon à usage unique, contient 3 millions d'UI d'interféron alfa-2b produit par une technique d'ADN recombinant à partir de cellules d'*E. coli*, dans 0,5 ml de solution.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable

La solution est limpide et incolore.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Hépatite B chronique : Traitement des patients adultes atteints d'hépatite B chronique, possédant des marqueurs de réplication virale de l'hépatite B (présence d'ADN-VHB et d'Ag-HBe), des alanine aminotransférases (ALT) élevées et une inflammation active du foie histologiquement prouvée et/ou une fibrose.

Hépatite C chronique :

Patients adultes :

Viraferon est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'hépatite C chronique possédant des transaminases élevées en l'absence de décompensation hépatique et ayant un ARN-VHC sérique positif ou des anticorps anti-VHC positifs (voir rubrique 4.4).

La meilleure façon d'utiliser Viraferon dans cette indication est de l'associer à la ribavirine.

Enfants et adolescents :

Viraferon est destiné à être utilisé, en association avec la ribavirine, pour le traitement des enfants âgés de 3 ans et plus et adolescents, atteints d'hépatite C chronique, non préalablement traités, en l'absence de décompensation hépatique et ayant un ARN-VHC sérique positif. La décision de traiter doit être prise au cas par cas en tenant compte à la fois des signes de progression de la maladie, notamment inflammation et fibrose hépatiques, et des facteurs pronostics de réponse, génotype du VHC et charge virale. Le bénéfice attendu du traitement doit être évalué au regard des données de sécurité issues des études cliniques réalisées chez les enfants et adolescents (voir rubriques 4.4, 4.8 et 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être initié par un médecin expérimenté dans la prise en charge de la maladie.

Toutes les présentations et tous les dosages ne sont pas adaptés à l'ensemble des indications. Assurez-vous de choisir la présentation et le dosage appropriés.

Si des effets indésirables se manifestent lors du traitement par Viraferon, quelle qu'en soit l'indication, modifier la posologie ou interrompre temporairement le traitement jusqu'à ce que les effets indésirables diminuent. Si malgré un ajustement adéquat de la posologie, une mauvaise tolérance continue à se manifester ou se répète, ou si la maladie progresse, interrompre le traitement par

Viraferon. Suivant l'avis du médecin, le patient pourra s'administrer lui-même la dose de traitement d'entretien par voie sous-cutanée.

Hépatite B chronique : La posologie recommandée se situe entre 5 et 10 millions d'UI, administrés par voie sous-cutanée trois fois par semaine (tous les 2 jours) pendant une période de 4 à 6 mois.

La dose administrée doit être réduite de 50 % en cas de survenue de troubles hématologiques (cellules sanguines blanches $< 1.500/\text{mm}^3$, granulocytes $< 1.000/\text{mm}^3$, plaquettes $< 100.000/\text{mm}^3$). Le traitement doit être interrompu en cas de leucopénie sévère ($< 1.200/\text{mm}^3$), de neutropénie sévère ($< 750/\text{mm}^3$) ou de thrombocytopénie sévère ($< 70.000/\text{mm}^3$).

Chez tous les patients, si aucune amélioration des taux d'ADN-VHB sérique n'est observée après 3 à 4 mois de traitement (à la dose maximale tolérée), interrompre le traitement avec Viraferon.

Hépatite C chronique : Viraferon est administré par voie sous-cutanée à la posologie de 3 millions d'UI trois fois par semaine (tous les 2 jours) chez les patients adultes, soit en monothérapie soit en association avec la ribavirine.

Enfants âgés de 3 ans et plus et adolescents : L'interféron alfa-2b est administré par voie sous cutanée à la posologie de 3MUI/m² 3 fois par semaine (tous les 2 jours) en association avec la ribavirine sous forme de gélules ou de solution buvable administrée quotidiennement par voie orale en deux prises (matin et soir) au moment des repas.

(Se reporter au RCP de la ribavirine en gélule et aux Recommandations en matière de modification de la posologie pour le traitement combiné. Pour les patients de moins de 47 kg ou qui ne peuvent pas avaler de gélules, se reporter au RCP de la ribavirine en solution buvable).

Patients rechuteurs (adultes) :

Viraferon est donné en association avec la ribavirine.

En fonction des résultats des études cliniques, pour lesquels des données sont disponibles pour 6 mois de traitement, il est recommandé que les patients soient traités avec Viraferon en association avec la ribavirine pendant 6 mois.

Patients naïfs :

Adultes : L'efficacité de Viraferon est renforcée lorsqu'il est administré en association avec la ribavirine. Viraferon doit être donné seul principalement en cas d'intolérance ou de contre-indication à la ribavirine.

Viraferon en association avec la ribavirine :

En fonction des résultats des études cliniques, pour lesquels des données sont disponibles après 12 mois de traitement, il est recommandé que les patients soient traités avec Viraferon en association avec la ribavirine pendant au moins 6 mois.

Le traitement doit être poursuivi pour une autre période de 6 mois (soit un total de 12 mois) chez les patients qui présentent un ARN-VHC négatif à 6 mois, mais avec un génotype viral de type 1 (déterminé sur un échantillon avant traitement) et une charge virale élevée avant traitement.

D'autres facteurs de mauvais pronostic (âge > 40 ans, sexe mâle, fibrose septale) doivent être pris en compte en vue de prolonger le traitement jusqu'à 12 mois.

Au cours des études cliniques, les patients qui n'avaient pas eu une réponse virologique après 6 mois de traitement (ARN-VHC en dessous de la limite inférieure de détection) n'ont pas maintenu une réponse virologique (ARN-VHC en dessous de la limite inférieure de détection six mois après l'arrêt du traitement).

Viraferon seul :

La durée optimale de traitement avec Viraferon seul n'est pas encore complètement établie, mais un traitement compris entre 12 et 18 mois est conseillé.

Il est recommandé que les patients soient traités avec Viraferon seul pendant au moins 3 à 4 mois, puis que le taux d'ARN-VHC soit déterminé. Le traitement doit être poursuivi chez les patients qui présentent un ARN-VHC négatif.

Enfants et adolescents : la sécurité et l'efficacité de Viraferon en association avec la ribavirine a été étudiée chez les enfants et adolescents non préalablement traités pour leur hépatite C chronique.

Génotype 1 : La durée recommandée de traitement est de 1 an. Les patients qui n'ont pas eu de réponse virologique à la 12^{ème} semaine de traitement ont peu de chance de devenir des répondeurs avec une réponse virologique prolongée (valeur prédictive négative 96 %). La réponse virologique est définie par un niveau indétectable d'ARN-VHC à la 12^{ème} semaine de traitement. L'arrêt du traitement doit être envisagé chez ces patients.

Génotype 2/3 : La durée recommandée de traitement est 24 semaines.

Les réponses virologiques après 1 an de traitement et 6 mois de suivi étaient de 36 % pour le génotype 1 et 81 % pour les génotypes 2/3/4.

Viraferon peut être administré en utilisant des seringues stériles à usage unique en verre ou en plastique.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.
- Antécédents d'affection cardiaque sévère, ex : insuffisance cardiaque congestive non contrôlée, infarctus du myocarde récent, désordres arythmiques sévères.
- Insuffisance rénale ou hépatique sévère, y compris les troubles causés par des métastases.
- Epilepsie et/ou atteinte des fonctions du système nerveux central (SNC) (voir rubrique 4.4).
- Hépatite chronique avec cirrhose hépatique décompensée.
- Hépatite chronique récemment traitée ou en cours de traitement par des agents immunosuppresseurs, à l'exception d'une corticothérapie de courte durée.
- Hépatite auto-immune ; ou antécédents de maladie auto-immune ; patients transplantés.
- Troubles thyroïdiens préexistants sauf s'ils sont contrôlés par des traitements conventionnels.

Enfants et adolescents :

- Présence ou antécédents de troubles psychiatriques sévères, particulièrement dépression sévère, idées suicidaires ou tentative de suicide.

Traitement combiné avec la ribavirine : Se reporter également au RCP de la ribavirine si l'interféron alfa-2b est administré en association avec la ribavirine chez les patients atteints d'hépatite C chronique.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Pour tous les patients :

Système nerveux central (SNC) et troubles psychiatriques : Des effets sévères sur le SNC, principalement dépression, idées suicidaires et tentative de suicide ont été observés chez certains patients traités par Viraferon, pendant le traitement mais également après l'arrêt, et dans ce cas principalement pendant les 6 mois ayant suivi l'arrêt. Des idées suicidaires ou tentatives de suicide survenant au cours du traitement par Viraferon en association avec la ribavirine et lors du suivi de 6 mois après traitement ont été rapportées plus fréquemment chez les enfants et adolescents que chez les adultes (2,4 % versus 1 %). Comme chez les adultes, les enfants et adolescents ont présenté d'autres effets indésirables d'ordre psychiatrique, tels que dépression, instabilité émotionnelle et somnolence. D'autres effets sur le SNC comprenant comportement agressif (parfois dirigé contre autrui), confusion et autres altérations de l'état mental ont été observés avec l'interféron alpha. L'apparition de tout signe ou symptôme de troubles psychiatriques doit être attentivement surveillée

chez les patients. Si de tels symptômes apparaissent, le médecin prescripteur doit garder à l'esprit la sévérité potentielle de ces effets indésirables et doit évaluer la nécessité d'une prise en charge thérapeutique appropriée. Si les symptômes psychiatriques persistent ou s'aggravent, ou si des idées suicidaires sont identifiées, il est recommandé d'interrompre le traitement par Viraferon, et de suivre le patient, avec une prise en charge psychiatrique appropriée.

Patients présentant ou ayant des antécédents de troubles psychiatriques sévères : Si le traitement par interféron alfa-2b est jugé nécessaire chez des patients adultes présentant ou ayant des antécédents de troubles psychiatriques sévères, il ne doit être initié qu'après s'être assuré d'un diagnostic spécialisé et de l'existence d'un suivi thérapeutique de l'état psychiatrique. L'utilisation de l'interféron alfa-2b chez les enfants et adolescents présentant ou ayant des antécédents de troubles psychiatriques sévères est contre-indiquée (voir rubrique 4.3)

Des réactions aiguës d'hypersensibilité (tels urticaire, angio-oedème, bronchoconstriction, anaphylaxie) à l'interféron alfa-2b ont été rarement observées lors d'un traitement avec Viraferon. Dans un tel cas, interrompre le traitement et instaurer un traitement approprié. Des rashes transitoires ne nécessitent pas l'interruption du traitement.

Des effets indésirables modérés à sévères peuvent imposer une modification du schéma posologique ou, dans certains cas, l'interruption du traitement par Viraferon. Tout patient développant des anomalies de la fonction hépatique lors d'un traitement par Viraferon doit être suivi attentivement et le traitement doit être arrêté si les signes et les symptômes progressent.

Une hypotension artérielle peut survenir pendant le traitement par Viraferon et jusqu'à deux jours après son arrêt et peut requérir un traitement symptomatique.

Une hydratation adéquate doit être maintenue chez les patients traités par Viraferon étant donné qu'une hypotension liée à une déplétion hydrique a été observée chez certains patients. Une réhydratation de compensation peut s'avérer nécessaire.

Bien que la fièvre puisse être associée au syndrome pseudo-grippal rapporté communément lors d'un traitement par interféron, les autres causes de fièvres persistantes doivent être écartées.

Viraferon doit être utilisé avec précaution chez des patients en mauvais état général, tels que ceux ayant des antécédents pulmonaires (ex : pathologie pulmonaire chronique obstructive), ou un diabète mal équilibré avec risque d'acidocétose. Des précautions doivent également être observées chez des patients présentant des troubles de la coagulation (ex : thrombophlébite, embolie pulmonaire) ou une insuffisance médullaire.

Des infiltrats pulmonaires, des pneumopathies inflammatoires et des pneumonies, pouvant occasionnellement être fatals, ont été rarement observés chez des patients traités par interféron alpha, y compris ceux traités par Viraferon. L'étiologie n'a pas été trouvée. Ces symptômes ont été rapportés plus fréquemment lorsque le shosaikoto, une plante médicinale chinoise, est administré en même temps que l'interféron alpha (voir rubrique 4.5). Tout patient développant une fièvre, une toux, une dyspnée ou toute autre symptomatologie respiratoire, doit subir une radiographie pulmonaire. Si la radiographie pulmonaire montre des infiltrats pulmonaires ou en cas de troubles de la fonction pulmonaire, le patient doit être suivi de près et si nécessaire, interrompre le traitement par interféron alpha. Bien que ceci ait été rapporté plus souvent chez des patients atteints d'hépatite chronique C traités par interféron alpha, ceci a également été rapporté chez des patients traités par interféron alpha pour une pathologie oncologique. Un arrêt rapide de l'administration d'interféron alpha et un traitement par corticostéroïdes semble permettre une résolution des effets indésirables pulmonaires.

Des effets indésirables oculaires (voir rubrique 4.8) comprenant des hémorragies rétinienne, des nodules cotonneux, et des occlusions de l'artère ou de la veine rétinienne ont été rarement rapportés après traitement par les interférons alpha. Tous les patients traités devraient faire l'objet d'un examen ophtalmologique avant le traitement. Tout patient se plaignant de troubles de l'acuité visuelle ou du champ visuel, ou se plaignant d'autres symptômes ophtalmologiques lors du traitement par Viraferon, doit faire l'objet rapidement d'un examen ophtalmologique complet. Des examens ophtalmologiques périodiques

pendant le traitement par Viraferon sont recommandés, particulièrement chez les patients ayant des pathologies pouvant être associées à des rétinopathies telles que le diabète ou l'hypertension. Un arrêt du traitement par Viraferon doit être envisagé chez les patients développant des troubles nouveaux ou lors d'aggravation de troubles préexistants.

Des états plus significatifs de confusion et de coma, comprenant des cas d'encéphalopathie, ont été observés chez certains patients, généralement âgés, traités à des doses élevées. Bien que ces effets soient généralement réversibles, chez certains patients il a fallu jusqu'à trois semaines pour arriver à un rétablissement complet. Des crises d'épilepsie sont survenues très rarement avec de fortes doses de Viraferon.

Les patients adultes ayant des antécédents d'infarctus du myocarde ou d'insuffisance cardiaque congestive et/ou ayant souffert ou souffrant de troubles du rythme cardiaque doivent être étroitement surveillés en cas de traitement par Viraferon. Il est recommandé que ces patients ayant des antécédents de troubles cardiaques et/ou étant à un stade cancéreux avancé aient des E.C.G. avant et pendant le traitement. Les arythmies cardiaques (principalement supraventriculaires) répondent habituellement bien au traitement conventionnel mais peuvent nécessiter l'interruption du traitement par Viraferon. Il n'y a pas de données chez les enfants et adolescents ayant des antécédents de maladie cardiaque.

Des hypertriglycéridémies et des aggravations de celles-ci, parfois sévères, ont été observées. Une surveillance du taux de lipides est donc recommandée.

En raison de la survenue de cas de réactivation de psoriasis et de sarcoïdose sous interféron alpha, Viraferon ne doit être utilisé chez les patients atteints de psoriasis ou de sarcoïdose que si le bénéfice attendu est supérieur au risque encouru.

Des données préliminaires indiquent que le traitement par interféron alfa peut être associé à une augmentation du taux de rejet de greffe de rein. Le rejet de greffe de foie a également été rapporté.

Le développement d'auto-anticorps et de désordres auto-immuns a été rapporté pendant le traitement avec les interférons alpha. Le risque peut être augmenté chez les patients prédisposés au développement de désordres auto-immuns. Les patients présentant des signes ou symptômes évocateurs d'un désordre auto-immun doivent être évalués avec attention et le rapport bénéfice-risque de poursuivre le traitement par interféron doit être reconsidéré (voir aussi rubrique 4.4 Hépatite C chronique, Monothérapie (d'anomalies thyroïdiennes) et rubrique 4.8).

Des cas de syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) ont été rapportés chez des patients atteints d'hépatite C chronique traités par interféron. Ce syndrome est une affection granulomateuse inflammatoire touchant les yeux, le système auditif, les méninges et la peau. Si l'on suspecte un syndrome de VKH, le traitement antiviral doit être arrêté et un traitement corticoïde envisagé (voir rubrique 4.8).

Il faut interrompre le traitement par Viraferon chez les patients atteints d'hépatites chroniques qui développent un allongement des tests de la coagulation, ce qui pourrait indiquer une décompensation hépatique.

Hépatite C chronique :

Traitement combiné avec la ribavirine : Se reporter également au RCP de la ribavirine si Viraferon est administré en association avec la ribavirine chez les patients atteints d'hépatite C chronique.

Tous les patients ayant participé aux études réalisées dans l'hépatite C chronique ont eu une biopsie avant l'inclusion, mais dans certains cas (*i.e.* patients de génotype 2 et 3), le traitement peut être envisagé sans confirmation histologique. Avant d'initier le traitement, les recommandations actuelles relatives à la prise en charge de l'hépatite C chronique devront être consultées pour savoir si une biopsie est nécessaire.

Monothérapie : Il a été observé, dans de rares cas, chez des patients adultes traités par Viraferon pour une hépatite C chronique, le développement d'anomalies thyroïdiennes à type d'hypo- ou d'hyperthyroïdie. Lors des études cliniques avec administration de Viraferon, au total 2,8 % des

patients ont développé des anomalies thyroïdiennes. Ces anomalies ont pu être contrôlées par les traitements conventionnels utilisés lors d'une dysthyroïdie. Le mécanisme d'action par lequel Viraferon peut modifier la fonction thyroïdienne est inconnu. Avant d'entamer un traitement par Viraferon pour une hépatite C chronique, effectuer un dosage de la TSH. Toute anomalie thyroïdienne détectée doit être traitée de manière conventionnelle. Le traitement par Viraferon ne sera instauré que si le taux de TSH peut être maintenu à des valeurs normales par ce traitement. Dans le cas où lors d'un traitement par Viraferon un patient développerait les symptômes d'une dysthyroïdie, déterminer les taux de TSH. Le traitement par Viraferon pourra alors être poursuivi si les taux de TSH peuvent être maintenus dans les limites de la normale par le traitement correcteur mis en oeuvre. Les dysthyroïdies apparues en cours de traitement par Viraferon n'ont pas été réversibles à l'arrêt du traitement (voir également Enfants et adolescents, Surveillance de la thyroïde).

Suivi spécifique supplémentaire chez les enfants et adolescents :

Surveillance de la thyroïde : Approximativement 12 % des enfants et adolescents traités par interféron alfa-2b et ribavirine ont présenté un taux de TSH élevé. Une diminution transitoire en dessous de la limite normale inférieure a été observée chez 4 % des autres enfants et adolescents. Avant l'initiation du traitement par Viraferon, les taux de TSH doivent être évalués et toute anomalie de la fonction thyroïdienne détectée à ce moment doit être traitée par un traitement conventionnel. Le traitement par Viraferon ne peut être instauré que si les taux de TSH peuvent être maintenus dans les valeurs normales par ce traitement. Des dysthyroïdies apparues en cours du traitement par interféron alfa-2b et ribavirine ont été observées. Si des anomalies de la fonction thyroïdienne sont détectées, les taux de TSH doivent être déterminés et un traitement correcteur doit être mis en oeuvre. Un bilan devra être effectué tous les 3 mois afin de rechercher tout dysfonctionnement thyroïdien (e.g. TSH).

Croissance et développement : Un retard staturo-pondéral correspondant à un ralentissement de la croissance en taille (diminution moyenne de 9 percentiles) et du poids (diminution moyenne de 13 percentiles) a été observé chez des enfants et adolescents ayant reçu le traitement pendant 1 an. Un rattrapage a généralement été observé lors de la période de suivi de 6 mois après traitement. Cependant, les données intermédiaires issues d'une étude de suivi à long terme portant sur 84 patients ont montré que 12 d'entre eux (14%) présentaient toujours un retard de croissance en taille > 15 percentiles dont 5 (6%) avec une perte > 30 percentiles plus d'un an après l'arrêt du traitement. De plus, les résultats de l'étude préclinique de toxicité chez l'animal juvénile ont démontré un retard de croissance globale, mineur et dose-dépendant, chez de jeunes rats recevant de la ribavirine (voir rubrique 5.3). Ainsi, le rapport bénéfice/risque de l'utilisation combinée d'interféron alfa-2b et ribavirine chez les jeunes enfants doit être évalué avant l'initiation du traitement. Il est recommandé aux médecins de surveiller la croissance des enfants traités par ribavirine en association avec l'interféron alfa-2b. Les effets à long terme sur la croissance, le développement et la maturation sexuelle ne sont pas connus.

Co-infection VHC/VIH : Les patients co-infectés avec le VIH et recevant un Traitement Anti-Rétroviral Hautement Actif (HAART) peuvent présenter un risque plus élevé de développer une acidose lactique. Des précautions doivent être prises lorsque la bithérapie Viraferon + ribavirine est associée à un traitement HAART (voir RCP ribavirine). Les patients traités par Viraferon en association avec la ribavirine et par la zidovudine peuvent présenter un risque augmenté de développer une anémie.

Les patients co-infectés présentant une cirrhose avancée et recevant un Traitement Anti-Rétroviral Hautement Actif (HAART) ont un risque plus élevé de décompensation hépatique et de décès. Associer un traitement par interféron alpha seul ou en bithérapie avec la ribavirine peut augmenter le risque chez cette catégorie de patients.

Affections dentaires et parodontales : Des affections dentaires et parodontales, qui peuvent entraîner un déchaussement dentaire, ont été rapportées chez des patients recevant un traitement par Viraferon en association avec la ribavirine. De plus, lors d'un traitement à long terme par Viraferon en association avec la ribavirine, une sécheresse buccale pourrait avoir un effet néfaste sur la dentition et la muqueuse buccales. Les patients doivent se brosser soigneusement les dents deux fois par jour et avoir des consultations dentaires régulières. De plus, certains patients peuvent présenter des vomissements. Dans ce cas, il doit leur être ensuite conseillé de se rincer soigneusement la bouche.

Tests de laboratoire :

Des tests hématologiques et biochimiques standards sanguins (numération formule sanguine, plaquettes, électrolytes, enzymes hépatiques, protéines sériques, bilirubine sérique et créatinine sérique) doivent être réalisés chez tous les patients avant et périodiquement durant tout traitement systémique par Viraferon.

Durant le traitement pour hépatite chronique B ou C, la périodicité recommandée des tests est la suivante : semaines 1, 2, 4, 8, 12 et 16 puis tous les deux mois jusqu'à la fin du traitement. Si lors du traitement par Viraferon, le taux d'ALT dépasse ou égale 2 fois sa valeur de base, le traitement par Viraferon pourra être poursuivi à moins que les signes et symptômes d'une insuffisance hépatique ne soient observés. Lors d'un pic des ALT, les tests hépatiques suivants doivent être effectués à deux semaines d'intervalle : ALT, taux de prothrombine, phosphatases alcalines, albumine et bilirubine.

Effet sur la fécondité : L'interféron peut perturber la fécondité (voir rubriques 4.6 et 5.3).

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

Les narcotiques, hypnotiques et sédatifs ne doivent être administrés avec le Viraferon qu'avec précaution.

Les interactions entre Viraferon et les autres médicaments n'ont pas été complètement évaluées. Des précautions doivent être prises lors de l'administration de Viraferon en association avec des produits potentiellement myélosuppresseurs.

Les interférons peuvent affecter le métabolisme oxydatif. Il faut envisager cet effet lors d'un traitement concomitant avec des médicaments métabolisés par cette voie, tels les dérivés des xanthines théophylline ou aminophylline. Lors d'un traitement concomitant avec des dérivés des xanthines, les taux sériques de théophylline doivent être contrôlés et la dose adaptée si nécessaire.

Des infiltrats pulmonaires, des pneumopathies inflammatoires et des pneumonies, pouvant occasionnellement être fatals, ont été rarement observés chez des patients traités par interféron alpha, y compris ceux traités par Viraferon. L'étiologie n'a pas été trouvée. Ces symptômes ont été rapportés plus fréquemment lorsque le shosaikoto, une plante médicinale chinoise, est administré en même temps que l'interféron alpha (voir rubrique 4.4).

(Se reporter également au RCP de la ribavirine si Viraferon est administré en association avec la ribavirine chez les patients atteints d'hépatite C chronique.)

4.6 Grossesse et allaitement

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement. Viraferon doit être utilisé avec précaution chez les hommes fertiles. Des concentrations sériques diminuées en estradiol et progesterone ont été rapportées chez des femmes traitées avec un interféron leucocytaire humain.

Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation de l'interféron alfa-2b chez la femme enceinte. Des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel en clinique n'est pas connu. Viraferon ne doit être administré pendant la grossesse que si le bénéfice attendu pour la mère justifie le risque potentiel pour le fœtus.

On ignore si les composants de ce médicament sont excrétés dans le lait maternel. En raison du risque potentiel d'effets indésirables chez le nourrisson, l'allaitement devrait être interrompu avant l'initiation du traitement.

Traitement combiné avec la ribavirine : La ribavirine administrée au cours de la grossesse provoque de sérieuses déficiences sur l'enfant à naître. La ribavirine est contre-indiquée chez les patientes

enceintes. Toutes les précautions doivent être prises afin d'éviter la survenue d'une grossesse chez les patientes ou chez les partenaires de patients masculins traités par Viraferon en association avec la ribavirine. Les patientes en âge de procréer et leurs partenaires doivent chacun utiliser une contraception efficace pendant toute la durée du traitement et pendant les 4 mois qui suivent son arrêt. Les patients et leurs partenaires féminines doivent chacun utiliser une contraception efficace pendant toute la durée du traitement et pendant les 7 mois qui suivent son arrêt (voir le RCP de la ribavirine).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les patients doivent être avertis qu'ils peuvent présenter fatigue, somnolence, ou confusion pendant le traitement par Viraferon, et par conséquent il est recommandé qu'ils évitent de conduire ou d'utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Se reporter au RCP de la ribavirine pour les effets indésirables propres à la ribavirine si Viraferon doit être administré en association avec la ribavirine chez les patients atteints d'hépatite C chronique.

Lors des études cliniques conduites dans de nombreuses indications et sur un intervalle de doses très large (de 6 MUI/m²/semaine pour la leucémie à tricholeucocytes à 100 MUI/m²/semaine pour le mélanome), les effets indésirables les plus couramment rapportés étaient la fièvre, la fatigue, les céphalées et les myalgies. La fièvre et la fatigue étaient fréquemment réversibles dans les 72 heures suivant l'interruption ou l'arrêt du traitement.

Dans les études cliniques conduites dans la population atteinte d'hépatite C, les patients étaient traités par Viraferon seul ou en association avec la ribavirine pendant un an. Tous les patients dans ces études recevaient 3 MUI de Viraferon trois fois par semaine. La fréquence des effets indésirables (liés au traitement) rapportés au cours des études cliniques réalisées chez le patient naïf traité pendant un an est présentée dans le **Tableau 1**. La sévérité était généralement faible à modérée. Les effets indésirables rapportés après la mise sur le marché sont également décrits dans le **Tableau 1** ci-dessous. Au sein des systèmes d'organes, les effets indésirables sont listés par type de fréquence en définissant les catégories suivantes : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) ; fréquence indéterminée. Au sein de chaque fréquence de groupe, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Tableau 1. Effets indésirables rapportés lors des essais cliniques ou après la mise sur le marché de Viraferon seul ou en association avec la ribavirine	
Systèmes d'organes	Effets indésirables
Infections et infestations Très fréquent : Fréquent : Rare :	Pharyngite*, infection virale* Bronchite, sinusite, <i>herpès simplex</i> (résistance), rhinite Pneumonie [§]
Affections hématologiques et du système lymphatique Très fréquent : Fréquent : Très rare : Fréquence indéterminée :	Leucopénie Thrombocytopénie, lymphadénopathie, lymphopénie Aplasie médullaire Erythroblastopénie, purpura thrombopénique idiopathique, purpura thrombocytopénique thrombotique
Affections du système immunitaire[§] Très rare : Fréquence indéterminée :	Sarcoïdose, exacerbation de sarcoïdose Lupus érythémateux disséminé, vascularite, polyarthrite rhumatoïde (nouvelle ou aggravée), syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada [§] , réactions d'hypersensibilité aiguë incluant urticaire, angio-œdème, bronchoconstriction, anaphylaxie [§]
Affections endocriniennes	

Fréquent : Très rare :	Hypothyroïdie [§] , hyperthyroïdie [§] Diabète, aggravation de diabète
Troubles du métabolisme et de la nutrition Très fréquent : Fréquent : Très rare :	Anorexie Hypocalcémie, déshydratation, hyperuricémie, soif Hyperglycémie, hypertriglycéridémie [§] , augmentation de l'appétit
Affections psychiatriques[§] Très fréquent : Fréquent : Rare : Très rare : Fréquence indéterminée :	Dépression, insomnie, anxiété, instabilité émotionnelle*, agitation, nervosité Confusion, trouble du sommeil, baisse de la libido Idées suicidaires Suicide, tentatives de suicide, comportement agressif (parfois dirigé contre autrui), psychoses dont hallucinations Altération de l'état mental [§]
Affections du système nerveux[§] Très fréquent : Fréquent : Très rare : Fréquence indéterminée :	Etourdissement, céphalée, concentration altérée, sécheresse buccale Tremblements, paresthésie, hypoesthésie, migraine, bouffées vasomotrices, somnolence, perversion du goût Hémorragie vasculaire cérébrale, ischémie vasculaire cérébrale, convulsions, conscience altérée, encéphalopathie, neuropathies, polyneuropathie Mononeuropathies, coma [§]
Affections oculaires Très fréquent : Fréquent : Rare :	Vision trouble Conjonctivite, vision anormale, troubles des glandes lacrymales, douleur oculaire Hémorragies rétiniennes [§] , rétinopathies (incluant œdème maculaire), occlusions de l'artère ou de la veine rétinienne [§] , névrite optique, œdème de la papille, perte d'acuité visuelle ou de champ visuel, nodules cotonneux [§]
Affections de l'oreille et du labyrinthe Fréquent : Très rare :	Vertige, acouphène Perte de l'audition, trouble de l'audition
Affections cardiaques Fréquent : Rare : Très rare : Fréquence indéterminée :	Palpitations, tachycardie Cardiomyopathie Infarctus du myocarde, ischémie cardiaque Arythmie
Affections vasculaires Fréquent : Très rare :	Hypertension Ischémie périphérique, hypotension [§]
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales Très fréquent : Fréquent : Très rare :	Dyspnée*, toux* Epistaxis, trouble respiratoire, congestion nasale, rhinorrhée, toux non productive Infiltrats pulmonaires [§] , pneumopathie inflammatoire [§]
Affections gastro-intestinales Très fréquent : Fréquent : Très rare :	Nausées/vomissement, douleur abdominale, diarrhée, stomatite, dyspepsie Stomatite ulcéreuse, douleur dans la partie supérieure droite de l'abdomen, glossite, gingivite, constipation, selles molles Pancréatite, colite ischémique, colite ulcéreuse, saignement des gencives

Fréquence indéterminée :	Affection parodontale NAS, affection dentaire NAS [§]
Affections hépatobiliaires Fréquent : Très rare :	Hépatomégalie Hépatotoxicité (même fatale)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané Très fréquent : Fréquent : Très rare :	Alopécie, prurit*, peau sèche*, rash*, sudation augmentée Psoriasis (nouveau ou aggravé) [§] , rash maculo-papulaire, rash érythémateux, eczéma, érythème, affections cutanées Syndrome de Stevens Johnson, nécrolyse épidermique toxique, érythème multiforme
Affections musculo-squelettiques et systémiques Très fréquent : Fréquent : Très rare :	Myalgie, arthralgie, douleur musculo-squelettique Arthrite Rhabdomyolyse, myosite, crampes dans les jambes, douleur dorsale
Affections du rein et des voies urinaires Fréquent : Très rare :	Mictions fréquentes Trouble de la fonction rénale, insuffisance rénale, syndrome néphrotique
Affections des organes de reproduction et du sein Fréquent :	Aménorrhée, douleur mammaire, dysménorrhée, ménorragie, trouble menstruel, trouble vaginal
Troubles généraux et anomalies au site d'administration Très fréquent : Fréquent : Très rare :	Inflammation au point d'injection, réaction au point d'injection*, fatigue, frissons, fièvre [§] , symptômes pseudo-grippaux [§] , asthénie, irritabilité, douleur thoracique, malaise Douleur au site d'injection Nécrose au site d'injection, œdème de la face
Investigations Très fréquent :	Perte de poids

* Ces événements ont été fréquents avec Viraferon seul

§ Voir rubrique 4.4

Ces effets indésirables ont également été rapportés avec Viraferon seul.

Les effets indésirables cardio-vasculaires (CV), notamment l'arythmie, semblent la plupart du temps être corrélés à une pathologie CV préexistante et à un traitement antérieur par des substances cardiotoxiques (voir rubrique 4.4). De rares cas de cardiomyopathie, pouvant être réversible à l'arrêt du traitement par interféron alfa, ont été rapportés chez des patients exempts d'antécédents cardiaques (voir rubrique 4.4).

Une grande variété de désordres auto-immuns et d'origine immunologique ont été rapportés avec les interférons alpha comprenant troubles de la thyroïde, lupus érythémateux disséminé, polyarthrite rhumatoïde (nouvelle ou aggravée), purpura thrombopénique idiopathique et purpura thrombocytopénique thrombotique, vascularite, neuropathies y compris mononeuropathies (voir aussi rubrique 4.4).

Les anomalies biologiques ayant une importance sur le plan clinique, rencontrées surtout aux doses supérieures à 10 millions d'UI par jour, comprennent une granulocytopenie et une leucopénie ; une baisse du taux d'hémoglobine et une thrombocytopénie ; une élévation des phosphatases alcalines, de la LDH, de la créatinine sérique et du taux sanguin d'urée. Des taux sériques d'ALT/AST anormalement élevés ont été notés chez quelques patients ne souffrant pas d'hépatite ainsi que chez quelques porteurs d'une hépatite B chronique, parallèlement à la clairance de l'ADNp viral.

Population pédiatrique

Enfants et adolescents – Hépatite C chronique

Dans les études cliniques portant sur 118 enfants ou adolescents de 3 à 16 ans, 6 % ont arrêté leur traitement du fait de la survenue d'effets indésirables. En général, le profil des événements indésirables observés sur le nombre limité d'enfants et adolescents étudiés était similaire à celui observé chez les adultes, bien qu'il existe une spécificité pédiatrique concernant le retard de croissance. Un ralentissement de croissance en taille (diminution moyenne de 9 percentiles) et du poids (diminution moyenne de 13 percentiles) a été observé au cours du traitement (voir rubrique 4.4). En outre, les idées suicidaires ou tentatives de suicides au cours du traitement et lors du suivi de 6 mois après traitement ont été rapportées plus fréquemment chez les enfants et adolescents que chez les adultes (2,4 % *versus* 1 %). Comme chez les adultes, les enfants et adolescents ont eu également d'autres effets indésirables d'ordre psychiatrique (tels que dépression, instabilité émotionnelle et somnolence) (voir rubrique 4.4). De plus, des réactions au point d'injection, fièvre, anorexie, vomissements et instabilité émotionnelle sont survenus plus fréquemment chez les enfants et adolescents. 30 % des patients ont nécessité une modification de posologie, le plus souvent du fait de la survenue d'une anémie ou d'une neutropénie.

Les effets indésirables rapportés au cours des essais cliniques en pédiatrie sont décrits dans le **Tableau 2** ci-dessous.

Au sein des systèmes d'organes, les effets indésirables sont listés par type de fréquence en définissant les catégories suivantes : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100, < 1/10$). Au sein de chaque fréquence de groupe, les effets indésirables doivent être présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Tableau 2 Effets indésirables très fréquemment et fréquemment rapportés dans les études cliniques en pédiatrie	
Très fréquent ($\geq 1/10$) – Fréquent ($\geq 1/100, < 1/10$)	
Systèmes d'organes	Effets indésirables
Infections et infestations Très fréquent : Fréquent :	Infection virale, pharyngite Infection fongique, infection bactérienne, infection pulmonaire, otite moyenne, abcès dentaire, <i>herpes simplex</i> , infection urinaire, vaginite, gastro-entérite
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes) Fréquent :	Néoplasme (non spécifié)
Affections hématologiques et du système lymphatique Très fréquent : Fréquent :	Anémie, neutropénie Thrombocytopénie, lymphadénopathie
Affections endocriniennes Très fréquent : Fréquent :	Hypothyroïdie [§] Hyperthyroïdie [§] , virilisme
Troubles du métabolisme et de la nutrition Très fréquent : Fréquent :	Anorexie Hypertriglycémie [§] , hyperuricémie, augmentation de l'appétit,
Affections psychiatriques[§] Très fréquent : Fréquent :	Dépression, instabilité émotionnelle, insomnie Idée suicidaire, réaction agressive, confusion, troubles du comportement, agitation, somnambulisme, anxiété, nervosité, trouble du sommeil, rêves inhabituels, apathie
Affections du système nerveux[§]	

Très fréquent : Fréquent :	Céphalée, étourdissements Hyperkinésie, tremblements, dysphonie, paresthésie, hypoesthésie, hyperesthésie, concentration altérée, somnolence
Affections oculaires Fréquent :	Conjonctivite, douleur oculaire, vision anormale, trouble des glandes lacrymales
Affections vasculaires Fréquent :	Maladie de Raynaud, bouffées vasomotrices, pâleur
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales Fréquent :	Dyspnée, tachypnée, épistaxis, toux, congestion nasale, irritation nasale, rhinorrhée, éternuements
Affections gastro-intestinales Très fréquent : Fréquent :	Diarrhées, vomissements, nausées, douleur abdominale Ulcération de la bouche, stomatite ulcéreuse, stomatite, douleur dans la partie supérieure droite de l'abdomen, dyspepsie, glossite, reflux gastro-œsophagien, troubles rectaux, troubles gastro-intestinaux, constipation, selles molles, douleur dentaire, troubles dentaires
Affections hépatobiliaires Fréquent :	Fonction hépatique anormale
Affections de la peau et du tissu sous-cutané Très fréquent : Fréquent :	Alopécie, rash Réaction de photosensibilité, rash maculo-papulaire, eczéma, acné, affections cutanées, problème au niveau de l'ongle, décoloration de la peau, prurit, peau sèche, érythème, contusion, sudation augmentée
Affections musculo-squelettiques et systémiques Très fréquent :	Arthralgie, myalgie, douleur musculo-squelettique, myalgie
Affections du rein et des voies urinaires Fréquent	Enurésie, troubles de la miction, incontinence urinaire
Affections des organes de reproduction et du sein Fréquent :	<u>Femme</u> : aménorrhée, ménorragie, trouble menstruel, troubles vaginaux <u>Homme</u> : douleur testiculaire
Troubles généraux et anomalies au site d'administration Très fréquent : Fréquent :	Inflammation au point d'injection, réaction au point d'injection, fatigue, frissons, fièvre [§] , symptômes pseudo-grippaux [§] , malaise, irritabilité Douleur thoracique, asthénie, œdème, douleur au point d'injection
Investigations Très fréquent :	Retard de croissance (diminution de la taille et/ou du poids rapportée à l'âge) [§]
Lésions et intoxications Fréquent :	Lacération cutanée

[§] Voir rubrique 4.4

4.9 Surdosage

Aucun cas de surdosage ayant conduit à des manifestations cliniques aiguës n'a été rapporté. Cependant, comme pour tout composé pharmacologiquement actif, une surveillance étroite du patient avec un traitement symptomatique et un contrôle des signes vitaux sont indiqués.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Immunostimulants, cytokines et immunomodulateurs, interférons, interféron alfa-2b, code ATC : L03A B05

Viraferon est une forme stérile, stable d'interféron alfa-2b hautement purifié, obtenu par les techniques de l'ADN recombinant. L'interféron alfa-2b recombinant est une protéine hydrosoluble ayant un poids moléculaire d'environ 19.300 daltons. Il est obtenu à partir d'un clone d'*E. coli* qui abrite un plasmide hybridé par génie génétique renfermant un gène d'interféron alfa-2b humain leucocytaire.

L'activité de Viraferon est exprimée en "Unités Internationales" (UI), 1 mg d'interféron alfa-2b recombinant correspondant à $2,6 \times 10^8$ UI. Les Unités Internationales sont déterminées par comparaison entre l'activité de l'interféron alfa-2b recombinant et celle de la préparation de référence internationale d'interféron leucocytaire humain établie par l'Organisation Mondiale de la Santé.

Les interférons sont une famille de petites molécules protéiques d'un poids moléculaire d'environ 15.000 à 21.000 daltons. Ils sont produits et sécrétés par les cellules en réponse à des infections virales ou à différents inducteurs synthétiques et biologiques. Trois classes majeures d'interférons ont été identifiées : alpha, bêta et gamma. Ces trois classes principales ne sont pas elles-mêmes homogènes et peuvent regrouper plusieurs espèces moléculaires différentes d'interféron. Plus de 14 interférons alpha humains génétiquement différents ont été identifiés. Viraferon a été classé comme interféron alfa-2b recombinant.

Les interférons exercent leurs activités cellulaires en se fixant à des récepteurs spécifiques de la membrane cellulaire. Les récepteurs de l'interféron humain, isolés de lymphoblastes humains (Daudi), se révèlent être des protéines hautement asymétriques. Ils font preuve de sélectivité pour les interférons humains, mais pas pour les interférons murins ce qui suggère une spécificité d'espèce. Des études effectuées avec d'autres interférons ont permis de démontrer cette spécificité d'espèce. Cependant, certaines espèces de singes comme le singe rhésus, sont sensibles à une stimulation pharmacodynamique après exposition à des interférons humains de type I.

Les résultats de plusieurs études suggèrent qu'une fois fixé à la membrane cellulaire, l'interféron déclenche une séquence complexe de réactions intracellulaires et notamment l'induction de certaines enzymes. On pense que ce processus est responsable, du moins en partie, des diverses réponses cellulaires à l'interféron, telles que l'inhibition de la réplication virale dans les cellules infectées par des virus, la suppression de la prolifération cellulaire et des activités immunomodulatrices comme l'augmentation de l'activité phagocytaire des macrophages et l'augmentation de la cytotoxicité spécifique des lymphocytes pour les cellules cibles. Ces activités, dans leur ensemble ou individuellement, pourraient contribuer aux effets thérapeutiques de l'interféron.

L'interféron alfa-2b recombinant a fait preuve d'effets anti-prolifératifs dans des études utilisant à la fois des systèmes de cultures cellulaires animales et humaines et des hétérogreffes de tumeurs humaines chez l'animal. Le produit a également révélé une activité immunomodulatrice significative *in vitro*.

L'interféron alfa-2b recombinant inhibe également la réplication virale *in vitro* et *in vivo*. Bien que le mode d'action antiviral exact de l'interféron alfa-2b recombinant ne soit pas connu, il semble modifier le métabolisme de la cellule hôte. Cette action inhibe la réplication virale ou, si celle-ci se produit, les virions fils sont incapables de quitter la cellule.

Hépatite B chronique :

L'expérience clinique actuelle chez des patients qui restent sous interféron alfa-2b pendant 4 à 6 mois indique que le traitement peut produire une clairance de l'ADN-VHB sérique. Une amélioration de l'histologie hépatique a été observée. Chez les patients adultes possédant une perte de l'Ag Hbe et de l'ADN-VHB, une diminution significative de la morbidité et de la mortalité a été observée.

L'interféron alfa-2b (6 MUI/m² 3 fois par semaine pendant 6 mois) a été donné à des enfants atteints d'hépatite B chronique active. En raison d'une imperfection méthodologique, l'efficacité n'a pu être démontrée. Cependant les enfants traités avec interféron alfa-2b ont eu une vitesse de croissance diminuée et certains cas de dépression ont été observés.

Hépatite C chronique :

Chez les patients adultes recevant de l'interféron en association avec la ribavirine, le taux de réponse prolongée est de 47 %. L'association d'interféron pegylé et de ribavirine a montré une efficacité supérieure (taux de réponse prolongée de 61 % chez les patients naïfs avec une dose de ribavirine > 10,6 mg/kg, p < 0,01).

Patients adultes : Viraferon seul ou en association avec la ribavirine a été étudié au cours de 4 études cliniques randomisées de Phase III chez 2.552 patients naïfs à l'interféron atteints d'une hépatite C chronique. Les études comparaient l'efficacité du Viraferon utilisé seul ou en association avec la ribavirine. L'efficacité était définie par une réponse virologique prolongée 6 mois après la fin du traitement. Les patients éligibles pour ces études avaient une hépatite C chronique confirmée par un dosage « *HCV-ARN polymerase chain reaction* » (PCR) positif (> 100 copies/ml), une biopsie hépatique cohérente avec un diagnostic histologique d'hépatite chronique sans autre cause d'hépatite chronique, et des ALT sériques anormales.

Viraferon a été administré à la dose de 3 MUI 3 fois par semaine en monothérapie ou en association avec la ribavirine. La majorité des patients dans ces études cliniques a été traitée pendant un an. Tous les patients étaient suivis pendant une période complémentaire de 6 mois après la fin du traitement afin d'évaluer le maintien de la réponse virologique. Les taux de réponse virologique prolongée pour les groupes de traitement traités pendant un an avec Viraferon seul ou en association avec la ribavirine (provenant de deux études) sont présentés dans le **Tableau 3**.

La co-administration du Viraferon avec la ribavirine a multiplié par au moins deux fois l'efficacité du Viraferon dans le traitement de l'hépatite C chronique chez les patients naïfs. Le génotype du VHC et la charge virale initiale sont des facteurs de pronostic qui sont connus pour affecter les taux de réponse. Le taux de réponse augmenté pour l'association Viraferon + ribavirine, comparé à Viraferon seul, se maintient parmi tous les sous-groupes. Le bénéfice de l'association Viraferon + ribavirine est particulièrement significatif dans le sous-groupe de patients le plus difficile à traiter (génotype 1 et charge virale élevée) (**Tableau 3**).

Les taux de réponse dans ces études augmentent avec la compliance. Quel que soit le génotype, les patients qui ont reçu Viraferon en association avec la ribavirine et ≥ 80 % de leur traitement avaient une réponse prolongée à 6 mois supérieure après un an de traitement que ceux qui avaient pris < 80 % de leur traitement (56 % vs. 32 % dans l'étude C/I98-580).

Génotype VHC	I N = 503 C95-132/I95-143	I/R N = 505 C95-132/I95-143	I/R N = 505 (C/I98-580)
Tous les génotypes	16 %	41 %	47 %
Génotype 1	9 %	29 %	33 %
Génotype 1 ≤ 2 millions de copies/ml	25 %	33 %	45 %

Génotype 1 > 2 millions de copies/ml	3 %	27 %	29 %
Génotype 2/3	31 %	65 %	79 %

I Viraferon (3 MUI 3 fois par semaine)

I/R Viraferon (3 MUI 3 fois par semaine) + ribavirine (1.000/1.200 mg/jour)

Patients co-infectés VHC-VIH

Deux études cliniques ont été conduites chez des patients co-infectés par le VIH et le VHC. Globalement, dans ces deux études, le taux de réponse a été plus faible chez les patients qui ont reçu Viraferon en association avec de la ribavirine par rapport à ceux qui ont reçu l'interféron alfa-2b pégylé en association avec de la ribavirine. Le **Tableau 4** présente la réponse au traitement dans ces deux études cliniques. L'Etude 1 (RIBAVIC ; P01017), étude randomisée, multicentrique a inclus 412 patients adultes naïfs avec une hépatite C chronique co-infectés par le VIH. Les patients étaient randomisés pour recevoir soit l'interféron alfa-2b pégylé (1,5 µg/kg/semaine) en association avec de la ribavirine (800 mg/jour) soit Viraferon (3 MUI trois fois par semaine) en association avec de la ribavirine (800 mg/jour) pendant 48 semaines avec une période de suivi de 6 mois. L'Etude 2 (P02080), étude randomisée, monocentrique a inclus 95 patients adultes naïfs avec une hépatite C chronique co-infectés par le VIH. Les patients étaient randomisés pour recevoir soit l'interféron alfa-2b pégylé (100 ou 150 µg/semaine, adapté en fonction du poids) en association avec de la ribavirine (800-1.200 mg/jour, adaptée en fonction du poids) soit Viraferon (3 MUI trois fois par semaine) en association avec de la ribavirine (800-1.200 mg/jour, adaptée en fonction du poids). La durée du traitement était de 48 semaines avec une période de suivi de 6 mois à l'exception des patients infectés par un virus de génotype 2 ou 3 et une charge virale < 800.000 UI/ml (Amplicor) qui ont été traités pendant 24 semaines avec une période de suivi de 6 mois.

Tableau 4 : Réponse virologique prolongée en fonction du génotype après un traitement par Viraferon en association avec de la ribavirine <i>versus</i> un traitement par interféron alfa-2b pégylé en association avec de la ribavirine chez les patients co-infectés VHC-VIH						
	Etude 1¹			Etude 2²		
	Interféron alfa-2b pégylé (1,5 µg/kg/semaine) + ribavirine (800 mg)	Viraferon (3 MUI 3 fois par semaine) + ribavirine (800 mg)	Valeur p ^a	Interféron alfa-2b pégylé (100 ou 150 ^c µg/semaine) + ribavirine (800-1.200 mg/jour) ^d	Viraferon (3MUI 3 fois par semaine) + ribavirine (800-1.200 mg/jour) ^d	Valeur p ^b
Tous sujets	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Génotype 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
Génotype 2, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

MUI = million d'unités internationales

a : valeur de p basée sur le test du Chi² Cochran-Mantel-Haenszel.

b : valeur de p basée sur le test du Chi².

c : sujets < 75 kg recevant 100 µg/semaine d'interféron alfa-2b pégylé et sujets ≥ 75 kg recevant 150 µg/semaine d'interféron alfa-2b pégylé.

d : posologie de ribavirine de 800 mg pour les patients < 60 kg, 1.000 mg pour les patients 60-75 kg, et 1.200 mg pour les patients > 75 kg.

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

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

Patients rechuteurs : Un total de 345 patients rechuteurs à l'interféron alpha ont été traités lors de deux études cliniques avec Viraferon en monothérapie ou en association avec la ribavirine. Chez ces patients, l'association de la ribavirine au Viraferon a augmenté d'au moins 10 fois l'efficacité de Viraferon utilisé seul dans le traitement de l'hépatite C chronique (48,6 % vs. 4,7 %). Cette

amélioration de l'efficacité comprenait la perte du VHC sérique (< 100 copies/ml par PCR), l'amélioration de l'inflammation hépatique, et la normalisation des ALT, et se maintenait 6 mois après la fin du traitement.

Données d'efficacité à long-terme

1071 patients ayant été préalablement traités par l'interféron alfa-2b non pégylé ou par l'interféron alfa-2b non pégylé/ribavirine au sein d'études cliniques ont été inclus dans une large étude afin d'évaluer le maintien de la réponse virologique prolongée et d'estimer l'impact clinique d'une virémie VHC négative à long terme. Un suivi au-delà de 5 ans était disponible pour 462 patients. Parmi les 492 patients inclus avec une réponse prolongée, seuls 12 patients ont rechuté pendant cette étude. La probabilité de réponse virologique prolongée à 5 ans a été estimée pour l'ensemble des patients par la méthode de Kaplan-Meier à 97 % avec un intervalle de confiance à 95 % de [95 %, 99 %]. La réponse virologique prolongée après un traitement de l'hépatite chronique C avec l'interféron alfa-2b non pégylé (avec ou sans ribavirine) permet de maintenir une virémie négative à long terme et entraîne la résolution de l'infection hépatique et la « guérison » clinique de l'hépatite chronique C. Cependant, cela n'exclut pas l'évolution de la maladie hépatique (y compris vers un hépatocarcinome) chez les patients porteurs d'une cirrhose.

Etudes cliniques chez les enfants et les adolescents :

Des enfants et adolescents âgés de 3 à 16 ans ayant une hépatite C chronique compensée et un ARN-VHC détectable (évalué par un laboratoire central utilisant une méthode RT-PCR non commercialisée) ont été inclus dans deux études multicentriques et ont reçu Viraferon 3 MUI/m² trois fois par semaine + ribavirine 15 mg/kg par jour pendant 1 an, puis ont été suivis pendant une période de 6 mois après arrêt du traitement. Un total de 118 patients a été inclus : 57 % de garçons, 80 % de type caucasien, et 78 % de génotype 1, 64 % d'enfants ≤ 12 ans. La population sélectionnée comportait principalement des enfants et adolescents avec une hépatite C minime à modérée. Les taux de réponse virologiques maintenus chez les enfants et les adolescents sont similaires à ceux observés chez l'adulte. Du fait du manque de données chez les enfants et adolescents ayant une progression rapide de la maladie et des potentiels effets indésirables, le rapport bénéfice/risque de l'association interféron alfa-2b et ribavirine doit être considéré avec attention dans cette population (voir rubriques 4.1, 4.4 et 4.8).

Les résultats de l'étude sont présentés dans le **Tableau 5** :

Tableau 5 Réponse virologique chez des enfants et adolescents naïfs au traitement	
	Viraferon 3 MUI/m² 3 fois par semaine + ribavirine 15 mg/kg/jour
Réponse tous génotypes confondus ¹ (n=118)	54 (46 %)*
Génotype 1 (n=92)	33 (36 %)*
Génotype 2/3/4 (n=26)	21 (81 %)*

* Nombre (%) de patients

1 Définie comme une valeur de l'ARN-VHC en dessous de la limite de détection par RT-PCR en fin de traitement et durant la période de suivi.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique de Viraferon a été étudiée chez des volontaires sains après administration par voie sous-cutanée de doses uniques de 5 millions d'UI/m² et 10 millions d'UI, et par voie intramusculaire de doses uniques de 5 millions d'UI/m² et par perfusion intraveineuse durant 30 minutes. Les concentrations sériques moyennes d'interféron après injection sous-cutanée et intramusculaire étaient comparables. La C_{max} a été observée trois à 12 heures après administration de la dose la plus faible et six à huit heures après administration de la dose élevée. Les demi-vies d'élimination étaient respectivement d'environ deux à trois heures et six à sept heures. Les taux sériques se situaient en dessous de la limite de détection respectivement 16 et 24 heures après l'injection. Les administrations intramusculaires et sous-cutanées ont démontré une biodisponibilité supérieure à 100 %.

Après administration intraveineuse, les concentrations sériques d'interféron ont atteint un pic (135 à 273 UI/ml) à la fin de la perfusion diminuant ensuite un peu plus rapidement qu'après administration du médicament par voies sous-cutanée et intramusculaire, pour ne plus être détectables quatre heures après la perfusion. La demi-vie d'élimination était d'environ deux heures.

Pour les trois voies d'administration, les concentrations urinaires d'interféron se situaient en dessous de la limite de détection.

Enfants et adolescents : Les paramètres pharmacocinétiques après administration répétée de Viraferon solution injectable et de ribavirine en gélules chez les enfants et adolescents entre 5 et 16 ans ayant une hépatite C chronique sont résumés dans le **Tableau 6**. Les propriétés pharmacocinétiques de Viraferon et ribavirine (dose normalisée) sont similaires chez les adultes et les enfants ou adolescents.

Tableau 6 Moyenne (% CV) des paramètres pharmacocinétiques après administration répétée de Viraferon et de ribavirine en gélules chez les enfants ou adolescents présentant une hépatite C chronique		
Paramètre	Ribavirine 15 mg/kg/jour en 2 prises (n = 17)	Viraferon 3 MUI/m ² 3 fois par semaine (n = 54)
T _{max} (hr)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3.275 (25)	51 (48)
ASC*	29.774 (26)	622 (48)
Clairance apparente l/hr/kg	0,27 (27)	Non effectuée

* ASC₁₂ (ng.hr/ml) pour la ribavirine; ASC₀₋₂₄ (UI.hr/ml) pour Viraferon

Des dosages des facteurs neutralisants de l'interféron ont été effectués sur des échantillons de sérum prélevés chez des patients ayant reçu Viraferon dans le cadre d'études cliniques mis en place par Schering-Plough. Les facteurs neutralisants de l'interféron sont des anticorps qui neutralisent l'activité antivirale de l'interféron. L'incidence clinique d'apparition des facteurs neutralisants était de 2,9 % chez des patients cancéreux traités par voie générale et de 6,2 % chez des patients atteints d'hépatite chronique. Les titres mesurés étaient faibles dans la plupart des cas et n'étaient pas associés de façon systématique à une baisse de réponse ou à tout autre phénomène auto-immun. Chez les patients atteints d'hépatite, aucune baisse de réponse ne fut observée, ceci étant apparemment dû aux faibles titres présents.

5.3 Données de sécurité précliniques

Bien que l'interféron soit généralement reconnu comme étant spécifique d'une espèce, des études de toxicité chez l'animal ont été réalisées. Des injections d'interféron alfa-2b humain recombinant pendant des périodes allant jusqu'à trois mois n'ont conduit à aucun signe de toxicité chez la souris, le rat, et le lapin. Une administration quotidienne chez le singe cynomolgus de 20 x 10⁶ UI/kg/jour pendant 3 mois n'a engendré aucune toxicité notable. La toxicité a été démontrée chez le singe recevant 100 x 10⁶ UI/kg/jour pendant 3 mois.

Lors des études d'utilisation de l'interféron chez les primates autres que l'homme, des anomalies du cycle menstruel ont été observées (voir rubrique 4.4).

Les résultats d'études de reproduction animale indiquent que l'interféron alfa-2b n'a pas d'effets tératogènes chez les rats et les lapins et n'affecte pas de manière défavorable la gestation, le développement foetal et la capacité reproductrice de la progéniture des rats traités. Il a été montré que l'interféron alfa-2b avait des effets abortifs chez le *Macaca mulatta* (singe rhésus) à une dose 90 et 180 fois supérieure à la dose intramusculaire ou sous-cutanée recommandée de 2 millions d'UI/m². L'interruption de la gestation a été observée dans tous les groupes de doses (7,5 millions, 15 millions et 30 millions d'UI/kg), et était statistiquement significative par rapport au groupe contrôle dans les groupes recevant les doses moyennes ou fortes (correspondant à 90 et 180 fois la dose intramusculaire ou sous-cutanée recommandée de 2 millions d'UI/m²). D'autres formes d'interférons alpha et bêta à hautes doses sont connues pour entraîner des effets dose-dépendants d'anovulation ou d'avortement chez le singe rhésus.

Des études de mutagénicité avec interféron alfa-2b n'ont pas révélé d'effets néfastes.

Aucune étude n'a été réalisée chez de jeunes animaux afin d'examiner les effets du traitement par interféron alfa-2b sur la croissance, le développement, la maturation sexuelle et le comportement (si Viraferon doit être administré en association avec la ribavirine, voir rubrique 4.4 et le RCP de Rebetol).

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Phosphate disodique anhydre,
Phosphate monosodique monohydraté,
Edétate de sodium,
Chlorure disodique,
Métacrésol,
Polysorbate 80,
Eau pour préparations injectables.

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

6.3 Durée de conservation

18 mois

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

Ne pas congeler.

Sans dépasser sa date de péremption, pour le transport, la solution peut être conservée avant utilisation à une température ne dépassant pas 25°C pendant une période maximale de 7 jours. Viraferon peut être remis à tout moment au réfrigérateur pendant cette période de sept jours. Si le produit n'est pas utilisé pendant cette période de sept jours, il ne peut pas être remis au réfrigérateur pour une nouvelle période de conservation et doit être éliminé.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

0,5 ml de solution (correspondant à 3 MUI) dans un flacon (verre de type I), avec un bouchon (caoutchouc en halobutyle) serti d'une bague d'inviolabilité (aluminium) entourée d'une protection (polypropylène).

Boîte de 1.

Ou

0,5 ml de solution (correspondant à 3 MUI) dans un flacon (verre de type I), avec un bouchon (caoutchouc en halobutyle) serti d'une bague d'inviolabilité (aluminium) entourée d'une protection (polypropylène).

avec 1 seringue, 1 aiguille et 1 tampon nettoyant.

Boîte de 1, 6 ou 12.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Toutes les présentations et dosages peuvent ne pas être appropriés pour toutes les indications. Assurez-vous de choisir la présentation et le dosage appropriés.

Viraferon solution injectable, peut être injectée directement après prélèvement des doses appropriées du flacon à l'aide d'une seringue stérile.

Comme tous les médicaments administrés par voie parentérale, Viraferon, solution injectable doit être examinée visuellement avant administration afin de vérifier si elle ne présente pas de particules ou de jaunissement. La solution doit être limpide et incolore.

Les instructions détaillées pour l'utilisation par voie sous-cutanée du produit sont fournies avec la notice (se référer à « Comment auto-injecter Viraferon »).

Tout produit non utilisée doit être jeté après prélèvement de la dose.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de la première autorisation : 9 mars 2000
Date du dernier renouvellement : 23 mai 2005

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Viraferon 5 millions d'UI/0,5 ml solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un flacon de Viraferon solution injectable, flacon à usage unique, contient 5 millions d'UI d'interféron alfa-2b produit par une technique d'ADN recombinant à partir de cellules d'*E. coli*, dans 0,5 ml de solution.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable.

La solution est limpide et incolore.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Hépatite B chronique : Traitement des patients adultes atteints d'hépatite B chronique, possédant des marqueurs de réplication virale de l'hépatite B (présence d'ADN-VHB et d'Ag-HBe), des alanine aminotransférases (ALT) élevées et une inflammation active du foie histologiquement prouvée et/ou une fibrose.

Hépatite C chronique :

Patients adultes :

Viraferon est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'hépatite C chronique possédant des transaminases élevées en l'absence de décompensation hépatique et ayant un ARN-VHC sérique positif ou des anticorps anti-VHC positifs (voir rubrique 4.4).

La meilleure façon d'utiliser Viraferon dans cette indication est de l'associer à la ribavirine.

Enfants et adolescents :

Viraferon est destiné à être utilisé, en association avec la ribavirine, pour le traitement des enfants âgés de 3 ans et plus et adolescents, atteints d'hépatite C chronique, non préalablement traités, en l'absence de décompensation hépatique et ayant un ARN-VHC sérique positif. La décision de traiter doit être prise au cas par cas en tenant compte à la fois des signes de progression de la maladie, notamment inflammation et fibrose hépatiques, et des facteurs pronostics de réponse, génotype du VHC et charge virale. Le bénéfice attendu du traitement doit être évalué au regard des données de sécurité issues des études cliniques réalisées chez les enfants et adolescents (voir rubriques 4.4, 4.8 et 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être initié par un médecin expérimenté dans la prise en charge de la maladie.

Toutes les présentations et tous les dosages ne sont pas adaptés à l'ensemble des indications. Assurez-vous de choisir la présentation et le dosage appropriés.

Si des effets indésirables se manifestent lors du traitement par Viraferon, quelle qu'en soit l'indication, modifier la posologie ou interrompre temporairement le traitement jusqu'à ce que les effets indésirables diminuent. Si malgré un ajustement adéquat de la posologie, une mauvaise tolérance continue à se manifester ou se répète, ou si la maladie progresse, interrompre le traitement par

Viraferon. Suivant l'avis du médecin, le patient pourra s'administrer lui-même la dose de traitement d'entretien par voie sous-cutanée.

Hépatite B chronique : La posologie recommandée se situe entre 5 et 10 millions d'UI, administrés par voie sous-cutanée trois fois par semaine (tous les 2 jours) pendant une période de 4 à 6 mois.

La dose administrée doit être réduite de 50 % en cas de survenue de troubles hématologiques (cellules sanguines blanches $< 1.500/\text{mm}^3$, granulocytes $< 1.000/\text{mm}^3$, plaquettes $< 100.000/\text{mm}^3$). Le traitement doit être interrompu en cas de leucopénie sévère ($< 1.200/\text{mm}^3$), de neutropénie sévère ($< 750/\text{mm}^3$) ou de thrombocytopénie sévère ($< 70.000/\text{mm}^3$).

Chez tous les patients, si aucune amélioration des taux d'ADN-VHB sérique n'est observée après 3 à 4 mois de traitement (à la dose maximale tolérée), interrompre le traitement avec Viraferon.

Hépatite C chronique : Viraferon est administré par voie sous-cutanée à la posologie de 3 millions d'UI trois fois par semaine (tous les 2 jours) chez les patients adultes, soit en monothérapie soit en association avec la ribavirine.

Enfants âgés de 3 ans et plus et adolescents : L'interféron alfa-2b est administré par voie sous cutanée à la posologie de 3MUI/m² 3 fois par semaine (tous les 2 jours) en association avec la ribavirine sous forme de gélules ou de solution buvable administrée quotidiennement par voie orale en deux prises (matin et soir) au moment des repas.

(Se reporter au RCP de la ribavirine en gélule et aux Recommandations en matière de modification de la posologie pour le traitement combiné. Pour les patients de moins de 47 kg ou qui ne peuvent pas avaler de gélules, se reporter au RCP de la ribavirine en solution buvable).

Patients rechuteurs (adultes) :

Viraferon est donné en association avec la ribavirine.

En fonction des résultats des études cliniques, pour lesquels des données sont disponibles pour 6 mois de traitement, il est recommandé que les patients soient traités avec Viraferon en association avec la ribavirine pendant 6 mois.

Patients naïfs :

Adultes : L'efficacité de Viraferon est renforcée lorsqu'il est administré en association avec la ribavirine. Viraferon doit être donné seul principalement en cas d'intolérance ou de contre-indication à la ribavirine.

Viraferon en association avec la ribavirine :

En fonction des résultats des études cliniques, pour lesquels des données sont disponibles après 12 mois de traitement, il est recommandé que les patients soient traités avec Viraferon en association avec la ribavirine pendant au moins 6 mois.

Le traitement doit être poursuivi pour une autre période de 6 mois (soit un total de 12 mois) chez les patients qui présentent un ARN-VHC négatif à 6 mois, mais avec un génotype viral de type 1 (déterminé sur un échantillon avant traitement) et une charge virale élevée avant traitement.

D'autres facteurs de mauvais pronostic (âge > 40 ans, sexe mâle, fibrose septale) doivent être pris en compte en vue de prolonger le traitement jusqu'à 12 mois.

Au cours des études cliniques, les patients qui n'avaient pas eu une réponse virologique après 6 mois de traitement (ARN-VHC en dessous de la limite inférieure de détection) n'ont pas maintenu une réponse virologique (ARN-VHC en dessous de la limite inférieure de détection six mois après l'arrêt du traitement).

Viraferon seul :

La durée optimale de traitement avec Viraferon seul n'est pas encore complètement établie, mais un traitement compris entre 12 et 18 mois est conseillé.

Il est recommandé que les patients soient traités avec Viraferon seul pendant au moins 3 à 4 mois, puis que le taux d'ARN-VHC soit déterminé. Le traitement doit être poursuivi chez les patients qui présentent un ARN-VHC négatif.

Enfants et adolescents : la sécurité et l'efficacité de Viraferon en association avec la ribavirine a été étudiée chez les enfants et adolescents non préalablement traités pour leur hépatite C chronique.

Génotype 1 : La durée recommandée de traitement est de 1 an. Les patients qui n'ont pas eu de réponse virologique à la 12^{ème} semaine de traitement ont peu de chance de devenir des répondeurs avec une réponse virologique prolongée (valeur prédictive négative 96 %). La réponse virologique est définie par un niveau indétectable d'ARN-VHC à la 12^{ème} semaine de traitement. L'arrêt du traitement doit être envisagé chez ces patients.

Génotype 2/3 : La durée recommandée de traitement est 24 semaines.

Les réponses virologiques après 1 an de traitement et 6 mois de suivi étaient de 36 % pour le génotype 1 et 81 % pour les génotypes 2/3/4.

Viraferon peut être administré en utilisant des seringues stériles à usage unique en verre ou en plastique.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.
- Antécédents d'affection cardiaque sévère, ex : insuffisance cardiaque congestive non contrôlée, infarctus du myocarde récent, désordres arythmiques sévères.
- Insuffisance rénale ou hépatique sévère, y compris les troubles causés par des métastases.
- Epilepsie et/ou atteinte des fonctions du système nerveux central (SNC) (voir rubrique 4.4).
- Hépatite chronique avec cirrhose hépatique décompensée.
- Hépatite chronique récemment traitée ou en cours de traitement par des agents immunosuppresseurs, à l'exception d'une corticothérapie de courte durée.
- Hépatite auto-immune ; ou antécédents de maladie auto-immune ; patients transplantés.
- Troubles thyroïdiens préexistants sauf s'ils sont contrôlés par des traitements conventionnels.

Enfants et adolescents :

- Présence ou antécédents de troubles psychiatriques sévères, particulièrement dépression sévère, idées suicidaires ou tentative de suicide.

Traitement combiné avec la ribavirine : Se reporter également au RCP de la ribavirine si l'interféron alfa-2b est administré en association avec la ribavirine chez les patients atteints d'hépatite C chronique.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Pour tous les patients :

Système nerveux central (SNC) et troubles psychiatriques : Des effets sévères sur le SNC, principalement dépression, idées suicidaires et tentative de suicide ont été observés chez certains patients traités par Viraferon, pendant le traitement mais également après l'arrêt, et dans ce cas principalement pendant les 6 mois ayant suivi l'arrêt. Des idées suicidaires ou tentatives de suicide survenant au cours du traitement par Viraferon en association avec la ribavirine et lors du suivi de 6 mois après traitement ont été rapportées plus fréquemment chez les enfants et adolescents que chez les adultes (2,4 % versus 1 %). Comme chez les adultes, les enfants et adolescents ont présenté d'autres effets indésirables d'ordre psychiatrique, tels que dépression, instabilité émotionnelle et somnolence. D'autres effets sur le SNC comprenant comportement agressif (parfois dirigé contre autrui), confusion et autres altérations de l'état mental ont été observés avec l'interféron alpha. L'apparition de tout signe ou symptôme de troubles psychiatriques doit être attentivement surveillée

chez les patients. Si de tels symptômes apparaissent, le médecin prescripteur doit garder à l'esprit la sévérité potentielle de ces effets indésirables et doit évaluer la nécessité d'une prise en charge thérapeutique appropriée. Si les symptômes psychiatriques persistent ou s'aggravent, ou si des idées suicidaires sont identifiées, il est recommandé d'interrompre le traitement par Viraferon, et de suivre le patient, avec une prise en charge psychiatrique appropriée.

Patients présentant ou ayant des antécédents de troubles psychiatriques sévères : Si le traitement par interféron alfa-2b est jugé nécessaire chez des patients adultes présentant ou ayant des antécédents de troubles psychiatriques sévères, il ne doit être initié qu'après s'être assuré d'un diagnostic spécialisé et de l'existence d'un suivi thérapeutique de l'état psychiatrique. L'utilisation de l'interféron alfa-2b chez les enfants et adolescents présentant ou ayant des antécédents de troubles psychiatriques sévères est contre-indiquée (voir rubrique 4.3)

Des réactions aiguës d'hypersensibilité (tels urticaire, angio-oedème, bronchoconstriction, anaphylaxie) à l'interféron alfa-2b ont été rarement observées lors d'un traitement avec Viraferon. Dans un tel cas, interrompre le traitement et instaurer un traitement approprié. Des rashes transitoires ne nécessitent pas l'interruption du traitement.

Des effets indésirables modérés à sévères peuvent imposer une modification du schéma posologique ou, dans certains cas, l'interruption du traitement par Viraferon. Tout patient développant des anomalies de la fonction hépatique lors d'un traitement par Viraferon doit être suivi attentivement et le traitement doit être arrêté si les signes et les symptômes progressent.

Une hypotension artérielle peut survenir pendant le traitement par Viraferon et jusqu'à deux jours après son arrêt et peut requérir un traitement symptomatique.

Une hydratation adéquate doit être maintenue chez les patients traités par Viraferon étant donné qu'une hypotension liée à une déplétion hydrique a été observée chez certains patients. Une réhydratation de compensation peut s'avérer nécessaire.

Bien que la fièvre puisse être associée au syndrome pseudo-grippal rapporté communément lors d'un traitement par interféron, les autres causes de fièvres persistantes doivent être écartées.

Viraferon doit être utilisé avec précaution chez des patients en mauvais état général, tels que ceux ayant des antécédents pulmonaires (ex : pathologie pulmonaire chronique obstructive), ou un diabète mal équilibré avec risque d'acidocétose. Des précautions doivent également être observées chez des patients présentant des troubles de la coagulation (ex : thrombophlébite, embolie pulmonaire) ou une insuffisance médullaire.

Des infiltrats pulmonaires, des pneumopathies inflammatoires et des pneumonies, pouvant occasionnellement être fatals, ont été rarement observés chez des patients traités par interféron alpha, y compris ceux traités par Viraferon. L'étiologie n'a pas été trouvée. Ces symptômes ont été rapportés plus fréquemment lorsque le shosaikoto, une plante médicinale chinoise, est administré en même temps que l'interféron alpha (voir rubrique 4.5). Tout patient développant une fièvre, une toux, une dyspnée ou toute autre symptomatologie respiratoire, doit subir une radiographie pulmonaire. Si la radiographie pulmonaire montre des infiltrats pulmonaires ou en cas de troubles de la fonction pulmonaire, le patient doit être suivi de près et si nécessaire, interrompre le traitement par interféron alpha. Bien que ceci ait été rapporté plus souvent chez des patients atteints d'hépatite chronique C traités par interféron alpha, ceci a également été rapporté chez des patients traités par interféron alpha pour une pathologie oncologique. Un arrêt rapide de l'administration d'interféron alpha et un traitement par corticostéroïdes semble permettre une résolution des effets indésirables pulmonaires.

Des effets indésirables oculaires (voir rubrique 4.8) comprenant des hémorragies rétinienne, des nodules cotonneux, et des occlusions de l'artère ou de la veine rétinienne ont été rarement rapportés après traitement par les interférons alpha. Tous les patients traités devraient faire l'objet d'un examen ophtalmologique avant le traitement. Tout patient se plaignant de troubles de l'acuité visuelle ou du champ visuel, ou se plaignant d'autres symptômes ophtalmologiques lors du traitement par Viraferon, doit faire l'objet rapidement d'un examen ophtalmologique complet. Des examens ophtalmologiques périodiques

pendant le traitement par Viraferon sont recommandés, particulièrement chez les patients ayant des pathologies pouvant être associées à des rétinopathies telles que le diabète ou l'hypertension. Un arrêt du traitement par Viraferon doit être envisagé chez les patients développant des troubles nouveaux ou lors d'aggravation de troubles préexistants.

Des états plus significatifs de confusion et de coma, comprenant des cas d'encéphalopathie, ont été observés chez certains patients, généralement âgés, traités à des doses élevées. Bien que ces effets soient généralement réversibles, chez certains patients il a fallu jusqu'à trois semaines pour arriver à un rétablissement complet. Des crises d'épilepsie sont survenues très rarement avec de fortes doses de Viraferon.

Les patients adultes ayant des antécédents d'infarctus du myocarde ou d'insuffisance cardiaque congestive et/ou ayant souffert ou souffrant de troubles du rythme cardiaque doivent être étroitement surveillés en cas de traitement par Viraferon. Il est recommandé que ces patients ayant des antécédents de troubles cardiaques et/ou étant à un stade cancéreux avancé aient des E.C.G. avant et pendant le traitement. Les arythmies cardiaques (principalement supraventriculaires) répondent habituellement bien au traitement conventionnel mais peuvent nécessiter l'interruption du traitement par Viraferon. Il n'y a pas de données chez les enfants et adolescents ayant des antécédents de maladie cardiaque.

Des hypertriglycéridémies et des aggravations de celles-ci, parfois sévères, ont été observées. Une surveillance du taux de lipides est donc recommandée.

En raison de la survenue de cas de réactivation de psoriasis et de sarcoïdose sous interféron alpha, Viraferon ne doit être utilisé chez les patients atteints de psoriasis ou de sarcoïdose que si le bénéfice attendu est supérieur au risque encouru.

Des données préliminaires indiquent que le traitement par interféron alfa peut être associé à une augmentation du taux de rejet de greffe de rein. Le rejet de greffe de foie a également été rapporté.

Le développement d'auto-anticorps et de désordres auto-immuns a été rapporté pendant le traitement avec les interférons alpha. Le risque peut être augmenté chez les patients prédisposés au développement de désordres auto-immuns. Les patients présentant des signes ou symptômes évocateurs d'un désordre auto-immun doivent être évalués avec attention et le rapport bénéfice-risque de poursuivre le traitement par interféron doit être reconsidéré (voir aussi rubrique 4.4 Hépatite C chronique, Monothérapie (d'anomalies thyroïdiennes) et rubrique 4.8).

Des cas de syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) ont été rapportés chez des patients atteints d'hépatite C chronique traités par interféron. Ce syndrome est une affection granulomateuse inflammatoire touchant les yeux, le système auditif, les méninges et la peau. Si l'on suspecte un syndrome de VKH, le traitement antiviral doit être arrêté et un traitement corticoïde envisagé (voir rubrique 4.8).

Il faut interrompre le traitement par Viraferon chez les patients atteints d'hépatites chroniques qui développent un allongement des tests de la coagulation, ce qui pourrait indiquer une décompensation hépatique.

Hépatite C chronique :

Traitement combiné avec la ribavirine : Se reporter également au RCP de la ribavirine si Viraferon est administré en association avec la ribavirine chez les patients atteints d'hépatite C chronique.

Tous les patients ayant participé aux études réalisées dans l'hépatite C chronique ont eu une biopsie avant l'inclusion, mais dans certains cas (*i.e.* patients de génotype 2 et 3), le traitement peut être envisagé sans confirmation histologique. Avant d'initier le traitement, les recommandations actuelles relatives à la prise en charge de l'hépatite C chronique devront être consultées pour savoir si une biopsie est nécessaire.

Monothérapie : Il a été observé, dans de rares cas, chez des patients adultes traités par Viraferon pour une hépatite C chronique, le développement d'anomalies thyroïdiennes à type d'hypo- ou d'hyperthyroïdie. Lors des études cliniques avec administration de Viraferon, au total 2,8 % des

patients ont développé des anomalies thyroïdiennes. Ces anomalies ont pu être contrôlées par les traitements conventionnels utilisés lors d'une dysthyroïdie. Le mécanisme d'action par lequel Viraferon peut modifier la fonction thyroïdienne est inconnu. Avant d'entamer un traitement par Viraferon pour une hépatite C chronique, effectuer un dosage de la TSH. Toute anomalie thyroïdienne détectée doit être traitée de manière conventionnelle. Le traitement par Viraferon ne sera instauré que si le taux de TSH peut être maintenu à des valeurs normales par ce traitement. Dans le cas où lors d'un traitement par Viraferon un patient développerait les symptômes d'une dysthyroïdie, déterminer les taux de TSH. Le traitement par Viraferon pourra alors être poursuivi si les taux de TSH peuvent être maintenus dans les limites de la normale par le traitement correcteur mis en oeuvre. Les dysthyroïdies apparues en cours de traitement par Viraferon n'ont pas été réversibles à l'arrêt du traitement (voir également Enfants et adolescents, Surveillance de la thyroïde).

Suivi spécifique supplémentaire chez les enfants et adolescents :

Surveillance de la thyroïde : Approximativement 12 % des enfants et adolescents traités par interféron alfa-2b et ribavirine ont présenté un taux de TSH élevé. Une diminution transitoire en dessous de la limite normale inférieure a été observée chez 4 % des autres enfants et adolescents. Avant l'initiation du traitement par Viraferon, les taux de TSH doivent être évalués et toute anomalie de la fonction thyroïdienne détectée à ce moment doit être traitée par un traitement conventionnel. Le traitement par Viraferon ne peut être instauré que si les taux de TSH peuvent être maintenus dans les valeurs normales par ce traitement. Des dysthyroïdies apparues en cours du traitement par interféron alfa-2b et ribavirine ont été observées. Si des anomalies de la fonction thyroïdienne sont détectées, les taux de TSH doivent être déterminés et un traitement correcteur doit être mis en oeuvre. Un bilan devra être effectué tous les 3 mois afin de rechercher tout dysfonctionnement thyroïdien (e.g. TSH).

Croissance et développement : Un retard staturo-pondéral correspondant à un ralentissement de la croissance en taille (diminution moyenne de 9 percentiles) et du poids (diminution moyenne de 13 percentiles) a été observé chez des enfants et adolescents ayant reçu le traitement pendant 1 an. Un rattrapage a généralement été observé lors de la période de suivi de 6 mois après traitement. Cependant, les données intermédiaires issues d'une étude de suivi à long terme portant sur 84 patients ont montré que 12 d'entre eux (14%) présentaient toujours un retard de croissance en taille > 15 percentiles dont 5 (6%) avec une perte > 30 percentiles plus d'un an après l'arrêt du traitement. De plus, les résultats de l'étude préclinique de toxicité chez l'animal juvénile ont démontré un retard de croissance globale, mineur et dose-dépendant, chez de jeunes rats recevant de la ribavirine (voir rubrique 5.3). Ainsi, le rapport bénéfice/risque de l'utilisation combinée d'interféron alfa-2b et ribavirine chez les jeunes enfants doit être évalué avant l'initiation du traitement. Il est recommandé aux médecins de surveiller la croissance des enfants traités par ribavirine en association avec l'interféron alfa-2b. Les effets à long terme sur la croissance, le développement et la maturation sexuelle ne sont pas connus.

Co-infection VHC/VIH : Les patients co-infectés avec le VIH et recevant un Traitement Anti-Rétroviral Hautement Actif (HAART) peuvent présenter un risque plus élevé de développer une acidose lactique. Des précautions doivent être prises lorsque la bithérapie Viraferon + ribavirine est associée à un traitement HAART (voir RCP ribavirine). Les patients traités par Viraferon en association avec la ribavirine et par la zidovudine peuvent présenter un risque augmenté de développer une anémie.

Les patients co-infectés présentant une cirrhose avancée et recevant un Traitement Anti-Rétroviral Hautement Actif (HAART) ont un risque plus élevé de décompensation hépatique et de décès. Associer un traitement par interféron alpha seul ou en bithérapie avec la ribavirine peut augmenter le risque chez cette catégorie de patients.

Affections dentaires et parodontales : Des affections dentaires et parodontales, qui peuvent entraîner un déchaussement dentaire, ont été rapportées chez des patients recevant un traitement par Viraferon en association avec la ribavirine. De plus, lors d'un traitement à long terme par Viraferon en association avec la ribavirine, une sécheresse buccale pourrait avoir un effet néfaste sur la dentition et la muqueuse buccales. Les patients doivent se brosser soigneusement les dents deux fois par jour et avoir des consultations dentaires régulières. De plus, certains patients peuvent présenter des vomissements. Dans ce cas, il doit leur être ensuite conseillé de se rincer soigneusement la bouche.

Tests de laboratoire :

Des tests hématologiques et biochimiques standards sanguins (numération formule sanguine, plaquettes, électrolytes, enzymes hépatiques, protéines sériques, bilirubine sérique et créatinine sérique) doivent être réalisés chez tous les patients avant et périodiquement durant tout traitement systémique par Viraferon.

Durant le traitement pour hépatite chronique B ou C, la périodicité recommandée des tests est la suivante : semaines 1, 2, 4, 8, 12 et 16 puis tous les deux mois jusqu'à la fin du traitement. Si lors du traitement par Viraferon, le taux d'ALT dépasse ou égale 2 fois sa valeur de base, le traitement par Viraferon pourra être poursuivi à moins que les signes et symptômes d'une insuffisance hépatique ne soient observés. Lors d'un pic des ALT, les tests hépatiques suivants doivent être effectués à deux semaines d'intervalle : ALT, taux de prothrombine, phosphatases alcalines, albumine et bilirubine.

Effet sur la fécondité : L'interféron peut perturber la fécondité (voir rubriques 4.6 et 5.3).

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

Les narcotiques, hypnotiques et sédatifs ne doivent être administrés avec le Viraferon qu'avec précaution.

Les interactions entre Viraferon et les autres médicaments n'ont pas été complètement évaluées. Des précautions doivent être prises lors de l'administration de Viraferon en association avec des produits potentiellement myélosuppresseurs.

Les interférons peuvent affecter le métabolisme oxydatif. Il faut envisager cet effet lors d'un traitement concomitant avec des médicaments métabolisés par cette voie, tels les dérivés des xanthines théophylline ou aminophylline. Lors d'un traitement concomitant avec des dérivés des xanthines, les taux sériques de théophylline doivent être contrôlés et la dose adaptée si nécessaire.

Des infiltrats pulmonaires, des pneumopathies inflammatoires et des pneumonies, pouvant occasionnellement être fatals, ont été rarement observés chez des patients traités par interféron alpha, y compris ceux traités par Viraferon. L'étiologie n'a pas été trouvée. Ces symptômes ont été rapportés plus fréquemment lorsque le shosaikoto, une plante médicinale chinoise, est administré en même temps que l'interféron alpha (voir rubrique 4.4).

(Se reporter également au RCP de la ribavirine si Viraferon est administré en association avec la ribavirine chez les patients atteints d'hépatite C chronique.)

4.6 Grossesse et allaitement

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement. Viraferon doit être utilisé avec précaution chez les hommes fertiles. Des concentrations sériques diminuées en estradiol et progesterone ont été rapportées chez des femmes traitées avec un interféron leucocytaire humain.

Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation de l'interféron alfa-2b chez la femme enceinte. Des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel en clinique n'est pas connu. Viraferon ne doit être administré pendant la grossesse que si le bénéfice attendu pour la mère justifie le risque potentiel pour le fœtus.

On ignore si les composants de ce médicament sont excrétés dans le lait maternel. En raison du risque potentiel d'effets indésirables chez le nourrisson, l'allaitement devrait être interrompu avant l'initiation du traitement.

Traitement combiné avec la ribavirine : La ribavirine administrée au cours de la grossesse provoque de sérieuses déficiences sur l'enfant à naître. La ribavirine est contre-indiquée chez les patientes

enceintes. Toutes les précautions doivent être prises afin d'éviter la survenue d'une grossesse chez les patientes ou chez les partenaires de patients masculins traités par Viraferon en association avec la ribavirine. Les patientes en âge de procréer et leurs partenaires doivent chacun utiliser une contraception efficace pendant toute la durée du traitement et pendant les 4 mois qui suivent son arrêt. Les patients et leurs partenaires féminines doivent chacun utiliser une contraception efficace pendant toute la durée du traitement et pendant les 7 mois qui suivent son arrêt (voir le RCP de la ribavirine).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les patients doivent être avertis qu'ils peuvent présenter fatigue, somnolence, ou confusion pendant le traitement par Viraferon, et par conséquent il est recommandé qu'ils évitent de conduire ou d'utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Se reporter au RCP de la ribavirine pour les effets indésirables propres à la ribavirine si Viraferon doit être administré en association avec la ribavirine chez les patients atteints d'hépatite C chronique.

Lors des études cliniques conduites dans de nombreuses indications et sur un intervalle de doses très large (de 6 MUI/m²/semaine pour la leucémie à tricholeucocytes à 100 MUI/m²/semaine pour le mélanome), les effets indésirables les plus couramment rapportés étaient la fièvre, la fatigue, les céphalées et les myalgies. La fièvre et la fatigue étaient fréquemment réversibles dans les 72 heures suivant l'interruption ou l'arrêt du traitement.

Dans les études cliniques conduites dans la population atteinte d'hépatite C, les patients étaient traités par Viraferon seul ou en association avec la ribavirine pendant un an. Tous les patients dans ces études recevaient 3 MUI de Viraferon trois fois par semaine. La fréquence des effets indésirables (liés au traitement) rapportés au cours des études cliniques réalisées chez le patient naïf traité pendant un an est présentée dans le **Tableau 1**. La sévérité était généralement faible à modérée. Les effets indésirables rapportés après la mise sur le marché sont également décrits dans le **Tableau 1** ci-dessous. Au sein des systèmes d'organes, les effets indésirables sont listés par type de fréquence en définissant les catégories suivantes : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) ; fréquence indéterminée. Au sein de chaque fréquence de groupe, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Tableau 1. Effets indésirables rapportés lors des essais cliniques ou après la mise sur le marché de Viraferon seul ou en association avec la ribavirine	
Systèmes d'organes	Effets indésirables
Infections et infestations Très fréquent : Fréquent : Rare :	Pharyngite*, infection virale* Bronchite, sinusite, <i>herpès simplex</i> (résistance), rhinite Pneumonie [§]
Affections hématologiques et du système lymphatique Très fréquent : Fréquent : Très rare : Fréquence indéterminée :	Leucopénie Thrombocytopénie, lymphadénopathie, lymphopénie Aplasie médullaire Erythroblastopénie, purpura thrombopénique idiopathique, purpura thrombocytopénique thrombotique
Affections du système immunitaire [§] Très rare : Fréquence indéterminée :	Sarcoïdose, exacerbation de sarcoïdose Lupus érythémateux disséminé, vascularite, polyarthrite rhumatoïde (nouvelle ou aggravée), syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada [§] , réactions d'hypersensibilité aiguë incluant urticaire, angio-œdème, bronchoconstriction, anaphylaxie [§]
Affections endocriniennes	

Fréquent : Très rare :	Hypothyroïdie [§] , hyperthyroïdie [§] Diabète, aggravation de diabète
Troubles du métabolisme et de la nutrition Très fréquent : Fréquent : Très rare :	Anorexie Hypocalcémie, déshydratation, hyperuricémie, soif Hyperglycémie, hypertriglycéridémie [§] , augmentation de l'appétit
Affections psychiatriques[§] Très fréquent : Fréquent : Rare : Très rare : Fréquence indéterminée :	Dépression, insomnie, anxiété, instabilité émotionnelle*, agitation, nervosité Confusion, trouble du sommeil, baisse de la libido Idées suicidaires Suicide, tentatives de suicide, comportement agressif (parfois dirigé contre autrui), psychoses dont hallucinations Altération de l'état mental [§]
Affections du système nerveux[§] Très fréquent : Fréquent : Très rare : Fréquence indéterminée :	Étourdissement, céphalée, concentration altérée, sécheresse buccale Tremblements, paresthésie, hypoesthésie, migraine, bouffées vasomotrices, somnolence, perversion du goût Hémorragie vasculaire cérébrale, ischémie vasculaire cérébrale, convulsions, conscience altérée, encéphalopathie, neuropathies, polyneuropathie Mononeuropathies, coma [§]
Affections oculaires Très fréquent : Fréquent : Rare :	Vision trouble Conjonctivite, vision anormale, troubles des glandes lacrymales, douleur oculaire Hémorragies rétiniennes [§] , rétinopathies (incluant œdème maculaire), occlusions de l'artère ou de la veine rétinienne [§] , névrite optique, œdème de la papille, perte d'acuité visuelle ou de champ visuel, nodules cotonneux [§]
Affections de l'oreille et du labyrinthe Fréquent : Très rare :	Vertige, acouphène Perte de l'audition, trouble de l'audition
Affections cardiaques Fréquent : Rare : Très rare : Fréquence indéterminée :	Palpitations, tachycardie Cardiomyopathie Infarctus du myocarde, ischémie cardiaque Arythmie
Affections vasculaires Fréquent : Très rare :	Hypertension Ischémie périphérique, hypotension [§]
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales Très fréquent : Fréquent : Très rare :	Dyspnée*, toux* Epistaxis, trouble respiratoire, congestion nasale, rhinorrhée, toux non productive Infiltrats pulmonaires [§] , pneumopathie inflammatoire [§]
Affections gastro-intestinales Très fréquent : Fréquent : Très rare :	Nausées/vomissement, douleur abdominale, diarrhée, stomatite, dyspepsie Stomatite ulcéreuse, douleur dans la partie supérieure droite de l'abdomen, glossite, gingivite, constipation, selles molles Pancréatite, colite ischémique, colite ulcéreuse, saignement des gencives

Fréquence indéterminée :	Affection parodontale NAS, affection dentaire NAS [§]
Affections hépatobiliaires Fréquent : Très rare :	Hépatomégalie Hépatotoxicité (même fatale)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané Très fréquent : Fréquent : Très rare :	Alopécie, prurit*, peau sèche*, rash*, sudation augmentée Psoriasis (nouveau ou aggravé) [§] , rash maculo-papulaire, rash érythémateux, eczéma, érythème, affections cutanées Syndrome de Stevens Johnson, nécrolyse épidermique toxique, érythème multiforme
Affections musculo-squelettiques et systémiques Très fréquent : Fréquent : Très rare :	Myalgie, arthralgie, douleur musculo-squelettique Arthrite Rhabdomyolyse, myosite, crampes dans les jambes, douleur dorsale
Affections du rein et des voies urinaires Fréquent : Très rare :	Mictions fréquentes Trouble de la fonction rénale, insuffisance rénale, syndrome néphrotique
Affections des organes de reproduction et du sein Fréquent :	Aménorrhée, douleur mammaire, dysménorrhée, ménorragie, trouble menstruel, trouble vaginal
Troubles généraux et anomalies au site d'administration Très fréquent : Fréquent : Très rare :	Inflammation au point d'injection, réaction au point d'injection*, fatigue, frissons, fièvre [§] , symptômes pseudo-grippaux [§] , asthénie, irritabilité, douleur thoracique, malaise Douleur au site d'injection Nécrose au site d'injection, œdème de la face
Investigations Très fréquent :	Perte de poids

* Ces événements ont été fréquents avec Viraferon seul

§ Voir rubrique 4.4

Ces effets indésirables ont également été rapportés avec Viraferon seul.

Les effets indésirables cardio-vasculaires (CV), notamment l'arythmie, semblent la plupart du temps être corrélés à une pathologie CV préexistante et à un traitement antérieur par des substances cardiotoxiques (voir rubrique 4.4). De rares cas de cardiomyopathie, pouvant être réversible à l'arrêt du traitement par interféron alfa, ont été rapportés chez des patients exempts d'antécédents cardiaques (voir rubrique 4.4).

Une grande variété de désordres auto-immuns et d'origine immunologique ont été rapportés avec les interférons alpha comprenant troubles de la thyroïde, lupus érythémateux disséminé, polyarthrite rhumatoïde (nouvelle ou aggravée), purpura thrombopénique idiopathique et purpura thrombocytopénique thrombotique, vascularite, neuropathies y compris mononeuropathies (voir aussi rubrique 4.4).

Les anomalies biologiques ayant une importance sur le plan clinique, rencontrées surtout aux doses supérieures à 10 millions d'UI par jour, comprennent une granulocytopenie et une leucopénie ; une baisse du taux d'hémoglobine et une thrombocytopénie ; une élévation des phosphatases alcalines, de la LDH, de la créatinine sérique et du taux sanguin d'urée. Des taux sériques d'ALT/AST anormalement élevés ont été notés chez quelques patients ne souffrant pas d'hépatite ainsi que chez quelques porteurs d'une hépatite B chronique, parallèlement à la clairance de l'ADNp viral.

Population pédiatrique

Enfants et adolescents – Hépatite C chronique

Dans les études cliniques portant sur 118 enfants ou adolescents de 3 à 16 ans, 6 % ont arrêté leur traitement du fait de la survenue d'effets indésirables. En général, le profil des événements indésirables observés sur le nombre limité d'enfants et adolescents étudiés était similaire à celui observé chez les adultes, bien qu'il existe une spécificité pédiatrique concernant le retard de croissance. Un ralentissement de croissance en taille (diminution moyenne de 9 percentiles) et du poids (diminution moyenne de 13 percentiles) a été observé au cours du traitement (voir rubrique 4.4). En outre, les idées suicidaires ou tentatives de suicides au cours du traitement et lors du suivi de 6 mois après traitement ont été rapportées plus fréquemment chez les enfants et adolescents que chez les adultes (2,4 % *versus* 1 %). Comme chez les adultes, les enfants et adolescents ont eu également d'autres effets indésirables d'ordre psychiatrique (tels que dépression, instabilité émotionnelle et somnolence) (voir rubrique 4.4). De plus, des réactions au point d'injection, fièvre, anorexie, vomissements et instabilité émotionnelle sont survenus plus fréquemment chez les enfants et adolescents. 30 % des patients ont nécessité une modification de posologie, le plus souvent du fait de la survenue d'une anémie ou d'une neutropénie.

Les effets indésirables rapportés au cours des essais cliniques en pédiatrie sont décrits dans le **Tableau 2** ci-dessous.

Au sein des systèmes d'organes, les effets indésirables sont listés par type de fréquence en définissant les catégories suivantes : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100, < 1/10$). Au sein de chaque fréquence de groupe, les effets indésirables doivent être présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Tableau 2 Effets indésirables très fréquemment et fréquemment rapportés dans les études cliniques en pédiatrie	
Très fréquent ($\geq 1/10$) – Fréquent ($\geq 1/100, < 1/10$)	
Systèmes d'organes	Effets indésirables
Infections et infestations Très fréquent : Fréquent :	Infection virale, pharyngite Infection fongique, infection bactérienne, infection pulmonaire, otite moyenne, abcès dentaire, <i>herpes simplex</i> , infection urinaire, vaginite, gastro-entérite
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes) Fréquent :	Néoplasme (non spécifié)
Affections hématologiques et du système lymphatique Très fréquent : Fréquent :	Anémie, neutropénie Thrombocytopénie, lymphadénopathie
Affections endocriniennes Très fréquent : Fréquent :	Hypothyroïdie [§] Hyperthyroïdie [§] , virilisme
Troubles du métabolisme et de la nutrition Très fréquent : Fréquent :	Anorexie Hypertriglycémie [§] , hyperuricémie, augmentation de l'appétit,
Affections psychiatriques[§] Très fréquent : Fréquent :	Dépression, instabilité émotionnelle, insomnie Idée suicidaire, réaction agressive, confusion, troubles du comportement, agitation, somnambulisme, anxiété, nervosité, trouble du sommeil, rêves inhabituels, apathie
Affections du système nerveux[§]	

Très fréquent : Fréquent :	Céphalée, étourdissements Hyperkinésie, tremblements, dysphonie, paresthésie, hypoesthésie, hyperesthésie, concentration altérée, somnolence
Affections oculaires Fréquent :	Conjonctivite, douleur oculaire, vision anormale, trouble des glandes lacrymales
Affections vasculaires Fréquent :	Maladie de Raynaud, bouffées vasomotrices, pâleur
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales Fréquent :	Dyspnée, tachypnée, épistaxis, toux, congestion nasale, irritation nasale, rhinorrhée, éternuements
Affections gastro-intestinales Très fréquent : Fréquent :	Diarrhées, vomissements, nausées, douleur abdominale Ulcération de la bouche, stomatite ulcéreuse, stomatite, douleur dans la partie supérieure droite de l'abdomen, dyspepsie, glossite, reflux gastro-œsophagien, troubles rectaux, troubles gastro-intestinaux, constipation, selles molles, douleur dentaire, troubles dentaires
Affections hépatobiliaires Fréquent :	Fonction hépatique anormale
Affections de la peau et du tissu sous-cutané Très fréquent : Fréquent :	Alopécie, rash Réaction de photosensibilité, rash maculo-papulaire, eczéma, acné, affections cutanées, problème au niveau de l'ongle, décoloration de la peau, prurit, peau sèche, érythème, contusion, sudation augmentée
Affections musculo-squelettiques et systémiques Très fréquent :	Arthralgie, myalgie, douleur musculo-squelettique, myalgie
Affections du rein et des voies urinaires Fréquent	Enurésie, troubles de la miction, incontinence urinaire
Affections des organes de reproduction et du sein Fréquent :	<u>Femme</u> : aménorrhée, ménorragie, trouble menstruel, troubles vaginaux <u>Homme</u> : douleur testiculaire
Troubles généraux et anomalies au site d'administration Très fréquent : Fréquent :	Inflammation au point d'injection, réaction au point d'injection, fatigue, frissons, fièvre [§] , symptômes pseudo-grippaux [§] , malaise, irritabilité Douleur thoracique, asthénie, œdème, douleur au point d'injection
Investigations Très fréquent :	Retard de croissance (diminution de la taille et/ou du poids rapportée à l'âge) [§]
Lésions et intoxications Fréquent :	Lacération cutanée

[§] Voir rubrique 4.4

4.9 Surdosage

Aucun cas de surdosage ayant conduit à des manifestations cliniques aiguës n'a été rapporté. Cependant, comme pour tout composé pharmacologiquement actif, une surveillance étroite du patient avec un traitement symptomatique et un contrôle des signes vitaux sont indiqués.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Immunostimulants, cytokines et immunomodulateurs, interférons, interféron alfa-2b, code ATC : L03A B05

Viraferon est une forme stérile, stable d'interféron alfa-2b hautement purifié, obtenu par les techniques de l'ADN recombinant. L'interféron alfa-2b recombinant est une protéine hydrosoluble ayant un poids moléculaire d'environ 19.300 daltons. Il est obtenu à partir d'un clone d'*E. coli* qui abrite un plasmide hybridé par génie génétique renfermant un gène d'interféron alfa-2b humain leucocytaire.

L'activité de Viraferon est exprimée en "Unités Internationales" (UI), 1 mg d'interféron alfa-2b recombinant correspondant à $2,6 \times 10^8$ UI. Les Unités Internationales sont déterminées par comparaison entre l'activité de l'interféron alfa-2b recombinant et celle de la préparation de référence internationale d'interféron leucocytaire humain établie par l'Organisation Mondiale de la Santé.

Les interférons sont une famille de petites molécules protéiques d'un poids moléculaire d'environ 15.000 à 21.000 daltons. Ils sont produits et sécrétés par les cellules en réponse à des infections virales ou à différents inducteurs synthétiques et biologiques. Trois classes majeures d'interférons ont été identifiées : alpha, bêta et gamma. Ces trois classes principales ne sont pas elles-mêmes homogènes et peuvent regrouper plusieurs espèces moléculaires différentes d'interféron. Plus de 14 interférons alpha humains génétiquement différents ont été identifiés. Viraferon a été classé comme interféron alfa-2b recombinant.

Les interférons exercent leurs activités cellulaires en se fixant à des récepteurs spécifiques de la membrane cellulaire. Les récepteurs de l'interféron humain, isolés de lymphoblastes humains (Daudi), se révèlent être des protéines hautement asymétriques. Ils font preuve de sélectivité pour les interférons humains, mais pas pour les interférons murins ce qui suggère une spécificité d'espèce. Des études effectuées avec d'autres interférons ont permis de démontrer cette spécificité d'espèce. Cependant, certaines espèces de singes comme le singe rhésus, sont sensibles à une stimulation pharmacodynamique après exposition à des interférons humains de type I.

Les résultats de plusieurs études suggèrent qu'une fois fixé à la membrane cellulaire, l'interféron déclenche une séquence complexe de réactions intracellulaires et notamment l'induction de certaines enzymes. On pense que ce processus est responsable, du moins en partie, des diverses réponses cellulaires à l'interféron, telles que l'inhibition de la réplication virale dans les cellules infectées par des virus, la suppression de la prolifération cellulaire et des activités immunomodulatrices comme l'augmentation de l'activité phagocytaire des macrophages et l'augmentation de la cytotoxicité spécifique des lymphocytes pour les cellules cibles. Ces activités, dans leur ensemble ou individuellement, pourraient contribuer aux effets thérapeutiques de l'interféron.

L'interféron alfa-2b recombinant a fait preuve d'effets anti-prolifératifs dans des études utilisant à la fois des systèmes de cultures cellulaires animales et humaines et des hétérogreffes de tumeurs humaines chez l'animal. Le produit a également révélé une activité immunomodulatrice significative *in vitro*.

L'interféron alfa-2b recombinant inhibe également la réplication virale *in vitro* et *in vivo*. Bien que le mode d'action antiviral exact de l'interféron alfa-2b recombinant ne soit pas connu, il semble modifier le métabolisme de la cellule hôte. Cette action inhibe la réplication virale ou, si celle-ci se produit, les virions fils sont incapables de quitter la cellule.

Hépatite B chronique :

L'expérience clinique actuelle chez des patients qui restent sous interféron alfa-2b pendant 4 à 6 mois indique que le traitement peut produire une clairance de l'ADN-VHB sérique. Une amélioration de l'histologie hépatique a été observée. Chez les patients adultes possédant une perte de l'Ag Hbe et de l'ADN-VHB, une diminution significative de la morbidité et de la mortalité a été observée.

L'interféron alfa-2b (6 MUI/m² 3 fois par semaine pendant 6 mois) a été donné à des enfants atteints d'hépatite B chronique active. En raison d'une imperfection méthodologique, l'efficacité n'a pu être démontrée. Cependant les enfants traités avec interféron alfa-2b ont eu une vitesse de croissance diminuée et certains cas de dépression ont été observés.

Hépatite C chronique :

Chez les patients adultes recevant de l'interféron en association avec la ribavirine, le taux de réponse prolongée est de 47 %. L'association d'interféron pégylé et de ribavirine a montré une efficacité supérieure (taux de réponse prolongée de 61 % chez les patients naïfs avec une dose de ribavirine > 10,6 mg/kg, p < 0,01).

Patients adultes : Viraferon seul ou en association avec la ribavirine a été étudié au cours de 4 études cliniques randomisées de Phase III chez 2.552 patients naïfs à l'interféron atteints d'une hépatite C chronique. Les études comparaient l'efficacité du Viraferon utilisé seul ou en association avec la ribavirine. L'efficacité était définie par une réponse virologique prolongée 6 mois après la fin du traitement. Les patients éligibles pour ces études avaient une hépatite C chronique confirmée par un dosage « *HCV-ARN polymerase chain reaction* » (PCR) positif (> 100 copies/ml), une biopsie hépatique cohérente avec un diagnostic histologique d'hépatite chronique sans autre cause d'hépatite chronique, et des ALT sériques anormales.

Viraferon a été administré à la dose de 3 MUI 3 fois par semaine en monothérapie ou en association avec la ribavirine. La majorité des patients dans ces études cliniques a été traitée pendant un an. Tous les patients étaient suivis pendant une période complémentaire de 6 mois après la fin du traitement afin d'évaluer le maintien de la réponse virologique. Les taux de réponse virologique prolongée pour les groupes de traitement traités pendant un an avec Viraferon seul ou en association avec la ribavirine (provenant de deux études) sont présentés dans le **Tableau 3**.

La co-administration du Viraferon avec la ribavirine a multiplié par au moins deux fois l'efficacité du Viraferon dans le traitement de l'hépatite C chronique chez les patients naïfs. Le génotype du VHC et la charge virale initiale sont des facteurs de pronostic qui sont connus pour affecter les taux de réponse. Le taux de réponse augmenté pour l'association Viraferon + ribavirine, comparé à Viraferon seul, se maintient parmi tous les sous-groupes. Le bénéfice de l'association Viraferon + ribavirine est particulièrement significatif dans le sous-groupe de patients le plus difficile à traiter (génotype 1 et charge virale élevée) (**Tableau 3**).

Les taux de réponse dans ces études augmentent avec la compliance. Quel que soit le génotype, les patients qui ont reçu Viraferon en association avec la ribavirine et ≥ 80 % de leur traitement avaient une réponse prolongée à 6 mois supérieure après un an de traitement que ceux qui avaient pris < 80 % de leur traitement (56 % vs. 32 % dans l'étude C/I98-580).

Génotype VHC	I N = 503 C95-132/I95-143	I/R N = 505 C95-132/I95-143	I/R N = 505 (C/I98-580)
Tous les génotypes	16 %	41 %	47 %
Génotype 1	9 %	29 %	33 %
Génotype 1 ≤ 2 millions de copies/ml	25 %	33 %	45 %

Génotype 1 > 2 millions de copies/ml	3 %	27 %	29 %
Génotype 2/3	31 %	65 %	79 %

I Viraferon (3 MUI 3 fois par semaine)

I/R Viraferon (3 MUI 3 fois par semaine) + ribavirine (1.000/1.200 mg/jour)

Patients co-infectés VHC-VIH

Deux études cliniques ont été conduites chez des patients co-infectés par le VIH et le VHC. Globalement, dans ces deux études, le taux de réponse a été plus faible chez les patients qui ont reçu Viraferon en association avec de la ribavirine par rapport à ceux qui ont reçu l'interféron alfa-2b pégylé en association avec de la ribavirine. Le **Tableau 4** présente la réponse au traitement dans ces deux études cliniques. L'Etude 1 (RIBAVIC ; P01017), étude randomisée, multicentrique a inclus 412 patients adultes naïfs avec une hépatite C chronique co-infectés par le VIH. Les patients étaient randomisés pour recevoir soit l'interféron alfa-2b pégylé (1,5 µg/kg/semaine) en association avec de la ribavirine (800 mg/jour) soit Viraferon (3 MUI trois fois par semaine) en association avec de la ribavirine (800 mg/jour) pendant 48 semaines avec une période de suivi de 6 mois. L'Etude 2 (P02080), étude randomisée, monocentrique a inclus 95 patients adultes naïfs avec une hépatite C chronique co-infectés par le VIH. Les patients étaient randomisés pour recevoir soit l'interféron alfa-2b pégylé (100 ou 150 µg/semaine, adapté en fonction du poids) en association avec de la ribavirine (800-1.200 mg/jour, adaptée en fonction du poids) soit Viraferon (3 MUI trois fois par semaine) en association avec de la ribavirine (800-1.200 mg/jour, adaptée en fonction du poids). La durée du traitement était de 48 semaines avec une période de suivi de 6 mois à l'exception des patients infectés par un virus de génotype 2 ou 3 et une charge virale < 800.000 UI/ml (Amplicor) qui ont été traités pendant 24 semaines avec une période de suivi de 6 mois.

Tableau 4 : Réponse virologique prolongée en fonction du génotype après un traitement par Viraferon en association avec de la ribavirine *versus* un traitement par interféron alfa-2b pégylé en association avec de la ribavirine chez les patients co-infectés VHC-VIH

	Etude 1 ¹			Etude 2 ²		
	Interféron alfa-2b pégylé (1,5 µg/kg/semaine) + ribavirine (800 mg)	Viraferon (3 MUI 3 fois par semaine) + ribavirine (800 mg)	Valeur p ^a	Interféron alfa-2b pégylé (100 ou 150 ^c µg/semaine) + ribavirine (800-1.200 mg/jour) ^d	Viraferon (3MUI 3 fois par semaine) + ribavirine (800-1.200 mg/jour) ^d	Valeur p ^b
Tous sujets	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Génotype 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
Génotype 2, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

MUI = million d'unités internationales

a : valeur de p basée sur le test du Chi² Cochran-Mantel-Haenszel.

b : valeur de p basée sur le test du Chi².

c : sujets < 75 kg recevant 100 µg/semaine d'interféron alfa-2b pégylé et sujets ≥ 75 kg recevant 150 µg/semaine d'interféron alfa-2b pégylé.

d : posologie de ribavirine de 800 mg pour les patients < 60 kg, 1.000 mg pour les patients 60-75 kg, et 1.200 mg pour les patients > 75 kg.

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

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

Patients rechuteurs : Un total de 345 patients rechuteurs à l'interféron alpha ont été traités lors de deux études cliniques avec Viraferon en monothérapie ou en association avec la ribavirine. Chez ces patients, l'association de la ribavirine au Viraferon a augmenté d'au moins 10 fois l'efficacité de Viraferon utilisé seul dans le traitement de l'hépatite C chronique (48,6 % vs. 4,7 %). Cette

amélioration de l'efficacité comprenait la perte du VHC sérique (< 100 copies/ml par PCR), l'amélioration de l'inflammation hépatique, et la normalisation des ALT, et se maintenait 6 mois après la fin du traitement.

Données d'efficacité à long-terme

1071 patients ayant été préalablement traités par l'interféron alfa-2b non pégylé ou par l'interféron alfa-2b non pégylé/ribavirine au sein d'études cliniques ont été inclus dans une large étude afin d'évaluer le maintien de la réponse virologique prolongée et d'estimer l'impact clinique d'une virémie VHC négative à long terme. Un suivi au-delà de 5 ans était disponible pour 462 patients. Parmi les 492 patients inclus avec une réponse prolongée, seuls 12 patients ont rechuté pendant cette étude. La probabilité de réponse virologique prolongée à 5 ans a été estimée pour l'ensemble des patients par la méthode de Kaplan-Meier à 97 % avec un intervalle de confiance à 95 % de [95 %, 99 %]. La réponse virologique prolongée après un traitement de l'hépatite chronique C avec l'interféron alfa-2b non pégylé (avec ou sans ribavirine) permet de maintenir une virémie négative à long terme et entraîne la résolution de l'infection hépatique et la « guérison » clinique de l'hépatite chronique C. Cependant, cela n'exclut pas l'évolution de la maladie hépatique (y compris vers un hépatocarcinome) chez les patients porteurs d'une cirrhose.

Etudes cliniques chez les enfants et les adolescents :

Des enfants et adolescents âgés de 3 à 16 ans ayant une hépatite C chronique compensée et un ARN-VHC détectable (évalué par un laboratoire central utilisant une méthode RT-PCR non commercialisée) ont été inclus dans deux études multicentriques et ont reçu Viraferon 3 MUI/m² trois fois par semaine + ribavirine 15 mg/kg par jour pendant 1 an, puis ont été suivis pendant une période de 6 mois après arrêt du traitement. Un total de 118 patients a été inclus : 57 % de garçons, 80 % de type caucasien, et 78 % de génotype 1, 64 % d'enfants ≤ 12 ans. La population sélectionnée comportait principalement des enfants et adolescents avec une hépatite C minime à modérée. Les taux de réponse virologiques maintenus chez les enfants et les adolescents sont similaires à ceux observés chez l'adulte. Du fait du manque de données chez les enfants et adolescents ayant une progression rapide de la maladie et des potentiels effets indésirables, le rapport bénéfice/risque de l'association interféron alfa-2b et ribavirine doit être considéré avec attention dans cette population (voir rubriques 4.1, 4.4 et 4.8).

Les résultats de l'étude sont présentés dans le **Tableau 5** :

Tableau 5 Réponse virologique chez des enfants et adolescents naïfs au traitement	
	Viraferon 3 MUI/m² 3 fois par semaine + ribavirine 15 mg/kg/jour
Réponse tous génotypes confondus ¹ (n=118)	54 (46 %)*
Génotype 1 (n=92)	33 (36 %)*
Génotype 2/3/4 (n=26)	21 (81 %)*

* Nombre (%) de patients

1 Définie comme une valeur de l'ARN-VHC en dessous de la limite de détection par RT-PCR en fin de traitement et durant la période de suivi.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique de Viraferon a été étudiée chez des volontaires sains après administration par voie sous-cutanée de doses uniques de 5 millions d'UI/m² et 10 millions d'UI, et par voie intramusculaire de doses uniques de 5 millions d'UI/m² et par perfusion intraveineuse durant 30 minutes. Les concentrations sériques moyennes d'interféron après injection sous-cutanée et intramusculaire étaient comparables. La C_{max} a été observée trois à 12 heures après administration de la dose la plus faible et six à huit heures après administration de la dose élevée. Les demi-vies d'élimination étaient respectivement d'environ deux à trois heures et six à sept heures. Les taux sériques se situaient en dessous de la limite de détection respectivement 16 et 24 heures après l'injection. Les administrations intramusculaires et sous-cutanées ont démontré une biodisponibilité supérieure à 100 %.

Après administration intraveineuse, les concentrations sériques d'interféron ont atteint un pic (135 à 273 UI/ml) à la fin de la perfusion diminuant ensuite un peu plus rapidement qu'après administration du médicament par voies sous-cutanée et intramusculaire, pour ne plus être détectables quatre heures après la perfusion. La demi-vie d'élimination était d'environ deux heures.

Pour les trois voies d'administration, les concentrations urinaires d'interféron se situaient en dessous de la limite de détection.

Enfants et adolescents : Les paramètres pharmacocinétiques après administration répétée de Viraferon solution injectable et de ribavirine en gélules chez les enfants et adolescents entre 5 et 16 ans ayant une hépatite C chronique sont résumés dans le **Tableau 6**. Les propriétés pharmacocinétiques de Viraferon et ribavirine (dose normalisée) sont similaires chez les adultes et les enfants ou adolescents.

Tableau 6 Moyenne (% CV) des paramètres pharmacocinétiques après administration répétée de Viraferon et de ribavirine en gélules chez les enfants ou adolescents présentant une hépatite C chronique		
Paramètre	Ribavirine 15 mg/kg/jour en 2 prises (n = 17)	Viraferon 3 MUI/m ² 3 fois par semaine (n = 54)
T _{max} (hr)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3.275 (25)	51 (48)
ASC*	29.774 (26)	622 (48)
Clairance apparente l/hr/kg	0,27 (27)	Non effectuée

* ASC₁₂ (ng.hr/ml) pour la ribavirine; ASC₀₋₂₄ (UI.hr/ml) pour Viraferon

Des dosages des facteurs neutralisants de l'interféron ont été effectués sur des échantillons de sérum prélevés chez des patients ayant reçu Viraferon dans le cadre d'études cliniques mis en place par Schering-Plough. Les facteurs neutralisants de l'interféron sont des anticorps qui neutralisent l'activité antivirale de l'interféron. L'incidence clinique d'apparition des facteurs neutralisants était de 2,9 % chez des patients cancéreux traités par voie générale et de 6,2 % chez des patients atteints d'hépatite chronique. Les titres mesurés étaient faibles dans la plupart des cas et n'étaient pas associés de façon systématique à une baisse de réponse ou à tout autre phénomène auto-immun. Chez les patients atteints d'hépatite, aucune baisse de réponse ne fut observée, ceci étant apparemment dû aux faibles titres présents.

5.3 Données de sécurité précliniques

Bien que l'interféron soit généralement reconnu comme étant spécifique d'une espèce, des études de toxicité chez l'animal ont été réalisées. Des injections d'interféron alfa-2b humain recombinant pendant des périodes allant jusqu'à trois mois n'ont conduit à aucun signe de toxicité chez la souris, le rat, et le lapin. Une administration quotidienne chez le singe cynomolgus de 20 x 10⁶ UI/kg/jour pendant 3 mois n'a engendré aucune toxicité notable. La toxicité a été démontrée chez le singe recevant 100 x 10⁶ UI/kg/jour pendant 3 mois.

Lors des études d'utilisation de l'interféron chez les primates autres que l'homme, des anomalies du cycle menstruel ont été observées (voir rubrique 4.4).

Les résultats d'études de reproduction animale indiquent que l'interféron alfa-2b n'a pas d'effets tératogènes chez les rats et les lapins et n'affecte pas de manière défavorable la gestation, le développement foetal et la capacité reproductrice de la progéniture des rats traités. Il a été montré que l'interféron alfa-2b avait des effets abortifs chez le *Macaca mulatta* (singe rhésus) à une dose 90 et 180 fois supérieure à la dose intramusculaire ou sous-cutanée recommandée de 2 millions d'UI/m². L'interruption de la gestation a été observée dans tous les groupes de doses (7,5 millions, 15 millions et 30 millions d'UI/kg), et était statistiquement significative par rapport au groupe contrôle dans les groupes recevant les doses moyennes ou fortes (correspondant à 90 et 180 fois la dose intramusculaire ou sous-cutanée recommandée de 2 millions d'UI/m²). D'autres formes d'interférons alpha et bêta à hautes doses sont connues pour entraîner des effets dose-dépendants d'anovulation ou d'avortement chez le singe rhésus.

Des études de mutagénicité avec interféron alfa-2b n'ont pas révélé d'effets néfastes.

Aucune étude n'a été réalisée chez de jeunes animaux afin d'examiner les effets du traitement par interféron alfa-2b sur la croissance, le développement, la maturation sexuelle et le comportement (si Viraferon doit être administré en association avec la ribavirine, voir rubrique 4.4 et le RCP de Rebetol).

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Phosphate disodique anhydre,
Phosphate monosodique monohydraté,
Edétate de sodium,
Chlorure disodique,
Métacrésol,
Polysorbate 80,
Eau pour préparations injectables.

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

6.3 Durée de conservation

18 mois

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

Ne pas congeler.

Sans dépasser sa date de péremption, pour le transport, la solution peut être conservée avant utilisation à une température ne dépassant pas 25°C pendant une période maximale de 7 jours. Viraferon peut être remis à tout moment au réfrigérateur pendant cette période de sept jours. Si le produit n'est pas utilisé pendant cette période de sept jours, il ne peut pas être remis au réfrigérateur pour une nouvelle période de conservation et doit être éliminé.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

0,5 ml de solution (correspondant à 5 MUI) dans un flacon (verre de type I), avec un bouchon (caoutchouc en halobutyle) serti d'une bague d'inviolabilité (aluminium) entourée d'une protection (polypropylène).

Boîte de 1

Ou

0,5 ml de solution (correspondant à 5 MUI) dans un flacon (verre de type I), avec un bouchon (caoutchouc en halobutyle) serti d'une bague d'inviolabilité (aluminium) entourée d'une protection (polypropylène).

avec 1 seringue, 1 aiguille et 1 tampon nettoyant.

Boîte de 1, 6 ou 12.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Toutes les présentations et dosages peuvent ne pas être appropriés pour toutes les indications. Assurez-vous de choisir la présentation et le dosage appropriés.

Viraferon solution injectable, peut être injectée directement après prélèvement des doses appropriées du flacon à l'aide d'une seringue stérile.

Comme tous les médicaments administrés par voie parentérale, Viraferon, solution injectable doit être examinée visuellement avant administration afin de vérifier si elle ne présente pas de particules ou de jaunissement. La solution doit être limpide et incolore.

Les instructions détaillées pour l'utilisation par voie sous-cutanée du produit sont fournies avec la notice (se référer à « Comment auto-injecter Viraferon »).

Tout produit non utilisé doit être jeté après prélèvement de la dose.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/99/128/013
EU/1/99/128/014
EU/1/99/128/015
EU/1/99/128/016

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de la première autorisation : 9 mars 2000
Date du dernier renouvellement : 23 mai 2005

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Viraferon 10 millions d'UI/ml solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un flacon de Viraferon solution injectable, flacon à usage unique, contient 10 millions d'UI d'interféron alfa-2b produit par une technique d'ADN recombinant à partir de cellules d'*E. coli*, dans 1 ml de solution.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable

La solution est limpide et incolore.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Hépatite B chronique : Traitement des patients adultes atteints d'hépatite B chronique, possédant des marqueurs de réplication virale de l'hépatite B (présence d'ADN-VHB et d'Ag-HBe), des alanine aminotransférases (ALT) élevées et une inflammation active du foie histologiquement prouvée et/ou une fibrose.

Hépatite C chronique :

Patients adultes :

Viraferon est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'hépatite C chronique possédant des transaminases élevées en l'absence de décompensation hépatique et ayant un ARN-VHC sérique positif ou des anticorps anti-VHC positifs (voir rubrique 4.4).

La meilleure façon d'utiliser Viraferon dans cette indication est de l'associer à la ribavirine.

Enfants et adolescents :

Viraferon est destiné à être utilisé, en association avec la ribavirine, pour le traitement des enfants âgés de 3 ans et plus et adolescents, atteints d'hépatite C chronique, non préalablement traités, en l'absence de décompensation hépatique et ayant un ARN-VHC sérique positif. La décision de traiter doit être prise au cas par cas en tenant compte à la fois des signes de progression de la maladie, notamment inflammation et fibrose hépatiques, et des facteurs pronostics de réponse, génotype du VHC et charge virale. Le bénéfice attendu du traitement doit être évalué au regard des données de sécurité issues des études cliniques réalisées chez les enfants et adolescents (voir rubriques 4.4, 4.8 et 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être initié par un médecin expérimenté dans la prise en charge de la maladie.

Toutes les présentations et tous les dosages ne sont pas adaptés à l'ensemble des indications. Assurez-vous de choisir la présentation et le dosage appropriés.

Si des effets indésirables se manifestent lors du traitement par Viraferon, quelle qu'en soit l'indication, modifier la posologie ou interrompre temporairement le traitement jusqu'à ce que les effets indésirables diminuent. Si malgré un ajustement adéquat de la posologie, une mauvaise tolérance continue à se manifester ou se répète, ou si la maladie progresse, interrompre le traitement par

Viraferon. Suivant l'avis du médecin, le patient pourra s'administrer lui-même la dose de traitement d'entretien par voie sous-cutanée.

Hépatite B chronique : La posologie recommandée se situe entre 5 et 10 millions d'UI, administrés par voie sous-cutanée trois fois par semaine (tous les 2 jours) pendant une période de 4 à 6 mois.

La dose administrée doit être réduite de 50 % en cas de survenue de troubles hématologiques (cellules sanguines blanches $< 1.500/\text{mm}^3$, granulocytes $< 1.000/\text{mm}^3$, plaquettes $< 100.000/\text{mm}^3$). Le traitement doit être interrompu en cas de leucopénie sévère ($< 1.200/\text{mm}^3$), de neutropénie sévère ($< 750/\text{mm}^3$) ou de thrombocytopénie sévère ($< 70.000/\text{mm}^3$).

Chez tous les patients, si aucune amélioration des taux d'ADN-VHB sérique n'est observée après 3 à 4 mois de traitement (à la dose maximale tolérée), interrompre le traitement avec Viraferon.

Hépatite C chronique : Viraferon est administré par voie sous-cutanée à la posologie de 3 millions d'UI trois fois par semaine (tous les 2 jours) chez les patients adultes, soit en monothérapie soit en association avec la ribavirine.

Enfants âgés de 3 ans et plus et adolescents : L'interféron alfa-2b est administré par voie sous cutanée à la posologie de 3MUI/m² 3 fois par semaine (tous les 2 jours) en association avec la ribavirine sous forme de gélules ou de solution buvable administrée quotidiennement par voie orale en deux prises (matin et soir) au moment des repas.

(Se reporter au RCP de la ribavirine en gélule et aux Recommandations en matière de modification de la posologie pour le traitement combiné. Pour les patients de moins de 47 kg ou qui ne peuvent pas avaler de gélules, se reporter au RCP de la ribavirine en solution buvable).

Patients rechuteurs (adultes) :

Viraferon est donné en association avec la ribavirine.

En fonction des résultats des études cliniques, pour lesquels des données sont disponibles pour 6 mois de traitement, il est recommandé que les patients soient traités avec Viraferon en association avec la ribavirine pendant 6 mois.

Patients naïfs :

Adultes : L'efficacité de Viraferon est renforcée lorsqu'il est administré en association avec la ribavirine. Viraferon doit être donné seul principalement en cas d'intolérance ou de contre-indication à la ribavirine.

Viraferon en association avec la ribavirine :

En fonction des résultats des études cliniques, pour lesquels des données sont disponibles après 12 mois de traitement, il est recommandé que les patients soient traités avec Viraferon en association avec la ribavirine pendant au moins 6 mois.

Le traitement doit être poursuivi pour une autre période de 6 mois (soit un total de 12 mois) chez les patients qui présentent un ARN-VHC négatif à 6 mois, mais avec un génotype viral de type 1 (déterminé sur un échantillon avant traitement) et une charge virale élevée avant traitement.

D'autres facteurs de mauvais pronostic (âge > 40 ans, sexe mâle, fibrose septale) doivent être pris en compte en vue de prolonger le traitement jusqu'à 12 mois.

Au cours des études cliniques, les patients qui n'avaient pas eu une réponse virologique après 6 mois de traitement (ARN-VHC en dessous de la limite inférieure de détection) n'ont pas maintenu une réponse virologique (ARN-VHC en dessous de la limite inférieure de détection six mois après l'arrêt du traitement).

Viraferon seul :

La durée optimale de traitement avec Viraferon seul n'est pas encore complètement établie, mais un traitement compris entre 12 et 18 mois est conseillé.

Il est recommandé que les patients soient traités avec Viraferon seul pendant au moins 3 à 4 mois, puis que le taux d'ARN-VHC soit déterminé. Le traitement doit être poursuivi chez les patients qui présentent un ARN-VHC négatif.

Enfants et adolescents : la sécurité et l'efficacité de Viraferon en association avec la ribavirine a été étudiée chez les enfants et adolescents non préalablement traités pour leur hépatite C chronique.

Génotype 1 : La durée recommandée de traitement est de 1 an. Les patients qui n'ont pas eu de réponse virologique à la 12^{ème} semaine de traitement ont peu de chance de devenir des répondeurs avec une réponse virologique prolongée (valeur prédictive négative 96 %). La réponse virologique est définie par un niveau indétectable d'ARN-VHC à la 12^{ème} semaine de traitement. L'arrêt du traitement doit être envisagé chez ces patients.

Génotype 2/3 : La durée recommandée de traitement est 24 semaines.

Les réponses virologiques après 1 an de traitement et 6 mois de suivi étaient de 36 % pour le génotype 1 et 81 % pour les génotypes 2/3/4.

Viraferon peut être administré en utilisant des seringues stériles à usage unique en verre ou en plastique.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.
- Antécédents d'affection cardiaque sévère, ex : insuffisance cardiaque congestive non contrôlée, infarctus du myocarde récent, désordres arythmiques sévères.
- Insuffisance rénale ou hépatique sévère, y compris les troubles causés par des métastases.
- Epilepsie et/ou atteinte des fonctions du système nerveux central (SNC) (voir rubrique 4.4).
- Hépatite chronique avec cirrhose hépatique décompensée.
- Hépatite chronique récemment traitée ou en cours de traitement par des agents immunosuppresseurs, à l'exception d'une corticothérapie de courte durée.
- Hépatite auto-immune ; ou antécédents de maladie auto-immune ; patients transplantés.
- Troubles thyroïdiens préexistants sauf s'ils sont contrôlés par des traitements conventionnels.

Enfants et adolescents :

- Présence ou antécédents de troubles psychiatriques sévères, particulièrement dépression sévère, idées suicidaires ou tentative de suicide.

Traitement combiné avec la ribavirine : Se reporter également au RCP de la ribavirine si l'interféron alfa-2b est administré en association avec la ribavirine chez les patients atteints d'hépatite C chronique.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Pour tous les patients :

Système nerveux central (SNC) et troubles psychiatriques : Des effets sévères sur le SNC, principalement dépression, idées suicidaires et tentative de suicide ont été observés chez certains patients traités par Viraferon, pendant le traitement mais également après l'arrêt, et dans ce cas principalement pendant les 6 mois ayant suivi l'arrêt. Des idées suicidaires ou tentatives de suicide survenant au cours du traitement par Viraferon en association avec la ribavirine et lors du suivi de 6 mois après traitement ont été rapportées plus fréquemment chez les enfants et adolescents que chez les adultes (2,4 % versus 1 %). Comme chez les adultes, les enfants et adolescents ont présenté d'autres effets indésirables d'ordre psychiatrique, tels que dépression, instabilité émotionnelle et somnolence. D'autres effets sur le SNC comprenant comportement agressif (parfois dirigé contre autrui), confusion et autres altérations de l'état mental ont été observés avec l'interféron alpha. L'apparition de tout signe ou symptôme de troubles psychiatriques doit être attentivement surveillée

chez les patients. Si de tels symptômes apparaissent, le médecin prescripteur doit garder à l'esprit la sévérité potentielle de ces effets indésirables et doit évaluer la nécessité d'une prise en charge thérapeutique appropriée. Si les symptômes psychiatriques persistent ou s'aggravent, ou si des idées suicidaires sont identifiées, il est recommandé d'interrompre le traitement par Viraferon, et de suivre le patient, avec une prise en charge psychiatrique appropriée.

Patients présentant ou ayant des antécédents de troubles psychiatriques sévères : Si le traitement par interféron alfa-2b est jugé nécessaire chez des patients adultes présentant ou ayant des antécédents de troubles psychiatriques sévères, il ne doit être initié qu'après s'être assuré d'un diagnostic spécialisé et de l'existence d'un suivi thérapeutique de l'état psychiatrique. L'utilisation de l'interféron alfa-2b chez les enfants et adolescents présentant ou ayant des antécédents de troubles psychiatriques sévères est contre-indiquée (voir rubrique 4.3)

Des réactions aiguës d'hypersensibilité (tels urticaire, angio-oedème, bronchoconstriction, anaphylaxie) à l'interféron alfa-2b ont été rarement observées lors d'un traitement avec Viraferon. Dans un tel cas, interrompre le traitement et instaurer un traitement approprié. Des rashes transitoires ne nécessitent pas l'interruption du traitement.

Des effets indésirables modérés à sévères peuvent imposer une modification du schéma posologique ou, dans certains cas, l'interruption du traitement par Viraferon. Tout patient développant des anomalies de la fonction hépatique lors d'un traitement par Viraferon doit être suivi attentivement et le traitement doit être arrêté si les signes et les symptômes progressent.

Une hypotension artérielle peut survenir pendant le traitement par Viraferon et jusqu'à deux jours après son arrêt et peut requérir un traitement symptomatique.

Une hydratation adéquate doit être maintenue chez les patients traités par Viraferon étant donné qu'une hypotension liée à une déplétion hydrique a été observée chez certains patients. Une réhydratation de compensation peut s'avérer nécessaire.

Bien que la fièvre puisse être associée au syndrome pseudo-grippal rapporté communément lors d'un traitement par interféron, les autres causes de fièvres persistantes doivent être écartées.

Viraferon doit être utilisé avec précaution chez des patients en mauvais état général, tels que ceux ayant des antécédents pulmonaires (ex : pathologie pulmonaire chronique obstructive), ou un diabète mal équilibré avec risque d'acidocétose. Des précautions doivent également être observées chez des patients présentant des troubles de la coagulation (ex : thrombophlébite, embolie pulmonaire) ou une insuffisance médullaire.

Des infiltrats pulmonaires, des pneumopathies inflammatoires et des pneumonies, pouvant occasionnellement être fatals, ont été rarement observés chez des patients traités par interféron alpha, y compris ceux traités par Viraferon. L'étiologie n'a pas été trouvée. Ces symptômes ont été rapportés plus fréquemment lorsque le shosaikoto, une plante médicinale chinoise, est administré en même temps que l'interféron alpha (voir rubrique 4.5). Tout patient développant une fièvre, une toux, une dyspnée ou toute autre symptomatologie respiratoire, doit subir une radiographie pulmonaire. Si la radiographie pulmonaire montre des infiltrats pulmonaires ou en cas de troubles de la fonction pulmonaire, le patient doit être suivi de près et si nécessaire, interrompre le traitement par interféron alpha. Bien que ceci ait été rapporté plus souvent chez des patients atteints d'hépatite chronique C traités par interféron alpha, ceci a également été rapporté chez des patients traités par interféron alpha pour une pathologie oncologique. Un arrêt rapide de l'administration d'interféron alpha et un traitement par corticostéroïdes semble permettre une résolution des effets indésirables pulmonaires.

Des effets indésirables oculaires (voir rubrique 4.8) comprenant des hémorragies rétinienne, des nodules cotonneux, et des occlusions de l'artère ou de la veine rétinienne ont été rarement rapportés après traitement par les interférons alpha. Tous les patients traités devraient faire l'objet d'un examen ophtalmologique avant le traitement. Tout patient se plaignant de troubles de l'acuité visuelle ou du champ visuel, ou se plaignant d'autres symptômes ophtalmologiques lors du traitement par Viraferon, doit faire l'objet rapidement d'un examen ophtalmologique complet. Des examens ophtalmologiques périodiques

pendant le traitement par Viraferon sont recommandés, particulièrement chez les patients ayant des pathologies pouvant être associées à des rétinopathies telles que le diabète ou l'hypertension. Un arrêt du traitement par Viraferon doit être envisagé chez les patients développant des troubles nouveaux ou lors d'aggravation de troubles préexistants.

Des états plus significatifs de confusion et de coma, comprenant des cas d'encéphalopathie, ont été observés chez certains patients, généralement âgés, traités à des doses élevées. Bien que ces effets soient généralement réversibles, chez certains patients il a fallu jusqu'à trois semaines pour arriver à un rétablissement complet. Des crises d'épilepsie sont survenues très rarement avec de fortes doses de Viraferon.

Les patients adultes ayant des antécédents d'infarctus du myocarde ou d'insuffisance cardiaque congestive et/ou ayant souffert ou souffrant de troubles du rythme cardiaque doivent être étroitement surveillés en cas de traitement par Viraferon. Il est recommandé que ces patients ayant des antécédents de troubles cardiaques et/ou étant à un stade cancéreux avancé aient des E.C.G. avant et pendant le traitement. Les arythmies cardiaques (principalement supraventriculaires) répondent habituellement bien au traitement conventionnel mais peuvent nécessiter l'interruption du traitement par Viraferon. Il n'y a pas de données chez les enfants et adolescents ayant des antécédents de maladie cardiaque.

Des hypertriglycéridémies et des aggravations de celles-ci, parfois sévères, ont été observées. Une surveillance du taux de lipides est donc recommandée.

En raison de la survenue de cas de réactivation de psoriasis et de sarcoïdose sous interféron alpha, Viraferon ne doit être utilisé chez les patients atteints de psoriasis ou de sarcoïdose que si le bénéfice attendu est supérieur au risque encouru.

Des données préliminaires indiquent que le traitement par interféron alfa peut être associé à une augmentation du taux de rejet de greffe de rein. Le rejet de greffe de foie a également été rapporté.

Le développement d'auto-anticorps et de désordres auto-immuns a été rapporté pendant le traitement avec les interférons alpha. Le risque peut être augmenté chez les patients prédisposés au développement de désordres auto-immuns. Les patients présentant des signes ou symptômes évocateurs d'un désordre auto-immun doivent être évalués avec attention et le rapport bénéfice-risque de poursuivre le traitement par interféron doit être reconsidéré (voir aussi rubrique 4.4 Hépatite C chronique, Monothérapie (d'anomalies thyroïdiennes) et rubrique 4.8).

Des cas de syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) ont été rapportés chez des patients atteints d'hépatite C chronique traités par interféron. Ce syndrome est une affection granulomateuse inflammatoire touchant les yeux, le système auditif, les méninges et la peau. Si l'on suspecte un syndrome de VKH, le traitement antiviral doit être arrêté et un traitement corticoïde envisagé (voir rubrique 4.8).

Il faut interrompre le traitement par Viraferon chez les patients atteints d'hépatites chroniques qui développent un allongement des tests de la coagulation, ce qui pourrait indiquer une décompensation hépatique.

Hépatite C chronique :

Traitement combiné avec la ribavirine : Se reporter également au RCP de la ribavirine si Viraferon est administré en association avec la ribavirine chez les patients atteints d'hépatite C chronique.

Tous les patients ayant participé aux études réalisées dans l'hépatite C chronique ont eu une biopsie avant l'inclusion, mais dans certains cas (*i.e.* patients de génotype 2 et 3), le traitement peut être envisagé sans confirmation histologique. Avant d'initier le traitement, les recommandations actuelles relatives à la prise en charge de l'hépatite C chronique devront être consultées pour savoir si une biopsie est nécessaire.

Monothérapie : Il a été observé, dans de rares cas, chez des patients adultes traités par Viraferon pour une hépatite C chronique, le développement d'anomalies thyroïdiennes à type d'hypo- ou d'hyperthyroïdie. Lors des études cliniques avec administration de Viraferon, au total 2,8 % des

patients ont développé des anomalies thyroïdiennes. Ces anomalies ont pu être contrôlées par les traitements conventionnels utilisés lors d'une dysthyroïdie. Le mécanisme d'action par lequel Viraferon peut modifier la fonction thyroïdienne est inconnu. Avant d'entamer un traitement par Viraferon pour une hépatite C chronique, effectuer un dosage de la TSH. Toute anomalie thyroïdienne détectée doit être traitée de manière conventionnelle. Le traitement par Viraferon ne sera instauré que si le taux de TSH peut être maintenu à des valeurs normales par ce traitement. Dans le cas où lors d'un traitement par Viraferon un patient développerait les symptômes d'une dysthyroïdie, déterminer les taux de TSH. Le traitement par Viraferon pourra alors être poursuivi si les taux de TSH peuvent être maintenus dans les limites de la normale par le traitement correcteur mis en oeuvre. Les dysthyroïdies apparues en cours de traitement par Viraferon n'ont pas été réversibles à l'arrêt du traitement (voir également Enfants et adolescents, Surveillance de la thyroïde).

Suivi spécifique supplémentaire chez les enfants et adolescents :

Surveillance de la thyroïde : Approximativement 12 % des enfants et adolescents traités par interféron alfa-2b et ribavirine ont présenté un taux de TSH élevé. Une diminution transitoire en dessous de la limite normale inférieure a été observée chez 4 % des autres enfants et adolescents. Avant l'initiation du traitement par Viraferon, les taux de TSH doivent être évalués et toute anomalie de la fonction thyroïdienne détectée à ce moment doit être traitée par un traitement conventionnel. Le traitement par Viraferon ne peut être instauré que si les taux de TSH peuvent être maintenus dans les valeurs normales par ce traitement. Des dysthyroïdies apparues en cours du traitement par interféron alfa-2b et ribavirine ont été observées. Si des anomalies de la fonction thyroïdienne sont détectées, les taux de TSH doivent être déterminés et un traitement correcteur doit être mis en oeuvre. Un bilan devra être effectué tous les 3 mois afin de rechercher tout dysfonctionnement thyroïdien (e.g. TSH).

Croissance et développement : Un retard staturo-pondéral correspondant à un ralentissement de la croissance en taille (diminution moyenne de 9 percentiles) et du poids (diminution moyenne de 13 percentiles) a été observé chez des enfants et adolescents ayant reçu le traitement pendant 1 an. Un rattrapage a généralement été observé lors de la période de suivi de 6 mois après traitement. Cependant, les données intermédiaires issues d'une étude de suivi à long terme portant sur 84 patients ont montré que 12 d'entre eux (14%) présentaient toujours un retard de croissance en taille > 15 percentiles dont 5 (6%) avec une perte > 30 percentiles plus d'un an après l'arrêt du traitement. De plus, les résultats de l'étude préclinique de toxicité chez l'animal juvénile ont démontré un retard de croissance globale, mineur et dose-dépendant, chez de jeunes rats recevant de la ribavirine (voir rubrique 5.3). Ainsi, le rapport bénéfice/risque de l'utilisation combinée d'interféron alfa-2b et ribavirine chez les jeunes enfants doit être évalué avant l'initiation du traitement. Il est recommandé aux médecins de surveiller la croissance des enfants traités par ribavirine en association avec l'interféron alfa-2b. Les effets à long terme sur la croissance, le développement et la maturation sexuelle ne sont pas connus.

Co-infection VHC/VIH : Les patients co-infectés avec le VIH et recevant un Traitement Anti-Rétroviral Hautement Actif (HAART) peuvent présenter un risque plus élevé de développer une acidose lactique. Des précautions doivent être prises lorsque la bithérapie Viraferon + ribavirine est associée à un traitement HAART (voir RCP ribavirine). Les patients traités par Viraferon en association avec la ribavirine et par la zidovudine peuvent présenter un risque augmenté de développer une anémie.

Les patients co-infectés présentant une cirrhose avancée et recevant un Traitement Anti-Rétroviral Hautement Actif (HAART) ont un risque plus élevé de décompensation hépatique et de décès. Associer un traitement par interféron alpha seul ou en bithérapie avec la ribavirine peut augmenter le risque chez cette catégorie de patients.

Affections dentaires et parodontales : Des affections dentaires et parodontales, qui peuvent entraîner un déchaussement dentaire, ont été rapportées chez des patients recevant un traitement par Viraferon en association avec la ribavirine. De plus, lors d'un traitement à long terme par Viraferon en association avec la ribavirine, une sécheresse buccale pourrait avoir un effet néfaste sur la dentition et la muqueuse buccales. Les patients doivent se brosser soigneusement les dents deux fois par jour et avoir des consultations dentaires régulières. De plus, certains patients peuvent présenter des vomissements. Dans ce cas, il doit leur être ensuite conseillé de se rincer soigneusement la bouche.

Tests de laboratoire :

Des tests hématologiques et biochimiques standards sanguins (numération formule sanguine, plaquettes, électrolytes, enzymes hépatiques, protéines sériques, bilirubine sérique et créatinine sérique) doivent être réalisés chez tous les patients avant et périodiquement durant tout traitement systémique par Viraferon.

Durant le traitement pour hépatite chronique B ou C, la périodicité recommandée des tests est la suivante : semaines 1, 2, 4, 8, 12 et 16 puis tous les deux mois jusqu'à la fin du traitement. Si lors du traitement par Viraferon, le taux d'ALT dépasse ou égale 2 fois sa valeur de base, le traitement par Viraferon pourra être poursuivi à moins que les signes et symptômes d'une insuffisance hépatique ne soient observés. Lors d'un pic des ALT, les tests hépatiques suivants doivent être effectués à deux semaines d'intervalle : ALT, taux de prothrombine, phosphatases alcalines, albumine et bilirubine.

Effet sur la fécondité : L'interféron peut perturber la fécondité (voir rubriques 4.6 et 5.3).

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

Les narcotiques, hypnotiques et sédatifs ne doivent être administrés avec le Viraferon qu'avec précaution.

Les interactions entre Viraferon et les autres médicaments n'ont pas été complètement évaluées. Des précautions doivent être prises lors de l'administration de Viraferon en association avec des produits potentiellement myélosuppresseurs.

Les interférons peuvent affecter le métabolisme oxydatif. Il faut envisager cet effet lors d'un traitement concomitant avec des médicaments métabolisés par cette voie, tels les dérivés des xanthines théophylline ou aminophylline. Lors d'un traitement concomitant avec des dérivés des xanthines, les taux sériques de théophylline doivent être contrôlés et la dose adaptée si nécessaire.

Des infiltrats pulmonaires, des pneumopathies inflammatoires et des pneumonies, pouvant occasionnellement être fatals, ont été rarement observés chez des patients traités par interféron alpha, y compris ceux traités par Viraferon. L'étiologie n'a pas été trouvée. Ces symptômes ont été rapportés plus fréquemment lorsque le shosaikoto, une plante médicinale chinoise, est administré en même temps que l'interféron alpha (voir rubrique 4.4).

(Se reporter également au RCP de la ribavirine si Viraferon est administré en association avec la ribavirine chez les patients atteints d'hépatite C chronique.)

4.6 Grossesse et allaitement

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement. Viraferon doit être utilisé avec précaution chez les hommes fertiles. Des concentrations sériques diminuées en estradiol et progesterone ont été rapportées chez des femmes traitées avec un interféron leucocytaire humain.

Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation de l'interféron alfa-2b chez la femme enceinte. Des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel en clinique n'est pas connu. Viraferon ne doit être administré pendant la grossesse que si le bénéfice attendu pour la mère justifie le risque potentiel pour le fœtus.

On ignore si les composants de ce médicament sont excrétés dans le lait maternel. En raison du risque potentiel d'effets indésirables chez le nourrisson, l'allaitement devrait être interrompu avant l'initiation du traitement.

Traitement combiné avec la ribavirine : La ribavirine administrée au cours de la grossesse provoque de sérieuses déficiences sur l'enfant à naître. La ribavirine est contre-indiquée chez les patientes

enceintes. Toutes les précautions doivent être prises afin d'éviter la survenue d'une grossesse chez les patientes ou chez les partenaires de patients masculins traités par Viraferon en association avec la ribavirine. Les patientes en âge de procréer et leurs partenaires doivent chacun utiliser une contraception efficace pendant toute la durée du traitement et pendant les 4 mois qui suivent son arrêt. Les patients et leurs partenaires féminines doivent chacun utiliser une contraception efficace pendant toute la durée du traitement et pendant les 7 mois qui suivent son arrêt (voir le RCP de la ribavirine).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les patients doivent être avertis qu'ils peuvent présenter fatigue, somnolence, ou confusion pendant le traitement par Viraferon, et par conséquent il est recommandé qu'ils évitent de conduire ou d'utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Se reporter au RCP de la ribavirine pour les effets indésirables propres à la ribavirine si Viraferon doit être administré en association avec la ribavirine chez les patients atteints d'hépatite C chronique.

Lors des études cliniques conduites dans de nombreuses indications et sur un intervalle de doses très large (de 6 MUI/m²/semaine pour la leucémie à tricholeucocytes à 100 MUI/m²/semaine pour le mélanome), les effets indésirables les plus couramment rapportés étaient la fièvre, la fatigue, les céphalées et les myalgies. La fièvre et la fatigue étaient fréquemment réversibles dans les 72 heures suivant l'interruption ou l'arrêt du traitement.

Dans les études cliniques conduites dans la population atteinte d'hépatite C, les patients étaient traités par Viraferon seul ou en association avec la ribavirine pendant un an. Tous les patients dans ces études recevaient 3 MUI de Viraferon trois fois par semaine. La fréquence des effets indésirables (liés au traitement) rapportés au cours des études cliniques réalisées chez le patient naïf traité pendant un an est présentée dans le **Tableau 1**. La sévérité était généralement faible à modérée. Les effets indésirables rapportés après la mise sur le marché sont également décrits dans le **Tableau 1** ci-dessous. Au sein des systèmes d'organes, les effets indésirables sont listés par type de fréquence en définissant les catégories suivantes : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) ; fréquence indéterminée. Au sein de chaque fréquence de groupe, les effets indésirables doivent être présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Tableau 1. Effets indésirables rapportés lors des essais cliniques ou après la mise sur le marché de Viraferon seul ou en association avec la ribavirine	
Systèmes d'organes	Effets indésirables
Infections et infestations Très fréquent : Fréquent : Rare :	Pharyngite*, infection virale* Bronchite, sinusite, <i>herpès simplex</i> (résistance), rhinite Pneumonie [§]
Affections hématologiques et du système lymphatique Très fréquent : Fréquent : Très rare : Fréquence indéterminée :	Leucopénie Thrombocytopénie, lymphadénopathie, lymphopénie Aplasie médullaire Erythroblastopénie, purpura thrombopénique idiopathique, purpura thrombocytopénique thrombotique
Affections du système immunitaire[§] Très rare : Fréquence indéterminée :	Sarcoïdose, exacerbation de sarcoïdose Lupus érythémateux disséminé, vascularite, polyarthrite rhumatoïde (nouvelle ou aggravée), syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada [§] , réactions d'hypersensibilité aiguë incluant urticaire, angio-œdème, bronchoconstriction, anaphylaxie [§]
Affections endocriniennes	

Fréquent : Très rare :	Hypothyroïdie [§] , hyperthyroïdie [§] Diabète, aggravation de diabète
Troubles du métabolisme et de la nutrition Très fréquent : Fréquent : Très rare :	Anorexie Hypocalcémie, déshydratation, hyperuricémie, soif Hyperglycémie, hypertriglycéridémie [§] , augmentation de l'appétit
Affections psychiatriques[§] Très fréquent : Fréquent : Rare : Très rare : Fréquence indéterminée :	Dépression, insomnie, anxiété, instabilité émotionnelle*, agitation, nervosité Confusion, trouble du sommeil, baisse de la libido Idées suicidaires Suicide, tentatives de suicide, comportement agressif (parfois dirigé contre autrui), psychoses dont hallucinations Altération de l'état mental [§]
Affections du système nerveux[§] Très fréquent : Fréquent : Très rare : Fréquence indéterminée :	Etourdissement, céphalée, concentration altérée, sécheresse buccale Tremblements, paresthésie, hypoesthésie, migraine, bouffées vasomotrices, somnolence, perversion du goût Hémorragie vasculaire cérébrale, ischémie vasculaire cérébrale, convulsions, conscience altérée, encéphalopathie, neuropathies, polyneuropathie Mononeuropathies, coma [§]
Affections oculaires Très fréquent : Fréquent : Rare :	Vision trouble Conjonctivite, vision anormale, troubles des glandes lacrymales, douleur oculaire Hémorragies rétiniennes [§] , rétinopathies (incluant œdème maculaire), occlusions de l'artère ou de la veine rétinienne [§] , névrite optique, œdème de la papille, perte d'acuité visuelle ou de champ visuel, nodules cotonneux [§]
Affections de l'oreille et du labyrinthe Fréquent : Très rare :	Vertige, acouphène Perte de l'audition, trouble de l'audition
Affections cardiaques Fréquent : Rare : Très rare : Fréquence indéterminée :	Palpitations, tachycardie Cardiomyopathie Infarctus du myocarde, ischémie cardiaque Arythmie
Affections vasculaires Fréquent : Très rare :	Hypertension Ischémie périphérique, hypotension [§]
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales Très fréquent : Fréquent : Très rare :	Dyspnée*, toux* Epistaxis, trouble respiratoire, congestion nasale, rhinorrhée, toux non productive Infiltrats pulmonaires [§] , pneumopathie inflammatoire [§]
Affections gastro-intestinales Très fréquent : Fréquent : Très rare :	Nausées/vomissement, douleur abdominale, diarrhée, stomatite, dyspepsie Stomatite ulcéreuse, douleur dans la partie supérieure droite de l'abdomen, glossite, gingivite, constipation, selles molles Pancréatite, colite ischémique, colite ulcéreuse, saignement des gencives

Fréquence indéterminée :	Affection parodontale NAS, affection dentaire NAS [§]
Affections hépatobiliaires Fréquent : Très rare :	Hépatomégalie Hépatotoxicité (même fatale)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané Très fréquent : Fréquent : Très rare :	Alopécie, prurit*, peau sèche*, rash*, sudation augmentée Psoriasis (nouveau ou aggravé) [§] , rash maculo-papulaire, rash érythémateux, eczéma, érythème, affections cutanées Syndrome de Stevens Johnson, nécrolyse épidermique toxique, érythème multiforme
Affections musculo-squelettiques et systémiques Très fréquent : Fréquent : Très rare :	Myalgie, arthralgie, douleur musculo-squelettique Arthrite Rhabdomyolyse, myosite, crampes dans les jambes, douleur dorsale
Affections du rein et des voies urinaires Fréquent : Très rare :	Mictions fréquentes Trouble de la fonction rénale, insuffisance rénale, syndrome néphrotique
Affections des organes de reproduction et du sein Fréquent :	Aménorrhée, douleur mammaire, dysménorrhée, ménorragie, trouble menstruel, trouble vaginal
Troubles généraux et anomalies au site d'administration Très fréquent : Fréquent : Très rare :	Inflammation au point d'injection, réaction au point d'injection*, fatigue, frissons, fièvre [§] , symptômes pseudo-grippaux [§] , asthénie, irritabilité, douleur thoracique, malaise Douleur au site d'injection Nécrose au site d'injection, œdème de la face
Investigations Très fréquent :	Perte de poids

* Ces événements ont été fréquents avec Viraferon seul

§ Voir rubrique 4.4

Ces effets indésirables ont également été rapportés avec Viraferon seul.

Les effets indésirables cardio-vasculaires (CV), notamment l'arythmie, semblent la plupart du temps être corrélés à une pathologie CV préexistante et à un traitement antérieur par des substances cardiotoxiques (voir rubrique 4.4). De rares cas de cardiomyopathie, pouvant être réversible à l'arrêt du traitement par interféron alfa, ont été rapportés chez des patients exempts d'antécédents cardiaques (voir rubrique 4.4).

Une grande variété de désordres auto-immuns et d'origine immunologique ont été rapportés avec les interférons alpha comprenant troubles de la thyroïde, lupus érythémateux disséminé, polyarthrite rhumatoïde (nouvelle ou aggravée), purpura thrombopénique idiopathique et purpura thrombocytopénique thrombotique, vascularite, neuropathies y compris mononeuropathies (voir aussi rubrique 4.4).

Les anomalies biologiques ayant une importance sur le plan clinique, rencontrées surtout aux doses supérieures à 10 millions d'UI par jour, comprennent une granulocytopenie et une leucopénie ; une baisse du taux d'hémoglobine et une thrombocytopénie ; une élévation des phosphatases alcalines, de la LDH, de la créatinine sérique et du taux sanguin d'urée. Des taux sériques d'ALT/AST anormalement élevés ont été notés chez quelques patients ne souffrant pas d'hépatite ainsi que chez quelques porteurs d'une hépatite B chronique, parallèlement à la clairance de l'ADNp viral.

Population pédiatrique

Enfants et adolescents – Hépatite C chronique

Dans les études cliniques portant sur 118 enfants ou adolescents de 3 à 16 ans, 6 % ont arrêté leur traitement du fait de la survenue d'effets indésirables. En général, le profil des événements indésirables observés sur le nombre limité d'enfants et adolescents étudiés était similaire à celui observé chez les adultes, bien qu'il existe une spécificité pédiatrique concernant le retard de croissance. Un ralentissement de croissance en taille (diminution moyenne de 9 percentiles) et du poids (diminution moyenne de 13 percentiles) a été observé au cours du traitement (voir rubrique 4.4). En outre, les idées suicidaires ou tentatives de suicides au cours du traitement et lors du suivi de 6 mois après traitement ont été rapportées plus fréquemment chez les enfants et adolescents que chez les adultes (2,4 % *versus* 1 %). Comme chez les adultes, les enfants et adolescents ont eu également d'autres effets indésirables d'ordre psychiatrique (tels que dépression, instabilité émotionnelle et somnolence) (voir rubrique 4.4). De plus, des réactions au point d'injection, fièvre, anorexie, vomissements et instabilité émotionnelle sont survenus plus fréquemment chez les enfants et adolescents. 30 % des patients ont nécessité une modification de posologie, le plus souvent du fait de la survenue d'une anémie ou d'une neutropénie.

Les effets indésirables rapportés au cours des essais cliniques en pédiatrie sont décrits dans le **Tableau 2** ci-dessous.

Au sein des systèmes d'organes, les effets indésirables sont listés par type de fréquence en définissant les catégories suivantes : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100, < 1/10$). Au sein de chaque fréquence de groupe, les effets indésirables doivent être présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Tableau 2 Effets indésirables très fréquemment et fréquemment rapportés dans les études cliniques en pédiatrie	
Très fréquent ($\geq 1/10$) – Fréquent ($\geq 1/100, < 1/10$)	
Systèmes d'organes	Effets indésirables
Infections et infestations Très fréquent : Fréquent :	Infection virale, pharyngite Infection fongique, infection bactérienne, infection pulmonaire, otite moyenne, abcès dentaire, <i>herpes simplex</i> , infection urinaire, vaginite, gastro-entérite
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes) Fréquent :	Néoplasme (non spécifié)
Affections hématologiques et du système lymphatique Très fréquent : Fréquent :	Anémie, neutropénie Thrombocytopénie, lymphadénopathie
Affections endocriniennes Très fréquent : Fréquent :	Hypothyroïdie [§] Hyperthyroïdie [§] , virilisme
Troubles du métabolisme et de la nutrition Très fréquent : Fréquent :	Anorexie Hypertriglycémie [§] , hyperuricémie, augmentation de l'appétit,
Affections psychiatriques[§] Très fréquent : Fréquent :	Dépression, instabilité émotionnelle, insomnie Idée suicidaire, réaction agressive, confusion, troubles du comportement, agitation, somnambulisme, anxiété, nervosité, trouble du sommeil, rêves inhabituels, apathie
Affections du système nerveux[§]	

Très fréquent : Fréquent :	Céphalée, étourdissements Hyperkinésie, tremblements, dysphonie, paresthésie, hypoesthésie, hyperesthésie, concentration altérée, somnolence
Affections oculaires Fréquent :	Conjonctivite, douleur oculaire, vision anormale, trouble des glandes lacrymales
Affections vasculaires Fréquent :	Maladie de Raynaud, bouffées vasomotrices, pâleur
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales Fréquent :	Dyspnée, tachypnée, épistaxis, toux, congestion nasale, irritation nasale, rhinorrhée, éternuements
Affections gastro-intestinales Très fréquent : Fréquent :	Diarrhées, vomissements, nausées, douleur abdominale Ulcération de la bouche, stomatite ulcéreuse, stomatite, douleur dans la partie supérieure droite de l'abdomen, dyspepsie, glossite, reflux gastro-œsophagien, troubles rectaux, troubles gastro-intestinaux, constipation, selles molles, douleur dentaire, troubles dentaires
Affections hépatobiliaires Fréquent :	Fonction hépatique anormale
Affections de la peau et du tissu sous-cutané Très fréquent : Fréquent :	Alopécie, rash Réaction de photosensibilité, rash maculo-papulaire, eczéma, acné, affections cutanées, problème au niveau de l'ongle, décoloration de la peau, prurit, peau sèche, érythème, contusion, sudation augmentée
Affections musculo-squelettiques et systémiques Très fréquent :	Arthralgie, myalgie, douleur musculo-squelettique, myalgie
Affections du rein et des voies urinaires Fréquent	Enurésie, troubles de la miction, incontinence urinaire
Affections des organes de reproduction et du sein Fréquent :	<u>Femme</u> : aménorrhée, ménorragie, trouble menstruel, troubles vaginaux <u>Homme</u> : douleur testiculaire
Troubles généraux et anomalies au site d'administration Très fréquent : Fréquent :	Inflammation au point d'injection, réaction au point d'injection, fatigue, frissons, fièvre [§] , symptômes pseudo-grippaux [§] , malaise, irritabilité Douleur thoracique, asthénie, œdème, douleur au point d'injection
Investigations Très fréquent :	Retard de croissance (diminution de la taille et/ou du poids rapportée à l'âge) [§]
Lésions et intoxications Fréquent :	Lacération cutanée

[§] Voir rubrique 4.4

4.9 Surdosage

Aucun cas de surdosage ayant conduit à des manifestations cliniques aiguës n'a été rapporté. Cependant, comme pour tout composé pharmacologiquement actif, une surveillance étroite du patient avec un traitement symptomatique et un contrôle des signes vitaux sont indiqués.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Immunostimulants, cytokines et immunomodulateurs, interférons, interféron alfa-2b, code ATC : L03A B05

Viraferon est une forme stérile, stable d'interféron alfa-2b hautement purifié, obtenu par les techniques de l'ADN recombinant. L'interféron alfa-2b recombinant est une protéine hydrosoluble ayant un poids moléculaire d'environ 19.300 daltons. Il est obtenu à partir d'un clone d'*E. coli* qui abrite un plasmide hybridé par génie génétique renfermant un gène d'interféron alfa-2b humain leucocytaire.

L'activité de Viraferon est exprimée en "Unités Internationales" (UI), 1 mg d'interféron alfa-2b recombinant correspondant à $2,6 \times 10^8$ UI. Les Unités Internationales sont déterminées par comparaison entre l'activité de l'interféron alfa-2b recombinant et celle de la préparation de référence internationale d'interféron leucocytaire humain établie par l'Organisation Mondiale de la Santé.

Les interférons sont une famille de petites molécules protéiques d'un poids moléculaire d'environ 15.000 à 21.000 daltons. Ils sont produits et sécrétés par les cellules en réponse à des infections virales ou à différents inducteurs synthétiques et biologiques. Trois classes majeures d'interférons ont été identifiées : alpha, bêta et gamma. Ces trois classes principales ne sont pas elles-mêmes homogènes et peuvent regrouper plusieurs espèces moléculaires différentes d'interféron. Plus de 14 interférons alpha humains génétiquement différents ont été identifiés. Viraferon a été classé comme interféron alfa-2b recombinant.

Les interférons exercent leurs activités cellulaires en se fixant à des récepteurs spécifiques de la membrane cellulaire. Les récepteurs de l'interféron humain, isolés de lymphoblastes humains (Daudi), se révèlent être des protéines hautement asymétriques. Ils font preuve de sélectivité pour les interférons humains, mais pas pour les interférons murins ce qui suggère une spécificité d'espèce. Des études effectuées avec d'autres interférons ont permis de démontrer cette spécificité d'espèce. Cependant, certaines espèces de singes comme le singe rhésus, sont sensibles à une stimulation pharmacodynamique après exposition à des interférons humains de type I.

Les résultats de plusieurs études suggèrent qu'une fois fixé à la membrane cellulaire, l'interféron déclenche une séquence complexe de réactions intracellulaires et notamment l'induction de certaines enzymes. On pense que ce processus est responsable, du moins en partie, des diverses réponses cellulaires à l'interféron, telles que l'inhibition de la réplication virale dans les cellules infectées par des virus, la suppression de la prolifération cellulaire et des activités immunomodulatrices comme l'augmentation de l'activité phagocytaire des macrophages et l'augmentation de la cytotoxicité spécifique des lymphocytes pour les cellules cibles. Ces activités, dans leur ensemble ou individuellement, pourraient contribuer aux effets thérapeutiques de l'interféron.

L'interféron alfa-2b recombinant a fait preuve d'effets anti-prolifératifs dans des études utilisant à la fois des systèmes de cultures cellulaires animales et humaines et des hétérogreffes de tumeurs humaines chez l'animal. Le produit a également révélé une activité immunomodulatrice significative *in vitro*.

L'interféron alfa-2b recombinant inhibe également la réplication virale *in vitro* et *in vivo*. Bien que le mode d'action antiviral exact de l'interféron alfa-2b recombinant ne soit pas connu, il semble modifier le métabolisme de la cellule hôte. Cette action inhibe la réplication virale ou, si celle-ci se produit, les virions fils sont incapables de quitter la cellule.

Hépatite B chronique :

L'expérience clinique actuelle chez des patients qui restent sous interféron alfa-2b pendant 4 à 6 mois indique que le traitement peut produire une clairance de l'ADN-VHB sérique. Une amélioration de l'histologie hépatique a été observée. Chez les patients adultes possédant une perte de l'Ag Hbe et de l'ADN-VHB, une diminution significative de la morbidité et de la mortalité a été observée.

L'interféron alfa-2b (6 MUI/m² 3 fois par semaine pendant 6 mois) a été donné à des enfants atteints d'hépatite B chronique active. En raison d'une imperfection méthodologique, l'efficacité n'a pu être démontrée. Cependant les enfants traités avec interféron alfa-2b ont eu une vitesse de croissance diminuée et certains cas de dépression ont été observés.

Hépatite C chronique :

Chez les patients adultes recevant de l'interféron en association avec la ribavirine, le taux de réponse prolongée est de 47 %. L'association d'interféron pégylé et de ribavirine a montré une efficacité supérieure (taux de réponse prolongée de 61 % chez les patients naïfs avec une dose de ribavirine > 10,6 mg/kg, p < 0,01).

Patients adultes : Viraferon seul ou en association avec la ribavirine a été étudié au cours de 4 études cliniques randomisées de Phase III chez 2.552 patients naïfs à l'interféron atteints d'une hépatite C chronique. Les études comparaient l'efficacité du Viraferon utilisé seul ou en association avec la ribavirine. L'efficacité était définie par une réponse virologique prolongée 6 mois après la fin du traitement. Les patients éligibles pour ces études avaient une hépatite C chronique confirmée par un dosage « *HCV-ARN polymerase chain reaction* » (PCR) positif (> 100 copies/ml), une biopsie hépatique cohérente avec un diagnostic histologique d'hépatite chronique sans autre cause d'hépatite chronique, et des ALT sériques anormales.

Viraferon a été administré à la dose de 3 MUI 3 fois par semaine en monothérapie ou en association avec la ribavirine. La majorité des patients dans ces études cliniques a été traitée pendant un an. Tous les patients étaient suivis pendant une période complémentaire de 6 mois après la fin du traitement afin d'évaluer le maintien de la réponse virologique. Les taux de réponse virologique prolongée pour les groupes de traitement traités pendant un an avec Viraferon seul ou en association avec la ribavirine (provenant de deux études) sont présentés dans le **Tableau 3**.

La co-administration du Viraferon avec la ribavirine a multiplié par au moins deux fois l'efficacité du Viraferon dans le traitement de l'hépatite C chronique chez les patients naïfs. Le génotype du VHC et la charge virale initiale sont des facteurs de pronostic qui sont connus pour affecter les taux de réponse. Le taux de réponse augmenté pour l'association Viraferon + ribavirine, comparé à Viraferon seul, se maintient parmi tous les sous-groupes. Le bénéfice de l'association Viraferon + ribavirine est particulièrement significatif dans le sous-groupe de patients le plus difficile à traiter (génotype 1 et charge virale élevée) (**Tableau 3**).

Les taux de réponse dans ces études augmentent avec la compliance. Quel que soit le génotype, les patients qui ont reçu Viraferon en association avec la ribavirine et ≥ 80 % de leur traitement avaient une réponse prolongée à 6 mois supérieure après un an de traitement que ceux qui avaient pris < 80 % de leur traitement (56 % vs. 32 % dans l'étude C/I98-580).

Génotype VHC	I N = 503 C95-132/I95-143	I/R N = 505 C95-132/I95-143	I/R N = 505 (C/I98-580)
Tous les génotypes	16 %	41 %	47 %
Génotype 1	9 %	29 %	33 %
Génotype 1 ≤ 2 millions de copies/ml	25 %	33 %	45 %

Génotype 1 > 2 millions de copies/ml	3 %	27 %	29 %
Génotype 2/3	31 %	65 %	79 %

I Viraferon (3 MUI 3 fois par semaine)

I/R Viraferon (3 MUI 3 fois par semaine) + ribavirine (1.000/1.200 mg/jour)

Patients co-infectés VHC-VIH

Deux études cliniques ont été conduites chez des patients co-infectés par le VIH et le VHC. Globalement, dans ces deux études, le taux de réponse a été plus faible chez les patients qui ont reçu Viraferon en association avec de la ribavirine par rapport à ceux qui ont reçu l'interféron alfa-2b pégylé en association avec de la ribavirine. Le **Tableau 4** présente la réponse au traitement dans ces deux études cliniques. L'Etude 1 (RIBAVIC ; P01017), étude randomisée, multicentrique a inclus 412 patients adultes naïfs avec une hépatite C chronique co-infectés par le VIH. Les patients étaient randomisés pour recevoir soit l'interféron alfa-2b pégylé (1,5 µg/kg/semaine) en association avec de la ribavirine (800 mg/jour) soit Viraferon (3 MUI trois fois par semaine) en association avec de la ribavirine (800 mg/jour) pendant 48 semaines avec une période de suivi de 6 mois. L'Etude 2 (P02080), étude randomisée, monocentrique a inclus 95 patients adultes naïfs avec une hépatite C chronique co-infectés par le VIH. Les patients étaient randomisés pour recevoir soit l'interféron alfa-2b pégylé (100 ou 150 µg/semaine, adapté en fonction du poids) en association avec de la ribavirine (800-1.200 mg/jour, adaptée en fonction du poids) soit Viraferon (3 MUI trois fois par semaine) en association avec de la ribavirine (800-1.200 mg/jour, adaptée en fonction du poids). La durée du traitement était de 48 semaines avec une période de suivi de 6 mois à l'exception des patients infectés par un virus de génotype 2 ou 3 et une charge virale < 800.000 UI/ml (Amplicor) qui ont été traités pendant 24 semaines avec une période de suivi de 6 mois.

Tableau 4 : Réponse virologique prolongée en fonction du génotype après un traitement par Viraferon en association avec de la ribavirine *versus* un traitement par interféron alfa-2b pégylé en association avec de la ribavirine chez les patients co-infectés VHC-VIH

	Etude 1 ¹			Etude 2 ²		
	Interféron alfa-2b pégylé (1,5 µg/kg/semaine) + ribavirine (800 mg)	Viraferon (3 MUI 3 fois par semaine) + ribavirine (800 mg)	Valeur p ^a	Interféron alfa-2b pégylé (100 ou 150 ^c µg/semaine) + ribavirine (800-1.200 mg/jour) ^d	Viraferon (3MUI 3 fois par semaine) + ribavirine (800-1.200 mg/jour) ^d	Valeur p ^b
Tous sujets	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Génotype 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
Génotype 2, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

MUI = million d'unités internationales

a : valeur de p basée sur le test du Chi² Cochran-Mantel-Haenszel.

b : valeur de p basée sur le test du Chi².

c : sujets < 75 kg recevant 100 µg/semaine d'interféron alfa-2b pégylé et sujets ≥ 75 kg recevant 150 µg/semaine d'interféron alfa-2b pégylé.

d : posologie de ribavirine de 800 mg pour les patients < 60 kg, 1.000 mg pour les patients 60-75 kg, et 1.200 mg pour les patients > 75 kg.

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

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

Patients rechuteurs : Un total de 345 patients rechuteurs à l'interféron alpha ont été traités lors de deux études cliniques avec Viraferon en monothérapie ou en association avec la ribavirine. Chez ces patients, l'association de la ribavirine au Viraferon a augmenté d'au moins 10 fois l'efficacité de Viraferon utilisé seul dans le traitement de l'hépatite C chronique (48,6 % vs. 4,7 %). Cette

amélioration de l'efficacité comprenait la perte du VHC sérique (< 100 copies/ml par PCR), l'amélioration de l'inflammation hépatique, et la normalisation des ALT, et se maintenait 6 mois après la fin du traitement.

Données d'efficacité à long-terme

1071 patients ayant été préalablement traités par l'interféron alfa-2b non pégylé ou par l'interféron alfa-2b non pégylé/ribavirine au sein d'études cliniques ont été inclus dans une large étude afin d'évaluer le maintien de la réponse virologique prolongée et d'estimer l'impact clinique d'une virémie VHC négative à long terme. Un suivi au-delà de 5 ans était disponible pour 462 patients. Parmi les 492 patients inclus avec une réponse prolongée, seuls 12 patients ont rechuté pendant cette étude. La probabilité de réponse virologique prolongée à 5 ans a été estimée pour l'ensemble des patients par la méthode de Kaplan-Meier à 97 % avec un intervalle de confiance à 95 % de [95 %, 99 %]. La réponse virologique prolongée après un traitement de l'hépatite chronique C avec l'interféron alfa-2b non pégylé (avec ou sans ribavirine) permet de maintenir une virémie négative à long terme et entraîne la résolution de l'infection hépatique et la « guérison » clinique de l'hépatite chronique C. Cependant, cela n'exclut pas l'évolution de la maladie hépatique (y compris vers un hépatocarcinome) chez les patients porteurs d'une cirrhose.

Etudes cliniques chez les enfants et les adolescents :

Des enfants et adolescents âgés de 3 à 16 ans ayant une hépatite C chronique compensée et un ARN-VHC détectable (évalué par un laboratoire central utilisant une méthode RT-PCR non commercialisée) ont été inclus dans deux études multicentriques et ont reçu Viraferon 3 MUI/m² trois fois par semaine + ribavirine 15 mg/kg par jour pendant 1 an, puis ont été suivis pendant une période de 6 mois après arrêt du traitement. Un total de 118 patients a été inclus : 57 % de garçons, 80 % de type caucasien, et 78 % de génotype 1, 64 % d'enfants ≤ 12 ans. La population sélectionnée comportait principalement des enfants et adolescents avec une hépatite C minime à modérée. Les taux de réponse virologiques maintenus chez les enfants et les adolescents sont similaires à ceux observés chez l'adulte. Du fait du manque de données chez les enfants et adolescents ayant une progression rapide de la maladie et des potentiels effets indésirables, le rapport bénéfice/risque de l'association interféron alfa-2b et ribavirine doit être considéré avec attention dans cette population (voir rubriques 4.1, 4.4 et 4.8).

Les résultats de l'étude sont présentés dans le **Tableau 5** :

Tableau 5 Réponse virologique chez des enfants et adolescents naïfs au traitement	
	Viraferon 3 MUI/m² 3 fois par semaine + ribavirine 15 mg/kg/jour
Réponse tous génotypes confondus ¹ (n=118)	54 (46 %)*
Génotype 1 (n=92)	33 (36 %)*
Génotype 2/3/4 (n=26)	21 (81 %)*

* Nombre (%) de patients

1 Définie comme une valeur de l'ARN-VHC en dessous de la limite de détection par RT-PCR en fin de traitement et durant la période de suivi.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique de Viraferon a été étudiée chez des volontaires sains après administration par voie sous-cutanée de doses uniques de 5 millions d'UI/m² et 10 millions d'UI, et par voie intramusculaire de doses uniques de 5 millions d'UI/m² et par perfusion intraveineuse durant 30 minutes. Les concentrations sériques moyennes d'interféron après injection sous-cutanée et intramusculaire étaient comparables. La C_{max} a été observée trois à 12 heures après administration de la dose la plus faible et six à huit heures après administration de la dose élevée. Les demi-vies d'élimination étaient respectivement d'environ deux à trois heures et six à sept heures. Les taux sériques se situaient en dessous de la limite de détection respectivement 16 et 24 heures après l'injection. Les administrations intramusculaires et sous-cutanées ont démontré une biodisponibilité supérieure à 100 %.

Après administration intraveineuse, les concentrations sériques d'interféron ont atteint un pic (135 à 273 UI/ml) à la fin de la perfusion diminuant ensuite un peu plus rapidement qu'après administration du médicament par voies sous-cutanée et intramusculaire, pour ne plus être détectables quatre heures après la perfusion. La demi-vie d'élimination était d'environ deux heures.

Pour les trois voies d'administration, les concentrations urinaires d'interféron se situaient en dessous de la limite de détection.

Enfants et adolescents : Les paramètres pharmacocinétiques après administration répétée de Viraferon solution injectable et de ribavirine en gélules chez les enfants et adolescents entre 5 et 16 ans ayant une hépatite C chronique sont résumés dans le **Tableau 6**. Les propriétés pharmacocinétiques de Viraferon et ribavirine (dose normalisée) sont similaires chez les adultes et les enfants ou adolescents.

Tableau 6 Moyenne (% CV) des paramètres pharmacocinétiques après administration répétée de Viraferon et de ribavirine en gélules chez les enfants ou adolescents présentant une hépatite C chronique		
Paramètre	Ribavirine 15 mg/kg/jour en 2 prises (n = 17)	Viraferon 3 MUI/m ² 3 fois par semaine (n = 54)
T _{max} (hr)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3.275 (25)	51 (48)
ASC*	29.774 (26)	622 (48)
Clairance apparente l/hr/kg	0,27 (27)	Non effectuée

* ASC₁₂ (ng.hr/ml) pour la ribavirine; ASC₀₋₂₄ (UI.hr/ml) pour Viraferon

Des dosages des facteurs neutralisants de l'interféron ont été effectués sur des échantillons de sérum prélevés chez des patients ayant reçu Viraferon dans le cadre d'études cliniques mis en place par Schering-Plough. Les facteurs neutralisants de l'interféron sont des anticorps qui neutralisent l'activité antivirale de l'interféron. L'incidence clinique d'apparition des facteurs neutralisants était de 2,9 % chez des patients cancéreux traités par voie générale et de 6,2 % chez des patients atteints d'hépatite chronique. Les titres mesurés étaient faibles dans la plupart des cas et n'étaient pas associés de façon systématique à une baisse de réponse ou à tout autre phénomène auto-immun. Chez les patients atteints d'hépatite, aucune baisse de réponse ne fut observée, ceci étant apparemment dû aux faibles titres présents.

5.3 Données de sécurité précliniques

Bien que l'interféron soit généralement reconnu comme étant spécifique d'une espèce, des études de toxicité chez l'animal ont été réalisées. Des injections d'interféron alfa-2b humain recombinant pendant des périodes allant jusqu'à trois mois n'ont conduit à aucun signe de toxicité chez la souris, le rat, et le lapin. Une administration quotidienne chez le singe cynomolgus de 20 x 10⁶ UI/kg/jour pendant 3 mois n'a engendré aucune toxicité notable. La toxicité a été démontrée chez le singe recevant 100 x 10⁶ UI/kg/jour pendant 3 mois.

Lors des études d'utilisation de l'interféron chez les primates autres que l'homme, des anomalies du cycle menstruel ont été observées (voir rubrique 4.4).

Les résultats d'études de reproduction animale indiquent que l'interféron alfa-2b n'a pas d'effets tératogènes chez les rats et les lapins et n'affecte pas de manière défavorable la gestation, le développement foetal et la capacité reproductrice de la progéniture des rats traités. Il a été montré que l'interféron alfa-2b avait des effets abortifs chez le *Macaca mulatta* (singe rhésus) à une dose 90 et 180 fois supérieure à la dose intramusculaire ou sous-cutanée recommandée de 2 millions d'UI/m². L'interruption de la gestation a été observée dans tous les groupes de doses (7,5 millions, 15 millions et 30 millions d'UI/kg), et était statistiquement significative par rapport au groupe contrôle dans les groupes recevant les doses moyennes ou fortes (correspondant à 90 et 180 fois la dose intramusculaire ou sous-cutanée recommandée de 2 millions d'UI/m²). D'autres formes d'interférons alpha et bêta à hautes doses sont connues pour entraîner des effets dose-dépendants d'anovulation ou d'avortement chez le singe rhésus.

Des études de mutagénicité avec interféron alfa-2b n'ont pas révélé d'effets néfastes.

Aucune étude n'a été réalisée chez de jeunes animaux afin d'examiner les effets du traitement par interféron alfa-2b sur la croissance, le développement, la maturation sexuelle et le comportement (si Viraferon doit être administré en association avec la ribavirine, voir rubrique 4.4 et le RCP de Rebetol).

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Phosphate disodique anhydre,
Phosphate monosodique monohydraté,
Edétate de sodium,
Chlorure disodique,
Métacrésol,
Polysorbate 80,
Eau pour préparations injectables.

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

6.3 Durée de conservation

18 mois

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

Ne pas congeler.

Sans dépasser sa date de péremption, pour le transport, la solution peut être conservée avant utilisation à une température ne dépassant pas 25°C pendant une période maximale de 7 jours. Viraferon peut être remis à tout moment au réfrigérateur pendant cette période de sept jours. Si le produit n'est pas utilisé pendant cette période de sept jours, il ne peut pas être remis au réfrigérateur pour une nouvelle période de conservation et doit être éliminé.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

1 ml de solution (correspondant à 10 MUI) dans un flacon (verre de type I), avec un bouchon (caoutchouc en halobutyle) serti d'une bague d'inviolabilité (aluminium) entourée d'une protection (polypropylène).

Boîte de 1

Ou

1 ml de solution (correspondant à 10 MUI) dans un flacon (verre de type I), avec un bouchon (caoutchouc en halobutyle) serti d'une bague d'inviolabilité (aluminium) entourée d'une protection (polyéthylène)

avec 1 seringue, 1 aiguille et 1 tampon nettoyant.

Boîte de 1, 6 ou 12

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Toutes les présentations et dosages peuvent ne pas être appropriés pour toutes les indications. Assurez-vous de choisir la présentation et le dosage appropriés.

Viraferon solution injectable, peut être injectée directement après prélèvement des doses appropriées du flacon à l'aide d'une seringue stérile.

Comme tous les médicaments administrés par voie parentérale, Viraferon, solution injectable doit être examinée visuellement avant administration afin de vérifier si elle ne présente pas de particules ou de jaunissement. La solution doit être limpide et incolore.

Les instructions détaillées pour l'utilisation par voie sous-cutanée du produit sont fournies avec la notice (se référer à « Comment auto-injecter Viraferon »).

Tout produit non utilisé doit être jeté après prélèvement de la dose.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/99/128/017
EU/1/99/128/018
EU/1/99/128/019
EU/1/99/128/020

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de la première autorisation : 9 mars 2000
Date du dernier renouvellement : 23 mai 2005

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Viraferon 18 millions d'UI/3 ml solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un flacon de Viraferon solution injectable, flacon multidose, contient 18 millions d'UI d'interféron alfa-2b produit par une technique d'ADN recombinant à partir de cellules d'*E. coli*, dans 3 ml de solution.

Un ml de solution contient 6 millions d'UI d'interféron alfa-2b.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable

La solution est limpide et incolore.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Hépatite B chronique : Traitement des patients adultes atteints d'hépatite B chronique, possédant des marqueurs de réplication virale de l'hépatite B (présence d'ADN-VHB et d'Ag-HBe), des alanine aminotransférases (ALT) élevées et une inflammation active du foie histologiquement prouvée et/ou une fibrose.

Hépatite C chronique :

Patients adultes :

Viraferon est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'hépatite C chronique possédant des transaminases élevées en l'absence de décompensation hépatique et ayant un ARN-VHC sérique positif ou des anticorps anti-VHC positifs (voir rubrique 4.4).

La meilleure façon d'utiliser Viraferon dans cette indication est de l'associer à la ribavirine.

Enfants et adolescents :

Viraferon est destiné à être utilisé, en association avec la ribavirine, pour le traitement des enfants âgés de 3 ans et plus et adolescents, atteints d'hépatite C chronique, non préalablement traités, en l'absence de décompensation hépatique et ayant un ARN-VHC sérique positif. La décision de traiter doit être prise au cas par cas en tenant compte à la fois des signes de progression de la maladie, notamment inflammation et fibrose hépatiques, et des facteurs pronostics de réponse, génotype du VHC et charge virale. Le bénéfice attendu du traitement doit être évalué au regard des données de sécurité issues des études cliniques réalisées chez les enfants et adolescents (voir rubriques 4.4, 4.8 et 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être initié par un médecin expérimenté dans la prise en charge de la maladie.

Toutes les présentations et tous les dosages ne sont pas adaptés à l'ensemble des indications. Assurez-vous de choisir la présentation et le dosage appropriés.

Si des effets indésirables se manifestent lors du traitement par Viraferon, quelle qu'en soit l'indication, modifier la posologie ou interrompre temporairement le traitement jusqu'à ce que les effets indésirables diminuent. Si malgré un ajustement adéquat de la posologie, une mauvaise tolérance

continue à se manifester ou se répète, ou si la maladie progresse, interrompre le traitement par Viraferon. Suivant l'avis du médecin, le patient pourra s'administrer lui-même la dose de traitement d'entretien par voie sous-cutanée.

Hépatite B chronique : La posologie recommandée se situe entre 5 et 10 millions d'UI, administrés par voie sous-cutanée trois fois par semaine (tous les 2 jours) pendant une période de 4 à 6 mois.

La dose administrée doit être réduite de 50 % en cas de survenue de troubles hématologiques (cellules sanguines blanches $< 1.500/\text{mm}^3$, granulocytes $< 1.000/\text{mm}^3$, plaquettes $< 100.000/\text{mm}^3$). Le traitement doit être interrompu en cas de leucopénie sévère ($< 1.200/\text{mm}^3$), de neutropénie sévère ($< 750/\text{mm}^3$) ou de thrombocytopénie sévère ($< 70.000/\text{mm}^3$).

Chez tous les patients, si aucune amélioration des taux d'ADN-VHB sérique n'est observée après 3 à 4 mois de traitement (à la dose maximale tolérée), interrompre le traitement avec Viraferon.

Hépatite C chronique : Viraferon est administré par voie sous-cutanée à la posologie de 3 millions d'UI trois fois par semaine (tous les 2 jours) chez les patients adultes, soit en monothérapie soit en association avec la ribavirine.

Enfants âgés de 3 ans et plus et adolescents : L'interféron alfa-2b est administré par voie sous cutanée à la posologie de 3MUI/m² 3 fois par semaine (tous les 2 jours) en association avec la ribavirine sous forme de gélules ou de solution buvable administrée quotidiennement par voie orale en deux prises (matin et soir) au moment des repas.

(Se reporter au RCP de la ribavirine en gélule et aux Recommandations en matière de modification de la posologie pour le traitement combiné. Pour les patients de moins de 47 kg ou qui ne peuvent pas avaler de gélules, se reporter au RCP de la ribavirine en solution buvable).

Patients rechuteurs (adultes) :

Viraferon est donné en association avec la ribavirine.

En fonction des résultats des études cliniques, pour lesquels des données sont disponibles pour 6 mois de traitement, il est recommandé que les patients soient traités avec Viraferon en association avec la ribavirine pendant 6 mois.

Patients naïfs :

Adultes : L'efficacité de Viraferon est renforcée lorsqu'il est administré en association avec la ribavirine. Viraferon doit être donné seul principalement en cas d'intolérance ou de contre-indication à la ribavirine.

Viraferon en association avec la ribavirine :

En fonction des résultats des études cliniques, pour lesquels des données sont disponibles après 12 mois de traitement, il est recommandé que les patients soient traités avec Viraferon en association avec la ribavirine pendant au moins 6 mois.

Le traitement doit être poursuivi pour une autre période de 6 mois (soit un total de 12 mois) chez les patients qui présentent un ARN-VHC négatif à 6 mois, mais avec un génotype viral de type 1 (déterminé sur un échantillon avant traitement) et une charge virale élevée avant traitement.

D'autres facteurs de mauvais pronostic (âge > 40 ans, sexe mâle, fibrose septale) doivent être pris en compte en vue de prolonger le traitement jusqu'à 12 mois.

Au cours des études cliniques, les patients qui n'avaient pas eu une réponse virologique après 6 mois de traitement (ARN-VHC en dessous de la limite inférieure de détection) n'ont pas maintenu une réponse virologique (ARN-VHC en dessous de la limite inférieure de détection six mois après l'arrêt du traitement).

Viraferon seul :

La durée optimale de traitement avec Viraferon seul n'est pas encore complètement établie, mais un traitement compris entre 12 et 18 mois est conseillé.

Il est recommandé que les patients soient traités avec Viraferon seul pendant au moins 3 à 4 mois, puis que le taux d'ARN-VHC soit déterminé. Le traitement doit être poursuivi chez les patients qui présentent un ARN-VHC négatif.

Enfants et adolescents : la sécurité et l'efficacité de Viraferon en association avec la ribavirine a été étudiée chez les enfants et adolescents non préalablement traités pour leur hépatite C chronique.

Génotype 1 : La durée recommandée de traitement est de 1 an. Les patients qui n'ont pas eu de réponse virologique à la 12^{ème} semaine de traitement ont peu de chance de devenir des répondeurs avec une réponse virologique prolongée (valeur prédictive négative 96 %). La réponse virologique est définie par un niveau indétectable d'ARN-VHC à la 12^{ème} semaine de traitement. L'arrêt du traitement doit être envisagé chez ces patients.

Génotype 2/3 : La durée recommandée de traitement est 24 semaines.

Les réponses virologiques après 1 an de traitement et 6 mois de suivi étaient de 36 % pour le génotype 1 et 81 % pour les génotypes 2/3/4.

Viraferon peut être administré en utilisant des seringues stériles à usage unique en verre ou en plastique.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.
- Antécédents d'affection cardiaque sévère, ex : insuffisance cardiaque congestive non contrôlée, infarctus du myocarde récent, désordres arythmiques sévères.
- Insuffisance rénale ou hépatique sévère, y compris les troubles causés par des métastases.
- Epilepsie et/ou atteinte des fonctions du système nerveux central (SNC) (voir rubrique 4.4).
- Hépatite chronique avec cirrhose hépatique décompensée.
- Hépatite chronique récemment traitée ou en cours de traitement par des agents immunosuppresseurs, à l'exception d'une corticothérapie de courte durée.
- Hépatite auto-immune ; ou antécédents de maladie auto-immune ; patients transplantés.
- Troubles thyroïdiens préexistants sauf s'ils sont contrôlés par des traitements conventionnels.

Enfants et adolescents :

- Présence ou antécédents de troubles psychiatriques sévères, particulièrement dépression sévère, idées suicidaires ou tentative de suicide.

Traitement combiné avec la ribavirine : Se reporter également au RCP de la ribavirine si l'interféron alfa-2b est administré en association avec la ribavirine chez les patients atteints d'hépatite C chronique.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Pour tous les patients :

Système nerveux central (SNC) et troubles psychiatriques : Des effets sévères sur le SNC, principalement dépression, idées suicidaires et tentative de suicide ont été observés chez certains patients traités par Viraferon, pendant le traitement mais également après l'arrêt, et dans ce cas principalement pendant les 6 mois ayant suivi l'arrêt. Des idées suicidaires ou tentatives de suicide survenant au cours du traitement par Viraferon en association avec la ribavirine et lors du suivi de 6 mois après traitement ont été rapportées plus fréquemment chez les enfants et adolescents que chez les adultes (2,4 % versus 1 %). Comme chez les adultes, les enfants et adolescents ont présenté d'autres effets indésirables d'ordre psychiatrique, tels que dépression, instabilité émotionnelle et somnolence. D'autres effets sur le SNC comprenant comportement agressif (parfois dirigé contre autrui), confusion et autres altérations de l'état mental ont été observés avec l'interféron alpha. L'apparition de tout signe ou symptôme de troubles psychiatriques doit être attentivement surveillée

chez les patients. Si de tels symptômes apparaissent, le médecin prescripteur doit garder à l'esprit la sévérité potentielle de ces effets indésirables et doit évaluer la nécessité d'une prise en charge thérapeutique appropriée. Si les symptômes psychiatriques persistent ou s'aggravent, ou si des idées suicidaires sont identifiées, il est recommandé d'interrompre le traitement par Viraferon, et de suivre le patient, avec une prise en charge psychiatrique appropriée.

Patients présentant ou ayant des antécédents de troubles psychiatriques sévères : Si le traitement par interféron alfa-2b est jugé nécessaire chez des patients adultes présentant ou ayant des antécédents de troubles psychiatriques sévères, il ne doit être initié qu'après s'être assuré d'un diagnostic spécialisé et de l'existence d'un suivi thérapeutique de l'état psychiatrique. L'utilisation de l'interféron alfa-2b chez les enfants et adolescents présentant ou ayant des antécédents de troubles psychiatriques sévères est contre-indiquée (voir rubrique 4.3)

Des réactions aiguës d'hypersensibilité (tels urticaire, angio-oedème, bronchoconstriction, anaphylaxie) à l'interféron alfa-2b ont été rarement observées lors d'un traitement avec Viraferon. Dans un tel cas, interrompre le traitement et instaurer un traitement approprié. Des rashes transitoires ne nécessitent pas l'interruption du traitement.

Des effets indésirables modérés à sévères peuvent imposer une modification du schéma posologique ou, dans certains cas, l'interruption du traitement par Viraferon. Tout patient développant des anomalies de la fonction hépatique lors d'un traitement par Viraferon doit être suivi attentivement et le traitement doit être arrêté si les signes et les symptômes progressent.

Une hypotension artérielle peut survenir pendant le traitement par Viraferon et jusqu'à deux jours après son arrêt et peut requérir un traitement symptomatique.

Une hydratation adéquate doit être maintenue chez les patients traités par Viraferon étant donné qu'une hypotension liée à une déplétion hydrique a été observée chez certains patients. Une réhydratation de compensation peut s'avérer nécessaire.

Bien que la fièvre puisse être associée au syndrome pseudo-grippal rapporté communément lors d'un traitement par interféron, les autres causes de fièvres persistantes doivent être écartées.

Viraferon doit être utilisé avec précaution chez des patients en mauvais état général, tels que ceux ayant des antécédents pulmonaires (ex : pathologie pulmonaire chronique obstructive), ou un diabète mal équilibré avec risque d'acidocétose. Des précautions doivent également être observées chez des patients présentant des troubles de la coagulation (ex : thrombophlébite, embolie pulmonaire) ou une insuffisance médullaire.

Des infiltrats pulmonaires, des pneumopathies inflammatoires et des pneumonies, pouvant occasionnellement être fatals, ont été rarement observés chez des patients traités par interféron alpha, y compris ceux traités par Viraferon. L'étiologie n'a pas été trouvée. Ces symptômes ont été rapportés plus fréquemment lorsque le shosaikoto, une plante médicinale chinoise, est administré en même temps que l'interféron alpha (voir rubrique 4.5). Tout patient développant une fièvre, une toux, une dyspnée ou toute autre symptomatologie respiratoire, doit subir une radiographie pulmonaire. Si la radiographie pulmonaire montre des infiltrats pulmonaires ou en cas de troubles de la fonction pulmonaire, le patient doit être suivi de près et si nécessaire, interrompre le traitement par interféron alpha. Bien que ceci ait été rapporté plus souvent chez des patients atteints d'hépatite chronique C traités par interféron alpha, ceci a également été rapporté chez des patients traités par interféron alpha pour une pathologie oncologique. Un arrêt rapide de l'administration d'interféron alpha et un traitement par corticostéroïdes semble permettre une résolution des effets indésirables pulmonaires.

Des effets indésirables oculaires (voir rubrique 4.8) comprenant des hémorragies rétinienne, des nodules cotonneux, et des occlusions de l'artère ou de la veine rétinienne ont été rarement rapportés après traitement par les interférons alpha. Tous les patients traités devraient faire l'objet d'un examen ophtalmologique avant le traitement. Tout patient se plaignant de troubles de l'acuité visuelle ou du champ visuel, ou se plaignant d'autres symptômes ophtalmologiques lors du traitement par Viraferon, doit faire l'objet rapidement d'un examen ophtalmologique complet. Des examens ophtalmologiques périodiques

pendant le traitement par Viraferon sont recommandés, particulièrement chez les patients ayant des pathologies pouvant être associées à des rétinopathies telles que le diabète ou l'hypertension. Un arrêt du traitement par Viraferon doit être envisagé chez les patients développant des troubles nouveaux ou lors d'aggravation de troubles préexistants.

Des états plus significatifs de confusion et de coma, comprenant des cas d'encéphalopathie, ont été observés chez certains patients, généralement âgés, traités à des doses élevées. Bien que ces effets soient généralement réversibles, chez certains patients il a fallu jusqu'à trois semaines pour arriver à un rétablissement complet. Des crises d'épilepsie sont survenues très rarement avec de fortes doses de Viraferon.

Les patients adultes ayant des antécédents d'infarctus du myocarde ou d'insuffisance cardiaque congestive et/ou ayant souffert ou souffrant de troubles du rythme cardiaque doivent être étroitement surveillés en cas de traitement par Viraferon. Il est recommandé que ces patients ayant des antécédents de troubles cardiaques et/ou étant à un stade cancéreux avancé aient des E.C.G. avant et pendant le traitement. Les arythmies cardiaques (principalement supraventriculaires) répondent habituellement bien au traitement conventionnel mais peuvent nécessiter l'interruption du traitement par Viraferon. Il n'y a pas de données chez les enfants et adolescents ayant des antécédents de maladie cardiaque.

Des hypertriglycéridémies et des aggravations de celles-ci, parfois sévères, ont été observées. Une surveillance du taux de lipides est donc recommandée.

En raison de la survenue de cas de réactivation de psoriasis et de sarcoïdose sous interféron alpha, Viraferon ne doit être utilisé chez les patients atteints de psoriasis ou de sarcoïdose que si le bénéfice attendu est supérieur au risque encouru.

Des données préliminaires indiquent que le traitement par interféron alfa peut être associé à une augmentation du taux de rejet de greffe de rein. Le rejet de greffe de foie a également été rapporté.

Le développement d'auto-anticorps et de désordres auto-immuns a été rapporté pendant le traitement avec les interférons alpha. Le risque peut être augmenté chez les patients prédisposés au développement de désordres auto-immuns. Les patients présentant des signes ou symptômes évocateurs d'un désordre auto-immun doivent être évalués avec attention et le rapport bénéfice-risque de poursuivre le traitement par interféron doit être reconsidéré (voir aussi rubrique 4.4 Hépatite C chronique, Monothérapie (d'anomalies thyroïdiennes) et rubrique 4.8).

Des cas de syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) ont été rapportés chez des patients atteints d'hépatite C chronique traités par interféron. Ce syndrome est une affection granulomateuse inflammatoire touchant les yeux, le système auditif, les méninges et la peau. Si l'on suspecte un syndrome de VKH, le traitement antiviral doit être arrêté et un traitement corticoïde envisagé (voir rubrique 4.8).

Il faut interrompre le traitement par Viraferon chez les patients atteints d'hépatites chroniques qui développent un allongement des tests de la coagulation, ce qui pourrait indiquer une décompensation hépatique.

Hépatite C chronique :

Traitement combiné avec la ribavirine : Se reporter également au RCP de la ribavirine si Viraferon est administré en association avec la ribavirine chez les patients atteints d'hépatite C chronique.

Tous les patients ayant participé aux études réalisées dans l'hépatite C chronique ont eu une biopsie avant l'inclusion, mais dans certains cas (*i.e.* patients de génotype 2 et 3), le traitement peut être envisagé sans confirmation histologique. Avant d'initier le traitement, les recommandations actuelles relatives à la prise en charge de l'hépatite C chronique devront être consultées pour savoir si une biopsie est nécessaire.

Monothérapie : Il a été observé, dans de rares cas, chez des patients adultes traités par Viraferon pour une hépatite C chronique, le développement d'anomalies thyroïdiennes à type d'hypo- ou d'hyperthyroïdie. Lors des études cliniques avec administration de Viraferon, au total 2,8 % des

patients ont développé des anomalies thyroïdiennes. Ces anomalies ont pu être contrôlées par les traitements conventionnels utilisés lors d'une dysthyroïdie. Le mécanisme d'action par lequel Viraferon peut modifier la fonction thyroïdienne est inconnu. Avant d'entamer un traitement par Viraferon pour une hépatite C chronique, effectuer un dosage de la TSH. Toute anomalie thyroïdienne détectée doit être traitée de manière conventionnelle. Le traitement par Viraferon ne sera instauré que si le taux de TSH peut être maintenu à des valeurs normales par ce traitement. Dans le cas où lors d'un traitement par Viraferon un patient développerait les symptômes d'une dysthyroïdie, déterminer les taux de TSH. Le traitement par Viraferon pourra alors être poursuivi si les taux de TSH peuvent être maintenus dans les limites de la normale par le traitement correcteur mis en oeuvre. Les dysthyroïdies apparues en cours de traitement par Viraferon n'ont pas été réversibles à l'arrêt du traitement (voir également Enfants et adolescents, Surveillance de la thyroïde).

Suivi spécifique supplémentaire chez les enfants et adolescents :

Surveillance de la thyroïde : Approximativement 12 % des enfants et adolescents traités par interféron alfa-2b et ribavirine ont présenté un taux de TSH élevé. Une diminution transitoire en dessous de la limite normale inférieure a été observée chez 4 % des autres enfants et adolescents. Avant l'initiation du traitement par Viraferon, les taux de TSH doivent être évalués et toute anomalie de la fonction thyroïdienne détectée à ce moment doit être traitée par un traitement conventionnel. Le traitement par Viraferon ne peut être instauré que si les taux de TSH peuvent être maintenus dans les valeurs normales par ce traitement. Des dysthyroïdies apparues en cours du traitement par interféron alfa-2b et ribavirine ont été observées. Si des anomalies de la fonction thyroïdienne sont détectées, les taux de TSH doivent être déterminés et un traitement correcteur doit être mis en oeuvre. Un bilan devra être effectué tous les 3 mois afin de rechercher tout dysfonctionnement thyroïdien (e.g. TSH).

Croissance et développement : Un retard staturo-pondéral correspondant à un ralentissement de la croissance en taille (diminution moyenne de 9 percentiles) et du poids (diminution moyenne de 13 percentiles) a été observé chez des enfants et adolescents ayant reçu le traitement pendant 1 an. Un rattrapage a généralement été observé lors de la période de suivi de 6 mois après traitement. Cependant, les données intermédiaires issues d'une étude de suivi à long terme portant sur 84 patients ont montré que 12 d'entre eux (14%) présentaient toujours un retard de croissance en taille > 15 percentiles dont 5 (6%) avec une perte > 30 percentiles plus d'un an après l'arrêt du traitement. De plus, les résultats de l'étude préclinique de toxicité chez l'animal juvénile ont démontré un retard de croissance globale, mineur et dose-dépendant, chez de jeunes rats recevant de la ribavirine (voir rubrique 5.3). Ainsi, le rapport bénéfice/risque de l'utilisation combinée d'interféron alfa-2b et ribavirine chez les jeunes enfants doit être évalué avant l'initiation du traitement. Il est recommandé aux médecins de surveiller la croissance des enfants traités par ribavirine en association avec l'interféron alfa-2b. Les effets à long terme sur la croissance, le développement et la maturation sexuelle ne sont pas connus.

Co-infection VHC/VIH : Les patients co-infectés avec le VIH et recevant un Traitement Anti-Rétroviral Hautement Actif (HAART) peuvent présenter un risque plus élevé de développer une acidose lactique. Des précautions doivent être prises lorsque la bithérapie Viraferon + ribavirine est associée à un traitement HAART (voir RCP ribavirine). Les patients traités par Viraferon en association avec la ribavirine et par la zidovudine peuvent présenter un risque augmenté de développer une anémie.

Les patients co-infectés présentant une cirrhose avancée et recevant un Traitement Anti-Rétroviral Hautement Actif (HAART) ont un risque plus élevé de décompensation hépatique et de décès. Associer un traitement par interféron alpha seul ou en bithérapie avec la ribavirine peut augmenter le risque chez cette catégorie de patients.

Affections dentaires et parodontales : Des affections dentaires et parodontales, qui peuvent entraîner un déchaussement dentaire, ont été rapportées chez des patients recevant un traitement par Viraferon en association avec la ribavirine. De plus, lors d'un traitement à long terme par Viraferon en association avec la ribavirine, une sécheresse buccale pourrait avoir un effet néfaste sur la dentition et la muqueuse buccales. Les patients doivent se brosser soigneusement les dents deux fois par jour et avoir des consultations dentaires régulières. De plus, certains patients peuvent présenter des vomissements. Dans ce cas, il doit leur être ensuite conseillé de se rincer soigneusement la bouche.

Tests de laboratoire :

Des tests hématologiques et biochimiques standards sanguins (numération formule sanguine, plaquettes, électrolytes, enzymes hépatiques, protéines sériques, bilirubine sérique et créatinine sérique) doivent être réalisés chez tous les patients avant et périodiquement durant tout traitement systémique par Viraferon.

Durant le traitement pour hépatite chronique B ou C, la périodicité recommandée des tests est la suivante : semaines 1, 2, 4, 8, 12 et 16 puis tous les deux mois jusqu'à la fin du traitement. Si lors du traitement par Viraferon, le taux d'ALT dépasse ou égale 2 fois sa valeur de base, le traitement par Viraferon pourra être poursuivi à moins que les signes et symptômes d'une insuffisance hépatique ne soient observés. Lors d'un pic des ALT, les tests hépatiques suivants doivent être effectués à deux semaines d'intervalle : ALT, taux de prothrombine, phosphatases alcalines, albumine et bilirubine.

Effet sur la fécondité : L'interféron peut perturber la fécondité (voir rubriques 4.6 et 5.3).

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

Les narcotiques, hypnotiques et sédatifs ne doivent être administrés avec le Viraferon qu'avec précaution.

Les interactions entre Viraferon et les autres médicaments n'ont pas été complètement évaluées. Des précautions doivent être prises lors de l'administration de Viraferon en association avec des produits potentiellement myélosuppresseurs.

Les interférons peuvent affecter le métabolisme oxydatif. Il faut envisager cet effet lors d'un traitement concomitant avec des médicaments métabolisés par cette voie, tels les dérivés des xanthines théophylline ou aminophylline. Lors d'un traitement concomitant avec des dérivés des xanthines, les taux sériques de théophylline doivent être contrôlés et la dose adaptée si nécessaire.

Des infiltrats pulmonaires, des pneumopathies inflammatoires et des pneumonies, pouvant occasionnellement être fatals, ont été rarement observés chez des patients traités par interféron alpha, y compris ceux traités par Viraferon. L'étiologie n'a pas été trouvée. Ces symptômes ont été rapportés plus fréquemment lorsque le shosaikoto, une plante médicinale chinoise, est administré en même temps que l'interféron alpha (voir rubrique 4.4).

(Se reporter également au RCP de la ribavirine si Viraferon est administré en association avec la ribavirine chez les patients atteints d'hépatite C chronique.)

4.6 Grossesse et allaitement

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement. Viraferon doit être utilisé avec précaution chez les hommes fertiles. Des concentrations sériques diminuées en estradiol et progestérone ont été rapportées chez des femmes traitées avec un interféron leucocytaire humain.

Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation de l'interféron alfa-2b chez la femme enceinte. Des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel en clinique n'est pas connu. Viraferon ne doit être administré pendant la grossesse que si le bénéfice attendu pour la mère justifie le risque potentiel pour le fœtus.

On ignore si les composants de ce médicament sont excrétés dans le lait maternel. En raison du risque potentiel d'effets indésirables chez le nourrisson, l'allaitement devrait être interrompu avant l'initiation du traitement.

Traitement combiné avec la ribavirine : La ribavirine administrée au cours de la grossesse provoque de sérieuses déficiences sur l'enfant à naître. La ribavirine est contre-indiquée chez les patientes

enceintes. Toutes les précautions doivent être prises afin d'éviter la survenue d'une grossesse chez les patientes ou chez les partenaires de patients masculins traités par Viraferon en association avec la ribavirine. Les patientes en âge de procréer et leurs partenaires doivent chacun utiliser une contraception efficace pendant toute la durée du traitement et pendant les 4 mois qui suivent son arrêt. Les patients et leurs partenaires féminines doivent chacun utiliser une contraception efficace pendant toute la durée du traitement et pendant les 7 mois qui suivent son arrêt (voir le RCP de la ribavirine).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les patients doivent être avertis qu'ils peuvent présenter fatigue, somnolence, ou confusion pendant le traitement par Viraferon, et par conséquent il est recommandé qu'ils évitent de conduire ou d'utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Se reporter au RCP de la ribavirine pour les effets indésirables propres à la ribavirine si Viraferon doit être administré en association avec la ribavirine chez les patients atteints d'hépatite C chronique.

Lors des études cliniques conduites dans de nombreuses indications et sur un intervalle de doses très large (de 6 MUI/m²/semaine pour la leucémie à tricholeucocytes à 100 MUI/m²/semaine pour le mélanome), les effets indésirables les plus couramment rapportés étaient la fièvre, la fatigue, les céphalées et les myalgies. La fièvre et la fatigue étaient fréquemment réversibles dans les 72 heures suivant l'interruption ou l'arrêt du traitement.

Dans les études cliniques conduites dans la population atteinte d'hépatite C, les patients étaient traités par Viraferon seul ou en association avec la ribavirine pendant un an. Tous les patients dans ces études recevaient 3 MUI de Viraferon trois fois par semaine. La fréquence des effets indésirables (liés au traitement) rapportés au cours des études cliniques réalisées chez le patient naïf traité pendant un an est présentée dans le **Tableau 1**. La sévérité était généralement faible à modérée. Les effets indésirables rapportés après la mise sur le marché sont également décrits dans le **Tableau 1** ci-dessous. Au sein des systèmes d'organes, les effets indésirables sont listés par type de fréquence en définissant les catégories suivantes : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) ; fréquence indéterminée. Au sein de chaque fréquence de groupe, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Tableau 1. Effets indésirables rapportés lors des essais cliniques ou après la mise sur le marché de Viraferon seul ou en association avec la ribavirine	
Systèmes d'organes	Effets indésirables
Infections et infestations Très fréquent : Fréquent : Rare :	Pharyngite*, infection virale* Bronchite, sinusite, <i>herpès simplex</i> (résistance), rhinite Pneumonie [§]
Affections hématologiques et du système lymphatique Très fréquent : Fréquent : Très rare : Fréquence indéterminée :	Leucopénie Thrombocytopénie, lymphadénopathie, lymphopénie Aplasie médullaire Erythroblastopénie, purpura thrombopénique idiopathique, purpura thrombocytopénique thrombotique
Affections du système immunitaire[§] Très rare : Fréquence indéterminée :	Sarcoïdose, exacerbation de sarcoïdose Lupus érythémateux disséminé, vascularite, polyarthrite rhumatoïde (nouvelle ou aggravée), syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada [§] , réactions d'hypersensibilité aiguë incluant urticaire, angio-œdème, bronchoconstriction, anaphylaxie [§]
Affections endocriniennes	

Fréquent : Très rare :	Hypothyroïdie [§] , hyperthyroïdie [§] Diabète, aggravation de diabète
Troubles du métabolisme et de la nutrition Très fréquent : Fréquent : Très rare :	Anorexie Hypocalcémie, déshydratation, hyperuricémie, soif Hyperglycémie, hypertriglycéridémie [§] , augmentation de l'appétit
Affections psychiatriques[§] Très fréquent : Fréquent : Rare : Très rare : Fréquence indéterminée :	Dépression, insomnie, anxiété, instabilité émotionnelle*, agitation, nervosité Confusion, trouble du sommeil, baisse de la libido Idées suicidaires Suicide, tentatives de suicide, comportement agressif (parfois dirigé contre autrui), psychoses dont hallucinations Altération de l'état mental [§]
Affections du système nerveux[§] Très fréquent : Fréquent : Très rare : Fréquence indéterminée :	Étourdissement, céphalée, concentration altérée, sécheresse buccale Tremblements, paresthésie, hypoesthésie, migraine, bouffées vasomotrices, somnolence, perversion du goût Hémorragie vasculaire cérébrale, ischémie vasculaire cérébrale, convulsions, conscience altérée, encéphalopathie, neuropathies, polyneuropathie Mononeuropathies, coma [§]
Affections oculaires Très fréquent : Fréquent : Rare :	Vision trouble Conjonctivite, vision anormale, troubles des glandes lacrymales, douleur oculaire Hémorragies rétiniennes [§] , rétinopathies (incluant œdème maculaire), occlusions de l'artère ou de la veine rétinienne [§] , névrite optique, œdème de la papille, perte d'acuité visuelle ou de champ visuel, nodules cotonneux [§]
Affections de l'oreille et du labyrinthe Fréquent : Très rare :	Vertige, acouphène Perte de l'audition, trouble de l'audition
Affections cardiaques Fréquent : Rare : Très rare : Fréquence indéterminée :	Palpitations, tachycardie Cardiomyopathie Infarctus du myocarde, ischémie cardiaque Arythmie
Affections vasculaires Fréquent : Très rare :	Hypertension Ischémie périphérique, hypotension [§]
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales Très fréquent : Fréquent : Très rare :	Dyspnée*, toux* Epistaxis, trouble respiratoire, congestion nasale, rhinorrhée, toux non productive Infiltrats pulmonaires [§] , pneumopathie inflammatoire [§]
Affections gastro-intestinales Très fréquent : Fréquent : Très rare :	Nausées/vomissement, douleur abdominale, diarrhée, stomatite, dyspepsie Stomatite ulcéreuse, douleur dans la partie supérieure droite de l'abdomen, glossite, gingivite, constipation, selles molles Pancréatite, colite ischémique, colite ulcéreuse, saignement des gencives

Fréquence indéterminée :	Affection parodontale NAS, affection dentaire NAS [§]
Affections hépatobiliaires Fréquent : Très rare :	Hépatomégalie Hépatotoxicité (même fatale)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané Très fréquent : Fréquent : Très rare :	Alopécie, prurit*, peau sèche*, rash*, sudation augmentée Psoriasis (nouveau ou aggravé) [§] , rash maculo-papulaire, rash érythémateux, eczéma, érythème, affections cutanées Syndrome de Stevens Johnson, nécrolyse épidermique toxique, érythème multiforme
Affections musculo-squelettiques et systémiques Très fréquent : Fréquent : Très rare :	Myalgie, arthralgie, douleur musculo-squelettique Arthrite Rhabdomyolyse, myosite, crampes dans les jambes, douleur dorsale
Affections du rein et des voies urinaires Fréquent : Très rare :	Mictions fréquentes Trouble de la fonction rénale, insuffisance rénale, syndrome néphrotique
Affections des organes de reproduction et du sein Fréquent :	Aménorrhée, douleur mammaire, dysménorrhée, ménorragie, trouble menstruel, trouble vaginal
Troubles généraux et anomalies au site d'administration Très fréquent : Fréquent : Très rare :	Inflammation au point d'injection, réaction au point d'injection*, fatigue, frissons, fièvre [§] , symptômes pseudo-grippaux [§] , asthénie, irritabilité, douleur thoracique, malaise Douleur au site d'injection Nécrose au site d'injection, œdème de la face
Investigations Très fréquent :	Perte de poids

* Ces événements ont été fréquents avec Viraferon seul

§ Voir rubrique 4.4

Ces effets indésirables ont également été rapportés avec Viraferon seul.

Les effets indésirables cardio-vasculaires (CV), notamment l'arythmie, semblent la plupart du temps être corrélés à une pathologie CV préexistante et à un traitement antérieur par des substances cardiotoxiques (voir rubrique 4.4). De rares cas de cardiomyopathie, pouvant être réversible à l'arrêt du traitement par interféron alfa, ont été rapportés chez des patients exempts d'antécédents cardiaques (voir rubrique 4.4).

Une grande variété de désordres auto-immuns et d'origine immunologique ont été rapportés avec les interférons alpha comprenant troubles de la thyroïde, lupus érythémateux disséminé, polyarthrite rhumatoïde (nouvelle ou aggravée), purpura thrombopénique idiopathique et purpura thrombocytopénique thrombotique, vascularite, neuropathies y compris mononeuropathies (voir aussi rubrique 4.4).

Les anomalies biologiques ayant une importance sur le plan clinique, rencontrées surtout aux doses supérieures à 10 millions d'UI par jour, comprennent une granulocytopenie et une leucopénie ; une baisse du taux d'hémoglobine et une thrombocytopénie ; une élévation des phosphatases alcalines, de la LDH, de la créatinine sérique et du taux sanguin d'urée. Des taux sériques d'ALT/AST anormalement élevés ont été notés chez quelques patients ne souffrant pas d'hépatite ainsi que chez quelques porteurs d'une hépatite B chronique, parallèlement à la clairance de l'ADNp viral.

Population pédiatrique

Enfants et adolescents – Hépatite C chronique

Dans les études cliniques portant sur 118 enfants ou adolescents de 3 à 16 ans, 6 % ont arrêté leur traitement du fait de la survenue d'effets indésirables. En général, le profil des événements indésirables observés sur le nombre limité d'enfants et adolescents étudiés était similaire à celui observé chez les adultes, bien qu'il existe une spécificité pédiatrique concernant le retard de croissance. Un ralentissement de croissance en taille (diminution moyenne de 9 percentiles) et du poids (diminution moyenne de 13 percentiles) a été observé au cours du traitement (voir rubrique 4.4). En outre, les idées suicidaires ou tentatives de suicides au cours du traitement et lors du suivi de 6 mois après traitement ont été rapportées plus fréquemment chez les enfants et adolescents que chez les adultes (2,4 % *versus* 1 %). Comme chez les adultes, les enfants et adolescents ont eu également d'autres effets indésirables d'ordre psychiatrique (tels que dépression, instabilité émotionnelle et somnolence) (voir rubrique 4.4). De plus, des réactions au point d'injection, fièvre, anorexie, vomissements et instabilité émotionnelle sont survenus plus fréquemment chez les enfants et adolescents. 30 % des patients ont nécessité une modification de posologie, le plus souvent du fait de la survenue d'une anémie ou d'une neutropénie.

Les effets indésirables rapportés au cours des essais cliniques en pédiatrie sont décrits dans le **Tableau 2** ci-dessous.

Au sein des systèmes d'organes, les effets indésirables sont listés par type de fréquence en définissant les catégories suivantes : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100, < 1/10$). Au sein de chaque fréquence de groupe, les effets indésirables doivent être présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Tableau 2 Effets indésirables très fréquemment et fréquemment rapportés dans les études cliniques en pédiatrie	
Très fréquent ($\geq 1/10$) – Fréquent ($\geq 1/100, < 1/10$)	
Systèmes d'organes	Effets indésirables
Infections et infestations Très fréquent : Fréquent :	Infection virale, pharyngite Infection fongique, infection bactérienne, infection pulmonaire, otite moyenne, abcès dentaire, <i>herpes simplex</i> , infection urinaire, vaginite, gastro-entérite
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes) Fréquent :	Néoplasme (non spécifié)
Affections hématologiques et du système lymphatique Très fréquent : Fréquent :	Anémie, neutropénie Thrombocytopénie, lymphadénopathie
Affections endocriniennes Très fréquent : Fréquent :	Hypothyroïdie [§] Hyperthyroïdie [§] , virilisme
Troubles du métabolisme et de la nutrition Très fréquent : Fréquent :	Anorexie Hypertriglycémie [§] , hyperuricémie, augmentation de l'appétit,
Affections psychiatriques[§] Très fréquent : Fréquent :	Dépression, instabilité émotionnelle, insomnie Idée suicidaire, réaction agressive, confusion, troubles du comportement, agitation, somnambulisme, anxiété, nervosité, trouble du sommeil, rêves inhabituels, apathie
Affections du système nerveux[§]	

Très fréquent : Fréquent :	Céphalée, étourdissements Hyperkinésie, tremblements, dysphonie, paresthésie, hypoesthésie, hyperesthésie, concentration altérée, somnolence
Affections oculaires Fréquent :	Conjonctivite, douleur oculaire, vision anormale, trouble des glandes lacrymales
Affections vasculaires Fréquent :	Maladie de Raynaud, bouffées vasomotrices, pâleur
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales Fréquent :	Dyspnée, tachypnée, épistaxis, toux, congestion nasale, irritation nasale, rhinorrhée, éternuements
Affections gastro-intestinales Très fréquent : Fréquent :	Diarrhées, vomissements, nausées, douleur abdominale Ulcération de la bouche, stomatite ulcéreuse, stomatite, douleur dans la partie supérieure droite de l'abdomen, dyspepsie, glossite, reflux gastro-œsophagien, troubles rectaux, troubles gastro-intestinaux, constipation, selles molles, douleur dentaire, troubles dentaires
Affections hépatobiliaires Fréquent :	Fonction hépatique anormale
Affections de la peau et du tissu sous-cutané Très fréquent : Fréquent :	Alopécie, rash Réaction de photosensibilité, rash maculo-papulaire, eczéma, acné, affections cutanées, problème au niveau de l'ongle, décoloration de la peau, prurit, peau sèche, érythème, contusion, sudation augmentée
Affections musculo-squelettiques et systémiques Très fréquent :	Arthralgie, myalgie, douleur musculo-squelettique, myalgie
Affections du rein et des voies urinaires Fréquent	Enurésie, troubles de la miction, incontinence urinaire
Affections des organes de reproduction et du sein Fréquent :	<u>Femme</u> : aménorrhée, ménorragie, trouble menstruel, troubles vaginaux <u>Homme</u> : douleur testiculaire
Troubles généraux et anomalies au site d'administration Très fréquent : Fréquent :	Inflammation au point d'injection, réaction au point d'injection, fatigue, frissons, fièvre [§] , symptômes pseudo-grippaux [§] , malaise, irritabilité Douleur thoracique, asthénie, œdème, douleur au point d'injection
Investigations Très fréquent :	Retard de croissance (diminution de la taille et/ou du poids rapportée à l'âge) [§]
Lésions et intoxications Fréquent :	Lacération cutanée

[§] Voir rubrique 4.4

4.9 Surdosage

Aucun cas de surdosage ayant conduit à des manifestations cliniques aiguës n'a été rapporté. Cependant, comme pour tout composé pharmacologiquement actif, une surveillance étroite du patient avec un traitement symptomatique et un contrôle des signes vitaux sont indiqués.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Immunostimulants, cytokines et immunomodulateurs, interférons, interféron alfa-2b, code ATC : L03A B05

Viraferon est une forme stérile, stable d'interféron alfa-2b hautement purifié, obtenu par les techniques de l'ADN recombinant. L'interféron alfa-2b recombinant est une protéine hydrosoluble ayant un poids moléculaire d'environ 19.300 daltons. Il est obtenu à partir d'un clone d'*E. coli* qui abrite un plasmide hybridé par génie génétique renfermant un gène d'interféron alfa-2b humain leucocytaire.

L'activité de Viraferon est exprimée en "Unités Internationales" (UI), 1 mg d'interféron alfa-2b recombinant correspondant à $2,6 \times 10^8$ UI. Les Unités Internationales sont déterminées par comparaison entre l'activité de l'interféron alfa-2b recombinant et celle de la préparation de référence internationale d'interféron leucocytaire humain établie par l'Organisation Mondiale de la Santé.

Les interférons sont une famille de petites molécules protéiques d'un poids moléculaire d'environ 15.000 à 21.000 daltons. Ils sont produits et sécrétés par les cellules en réponse à des infections virales ou à différents inducteurs synthétiques et biologiques. Trois classes majeures d'interférons ont été identifiées : alpha, bêta et gamma. Ces trois classes principales ne sont pas elles-mêmes homogènes et peuvent regrouper plusieurs espèces moléculaires différentes d'interféron. Plus de 14 interférons alpha humains génétiquement différents ont été identifiés. Viraferon a été classé comme interféron alfa-2b recombinant.

Les interférons exercent leurs activités cellulaires en se fixant à des récepteurs spécifiques de la membrane cellulaire. Les récepteurs de l'interféron humain, isolés de lymphoblastes humains (Daudi), se révèlent être des protéines hautement asymétriques. Ils font preuve de sélectivité pour les interférons humains, mais pas pour les interférons murins ce qui suggère une spécificité d'espèce. Des études effectuées avec d'autres interférons ont permis de démontrer cette spécificité d'espèce. Cependant, certaines espèces de singes comme le singe rhésus, sont sensibles à une stimulation pharmacodynamique après exposition à des interférons humains de type I.

Les résultats de plusieurs études suggèrent qu'une fois fixé à la membrane cellulaire, l'interféron déclenche une séquence complexe de réactions intracellulaires et notamment l'induction de certaines enzymes. On pense que ce processus est responsable, du moins en partie, des diverses réponses cellulaires à l'interféron, telles que l'inhibition de la réplication virale dans les cellules infectées par des virus, la suppression de la prolifération cellulaire et des activités immunomodulatrices comme l'augmentation de l'activité phagocytaire des macrophages et l'augmentation de la cytotoxicité spécifique des lymphocytes pour les cellules cibles. Ces activités, dans leur ensemble ou individuellement, pourraient contribuer aux effets thérapeutiques de l'interféron.

L'interféron alfa-2b recombinant a fait preuve d'effets anti-prolifératifs dans des études utilisant à la fois des systèmes de cultures cellulaires animales et humaines et des hétérogreffes de tumeurs humaines chez l'animal. Le produit a également révélé une activité immunomodulatrice significative *in vitro*.

L'interféron alfa-2b recombinant inhibe également la réplication virale *in vitro* et *in vivo*. Bien que le mode d'action antiviral exact de l'interféron alfa-2b recombinant ne soit pas connu, il semble modifier le métabolisme de la cellule hôte. Cette action inhibe la réplication virale ou, si celle-ci se produit, les virions fils sont incapables de quitter la cellule.

Hépatite B chronique :

L'expérience clinique actuelle chez des patients qui restent sous interféron alfa-2b pendant 4 à 6 mois indique que le traitement peut produire une clairance de l'ADN-VHB sérique. Une amélioration de l'histologie hépatique a été observée. Chez les patients adultes possédant une perte de l'Ag Hbe et de l'ADN-VHB, une diminution significative de la morbidité et de la mortalité a été observée.

L'interféron alfa-2b (6 MUI/m² 3 fois par semaine pendant 6 mois) a été donné à des enfants atteints d'hépatite B chronique active. En raison d'une imperfection méthodologique, l'efficacité n'a pu être démontrée. Cependant les enfants traités avec interféron alfa-2b ont eu une vitesse de croissance diminuée et certains cas de dépression ont été observés.

Hépatite C chronique :

Chez les patients adultes recevant de l'interféron en association avec la ribavirine, le taux de réponse prolongée est de 47 %. L'association d'interféron pégylé et de ribavirine a montré une efficacité supérieure (taux de réponse prolongée de 61 % chez les patients naïfs avec une dose de ribavirine > 10,6 mg/kg, p < 0,01).

Patients adultes : Viraferon seul ou en association avec la ribavirine a été étudié au cours de 4 études cliniques randomisées de Phase III chez 2.552 patients naïfs à l'interféron atteints d'une hépatite C chronique. Les études comparaient l'efficacité du Viraferon utilisé seul ou en association avec la ribavirine. L'efficacité était définie par une réponse virologique prolongée 6 mois après la fin du traitement. Les patients éligibles pour ces études avaient une hépatite C chronique confirmée par un dosage « *HCV-ARN polymerase chain reaction* » (PCR) positif (> 100 copies/ml), une biopsie hépatique cohérente avec un diagnostic histologique d'hépatite chronique sans autre cause d'hépatite chronique, et des ALT sériques anormales.

Viraferon a été administré à la dose de 3 MUI 3 fois par semaine en monothérapie ou en association avec la ribavirine. La majorité des patients dans ces études cliniques a été traitée pendant un an. Tous les patients étaient suivis pendant une période complémentaire de 6 mois après la fin du traitement afin d'évaluer le maintien de la réponse virologique. Les taux de réponse virologique prolongée pour les groupes de traitement traités pendant un an avec Viraferon seul ou en association avec la ribavirine (provenant de deux études) sont présentés dans le **Tableau 3**.

La co-administration du Viraferon avec la ribavirine a multiplié par au moins deux fois l'efficacité du Viraferon dans le traitement de l'hépatite C chronique chez les patients naïfs. Le génotype du VHC et la charge virale initiale sont des facteurs de pronostic qui sont connus pour affecter les taux de réponse. Le taux de réponse augmenté pour l'association Viraferon + ribavirine, comparé à Viraferon seul, se maintient parmi tous les sous-groupes. Le bénéfice de l'association Viraferon + ribavirine est particulièrement significatif dans le sous-groupe de patients le plus difficile à traiter (génotype 1 et charge virale élevée) (**Tableau 3**).

Les taux de réponse dans ces études augmentent avec la compliance. Quel que soit le génotype, les patients qui ont reçu Viraferon en association avec la ribavirine et ≥ 80 % de leur traitement avaient une réponse prolongée à 6 mois supérieure après un an de traitement que ceux qui avaient pris < 80 % de leur traitement (56 % vs. 32 % dans l'étude C/I98-580).

Génotype VHC	I N = 503 C95-132/I95-143	I/R N = 505 C95-132/I95-143	I/R N = 505 (C/I98-580)
Tous les génotypes	16 %	41 %	47 %
Génotype 1	9 %	29 %	33 %
Génotype 1 ≤ 2 millions de copies/ml	25 %	33 %	45 %

Génotype 1 > 2 millions de copies/ml	3 %	27 %	29 %
Génotype 2/3	31 %	65 %	79 %

I Viraferon (3 MUI 3 fois par semaine)

I/R Viraferon (3 MUI 3 fois par semaine) + ribavirine (1.000/1.200 mg/jour)

Patients co-infectés VHC-VIH

Deux études cliniques ont été conduites chez des patients co-infectés par le VIH et le VHC. Globalement, dans ces deux études, le taux de réponse a été plus faible chez les patients qui ont reçu Viraferon en association avec de la ribavirine par rapport à ceux qui ont reçu l'interféron alfa-2b pégylé en association avec de la ribavirine. Le **Tableau 4** présente la réponse au traitement dans ces deux études cliniques. L'Etude 1 (RIBAVIC ; P01017), étude randomisée, multicentrique a inclus 412 patients adultes naïfs avec une hépatite C chronique co-infectés par le VIH. Les patients étaient randomisés pour recevoir soit l'interféron alfa-2b pégylé (1,5 µg/kg/semaine) en association avec de la ribavirine (800 mg/jour) soit Viraferon (3 MUI trois fois par semaine) en association avec de la ribavirine (800 mg/jour) pendant 48 semaines avec une période de suivi de 6 mois. L'Etude 2 (P02080), étude randomisée, monocentrique a inclus 95 patients adultes naïfs avec une hépatite C chronique co-infectés par le VIH. Les patients étaient randomisés pour recevoir soit l'interféron alfa-2b pégylé (100 ou 150 µg/semaine, adapté en fonction du poids) en association avec de la ribavirine (800-1.200 mg/jour, adaptée en fonction du poids) soit Viraferon (3 MUI trois fois par semaine) en association avec de la ribavirine (800-1.200 mg/jour, adaptée en fonction du poids). La durée du traitement était de 48 semaines avec une période de suivi de 6 mois à l'exception des patients infectés par un virus de génotype 2 ou 3 et une charge virale < 800.000 UI/ml (Amplicor) qui ont été traités pendant 24 semaines avec une période de suivi de 6 mois.

Tableau 4 : Réponse virologique prolongée en fonction du génotype après un traitement par Viraferon en association avec de la ribavirine *versus* un traitement par interféron alfa-2b pégylé en association avec de la ribavirine chez les patients co-infectés VHC-VIH

	Etude 1 ¹			Etude 2 ²		
	Interféron alfa-2b pégylé (1,5 µg/kg/semaine) + ribavirine (800 mg)	Viraferon (3 MUI 3 fois par semaine) + ribavirine (800 mg)	Valeur p ^a	Interféron alfa-2b pégylé (100 ou 150 ^c µg/semaine) + ribavirine (800-1.200 mg/jour) ^d	Viraferon (3MUI 3 fois par semaine) + ribavirine (800-1.200 mg/jour) ^d	Valeur p ^b
Tous sujets	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Génotype 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
Génotype 2, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

MUI = million d'unités internationales

a : valeur de p basée sur le test du Chi² Cochran-Mantel-Haenszel.

b : valeur de p basée sur le test du Chi².

c : sujets < 75 kg recevant 100 µg/semaine d'interféron alfa-2b pégylé et sujets ≥ 75 kg recevant 150 µg/semaine d'interféron alfa-2b pégylé.

d : posologie de ribavirine de 800 mg pour les patients < 60 kg, 1.000 mg pour les patients 60-75 kg, et 1.200 mg pour les patients > 75 kg.

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

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

Patients rechuteurs : Un total de 345 patients rechuteurs à l'interféron alpha ont été traités lors de deux études cliniques avec Viraferon en monothérapie ou en association avec la ribavirine. Chez ces patients, l'association de la ribavirine au Viraferon a augmenté d'au moins 10 fois l'efficacité de Viraferon utilisé seul dans le traitement de l'hépatite C chronique (48,6 % vs. 4,7 %). Cette

amélioration de l'efficacité comprenait la perte du VHC sérique (< 100 copies/ml par PCR), l'amélioration de l'inflammation hépatique, et la normalisation des ALT, et se maintenait 6 mois après la fin du traitement.

Données d'efficacité à long-terme

1071 patients ayant été préalablement traités par l'interféron alfa-2b non pégylé ou par l'interféron alfa-2b non pégylé/ribavirine au sein d'études cliniques ont été inclus dans une large étude afin d'évaluer le maintien de la réponse virologique prolongée et d'estimer l'impact clinique d'une virémie VHC négative à long terme. Un suivi au-delà de 5 ans était disponible pour 462 patients. Parmi les 492 patients inclus avec une réponse prolongée, seuls 12 patients ont rechuté pendant cette étude. La probabilité de réponse virologique prolongée à 5 ans a été estimée pour l'ensemble des patients par la méthode de Kaplan-Meier à 97 % avec un intervalle de confiance à 95 % de [95 %, 99 %]. La réponse virologique prolongée après un traitement de l'hépatite chronique C avec l'interféron alfa-2b non pégylé (avec ou sans ribavirine) permet de maintenir une virémie négative à long terme et entraîne la résolution de l'infection hépatique et la « guérison » clinique de l'hépatite chronique C. Cependant, cela n'exclut pas l'évolution de la maladie hépatique (y compris vers un hépatocarcinome) chez les patients porteurs d'une cirrhose.

Etudes cliniques chez les enfants et les adolescents :

Des enfants et adolescents âgés de 3 à 16 ans ayant une hépatite C chronique compensée et un ARN-VHC détectable (évalué par un laboratoire central utilisant une méthode RT-PCR non commercialisée) ont été inclus dans deux études multicentriques et ont reçu Viraferon 3 MUI/m² trois fois par semaine + ribavirine 15 mg/kg par jour pendant 1 an, puis ont été suivis pendant une période de 6 mois après arrêt du traitement. Un total de 118 patients a été inclus : 57 % de garçons, 80 % de type caucasien, et 78 % de génotype 1, 64 % d'enfants ≤ 12 ans. La population sélectionnée comportait principalement des enfants et adolescents avec une hépatite C minime à modérée. Les taux de réponse virologiques maintenus chez les enfants et les adolescents sont similaires à ceux observés chez l'adulte. Du fait du manque de données chez les enfants et adolescents ayant une progression rapide de la maladie et des potentiels effets indésirables, le rapport bénéfice/risque de l'association interféron alfa-2b et ribavirine doit être considéré avec attention dans cette population (voir rubriques 4.1, 4.4 et 4.8).

Les résultats de l'étude sont présentés dans le **Tableau 5** :

Tableau 5 Réponse virologique chez des enfants et adolescents naïfs au traitement	
	Viraferon 3 MUI/m² 3 fois par semaine + ribavirine 15 mg/kg/jour
Réponse tous génotypes confondus ¹ (n=118)	54 (46 %)*
Génotype 1 (n=92)	33 (36 %)*
Génotype 2/3/4 (n=26)	21 (81 %)*

* Nombre (%) de patients

1 Définie comme une valeur de l'ARN-VHC en dessous de la limite de détection par RT-PCR en fin de traitement et durant la période de suivi.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique de Viraferon a été étudiée chez des volontaires sains après administration par voie sous-cutanée de doses uniques de 5 millions d'UI/m² et 10 millions d'UI, et par voie intramusculaire de doses uniques de 5 millions d'UI/m² et par perfusion intraveineuse durant 30 minutes. Les concentrations sériques moyennes d'interféron après injection sous-cutanée et intramusculaire étaient comparables. La C_{max} a été observée trois à 12 heures après administration de la dose la plus faible et six à huit heures après administration de la dose élevée. Les demi-vies d'élimination étaient respectivement d'environ deux à trois heures et six à sept heures. Les taux sériques se situaient en dessous de la limite de détection respectivement 16 et 24 heures après l'injection. Les administrations intramusculaires et sous-cutanées ont démontré une biodisponibilité supérieure à 100 %.

Après administration intraveineuse, les concentrations sériques d'interféron ont atteint un pic (135 à 273 UI/ml) à la fin de la perfusion diminuant ensuite un peu plus rapidement qu'après administration du médicament par voies sous-cutanée et intramusculaire, pour ne plus être détectables quatre heures après la perfusion. La demi-vie d'élimination était d'environ deux heures.

Pour les trois voies d'administration, les concentrations urinaires d'interféron se situaient en dessous de la limite de détection.

Enfants et adolescents : Les paramètres pharmacocinétiques après administration répétée de Viraferon solution injectable et de ribavirine en gélules chez les enfants et adolescents entre 5 et 16 ans ayant une hépatite C chronique sont résumés dans le **Tableau 6**. Les propriétés pharmacocinétiques de Viraferon et ribavirine (dose normalisée) sont similaires chez les adultes et les enfants ou adolescents.

Tableau 6 Moyenne (% CV) des paramètres pharmacocinétiques après administration répétée de Viraferon et de ribavirine en gélules chez les enfants ou adolescents présentant une hépatite C chronique		
Paramètre	Ribavirine 15 mg/kg/jour en 2 prises (n = 17)	Viraferon 3 MUI/m ² 3 fois par semaine (n = 54)
T _{max} (hr)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3.275 (25)	51 (48)
ASC*	29.774 (26)	622 (48)
Clairance apparente l/hr/kg	0,27 (27)	Non effectuée

* ASC₁₂ (ng.hr/ml) pour la ribavirine; ASC₀₋₂₄ (UI.hr/ml) pour Viraferon

Des dosages des facteurs neutralisants de l'interféron ont été effectués sur des échantillons de sérum prélevés chez des patients ayant reçu Viraferon dans le cadre d'études cliniques mis en place par Schering-Plough. Les facteurs neutralisants de l'interféron sont des anticorps qui neutralisent l'activité antivirale de l'interféron. L'incidence clinique d'apparition des facteurs neutralisants était de 2,9 % chez des patients cancéreux traités par voie générale et de 6,2 % chez des patients atteints d'hépatite chronique. Les titres mesurés étaient faibles dans la plupart des cas et n'étaient pas associés de façon systématique à une baisse de réponse ou à tout autre phénomène auto-immun. Chez les patients atteints d'hépatite, aucune baisse de réponse ne fut observée, ceci étant apparemment dû aux faibles titres présents.

5.3 Données de sécurité précliniques

Bien que l'interféron soit généralement reconnu comme étant spécifique d'une espèce, des études de toxicité chez l'animal ont été réalisées. Des injections d'interféron alfa-2b humain recombinant pendant des périodes allant jusqu'à trois mois n'ont conduit à aucun signe de toxicité chez la souris, le rat, et le lapin. Une administration quotidienne chez le singe cynomolgus de 20 x 10⁶ UI/kg/jour pendant 3 mois n'a engendré aucune toxicité notable. La toxicité a été démontrée chez le singe recevant 100 x 10⁶ UI/kg/jour pendant 3 mois.

Lors des études d'utilisation de l'interféron chez les primates autres que l'homme, des anomalies du cycle menstruel ont été observées (voir rubrique 4.4).

Les résultats d'études de reproduction animale indiquent que l'interféron alfa-2b n'a pas d'effets tératogènes chez les rats et les lapins et n'affecte pas de manière défavorable la gestation, le développement foetal et la capacité reproductrice de la progéniture des rats traités. Il a été montré que l'interféron alfa-2b avait des effets abortifs chez le *Macaca mulatta* (singe rhésus) à une dose 90 et 180 fois supérieure à la dose intramusculaire ou sous-cutanée recommandée de 2 millions d'UI/m². L'interruption de la gestation a été observée dans tous les groupes de doses (7,5 millions, 15 millions et 30 millions d'UI/kg), et était statistiquement significative par rapport au groupe contrôle dans les groupes recevant les doses moyennes ou fortes (correspondant à 90 et 180 fois la dose intramusculaire ou sous-cutanée recommandée de 2 millions d'UI/m²). D'autres formes d'interférons alpha et bêta à hautes doses sont connues pour entraîner des effets dose-dépendants d'anovulation ou d'avortement chez le singe rhésus.

Des études de mutagénicité avec interféron alfa-2b n'ont pas révélé d'effets néfastes.

Aucune étude n'a été réalisée chez de jeunes animaux afin d'examiner les effets du traitement par interféron alfa-2b sur la croissance, le développement, la maturation sexuelle et le comportement (si Viraferon doit être administré en association avec la ribavirine, voir rubrique 4.4 et le RCP de Rebetol).

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Phosphate disodique anhydre,
Phosphate monosodique monohydraté,
Edétate de sodium,
Chlorure disodique,
Métacrésol,
Polysorbate 80,
Eau pour préparations injectables.

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

6.3 Durée de conservation

2 ans

Après ouverture du flacon : La stabilité chimique et physique en cours d'utilisation a été démontrée pendant 28 jours entre 2°C et 8°C.

D'un point de vue microbiologique, une fois ouvert, le produit doit être conservé pendant 28 jours au maximum entre 2°C et 8°C. Les autres durées et conditions de conservation sont de la responsabilité de l'utilisateur.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

Ne pas congeler.

Sans dépasser sa date de péremption, pour le transport, la solution peut être conservée avant utilisation à une température ne dépassant pas 25°C pendant une période maximale de 7 jours. Viraferon peut être remis à tout moment au réfrigérateur pendant cette période de sept jours. Si le produit n'est pas utilisé pendant cette période de sept jours, il ne peut pas être remis au réfrigérateur pour une nouvelle période de conservation et doit être éliminé.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

3 ml de solution (correspondant à 18 MUI) dans un flacon (verre de type I), avec un bouchon (caoutchouc en halobutyle) serti d'une bague d'inviolabilité (aluminium) entourée d'une protection (polypropylène).

Boîte de 1, 2 ou 12.

Ou

3 ml de solution (correspondant à 18 MUI) dans un flacon (verre de type I), avec un bouchon (caoutchouc en halobutyle) serti d'une bague d'inviolabilité (aluminium) entourée d'une protection (polypropylène)

avec 6 seringues, 6 aiguilles et 12 tampons nettoyants.
Boîte de 1.
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Toutes les présentations et dosages peuvent ne pas être appropriés pour toutes les indications. Assurez-vous de choisir la présentation et le dosage appropriés.

Viraferon solution injectable, peut être injectée directement après prélèvement des doses appropriées du flacon à l'aide d'une seringue stérile.

Comme tous les médicaments administrés par voie parentérale, Viraferon, solution injectable doit être examinée visuellement avant administration afin de vérifier si elle ne présente pas de particules ou de jaunissement. La solution doit être limpide et incolore.

Les instructions détaillées pour l'utilisation par voie sous-cutanée du produit sont fournies avec la notice (se référer à « Comment auto-injecter Viraferon »).

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/99/128/021
EU/1/99/128/022
EU/1/99/128/023
EU/1/99/128/024

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de la première autorisation : 9 mars 2000
Date du dernier renouvellement : 23 mai 2005

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Viraferon 25 millions d'UI/2,5 ml solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un flacon de Viraferon solution injectable, flacon multidose, contient 25 millions d'UI d'interféron alfa-2b produit par une technique d'ADN recombinant à partir de cellules d'*E. coli*, dans 2,5 ml de solution.

Un ml de se solution contient 10 millions d'UI d'interféron alfa-2b.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable ou pour perfusion.

La solution est limpide et incolore.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Hépatite B chronique : Traitement des patients adultes atteints d'hépatite B chronique, possédant des marqueurs de réplication virale de l'hépatite B (présence d'ADN-VHB et d'Ag-HBe), des alanine aminotransférases (ALT) élevées et une inflammation active du foie histologiquement prouvée et/ou une fibrose.

Hépatite C chronique :

Patients adultes :

Viraferon est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'hépatite C chronique possédant des transaminases élevées en l'absence de décompensation hépatique et ayant un ARN-VHC sérique positif ou des anticorps anti-VHC positifs (voir rubrique 4.4).

La meilleure façon d'utiliser Viraferon dans cette indication est de l'associer à la ribavirine.

Enfants et adolescents :

Viraferon est destiné à être utilisé, en association avec la ribavirine, pour le traitement des enfants âgés de 3 ans et plus et adolescents, atteints d'hépatite C chronique, non préalablement traités, en l'absence de décompensation hépatique et ayant un ARN-VHC sérique positif. La décision de traiter doit être prise au cas par cas en tenant compte à la fois des signes de progression de la maladie, notamment inflammation et fibrose hépatiques, et des facteurs pronostics de réponse, génotype du VHC et charge virale. Le bénéfice attendu du traitement doit être évalué au regard des données de sécurité issues des études cliniques réalisées chez les enfants et adolescents (voir rubriques 4.4, 4.8 et 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être initié par un médecin expérimenté dans la prise en charge de la maladie.

Toutes les présentations et tous les dosages ne sont pas adaptés à l'ensemble des indications. Assurez-vous de choisir la présentation et le dosage appropriés.

Si des effets indésirables se manifestent lors du traitement par Viraferon, quelle qu'en soit l'indication, modifier la posologie ou interrompre temporairement le traitement jusqu'à ce que les effets indésirables diminuent. Si malgré un ajustement adéquat de la posologie, une mauvaise tolérance

continue à se manifester ou se répète, ou si la maladie progresse, interrompre le traitement par Viraferon. Suivant l'avis du médecin, le patient pourra s'administrer lui-même la dose de traitement d'entretien par voie sous-cutanée.

Hépatite B chronique : La posologie recommandée se situe entre 5 et 10 millions d'UI, administrés par voie sous-cutanée trois fois par semaine (tous les 2 jours) pendant une période de 4 à 6 mois.

La dose administrée doit être réduite de 50 % en cas de survenue de troubles hématologiques (cellules sanguines blanches < 1.500/mm³, granulocytes < 1.000/mm³, plaquettes < 100.000/mm³). Le traitement doit être interrompu en cas de leucopénie sévère (< 1.200/mm³), de neutropénie sévère (< 750/mm³) ou de thrombocytopénie sévère (< 70.000/mm³).

Chez tous les patients, si aucune amélioration des taux d'ADN-VHB sérique n'est observée après 3 à 4 mois de traitement (à la dose maximale tolérée), interrompre le traitement avec Viraferon.

Hépatite C chronique : Viraferon est administré par voie sous-cutanée à la posologie de 3 millions d'UI trois fois par semaine (tous les 2 jours) chez les patients adultes, soit en monothérapie soit en association avec la ribavirine.

Enfants âgés de 3 ans et plus et adolescents : L'interféron alfa-2b est administré par voie sous cutanée à la posologie de 3MUI/m² 3 fois par semaine (tous les 2 jours) en association avec la ribavirine sous forme de gélules ou de solution buvable administrée quotidiennement par voie orale en deux prises (matin et soir) au moment des repas.

(Se reporter au RCP de la ribavirine en gélule et aux Recommandations en matière de modification de la posologie pour le traitement combiné. Pour les patients de moins de 47 kg ou qui ne peuvent pas avaler de gélules, se reporter au RCP de la ribavirine en solution buvable).

Patients rechuteurs (adultes) :

Viraferon est donné en association avec la ribavirine.

En fonction des résultats des études cliniques, pour lesquels des données sont disponibles pour 6 mois de traitement, il est recommandé que les patients soient traités avec Viraferon en association avec la ribavirine pendant 6 mois.

Patients naïfs :

Adultes : L'efficacité de Viraferon est renforcée lorsqu'il est administré en association avec la ribavirine. Viraferon doit être donné seul principalement en cas d'intolérance ou de contre-indication à la ribavirine.

Viraferon en association avec la ribavirine :

En fonction des résultats des études cliniques, pour lesquels des données sont disponibles après 12 mois de traitement, il est recommandé que les patients soient traités avec Viraferon en association avec la ribavirine pendant au moins 6 mois.

Le traitement doit être poursuivi pour une autre période de 6 mois (soit un total de 12 mois) chez les patients qui présentent un ARN-VHC négatif à 6 mois, mais avec un génotype viral de type 1 (déterminé sur un échantillon avant traitement) et une charge virale élevée avant traitement.

D'autres facteurs de mauvais pronostic (âge > 40 ans, sexe mâle, fibrose septale) doivent être pris en compte en vue de prolonger le traitement jusqu'à 12 mois.

Au cours des études cliniques, les patients qui n'avaient pas eu une réponse virologique après 6 mois de traitement (ARN-VHC en dessous de la limite inférieure de détection) n'ont pas maintenu une réponse virologique (ARN-VHC en dessous de la limite inférieure de détection six mois après l'arrêt du traitement).

Viraferon seul :

La durée optimale de traitement avec Viraferon seul n'est pas encore complètement établie, mais un traitement compris entre 12 et 18 mois est conseillé.

Il est recommandé que les patients soient traités avec Viraferon seul pendant au moins 3 à 4 mois, puis que le taux d'ARN-VHC soit déterminé. Le traitement doit être poursuivi chez les patients qui présentent un ARN-VHC négatif.

Enfants et adolescents : la sécurité et l'efficacité de Viraferon en association avec la ribavirine a été étudiée chez les enfants et adolescents non préalablement traités pour leur hépatite C chronique.

Génotype 1 : La durée recommandée de traitement est de 1 an. Les patients qui n'ont pas eu de réponse virologique à la 12^{ème} semaine de traitement ont peu de chance de devenir des répondeurs avec une réponse virologique prolongée (valeur prédictive négative 96 %). La réponse virologique est définie par un niveau indétectable d'ARN-VHC à la 12^{ème} semaine de traitement. L'arrêt du traitement doit être envisagé chez ces patients.

Génotype 2/3 : La durée recommandée de traitement est 24 semaines.

Les réponses virologiques après 1 an de traitement et 6 mois de suivi étaient de 36 % pour le génotype 1 et 81 % pour les génotypes 2/3/4.

Viraferon peut être administré en utilisant des seringues stériles à usage unique en verre ou en plastique.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.
- Antécédents d'affection cardiaque sévère, ex : insuffisance cardiaque congestive non contrôlée, infarctus du myocarde récent, désordres arythmiques sévères.
- Insuffisance rénale ou hépatique sévère, y compris les troubles causés par des métastases.
- Epilepsie et/ou atteinte des fonctions du système nerveux central (SNC) (voir rubrique 4.4).
- Hépatite chronique avec cirrhose hépatique décompensée.
- Hépatite chronique récemment traitée ou en cours de traitement par des agents immunosuppresseurs, à l'exception d'une corticothérapie de courte durée
- Hépatite auto-immune ; ou antécédents de maladie auto-immune ; patients transplantés.
- Troubles thyroïdiens préexistants sauf s'ils sont contrôlés par des traitements conventionnels.

Enfants et adolescents :

- Présence ou antécédents de troubles psychiatriques sévères, particulièrement dépression sévère, idées suicidaires ou tentative de suicide.

Traitement combiné avec la ribavirine : Se reporter également au RCP de la ribavirine si l'interféron alfa-2b est administré en association avec la ribavirine chez les patients atteints d'hépatite C chronique.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Pour tous les patients :

Système nerveux central (SNC) et troubles psychiatriques : Des effets sévères sur le SNC, principalement dépression, idées suicidaires et tentative de suicide ont été observés chez certains patients traités par Viraferon, pendant le traitement mais également après l'arrêt, et dans ce cas principalement pendant les 6 mois ayant suivi l'arrêt. Des idées suicidaires ou tentatives de suicide survenant au cours du traitement par Viraferon en association avec la ribavirine et lors du suivi de 6 mois après traitement ont été rapportées plus fréquemment chez les enfants et adolescents que chez les adultes (2,4 % versus 1 %). Comme chez les adultes, les enfants et adolescents ont présenté d'autres effets indésirables d'ordre psychiatrique, tels que dépression, instabilité émotionnelle et somnolence. D'autres effets sur le SNC comprenant comportement agressif (parfois dirigé contre autrui), confusion et autres altérations de l'état mental ont été observés avec l'interféron alpha. L'apparition de tout signe ou symptôme de troubles psychiatriques doit être attentivement surveillée

chez les patients. Si de tels symptômes apparaissent, le médecin prescripteur doit garder à l'esprit la sévérité potentielle de ces effets indésirables et doit évaluer la nécessité d'une prise en charge thérapeutique appropriée. Si les symptômes psychiatriques persistent ou s'aggravent, ou si des idées suicidaires sont identifiées, il est recommandé d'interrompre le traitement par Viraferon, et de suivre le patient, avec une prise en charge psychiatrique appropriée.

Patients présentant ou ayant des antécédents de troubles psychiatriques sévères : Si le traitement par interféron alfa-2b est jugé nécessaire chez des patients adultes présentant ou ayant des antécédents de troubles psychiatriques sévères, il ne doit être initié qu'après s'être assuré d'un diagnostic spécialisé et de l'existence d'un suivi thérapeutique de l'état psychiatrique. L'utilisation de l'interféron alfa-2b chez les enfants et adolescents présentant ou ayant des antécédents de troubles psychiatriques sévères est contre-indiquée (voir rubrique 4.3)

Des réactions aiguës d'hypersensibilité (tels urticaire, angio-oedème, bronchoconstriction, anaphylaxie) à l'interféron alfa-2b ont été rarement observées lors d'un traitement avec Viraferon. Dans un tel cas, interrompre le traitement et instaurer un traitement approprié. Des rashes transitoires ne nécessitent pas l'interruption du traitement.

Des effets indésirables modérés à sévères peuvent imposer une modification du schéma posologique ou, dans certains cas, l'interruption du traitement par Viraferon. Tout patient développant des anomalies de la fonction hépatique lors d'un traitement par Viraferon doit être suivi attentivement et le traitement doit être arrêté si les signes et les symptômes progressent.

Une hypotension artérielle peut survenir pendant le traitement par Viraferon et jusqu'à deux jours après son arrêt et peut requérir un traitement symptomatique.

Une hydratation adéquate doit être maintenue chez les patients traités par Viraferon étant donné qu'une hypotension liée à une déplétion hydrique a été observée chez certains patients. Une réhydratation de compensation peut s'avérer nécessaire.

Bien que la fièvre puisse être associée au syndrome pseudo-grippal rapporté communément lors d'un traitement par interféron, les autres causes de fièvres persistantes doivent être écartées.

Viraferon doit être utilisé avec précaution chez des patients en mauvais état général, tels que ceux ayant des antécédents pulmonaires (ex : pathologie pulmonaire chronique obstructive), ou un diabète mal équilibré avec risque d'acidocétose. Des précautions doivent également être observées chez des patients présentant des troubles de la coagulation (ex : thrombophlébite, embolie pulmonaire) ou une insuffisance médullaire.

Des infiltrats pulmonaires, des pneumopathies inflammatoires et des pneumonies, pouvant occasionnellement être fatals, ont été rarement observés chez des patients traités par interféron alpha, y compris ceux traités par Viraferon. L'étiologie n'a pas été trouvée. Ces symptômes ont été rapportés plus fréquemment lorsque le shosaikoto, une plante médicinale chinoise, est administré en même temps que l'interféron alpha (voir rubrique 4.5). Tout patient développant une fièvre, une toux, une dyspnée ou toute autre symptomatologie respiratoire, doit subir une radiographie pulmonaire. Si la radiographie pulmonaire montre des infiltrats pulmonaires ou en cas de troubles de la fonction pulmonaire, le patient doit être suivi de près et si nécessaire, interrompre le traitement par interféron alpha. Bien que ceci ait été rapporté plus souvent chez des patients atteints d'hépatite chronique C traités par interféron alpha, ceci a également été rapporté chez des patients traités par interféron alpha pour une pathologie oncologique. Un arrêt rapide de l'administration d'interféron alpha et un traitement par corticostéroïdes semble permettre une résolution des effets indésirables pulmonaires.

Des effets indésirables oculaires (voir rubrique 4.8) comprenant des hémorragies rétinienne, des nodules cotonneux, et des occlusions de l'artère ou de la veine rétinienne ont été rarement rapportés après traitement par les interférons alpha. Tous les patients traités devraient faire l'objet d'un examen ophtalmologique avant le traitement. Tout patient se plaignant de troubles de l'acuité visuelle ou du champ visuel, ou se plaignant d'autres symptômes ophtalmologiques lors du traitement par Viraferon, doit faire l'objet rapidement d'un examen ophtalmologique complet. Des examens ophtalmologiques périodiques

pendant le traitement par Viraferon sont recommandés, particulièrement chez les patients ayant des pathologies pouvant être associées à des rétinopathies telles que le diabète ou l'hypertension. Un arrêt du traitement par Viraferon doit être envisagé chez les patients développant des troubles nouveaux ou lors d'aggravation de troubles préexistants.

Des états plus significatifs de confusion et de coma, comprenant des cas d'encéphalopathie, ont été observés chez certains patients, généralement âgés, traités à des doses élevées. Bien que ces effets soient généralement réversibles, chez certains patients il a fallu jusqu'à trois semaines pour arriver à un rétablissement complet. Des crises d'épilepsie sont survenues très rarement avec de fortes doses de Viraferon.

Les patients adultes ayant des antécédents d'infarctus du myocarde ou d'insuffisance cardiaque congestive et/ou ayant souffert ou souffrant de troubles du rythme cardiaque doivent être étroitement surveillés en cas de traitement par Viraferon. Il est recommandé que ces patients ayant des antécédents de troubles cardiaques et/ou étant à un stade cancéreux avancé aient des E.C.G. avant et pendant le traitement. Les arythmies cardiaques (principalement supraventriculaires) répondent habituellement bien au traitement conventionnel mais peuvent nécessiter l'interruption du traitement par Viraferon. Il n'y a pas de données chez les enfants et adolescents ayant des antécédents de maladie cardiaque.

Des hypertriglycéridémies et des aggravations de celles-ci, parfois sévères, ont été observées. Une surveillance du taux de lipides est donc recommandée.

En raison de la survenue de cas de réactivation de psoriasis et de sarcoïdose sous interféron alpha, Viraferon ne doit être utilisé chez les patients atteints de psoriasis ou de sarcoïdose que si le bénéfice attendu est supérieur au risque encouru.

Des données préliminaires indiquent que le traitement par interféron alfa peut être associé à une augmentation du taux de rejet de greffe de rein. Le rejet de greffe de foie a également été rapporté.

Le développement d'auto-anticorps et de désordres auto-immuns a été rapporté pendant le traitement avec les interférons alpha. Le risque peut être augmenté chez les patients prédisposés au développement de désordres auto-immuns. Les patients présentant des signes ou symptômes évocateurs d'un désordre auto-immun doivent être évalués avec attention et le rapport bénéfice-risque de poursuivre le traitement par interféron doit être reconsidéré (voir aussi rubrique 4.4 Hépatite C chronique, Monothérapie (d'anomalies thyroïdiennes) et rubrique 4.8).

Des cas de syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) ont été rapportés chez des patients atteints d'hépatite C chronique traités par interféron. Ce syndrome est une affection granulomateuse inflammatoire touchant les yeux, le système auditif, les méninges et la peau. Si l'on suspecte un syndrome de VKH, le traitement antiviral doit être arrêté et un traitement corticoïde envisagé (voir rubrique 4.8).

Il faut interrompre le traitement par Viraferon chez les patients atteints d'hépatites chroniques qui développent un allongement des tests de la coagulation, ce qui pourrait indiquer une décompensation hépatique.

Hépatite C chronique :

Traitement combiné avec la ribavirine : Se reporter également au RCP de la ribavirine si Viraferon est administré en association avec la ribavirine chez les patients atteints d'hépatite C chronique.

Tous les patients ayant participé aux études réalisées dans l'hépatite C chronique ont eu une biopsie avant l'inclusion, mais dans certains cas (*i.e.* patients de génotype 2 et 3), le traitement peut être envisagé sans confirmation histologique. Avant d'initier le traitement, les recommandations actuelles relatives à la prise en charge de l'hépatite C chronique devront être consultées pour savoir si une biopsie est nécessaire.

Monothérapie : Il a été observé, dans de rares cas, chez des patients adultes traités par Viraferon pour une hépatite C chronique, le développement d'anomalies thyroïdiennes à type d'hypo- ou d'hyperthyroïdie. Lors des études cliniques avec administration de Viraferon, au total 2,8 % des

patients ont développé des anomalies thyroïdiennes. Ces anomalies ont pu être contrôlées par les traitements conventionnels utilisés lors d'une dysthyroïdie. Le mécanisme d'action par lequel Viraferon peut modifier la fonction thyroïdienne est inconnu. Avant d'entamer un traitement par Viraferon pour une hépatite C chronique, effectuer un dosage de la TSH. Toute anomalie thyroïdienne détectée doit être traitée de manière conventionnelle. Le traitement par Viraferon ne sera instauré que si le taux de TSH peut être maintenu à des valeurs normales par ce traitement. Dans le cas où lors d'un traitement par Viraferon un patient développerait les symptômes d'une dysthyroïdie, déterminer les taux de TSH. Le traitement par Viraferon pourra alors être poursuivi si les taux de TSH peuvent être maintenus dans les limites de la normale par le traitement correcteur mis en oeuvre. Les dysthyroïdies apparues en cours de traitement par Viraferon n'ont pas été réversibles à l'arrêt du traitement (voir également Enfants et adolescents, Surveillance de la thyroïde).

Suivi spécifique supplémentaire chez les enfants et adolescents :

Surveillance de la thyroïde : Approximativement 12 % des enfants et adolescents traités par interféron alfa-2b et ribavirine ont présenté un taux de TSH élevé. Une diminution transitoire en dessous de la limite normale inférieure a été observée chez 4 % des autres enfants et adolescents. Avant l'initiation du traitement par Viraferon, les taux de TSH doivent être évalués et toute anomalie de la fonction thyroïdienne détectée à ce moment doit être traitée par un traitement conventionnel. Le traitement par Viraferon ne peut être instauré que si les taux de TSH peuvent être maintenus dans les valeurs normales par ce traitement. Des dysthyroïdies apparues en cours du traitement par interféron alfa-2b et ribavirine ont été observées. Si des anomalies de la fonction thyroïdienne sont détectées, les taux de TSH doivent être déterminés et un traitement correcteur doit être mis en oeuvre. Un bilan devra être effectué tous les 3 mois afin de rechercher tout dysfonctionnement thyroïdien (e.g. TSH).

Croissance et développement : Un retard staturo-pondéral correspondant à un ralentissement de la croissance en taille (diminution moyenne de 9 percentiles) et du poids (diminution moyenne de 13 percentiles) a été observé chez des enfants et adolescents ayant reçu le traitement pendant 1 an. Un rattrapage a généralement été observé lors de la période de suivi de 6 mois après traitement. Cependant, les données intermédiaires issues d'une étude de suivi à long terme portant sur 84 patients ont montré que 12 d'entre eux (14%) présentaient toujours un retard de croissance en taille > 15 percentiles dont 5 (6%) avec une perte > 30 percentiles plus d'un an après l'arrêt du traitement. De plus, les résultats de l'étude préclinique de toxicité chez l'animal juvénile ont démontré un retard de croissance globale, mineur et dose-dépendant, chez de jeunes rats recevant de la ribavirine (voir rubrique 5.3). Ainsi, le rapport bénéfice/risque de l'utilisation combinée d'interféron alfa-2b et ribavirine chez les jeunes enfants doit être évalué avant l'initiation du traitement. Il est recommandé aux médecins de surveiller la croissance des enfants traités par ribavirine en association avec l'interféron alfa-2b. Les effets à long terme sur la croissance, le développement et la maturation sexuelle ne sont pas connus.

Co-infection VHC/VIH : Les patients co-infectés avec le VIH et recevant un Traitement Anti-Rétroviral Hautement Actif (HAART) peuvent présenter un risque plus élevé de développer une acidose lactique. Des précautions doivent être prises lorsque la bithérapie Viraferon + ribavirine est associée à un traitement HAART (voir RCP ribavirine). Les patients traités par Viraferon en association avec la ribavirine et par la zidovudine peuvent présenter un risque augmenté de développer une anémie.

Les patients co-infectés présentant une cirrhose avancée et recevant un Traitement Anti-Rétroviral Hautement Actif (HAART) ont un risque plus élevé de décompensation hépatique et de décès. Associer un traitement par interféron alpha seul ou en bithérapie avec la ribavirine peut augmenter le risque chez cette catégorie de patients.

Affections dentaires et parodontales : Des affections dentaires et parodontales, qui peuvent entraîner un déchaussement dentaire, ont été rapportées chez des patients recevant un traitement par Viraferon en association avec la ribavirine. De plus, lors d'un traitement à long terme par Viraferon en association avec la ribavirine, une sécheresse buccale pourrait avoir un effet néfaste sur la dentition et la muqueuse buccales. Les patients doivent se brosser soigneusement les dents deux fois par jour et avoir des consultations dentaires régulières. De plus, certains patients peuvent présenter des vomissements. Dans ce cas, il doit leur être ensuite conseillé de se rincer soigneusement la bouche.

Tests de laboratoire :

Des tests hématologiques et biochimiques standards sanguins (numération formule sanguine, plaquettes, électrolytes, enzymes hépatiques, protéines sériques, bilirubine sérique et créatinine sérique) doivent être réalisés chez tous les patients avant et périodiquement durant tout traitement systémique par Viraferon.

Durant le traitement pour hépatite chronique B ou C, la périodicité recommandée des tests est la suivante : semaines 1, 2, 4, 8, 12 et 16 puis tous les deux mois jusqu'à la fin du traitement. Si lors du traitement par Viraferon, le taux d'ALT dépasse ou égale 2 fois sa valeur de base, le traitement par Viraferon pourra être poursuivi à moins que les signes et symptômes d'une insuffisance hépatique ne soient observés. Lors d'un pic des ALT, les tests hépatiques suivants doivent être effectués à deux semaines d'intervalle : ALT, taux de prothrombine, phosphatases alcalines, albumine et bilirubine.

Effet sur la fécondité : L'interféron peut perturber la fécondité (voir rubriques 4.6 et 5.3).

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

Les narcotiques, hypnotiques et sédatifs ne doivent être administrés avec le Viraferon qu'avec précaution.

Les interactions entre Viraferon et les autres médicaments n'ont pas été complètement évaluées. Des précautions doivent être prises lors de l'administration de Viraferon en association avec des produits potentiellement myélosuppresseurs.

Les interférons peuvent affecter le métabolisme oxydatif. Il faut envisager cet effet lors d'un traitement concomitant avec des médicaments métabolisés par cette voie, tels les dérivés des xanthines théophylline ou aminophylline. Lors d'un traitement concomitant avec des dérivés des xanthines, les taux sériques de théophylline doivent être contrôlés et la dose adaptée si nécessaire.

Des infiltrats pulmonaires, des pneumopathies inflammatoires et des pneumonies, pouvant occasionnellement être fatals, ont été rarement observés chez des patients traités par interféron alpha, y compris ceux traités par Viraferon. L'étiologie n'a pas été trouvée. Ces symptômes ont été rapportés plus fréquemment lorsque le shosaikoto, une plante médicinale chinoise, est administré en même temps que l'interféron alpha (voir rubrique 4.4).

(Se reporter également au RCP de la ribavirine si Viraferon est administré en association avec la ribavirine chez les patients atteints d'hépatite C chronique.)

4.6 Grossesse et allaitement

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement. Viraferon doit être utilisé avec précaution chez les hommes fertiles. Des concentrations sériques diminuées en estradiol et progestérone ont été rapportées chez des femmes traitées avec un interféron leucocytaire humain.

Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation de l'interféron alfa-2b chez la femme enceinte. Des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel en clinique n'est pas connu. Viraferon ne doit être administré pendant la grossesse que si le bénéfice attendu pour la mère justifie le risque potentiel pour le fœtus.

On ignore si les composants de ce médicament sont excrétés dans le lait maternel. En raison du risque potentiel d'effets indésirables chez le nourrisson, l'allaitement devrait être interrompu avant l'initiation du traitement.

Traitement combiné avec la ribavirine : La ribavirine administrée au cours de la grossesse provoque de sérieuses déficiences sur l'enfant à naître. La ribavirine est contre-indiquée chez les patientes

enceintes. Toutes les précautions doivent être prises afin d'éviter la survenue d'une grossesse chez les patientes ou chez les partenaires de patients masculins traités par Viraferon en association avec la ribavirine. Les patientes en âge de procréer et leurs partenaires doivent chacun utiliser une contraception efficace pendant toute la durée du traitement et pendant les 4 mois qui suivent son arrêt. Les patients et leurs partenaires féminines doivent chacun utiliser une contraception efficace pendant toute la durée du traitement et pendant les 7 mois qui suivent son arrêt (voir le RCP de la ribavirine).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les patients doivent être avertis qu'ils peuvent présenter fatigue, somnolence, ou confusion pendant le traitement par Viraferon, et par conséquent il est recommandé qu'ils évitent de conduire ou d'utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Se reporter au RCP de la ribavirine pour les effets indésirables propres à la ribavirine si Viraferon doit être administré en association avec la ribavirine chez les patients atteints d'hépatite C chronique.

Lors des études cliniques conduites dans de nombreuses indications et sur un intervalle de doses très large (de 6 MUI/m²/semaine pour la leucémie à tricholeucocytes à 100 MUI/m²/semaine pour le mélanome), les effets indésirables les plus couramment rapportés étaient la fièvre, la fatigue, les céphalées et les myalgies. La fièvre et la fatigue étaient fréquemment réversibles dans les 72 heures suivant l'interruption ou l'arrêt du traitement.

Dans les études cliniques conduites dans la population atteinte d'hépatite C, les patients étaient traités par Viraferon seul ou en association avec la ribavirine pendant un an. Tous les patients dans ces études recevaient 3 MUI de Viraferon trois fois par semaine. La fréquence des effets indésirables (liés au traitement) rapportés au cours des études cliniques réalisées chez le patient naïf traité pendant un an est présentée dans le **Tableau 1**. La sévérité était généralement faible à modérée. Les effets indésirables rapportés après la mise sur le marché sont également décrits dans le **Tableau 1** ci-dessous. Au sein des systèmes d'organes, les effets indésirables sont listés par type de fréquence en définissant les catégories suivantes : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) ; fréquence indéterminée. Au sein de chaque fréquence de groupe, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Tableau 1. Effets indésirables rapportés lors des essais cliniques ou après la mise sur le marché de Viraferon seul ou en association avec la ribavirine	
Systèmes d'organes	Effets indésirables
Infections et infestations Très fréquent : Fréquent : Rare :	Pharyngite*, infection virale* Bronchite, sinusite, <i>herpès simplex</i> (résistance), rhinite Pneumonie [§]
Affections hématologiques et du système lymphatique Très fréquent : Fréquent : Très rare : Fréquence indéterminée :	Leucopénie Thrombocytopénie, lymphadénopathie, lymphopénie Aplasie médullaire Erythroblastopénie, purpura thrombopénique idiopathique, purpura thrombocytopénique thrombotique
Affections du système immunitaire[§] Très rare : Fréquence indéterminée :	Sarcoïdose, exacerbation de sarcoïdose Lupus érythémateux disséminé, vascularite, polyarthrite rhumatoïde (nouvelle ou aggravée), syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada [§] , réactions d'hypersensibilité aiguë incluant urticaire, angio-œdème, bronchoconstriction, anaphylaxie [§]
Affections endocriniennes	

Fréquent : Très rare :	Hypothyroïdie [§] , hyperthyroïdie [§] Diabète, aggravation de diabète
Troubles du métabolisme et de la nutrition Très fréquent : Fréquent : Très rare :	Anorexie Hypocalcémie, déshydratation, hyperuricémie, soif Hyperglycémie, hypertriglycéridémie [§] , augmentation de l'appétit
Affections psychiatriques[§] Très fréquent : Fréquent : Rare : Très rare : Fréquence indéterminée :	Dépression, insomnie, anxiété, instabilité émotionnelle*, agitation, nervosité Confusion, trouble du sommeil, baisse de la libido Idées suicidaires Suicide, tentatives de suicide, comportement agressif (parfois dirigé contre autrui), psychoses dont hallucinations Altération de l'état mental [§]
Affections du système nerveux[§] Très fréquent : Fréquent : Très rare : Fréquence indéterminée :	Étourdissement, céphalée, concentration altérée, sécheresse buccale Tremblements, paresthésie, hypoesthésie, migraine, bouffées vasomotrices, somnolence, perversion du goût Hémorragie vasculaire cérébrale, ischémie vasculaire cérébrale, convulsions, conscience altérée, encéphalopathie, neuropathies, polyneuropathie Mononeuropathies, coma [§]
Affections oculaires Très fréquent : Fréquent : Rare :	Vision trouble Conjonctivite, vision anormale, troubles des glandes lacrymales, douleur oculaire Hémorragies rétiniennes [§] , rétinopathies (incluant œdème maculaire), occlusions de l'artère ou de la veine rétinienne [§] , névrite optique, œdème de la papille, perte d'acuité visuelle ou de champ visuel, nodules cotonneux [§]
Affections de l'oreille et du labyrinthe Fréquent : Très rare :	Vertige, acouphène Perte de l'audition, trouble de l'audition
Affections cardiaques Fréquent : Rare : Très rare : Fréquence indéterminée :	Palpitations, tachycardie Cardiomyopathie Infarctus du myocarde, ischémie cardiaque Arythmie
Affections vasculaires Fréquent : Très rare :	Hypertension Ischémie périphérique, hypotension [§]
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales Très fréquent : Fréquent : Très rare :	Dyspnée*, toux* Epistaxis, trouble respiratoire, congestion nasale, rhinorrhée, toux non productive Infiltrats pulmonaires [§] , pneumopathie inflammatoire [§]
Affections gastro-intestinales Très fréquent : Fréquent : Très rare :	Nausées/vomissement, douleur abdominale, diarrhée, stomatite, dyspepsie Stomatite ulcéreuse, douleur dans la partie supérieure droite de l'abdomen, glossite, gingivite, constipation, selles molles Pancréatite, colite ischémique, colite ulcéreuse, saignement des gencives

Fréquence indéterminée :	Affection parodontale NAS, affection dentaire NAS [§]
Affections hépatobiliaires Fréquent : Très rare :	Hépatomégalie Hépatotoxicité (même fatale)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané Très fréquent : Fréquent : Très rare :	Alopécie, prurit*, peau sèche*, rash*, sudation augmentée Psoriasis (nouveau ou aggravé) [§] , rash maculo-papulaire, rash érythémateux, eczéma, érythème, affections cutanées Syndrome de Stevens Johnson, nécrolyse épidermique toxique, érythème multiforme
Affections musculo-squelettiques et systémiques Très fréquent : Fréquent : Très rare :	Myalgie, arthralgie, douleur musculo-squelettique Arthrite Rhabdomyolyse, myosite, crampes dans les jambes, douleur dorsale
Affections du rein et des voies urinaires Fréquent : Très rare :	Mictions fréquentes Trouble de la fonction rénale, insuffisance rénale, syndrome néphrotique
Affections des organes de reproduction et du sein Fréquent :	Aménorrhée, douleur mammaire, dysménorrhée, ménorragie, trouble menstruel, trouble vaginal
Troubles généraux et anomalies au site d'administration Très fréquent : Fréquent : Très rare :	Inflammation au point d'injection, réaction au point d'injection*, fatigue, frissons, fièvre [§] , symptômes pseudo-grippaux [§] , asthénie, irritabilité, douleur thoracique, malaise Douleur au site d'injection Nécrose au site d'injection, œdème de la face
Investigations Très fréquent :	Perte de poids

* Ces événements ont été fréquents avec Viraferon seul

§ Voir rubrique 4.4

Ces effets indésirables ont également été rapportés avec Viraferon seul.

Les effets indésirables cardio-vasculaires (CV), notamment l'arythmie, semblent la plupart du temps être corrélés à une pathologie CV préexistante et à un traitement antérieur par des substances cardiotoxiques (voir rubrique 4.4). De rares cas de cardiomyopathie, pouvant être réversible à l'arrêt du traitement par interféron alfa, ont été rapportés chez des patients exempts d'antécédents cardiaques (voir rubrique 4.4).

Une grande variété de désordres auto-immuns et d'origine immunologique ont été rapportés avec les interférons alpha comprenant troubles de la thyroïde, lupus érythémateux disséminé, polyarthrite rhumatoïde (nouvelle ou aggravée), purpura thrombopénique idiopathique et purpura thrombocytopénique thrombotique, vascularite, neuropathies y compris mononeuropathies (voir aussi rubrique 4.4).

Les anomalies biologiques ayant une importance sur le plan clinique, rencontrées surtout aux doses supérieures à 10 millions d'UI par jour, comprennent une granulocytopenie et une leucopénie ; une baisse du taux d'hémoglobine et une thrombocytopénie ; une élévation des phosphatases alcalines, de la LDH, de la créatinine sérique et du taux sanguin d'urée. Des taux sériques d'ALT/AST anormalement élevés ont été notés chez quelques patients ne souffrant pas d'hépatite ainsi que chez quelques porteurs d'une hépatite B chronique, parallèlement à la clairance de l'ADNp viral.

Population pédiatrique

Enfants et adolescents – Hépatite C chronique

Dans les études cliniques portant sur 118 enfants ou adolescents de 3 à 16 ans, 6 % ont arrêté leur traitement du fait de la survenue d'effets indésirables. En général, le profil des événements indésirables observés sur le nombre limité d'enfants et adolescents étudiés était similaire à celui observé chez les adultes, bien qu'il existe une spécificité pédiatrique concernant le retard de croissance. Un ralentissement de croissance en taille (diminution moyenne de 9 percentiles) et du poids (diminution moyenne de 13 percentiles) a été observé au cours du traitement (voir rubrique 4.4). En outre, les idées suicidaires ou tentatives de suicides au cours du traitement et lors du suivi de 6 mois après traitement ont été rapportées plus fréquemment chez les enfants et adolescents que chez les adultes (2,4 % *versus* 1 %). Comme chez les adultes, les enfants et adolescents ont eu également d'autres effets indésirables d'ordre psychiatrique (tels que dépression, instabilité émotionnelle et somnolence) (voir rubrique 4.4). De plus, des réactions au point d'injection, fièvre, anorexie, vomissements et instabilité émotionnelle sont survenus plus fréquemment chez les enfants et adolescents. 30 % des patients ont nécessité une modification de posologie, le plus souvent du fait de la survenue d'une anémie ou d'une neutropénie.

Les effets indésirables rapportés au cours des essais cliniques en pédiatrie sont décrits dans le **Tableau 2** ci-dessous.

Au sein des systèmes d'organes, les effets indésirables sont listés par type de fréquence en définissant les catégories suivantes : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100, < 1/10$). Au sein de chaque fréquence de groupe, les effets indésirables doivent être présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Tableau 2 Effets indésirables très fréquemment et fréquemment rapportés dans les études cliniques en pédiatrie	
Très fréquent ($\geq 1/10$) – Fréquent ($\geq 1/100, < 1/10$)	
Systèmes d'organes	Effets indésirables
Infections et infestations Très fréquent : Fréquent :	Infection virale, pharyngite Infection fongique, infection bactérienne, infection pulmonaire, otite moyenne, abcès dentaire, <i>herpes simplex</i> , infection urinaire, vaginite, gastro-entérite
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes) Fréquent :	Néoplasme (non spécifié)
Affections hématologiques et du système lymphatique Très fréquent : Fréquent :	Anémie, neutropénie Thrombocytopénie, lymphadénopathie
Affections endocriniennes Très fréquent : Fréquent :	Hypothyroïdie [§] Hyperthyroïdie [§] , virilisme
Troubles du métabolisme et de la nutrition Très fréquent : Fréquent :	Anorexie Hypertriglycéridémie [§] , hyperuricémie, augmentation de l'appétit,
Affections psychiatriques[§] Très fréquent : Fréquent :	Dépression, instabilité émotionnelle, insomnie Idée suicidaire, réaction agressive, confusion, troubles du comportement, agitation, somnambulisme, anxiété, nervosité, trouble du sommeil, rêves inhabituels, apathie
Affections du système nerveux[§]	

Très fréquent : Fréquent :	Céphalée, étourdissements Hyperkinésie, tremblements, dysphonie, paresthésie, hypoesthésie, hyperesthésie, concentration altérée, somnolence
Affections oculaires Fréquent :	Conjonctivite, douleur oculaire, vision anormale, trouble des glandes lacrymales
Affections vasculaires Fréquent :	Maladie de Raynaud, bouffées vasomotrices, pâleur
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales Fréquent :	Dyspnée, tachypnée, épistaxis, toux, congestion nasale, irritation nasale, rhinorrhée, éternuements
Affections gastro-intestinales Très fréquent : Fréquent :	Diarrhées, vomissements, nausées, douleur abdominale Ulcération de la bouche, stomatite ulcéreuse, stomatite, douleur dans la partie supérieure droite de l'abdomen, dyspepsie, glossite, reflux gastro-œsophagien, troubles rectaux, troubles gastro-intestinaux, constipation, selles molles, douleur dentaire, troubles dentaires
Affections hépatobiliaires Fréquent :	Fonction hépatique anormale
Affections de la peau et du tissu sous-cutané Très fréquent : Fréquent :	Alopécie, rash Réaction de photosensibilité, rash maculo-papulaire, eczéma, acné, affections cutanées, problème au niveau de l'ongle, décoloration de la peau, prurit, peau sèche, érythème, contusion, sudation augmentée
Affections musculo-squelettiques et systémiques Très fréquent :	Arthralgie, myalgie, douleur musculo-squelettique, myalgie
Affections du rein et des voies urinaires Fréquent	Enurésie, troubles de la miction, incontinence urinaire
Affections des organes de reproduction et du sein Fréquent :	<u>Femme</u> : aménorrhée, ménorragie, trouble menstruel, troubles vaginaux <u>Homme</u> : douleur testiculaire
Troubles généraux et anomalies au site d'administration Très fréquent : Fréquent :	Inflammation au point d'injection, réaction au point d'injection, fatigue, frissons, fièvre [§] , symptômes pseudo-grippaux [§] , malaise, irritabilité Douleur thoracique, asthénie, œdème, douleur au point d'injection
Investigations Très fréquent :	Retard de croissance (diminution de la taille et/ou du poids rapportée à l'âge) [§]
Lésions et intoxications Fréquent :	Lacération cutanée

[§] Voir rubrique 4.4

4.9 Surdosage

Aucun cas de surdosage ayant conduit à des manifestations cliniques aiguës n'a été rapporté. Cependant, comme pour tout composé pharmacologiquement actif, une surveillance étroite du patient avec un traitement symptomatique et un contrôle des signes vitaux sont indiqués.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Immunostimulants, cytokines et immunomodulateurs, interférons, interféron alfa-2b, code ATC : L03A B05

Viraferon est une forme stérile, stable d'interféron alfa-2b hautement purifié, obtenu par les techniques de l'ADN recombinant. L'interféron alfa-2b recombinant est une protéine hydrosoluble ayant un poids moléculaire d'environ 19.300 daltons. Il est obtenu à partir d'un clone d'*E. coli* qui abrite un plasmide hybridé par génie génétique renfermant un gène d'interféron alfa-2b humain leucocytaire.

L'activité de Viraferon est exprimée en "Unités Internationales" (UI), 1 mg d'interféron alfa-2b recombinant correspondant à $2,6 \times 10^8$ UI. Les Unités Internationales sont déterminées par comparaison entre l'activité de l'interféron alfa-2b recombinant et celle de la préparation de référence internationale d'interféron leucocytaire humain établie par l'Organisation Mondiale de la Santé.

Les interférons sont une famille de petites molécules protéiques d'un poids moléculaire d'environ 15.000 à 21.000 daltons. Ils sont produits et sécrétés par les cellules en réponse à des infections virales ou à différents inducteurs synthétiques et biologiques. Trois classes majeures d'interférons ont été identifiées : alpha, bêta et gamma. Ces trois classes principales ne sont pas elles-mêmes homogènes et peuvent regrouper plusieurs espèces moléculaires différentes d'interféron. Plus de 14 interférons alpha humains génétiquement différents ont été identifiés. Viraferon a été classé comme interféron alfa-2b recombinant.

Les interférons exercent leurs activités cellulaires en se fixant à des récepteurs spécifiques de la membrane cellulaire. Les récepteurs de l'interféron humain, isolés de lymphoblastes humains (Daudi), se révèlent être des protéines hautement asymétriques. Ils font preuve de sélectivité pour les interférons humains, mais pas pour les interférons murins ce qui suggère une spécificité d'espèce. Des études effectuées avec d'autres interférons ont permis de démontrer cette spécificité d'espèce. Cependant, certaines espèces de singes comme le singe rhésus, sont sensibles à une stimulation pharmacodynamique après exposition à des interférons humains de type I.

Les résultats de plusieurs études suggèrent qu'une fois fixé à la membrane cellulaire, l'interféron déclenche une séquence complexe de réactions intracellulaires et notamment l'induction de certaines enzymes. On pense que ce processus est responsable, du moins en partie, des diverses réponses cellulaires à l'interféron, telles que l'inhibition de la réplication virale dans les cellules infectées par des virus, la suppression de la prolifération cellulaire et des activités immunomodulatrices comme l'augmentation de l'activité phagocytaire des macrophages et l'augmentation de la cytotoxicité spécifique des lymphocytes pour les cellules cibles. Ces activités, dans leur ensemble ou individuellement, pourraient contribuer aux effets thérapeutiques de l'interféron.

L'interféron alfa-2b recombinant a fait preuve d'effets anti-prolifératifs dans des études utilisant à la fois des systèmes de cultures cellulaires animales et humaines et des hétérogreffes de tumeurs humaines chez l'animal. Le produit a également révélé une activité immunomodulatrice significative *in vitro*.

L'interféron alfa-2b recombinant inhibe également la réplication virale *in vitro* et *in vivo*. Bien que le mode d'action antiviral exact de l'interféron alfa-2b recombinant ne soit pas connu, il semble modifier le métabolisme de la cellule hôte. Cette action inhibe la réplication virale ou, si celle-ci se produit, les virions fils sont incapables de quitter la cellule.

Hépatite B chronique :

L'expérience clinique actuelle chez des patients qui restent sous interféron alfa-2b pendant 4 à 6 mois indique que le traitement peut produire une clairance de l'ADN-VHB sérique. Une amélioration de l'histologie hépatique a été observée. Chez les patients adultes possédant une perte de l'Ag Hbe et de l'ADN-VHB, une diminution significative de la morbidité et de la mortalité a été observée.

L'interféron alfa-2b (6 MUI/m² 3 fois par semaine pendant 6 mois) a été donné à des enfants atteints d'hépatite B chronique active. En raison d'une imperfection méthodologique, l'efficacité n'a pu être démontrée. Cependant les enfants traités avec interféron alfa-2b ont eu une vitesse de croissance diminuée et certains cas de dépression ont été observés.

Hépatite C chronique :

Chez les patients adultes recevant de l'interféron en association avec la ribavirine, le taux de réponse prolongée est de 47 %. L'association d'interféron pégylé et de ribavirine a montré une efficacité supérieure (taux de réponse prolongée de 61 % chez les patients naïfs avec une dose de ribavirine > 10,6 mg/kg, p < 0,01).

Patients adultes : Viraferon seul ou en association avec la ribavirine a été étudié au cours de 4 études cliniques randomisées de Phase III chez 2.552 patients naïfs à l'interféron atteints d'une hépatite C chronique. Les études comparaient l'efficacité du Viraferon utilisé seul ou en association avec la ribavirine. L'efficacité était définie par une réponse virologique prolongée 6 mois après la fin du traitement. Les patients éligibles pour ces études avaient une hépatite C chronique confirmée par un dosage « *HCV-ARN polymerase chain reaction* » (PCR) positif (> 100 copies/ml), une biopsie hépatique cohérente avec un diagnostic histologique d'hépatite chronique sans autre cause d'hépatite chronique, et des ALT sériques anormales.

Viraferon a été administré à la dose de 3 MUI 3 fois par semaine en monothérapie ou en association avec la ribavirine. La majorité des patients dans ces études cliniques a été traitée pendant un an. Tous les patients étaient suivis pendant une période complémentaire de 6 mois après la fin du traitement afin d'évaluer le maintien de la réponse virologique. Les taux de réponse virologique prolongée pour les groupes de traitement traités pendant un an avec Viraferon seul ou en association avec la ribavirine (provenant de deux études) sont présentés dans le **Tableau 3**.

La co-administration du Viraferon avec la ribavirine a multiplié par au moins deux fois l'efficacité du Viraferon dans le traitement de l'hépatite C chronique chez les patients naïfs. Le génotype du VHC et la charge virale initiale sont des facteurs de pronostic qui sont connus pour affecter les taux de réponse. Le taux de réponse augmenté pour l'association Viraferon + ribavirine, comparé à Viraferon seul, se maintient parmi tous les sous-groupes. Le bénéfice de l'association Viraferon + ribavirine est particulièrement significatif dans le sous-groupe de patients le plus difficile à traiter (génotype 1 et charge virale élevée) (**Tableau 3**).

Les taux de réponse dans ces études augmentent avec la compliance. Quel que soit le génotype, les patients qui ont reçu Viraferon en association avec la ribavirine et ≥ 80 % de leur traitement avaient une réponse prolongée à 6 mois supérieure après un an de traitement que ceux qui avaient pris < 80 % de leur traitement (56 % vs. 32 % dans l'étude C/I98-580).

Génotype VHC	I N = 503 C95-132/I95-143	I/R N = 505 C95-132/I95-143	I/R N = 505 (C/I98-580)
Tous les génotypes	16 %	41 %	47 %
Génotype 1	9 %	29 %	33 %
Génotype 1 ≤ 2 millions de copies/ml	25 %	33 %	45 %

Génotype 1 > 2 millions de copies/ml	3 %	27 %	29 %
Génotype 2/3	31 %	65 %	79 %

I Viraferon (3 MUI 3 fois par semaine)

I/R Viraferon (3 MUI 3 fois par semaine) + ribavirine (1.000/1.200 mg/jour)

Patients co-infectés VHC-VIH

Deux études cliniques ont été conduites chez des patients co-infectés par le VIH et le VHC. Globalement, dans ces deux études, le taux de réponse a été plus faible chez les patients qui ont reçu Viraferon en association avec de la ribavirine par rapport à ceux qui ont reçu l'interféron alfa-2b pégylé en association avec de la ribavirine. Le **Tableau 4** présente la réponse au traitement dans ces deux études cliniques. L'Etude 1 (RIBAVIC ; P01017), étude randomisée, multicentrique a inclus 412 patients adultes naïfs avec une hépatite C chronique co-infectés par le VIH. Les patients étaient randomisés pour recevoir soit l'interféron alfa-2b pégylé (1,5 µg/kg/semaine) en association avec de la ribavirine (800 mg/jour) soit Viraferon (3 MUI trois fois par semaine) en association avec de la ribavirine (800 mg/jour) pendant 48 semaines avec une période de suivi de 6 mois. L'Etude 2 (P02080), étude randomisée, monocentrique a inclus 95 patients adultes naïfs avec une hépatite C chronique co-infectés par le VIH. Les patients étaient randomisés pour recevoir soit l'interféron alfa-2b pégylé (100 ou 150 µg/semaine, adapté en fonction du poids) en association avec de la ribavirine (800-1.200 mg/jour, adaptée en fonction du poids) soit Viraferon (3 MUI trois fois par semaine) en association avec de la ribavirine (800-1.200 mg/jour, adaptée en fonction du poids). La durée du traitement était de 48 semaines avec une période de suivi de 6 mois à l'exception des patients infectés par un virus de génotype 2 ou 3 et une charge virale < 800.000 UI/ml (Amplicor) qui ont été traités pendant 24 semaines avec une période de suivi de 6 mois.

Tableau 4 : Réponse virologique prolongée en fonction du génotype après un traitement par Viraferon en association avec de la ribavirine <i>versus</i> un traitement par interféron alfa-2b pégylé en association avec de la ribavirine chez les patients co-infectés VHC-VIH						
	Etude 1¹			Etude 2²		
	Interféron alfa-2b pégylé (1,5 µg/kg/semaine) + ribavirine (800 mg)	Viraferon (3 MUI 3 fois par semaine) + ribavirine (800 mg)	Valeur p ^a	Interféron alfa-2b pégylé (100 ou 150 ^c µg/semaine) + ribavirine (800-1.200 mg/jour) ^d	Viraferon (3MUI 3 fois par semaine) + ribavirine (800-1.200 mg/jour) ^d	Valeur p ^b
Tous sujets	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Génotype 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
Génotype 2, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

MUI = million d'unités internationales

a : valeur de p basée sur le test du Chi² Cochran-Mantel-Haenszel.

b : valeur de p basée sur le test du Chi².

c : sujets < 75 kg recevant 100 µg/semaine d'interféron alfa-2b pégylé et sujets ≥ 75 kg recevant 150 µg/semaine d'interféron alfa-2b pégylé.

d : posologie de ribavirine de 800 mg pour les patients < 60 kg, 1.000 mg pour les patients 60-75 kg, et 1.200 mg pour les patients > 75 kg.

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

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

Patients rechuteurs : Un total de 345 patients rechuteurs à l'interféron alpha ont été traités lors de deux études cliniques avec Viraferon en monothérapie ou en association avec la ribavirine. Chez ces patients, l'association de la ribavirine au Viraferon a augmenté d'au moins 10 fois l'efficacité de Viraferon utilisé seul dans le traitement de l'hépatite C chronique (48,6 % vs. 4,7 %). Cette

amélioration de l'efficacité comprenait la perte du VHC sérique (< 100 copies/ml par PCR), l'amélioration de l'inflammation hépatique, et la normalisation des ALT, et se maintenait 6 mois après la fin du traitement.

Données d'efficacité à long-terme

1071 patients ayant été préalablement traités par l'interféron alfa-2b non pégylé ou par l'interféron alfa-2b non pégylé/ribavirine au sein d'études cliniques ont été inclus dans une large étude afin d'évaluer le maintien de la réponse virologique prolongée et d'estimer l'impact clinique d'une virémie VHC négative à long terme. Un suivi au-delà de 5 ans était disponible pour 462 patients. Parmi les 492 patients inclus avec une réponse prolongée, seuls 12 patients ont rechuté pendant cette étude. La probabilité de réponse virologique prolongée à 5 ans a été estimée pour l'ensemble des patients par la méthode de Kaplan-Meier à 97 % avec un intervalle de confiance à 95 % de [95 %, 99 %]. La réponse virologique prolongée après un traitement de l'hépatite chronique C avec l'interféron alfa-2b non pégylé (avec ou sans ribavirine) permet de maintenir une virémie négative à long terme et entraîne la résolution de l'infection hépatique et la « guérison » clinique de l'hépatite chronique C. Cependant, cela n'exclut pas l'évolution de la maladie hépatique (y compris vers un hépatocarcinome) chez les patients porteurs d'une cirrhose.

Etudes cliniques chez les enfants et les adolescents :

Des enfants et adolescents âgés de 3 à 16 ans ayant une hépatite C chronique compensée et un ARN-VHC détectable (évalué par un laboratoire central utilisant une méthode RT-PCR non commercialisée) ont été inclus dans deux études multicentriques et ont reçu Viraferon 3 MUI/m² trois fois par semaine + ribavirine 15 mg/kg par jour pendant 1 an, puis ont été suivis pendant une période de 6 mois après arrêt du traitement. Un total de 118 patients a été inclus : 57 % de garçons, 80 % de type caucasien, et 78 % de génotype 1, 64 % d'enfants ≤ 12 ans. La population sélectionnée comportait principalement des enfants et adolescents avec une hépatite C minime à modérée. Les taux de réponse virologiques maintenus chez les enfants et les adolescents sont similaires à ceux observés chez l'adulte. Du fait du manque de données chez les enfants et adolescents ayant une progression rapide de la maladie et des potentiels effets indésirables, le rapport bénéfice/risque de l'association interféron alfa-2b et ribavirine doit être considéré avec attention dans cette population (voir rubriques 4.1, 4.4 et 4.8).

Les résultats de l'étude sont présentés dans le **Tableau 5** :

Tableau 5 Réponse virologique chez des enfants et adolescents naïfs au traitement	
	Viraferon 3 MUI/m² 3 fois par semaine + ribavirine 15 mg/kg/jour
Réponse tous génotypes confondus ¹ (n=118)	54 (46 %)*
Génotype 1 (n=92)	33 (36 %)*
Génotype 2/3/4 (n=26)	21 (81 %)*

* Nombre (%) de patients

1 Définie comme une valeur de l'ARN-VHC en dessous de la limite de détection par RT-PCR en fin de traitement et durant la période de suivi.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique de Viraferon a été étudiée chez des volontaires sains après administration par voie sous-cutanée de doses uniques de 5 millions d'UI/m² et 10 millions d'UI, et par voie intramusculaire de doses uniques de 5 millions d'UI/m² et par perfusion intraveineuse durant 30 minutes. Les concentrations sériques moyennes d'interféron après injection sous-cutanée et intramusculaire étaient comparables. La C_{max} a été observée trois à 12 heures après administration de la dose la plus faible et six à huit heures après administration de la dose élevée. Les demi-vies d'élimination étaient respectivement d'environ deux à trois heures et six à sept heures. Les taux sériques se situaient en dessous de la limite de détection respectivement 16 et 24 heures après l'injection. Les administrations intramusculaires et sous-cutanées ont démontré une biodisponibilité supérieure à 100 %.

Après administration intraveineuse, les concentrations sériques d'interféron ont atteint un pic (135 à 273 UI/ml) à la fin de la perfusion diminuant ensuite un peu plus rapidement qu'après administration du médicament par voies sous-cutanée et intramusculaire, pour ne plus être détectables quatre heures après la perfusion. La demi-vie d'élimination était d'environ deux heures.

Pour les trois voies d'administration, les concentrations urinaires d'interféron se situaient en dessous de la limite de détection.

Enfants et adolescents : Les paramètres pharmacocinétiques après administration répétée de Viraferon solution injectable et de ribavirine en gélules chez les enfants et adolescents entre 5 et 16 ans ayant une hépatite C chronique sont résumés dans le **Tableau 6**. Les propriétés pharmacocinétiques de Viraferon et ribavirine (dose normalisée) sont similaires chez les adultes et les enfants ou adolescents.

Tableau 6 Moyenne (% CV) des paramètres pharmacocinétiques après administration répétée de Viraferon et de ribavirine en gélules chez les enfants ou adolescents présentant une hépatite C chronique		
Paramètre	Ribavirine 15 mg/kg/jour en 2 prises (n = 17)	Viraferon 3 MUI/m ² 3 fois par semaine (n = 54)
T _{max} (hr)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3.275 (25)	51 (48)
ASC*	29.774 (26)	622 (48)
Clairance apparente l/hr/kg	0,27 (27)	Non effectuée

* ASC₁₂ (ng.hr/ml) pour la ribavirine; ASC₀₋₂₄ (UI.hr/ml) pour Viraferon

Des dosages des facteurs neutralisants de l'interféron ont été effectués sur des échantillons de sérum prélevés chez des patients ayant reçu Viraferon dans le cadre d'études cliniques mis en place par Schering-Plough. Les facteurs neutralisants de l'interféron sont des anticorps qui neutralisent l'activité antivirale de l'interféron. L'incidence clinique d'apparition des facteurs neutralisants était de 2,9 % chez des patients cancéreux traités par voie générale et de 6,2 % chez des patients atteints d'hépatite chronique. Les titres mesurés étaient faibles dans la plupart des cas et n'étaient pas associés de façon systématique à une baisse de réponse ou à tout autre phénomène auto-immun. Chez les patients atteints d'hépatite, aucune baisse de réponse ne fut observée, ceci étant apparemment dû aux faibles titres présents.

5.3 Données de sécurité précliniques

Bien que l'interféron soit généralement reconnu comme étant spécifique d'une espèce, des études de toxicité chez l'animal ont été réalisées. Des injections d'interféron alfa-2b humain recombinant pendant des périodes allant jusqu'à trois mois n'ont conduit à aucun signe de toxicité chez la souris, le rat, et le lapin. Une administration quotidienne chez le singe cynomolgus de 20 x 10⁶ UI/kg/jour pendant 3 mois n'a engendré aucune toxicité notable. La toxicité a été démontrée chez le singe recevant 100 x 10⁶ UI/kg/jour pendant 3 mois.

Lors des études d'utilisation de l'interféron chez les primates autres que l'homme, des anomalies du cycle menstruel ont été observées (voir rubrique 4.4).

Les résultats d'études de reproduction animale indiquent que l'interféron alfa-2b n'a pas d'effets tératogènes chez les rats et les lapins et n'affecte pas de manière défavorable la gestation, le développement foetal et la capacité reproductrice de la progéniture des rats traités. Il a été montré que l'interféron alfa-2b avait des effets abortifs chez le *Macaca mulatta* (singe rhésus) à une dose 90 et 180 fois supérieure à la dose intramusculaire ou sous-cutanée recommandée de 2 millions d'UI/m². L'interruption de la gestation a été observée dans tous les groupes de doses (7,5 millions, 15 millions et 30 millions d'UI/kg), et était statistiquement significative par rapport au groupe contrôle dans les groupes recevant les doses moyennes ou fortes (correspondant à 90 et 180 fois la dose intramusculaire ou sous-cutanée recommandée de 2 millions d'UI/m²). D'autres formes d'interférons alpha et bêta à hautes doses sont connues pour entraîner des effets dose-dépendants d'anovulation ou d'avortement chez le singe rhésus.

Des études de mutagénicité avec interféron alfa-2b n'ont pas révélé d'effets néfastes.

Aucune étude n'a été réalisée chez de jeunes animaux afin d'examiner les effets du traitement par interféron alfa-2b sur la croissance, le développement, la maturation sexuelle et le comportement (si Viraferon doit être administré en association avec la ribavirine, voir rubrique 4.4 et le RCP de Rebetol).

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Phosphate disodique anhydre,
Phosphate monosodique monohydraté,
Edétate de sodium,
Chlorure disodique,
Métacrésol,
Polysorbate 80,
Eau pour préparations injectables.

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

6.3 Durée de conservation

2 ans

Après ouverture du flacon : La stabilité chimique et physique en cours d'utilisation a été démontrée pendant 28 jours entre 2°C et 8°C.

D'un point de vue microbiologique, une fois ouvert, le produit doit être conservé pendant 28 jours au maximum entre 2°C et 8°C. Les autres durées et conditions de conservation sont de la responsabilité de l'utilisateur.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

Ne pas congeler.

Sans dépasser sa date de péremption, pour le transport, la solution peut être conservée avant utilisation à une température ne dépassant pas 25°C pendant une période maximale de 7 jours. Viraferon peut être remis à tout moment au réfrigérateur pendant cette période de sept jours. Si le produit n'est pas utilisé pendant cette période de sept jours, il ne peut pas être remis au réfrigérateur pour une nouvelle période de conservation et doit être éliminé.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

2,5 ml de solution (correspondant à 25 MUI) dans un flacon (verre de type I), avec un bouchon (caoutchouc en halobutyle) serti d'une bague d'inviolabilité (aluminium) entourée d'une protection (polypropylène).

Boîte de 1, 2 ou 12.

Ou

2,5 ml de solution (correspondant à 25 MUI) dans un flacon (verre de type I), avec un bouchon (caoutchouc en halobutyle) serti d'une bague d'inviolabilité (aluminium) entourée d'une protection (polypropylène)

avec 6 seringues, 6 aiguilles et 12 tampons nettoyeurs.
Boîte de 1.
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Toutes les présentations et dosages peuvent ne pas être appropriés pour toutes les indications. Assurez-vous de choisir la présentation et le dosage appropriés.

Viraferon solution injectable, peut être injectée directement après prélèvement des doses appropriées du flacon à l'aide d'une seringue stérile.

Comme tous les médicaments administrés par voie parentérale, Viraferon, solution injectable doit être examinée visuellement avant administration afin de vérifier si elle ne présente pas de particules ou de jaunissement. La solution doit être limpide et incolore.

Les instructions détaillées pour l'utilisation par voie sous-cutanée du produit sont fournies avec la notice (se référer à « Comment auto-injecter Viraferon »).

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/99/128/025
EU/1/99/128/026
EU/1/99/128/027
EU/1/99/128/028

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de la première autorisation : 9 mars 2000
Date du dernier renouvellement : 23 mai 2005

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Viraferon 18 millions d'UI solution injectable, stylo multidose

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Une cartouche contient 18 millions d'UI d'interféron alfa-2b produit par une technique d'ADN recombinant à partir de cellules d'*E. coli*, dans 1,2 ml de solution.

Un ml contient 15 millions d'UI d'interféron alfa-2b.

Le stylo est conçu pour délivrer son contenu de 18 millions d'UI en doses allant de 1,5 à 6 millions d'UI. Le stylo peut délivrer un maximum de 12 doses de 1,5 millions d'UI sur une période n'excédant pas 4 semaines.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable

La solution est limpide et incolore.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Hépatite B chronique : Traitement des patients adultes atteints d'hépatite B chronique, possédant des marqueurs de réplication virale de l'hépatite B (présence d'ADN-VHB et d'Ag-HBe), des alanine aminotransférases (ALT) élevées et une inflammation active du foie histologiquement prouvée et/ou une fibrose.

Hépatite C chronique :

Patients adultes :

Viraferon est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'hépatite C chronique possédant des transaminases élevées en l'absence de décompensation hépatique et ayant un ARN-VHC sérique positif ou des anticorps anti-VHC positifs (voir rubrique 4.4).

La meilleure façon d'utiliser Viraferon dans cette indication est de l'associer à la ribavirine.

Enfants et adolescents :

Viraferon est destiné à être utilisé, en association avec la ribavirine, pour le traitement des enfants âgés de 3 ans et plus et adolescents, atteints d'hépatite C chronique, non préalablement traités, en l'absence de décompensation hépatique et ayant un ARN-VHC sérique positif. La décision de traiter doit être prise au cas par cas en tenant compte à la fois des signes de progression de la maladie, notamment inflammation et fibrose hépatiques, et des facteurs pronostics de réponse, génotype du VHC et charge virale. Le bénéfice attendu du traitement doit être évalué au regard des données de sécurité issues des études cliniques réalisées chez les enfants et adolescents (voir rubriques 4.4, 4.8 et 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être initié par un médecin expérimenté dans la prise en charge de la maladie.

Les présentations multidoses doivent être uniquement à usage individuel.

Toutes les présentations et tous les dosages ne sont pas adaptés à l'ensemble des indications. Assurez-vous de choisir la présentation et le dosage appropriés.

Si des effets indésirables se manifestent lors du traitement par Viraferon, quelle qu'en soit l'indication, modifier la posologie ou interrompre temporairement le traitement jusqu'à ce que les effets indésirables diminuent. Si malgré un ajustement adéquat de la posologie, une mauvaise tolérance continue à se manifester ou se répète, ou si la maladie progresse, interrompre le traitement par Viraferon. Suivant l'avis du médecin, le patient pourra s'administrer lui-même la dose de traitement d'entretien par voie sous-cutanée.

Hépatite B chronique : La posologie recommandée se situe entre 5 et 10 millions d'UI, administrés par voie sous-cutanée trois fois par semaine (tous les 2 jours) pendant une période de 4 à 6 mois.

La dose administrée doit être réduite de 50 % en cas de survenue de troubles hématologiques (cellules sanguines blanches < 1.500/mm³, granulocytes < 1.000/mm³, plaquettes < 100.000/mm³). Le traitement doit être interrompu en cas de leucopénie sévère (< 1.200/mm³), de neutropénie sévère (< 750/mm³) ou de thrombocytopénie sévère (< 70.000/mm³).

Chez tous les patients, si aucune amélioration des taux d'ADN-VHB sérique n'est observée après 3 à 4 mois de traitement (à la dose maximale tolérée), interrompre le traitement avec Viraferon.

Hépatite C chronique : Viraferon est administré par voie sous-cutanée à la posologie de 3 millions d'UI trois fois par semaine (tous les 2 jours) chez les patients adultes, soit en monothérapie soit en association avec la ribavirine.

Enfants âgés de 3 ans et plus et adolescents : L'interféron alfa-2b est administré par voie sous cutanée à la posologie de 3MUI/m² 3 fois par semaine (tous les 2 jours) en association avec la ribavirine sous forme de gélules ou de solution buvable administrée quotidiennement par voie orale en deux prises (matin et soir) au moment des repas.

(Se reporter au RCP de la ribavirine en gélule et aux Recommandations en matière de modification de la posologie pour le traitement combiné. Pour les patients de moins de 47 kg ou qui ne peuvent pas avaler de gélules, se reporter au RCP de la ribavirine en solution buvable).

Patients rechuteurs (adultes) :

Viraferon est donné en association avec la ribavirine.

En fonction des résultats des études cliniques, pour lesquels des données sont disponibles pour 6 mois de traitement, il est recommandé que les patients soient traités avec Viraferon en association avec la ribavirine pendant 6 mois.

Patients naïfs :

Adultes : L'efficacité de Viraferon est renforcée lorsqu'il est administré en association avec la ribavirine. Viraferon doit être donné seul principalement en cas d'intolérance ou de contre-indication à la ribavirine.

Viraferon en association avec la ribavirine :

En fonction des résultats des études cliniques, pour lesquels des données sont disponibles après 12 mois de traitement, il est recommandé que les patients soient traités avec Viraferon en association avec la ribavirine pendant au moins 6 mois.

Le traitement doit être poursuivi pour une autre période de 6 mois (soit un total de 12 mois) chez les patients qui présentent un ARN-VHC négatif à 6 mois, mais avec un génotype viral de type 1 (déterminé sur un échantillon avant traitement) et une charge virale élevée avant traitement.

D'autres facteurs de mauvais pronostic (âge > 40 ans, sexe mâle, fibrose septale) doivent être pris en compte en vue de prolonger le traitement jusqu'à 12 mois.

Au cours des études cliniques, les patients qui n'avaient pas eu une réponse virologique après 6 mois de traitement (ARN-VHC en dessous de la limite inférieure de détection) n'ont pas maintenu une réponse virologique (ARN-VHC en dessous de la limite inférieure de détection six mois après l'arrêt du traitement).

Viraferon seul :

La durée optimale de traitement avec Viraferon seul n'est pas encore complètement établie, mais un traitement compris entre 12 et 18 mois est conseillé.

Il est recommandé que les patients soient traités avec Viraferon seul pendant au moins 3 à 4 mois, puis que le taux d'ARN-VHC soit déterminé. Le traitement doit être poursuivi chez les patients qui présentent un ARN-VHC négatif.

Enfants et adolescents : la sécurité et l'efficacité de Viraferon en association avec la ribavirine a été étudiée chez les enfants et adolescents non préalablement traités pour leur hépatite C chronique.

Génotype 1 : La durée recommandée de traitement est de 1 an. Les patients qui n'ont pas eu de réponse virologique à la 12^{ème} semaine de traitement ont peu de chance de devenir des répondeurs avec une réponse virologique prolongée (valeur prédictive négative 96 %). La réponse virologique est définie par un niveau indétectable d'ARN-VHC à la 12^{ème} semaine de traitement. L'arrêt du traitement doit être envisagé chez ces patients.

Génotype 2/3 : La durée recommandée de traitement est 24 semaines.

Les réponses virologiques après 1 an de traitement et 6 mois de suivi étaient de 36 % pour le génotype 1 et 81 % pour les génotypes 2/3/4.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.
- Antécédents d'affection cardiaque sévère, ex : insuffisance cardiaque congestive non contrôlée, infarctus du myocarde récent, désordres arythmiques sévères.
- Insuffisance rénale ou hépatique sévère, y compris les troubles causés par des métastases.
- Epilepsie et/ou atteinte des fonctions du système nerveux central (SNC) (voir rubrique 4.4).
- Hépatite chronique avec cirrhose hépatique décompensée.
- Hépatite chronique récemment traitée ou en cours de traitement par des agents immunosuppresseurs, à l'exception d'une corticothérapie de courte durée.
- Hépatite auto-immune ; ou antécédents de maladie auto-immune ; patients transplantés.
- Troubles thyroïdiens préexistants sauf s'ils sont contrôlés par des traitements conventionnels.

Enfants et adolescents :

- Présence ou antécédents de troubles psychiatriques sévères, particulièrement dépression sévère, idées suicidaires ou tentative de suicide.

Traitement combiné avec la ribavirine : Se reporter également au RCP de la ribavirine si l'interféron alfa-2b est administré en association avec la ribavirine chez les patients atteints d'hépatite C chronique.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Pour tous les patients :

Système nerveux central (SNC) et troubles psychiatriques : Des effets sévères sur le SNC, principalement dépression, idées suicidaires et tentative de suicide ont été observés chez certains patients traités par Viraferon, pendant le traitement mais également après l'arrêt, et dans ce cas principalement pendant les 6 mois ayant suivi l'arrêt. Des idées suicidaires ou tentatives de suicide survenant au cours du traitement par Viraferon en association avec la ribavirine et lors du suivi de 6 mois après traitement ont été rapportées plus fréquemment chez les enfants et adolescents que chez les adultes (2,4 % versus 1 %). Comme chez les adultes, les enfants et adolescents ont présenté d'autres effets indésirables d'ordre psychiatrique, tels que dépression, instabilité émotionnelle et

somnolence. D'autres effets sur le SNC comprenant comportement agressif (parfois dirigé contre autrui), confusion et autres altérations de l'état mental ont été observés avec l'interféron alpha. L'apparition de tout signe ou symptôme de troubles psychiatriques doit être attentivement surveillée chez les patients. Si de tels symptômes apparaissent, le médecin prescripteur doit garder à l'esprit la sévérité potentielle de ces effets indésirables et doit évaluer la nécessité d'une prise en charge thérapeutique appropriée. Si les symptômes psychiatriques persistent ou s'aggravent, ou si des idées suicidaires sont identifiées, il est recommandé d'interrompre le traitement par Viraferon, et de suivre le patient, avec une prise en charge psychiatrique appropriée.

Patients présentant ou ayant des antécédents de troubles psychiatriques sévères : Si le traitement par interféron alfa-2b est jugé nécessaire chez des patients adultes présentant ou ayant des antécédents de troubles psychiatriques sévères, il ne doit être initié qu'après s'être assuré d'un diagnostic spécialisé et de l'existence d'un suivi thérapeutique de l'état psychiatrique. L'utilisation de l'interféron alfa-2b chez les enfants et adolescents présentant ou ayant des antécédents de troubles psychiatriques sévères est contre-indiquée (voir rubrique 4.3)

Des réactions aiguës d'hypersensibilité (tels urticaire, angio-oedème, bronchoconstriction, anaphylaxie) à l'interféron alfa-2b ont été rarement observées lors d'un traitement avec Viraferon. Dans un tel cas, interrompre le traitement et instaurer un traitement approprié. Des rashes transitoires ne nécessitent pas l'interruption du traitement.

Des effets indésirables modérés à sévères peuvent imposer une modification du schéma posologique ou, dans certains cas, l'interruption du traitement par Viraferon. Tout patient développant des anomalies de la fonction hépatique lors d'un traitement par Viraferon doit être suivi attentivement et le traitement doit être arrêté si les signes et les symptômes progressent.

Une hypotension artérielle peut survenir pendant le traitement par Viraferon et jusqu'à deux jours après son arrêt et peut requérir un traitement symptomatique.

Une hydratation adéquate doit être maintenue chez les patients traités par Viraferon étant donné qu'une hypotension liée à une déplétion hydrique a été observée chez certains patients. Une réhydratation de compensation peut s'avérer nécessaire.

Bien que la fièvre puisse être associée au syndrome pseudo-grippal rapporté communément lors d'un traitement par interféron, les autres causes de fièvres persistantes doivent être écartées.

Viraferon doit être utilisé avec précaution chez des patients en mauvais état général, tels que ceux ayant des antécédents pulmonaires (ex : pathologie pulmonaire chronique obstructive), ou un diabète mal équilibré avec risque d'acidocétose. Des précautions doivent également être observées chez des patients présentant des troubles de la coagulation (ex : thrombophlébite, embolie pulmonaire) ou une insuffisance médullaire.

Des infiltrats pulmonaires, des pneumopathies inflammatoires et des pneumonies, pouvant occasionnellement être fatals, ont été rarement observés chez des patients traités par interféron alpha, y compris ceux traités par Viraferon. L'étiologie n'a pas été trouvée. Ces symptômes ont été rapportés plus fréquemment lorsque le shosaikoto, une plante médicinale chinoise, est administré en même temps que l'interféron alpha (voir rubrique 4.5). Tout patient développant une fièvre, une toux, une dyspnée ou toute autre symptomatologie respiratoire, doit subir une radiographie pulmonaire. Si la radiographie pulmonaire montre des infiltrats pulmonaires ou en cas de troubles de la fonction pulmonaire, le patient doit être suivi de près et si nécessaire, interrompre le traitement par interféron alpha. Bien que ceci ait été rapporté plus souvent chez des patients atteints d'hépatite chronique C traités par interféron alpha, ceci a également été rapporté chez des patients traités par interféron alpha pour une pathologie oncologique. Un arrêt rapide de l'administration d'interféron alpha et un traitement par corticostéroïdes semble permettre une résolution des effets indésirables pulmonaires.

Des effets indésirables oculaires (voir rubrique 4.8) comprenant des hémorragies rétinienne, des nodules cotonneux, et des occlusions de l'artère ou de la veine rétinienne ont été rarement rapportés après traitement par les interférons alpha. Tous les patients traités devraient faire l'objet d'un examen

ophtalmologique avant le traitement. Tout patient se plaignant de troubles de l'acuité visuelle ou du champ visuel, ou se plaignant d'autres symptômes ophtalmologiques lors du traitement par Viraferon, doit faire l'objet rapidement d'un examen ophtalmologique complet. Des examens ophtalmologiques périodiques pendant le traitement par Viraferon sont recommandés, particulièrement chez les patients ayant des pathologies pouvant être associées à des rétinopathies telles que le diabète ou l'hypertension. Un arrêt du traitement par Viraferon doit être envisagé chez les patients développant des troubles nouveaux ou lors d'aggravation de troubles préexistants.

Des états plus significatifs de confusion et de coma, comprenant des cas d'encéphalopathie, ont été observés chez certains patients, généralement âgés, traités à des doses élevées. Bien que ces effets soient généralement réversibles, chez certains patients il a fallu jusqu'à trois semaines pour arriver à un rétablissement complet. Des crises d'épilepsie sont survenues très rarement avec de fortes doses de Viraferon.

Les patients adultes ayant des antécédents d'infarctus du myocarde ou d'insuffisance cardiaque congestive et/ou ayant souffert ou souffrant de troubles du rythme cardiaque doivent être étroitement surveillés en cas de traitement par Viraferon. Il est recommandé que ces patients ayant des antécédents de troubles cardiaques et/ou étant à un stade cancéreux avancé aient des E.C.G. avant et pendant le traitement. Les arythmies cardiaques (principalement supraventriculaires) répondent habituellement bien au traitement conventionnel mais peuvent nécessiter l'interruption du traitement par Viraferon. Il n'y a pas de données chez les enfants et adolescents ayant des antécédents de maladie cardiaque.

Des hypertriglycéridémies et des aggravations de celles-ci, parfois sévères, ont été observées. Une surveillance du taux de lipides est donc recommandée.

En raison de la survenue de cas de réactivation de psoriasis et de sarcoïdose sous interféron alpha, Viraferon ne doit être utilisé chez les patients atteints de psoriasis ou de sarcoïdose que si le bénéfice attendu est supérieur au risque encouru.

Des données préliminaires indiquent que le traitement par interféron alfa peut être associé à une augmentation du taux de rejet de greffe de rein. Le rejet de greffe de foie a également été rapporté.

Le développement d'auto-anticorps et de désordres auto-immuns a été rapporté pendant le traitement avec les interférons alpha. Le risque peut être augmenté chez les patients prédisposés au développement de désordres auto-immuns. Les patients présentant des signes ou symptômes évocateurs d'un désordre auto-immun doivent être évalués avec attention et le rapport bénéfice-risque de poursuivre le traitement par interféron doit être reconsidéré (voir aussi rubrique 4.4 Hépatite C chronique, Monothérapie (d'anomalies thyroïdiennes) et rubrique 4.8).

Des cas de syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) ont été rapportés chez des patients atteints d'hépatite C chronique traités par interféron. Ce syndrome est une affection granulomateuse inflammatoire touchant les yeux, le système auditif, les méninges et la peau. Si l'on suspecte un syndrome de VKH, le traitement antiviral doit être arrêté et un traitement corticoïde envisagé (voir rubrique 4.8).

Il faut interrompre le traitement par Viraferon chez les patients atteints d'hépatites chroniques qui développent un allongement des tests de la coagulation, ce qui pourrait indiquer une décompensation hépatique.

Hépatite C chronique :

Traitement combiné avec la ribavirine : Se reporter également au RCP de la ribavirine si Viraferon est administré en association avec la ribavirine chez les patients atteints d'hépatite C chronique.

Tous les patients ayant participé aux études réalisées dans l'hépatite C chronique ont eu une biopsie avant l'inclusion, mais dans certains cas (*i.e.* patients de génotype 2 et 3), le traitement peut être envisagé sans confirmation histologique. Avant d'initier le traitement, les recommandations actuelles relatives à la prise en charge de l'hépatite C chronique devront être consultées pour savoir si une biopsie est nécessaire.

Monothérapie : Il a été observé, dans de rares cas, chez des patients adultes traités par Viraferon pour une hépatite C chronique, le développement d'anomalies thyroïdiennes à type d'hypo- ou d'hyperthyroïdie. Lors des études cliniques avec administration de Viraferon, au total 2,8 % des patients ont développé des anomalies thyroïdiennes. Ces anomalies ont pu être contrôlées par les traitements conventionnels utilisés lors d'une dysthyroïdie. Le mécanisme d'action par lequel Viraferon peut modifier la fonction thyroïdienne est inconnu. Avant d'entamer un traitement par Viraferon pour une hépatite C chronique, effectuer un dosage de la TSH. Toute anomalie thyroïdienne détectée doit être traitée de manière conventionnelle. Le traitement par Viraferon ne sera instauré que si le taux de TSH peut être maintenu à des valeurs normales par ce traitement. Dans le cas où lors d'un traitement par Viraferon un patient développerait les symptômes d'une dysthyroïdie, déterminer les taux de TSH. Le traitement par Viraferon pourra alors être poursuivi si les taux de TSH peuvent être maintenus dans les limites de la normale par le traitement correcteur mis en oeuvre. Les dysthyroïdies apparues en cours de traitement par Viraferon n'ont pas été réversibles à l'arrêt du traitement (voir également Enfants et adolescents, Surveillance de la thyroïde).

Suivi spécifique supplémentaire chez les enfants et adolescents :

Surveillance de la thyroïde : Approximativement 12 % des enfants et adolescents traités par interféron alfa-2b et ribavirine ont présenté un taux de TSH élevé. Une diminution transitoire en dessous de la limite normale inférieure a été observée chez 4 % des autres enfants et adolescents. Avant l'initiation du traitement par Viraferon, les taux de TSH doivent être évalués et toute anomalie de la fonction thyroïdienne détectée à ce moment doit être traitée par un traitement conventionnel. Le traitement par Viraferon ne peut être instauré que si les taux de TSH peuvent être maintenus dans les valeurs normales par ce traitement. Des dysthyroïdies apparues en cours de traitement par interféron alfa-2b et ribavirine ont été observées. Si des anomalies de la fonction thyroïdienne sont détectées, les taux de TSH doivent être déterminés et un traitement correcteur doit être mis en oeuvre. Un bilan devra être effectué tous les 3 mois afin de rechercher tout dysfonctionnement thyroïdien (e.g. TSH).

Croissance et développement : Un retard staturo-pondéral correspondant à un ralentissement de la croissance en taille (diminution moyenne de 9 percentiles) et du poids (diminution moyenne de 13 percentiles) a été observé chez des enfants et adolescents ayant reçu le traitement pendant 1 an. Un rattrapage a généralement été observé lors de la période de suivi de 6 mois après traitement. Cependant, les données intermédiaires issues d'une étude de suivi à long terme portant sur 84 patients ont montré que 12 d'entre eux (14%) présentaient toujours un retard de croissance en taille > 15 percentiles dont 5 (6%) avec une perte > 30 percentiles plus d'un an après l'arrêt du traitement. De plus, les résultats de l'étude préclinique de toxicité chez l'animal juvénile ont démontré un retard de croissance globale, mineur et dose-dépendant, chez de jeunes rats recevant de la ribavirine (voir rubrique 5.3). Ainsi, le rapport bénéfice/risque de l'utilisation combinée d'interféron alfa-2b et ribavirine chez les jeunes enfants doit être évalué avant l'initiation du traitement. Il est recommandé aux médecins de surveiller la croissance des enfants traités par ribavirine en association avec l'interféron alfa-2b. Les effets à long terme sur la croissance, le développement et la maturation sexuelle ne sont pas connus.

Co-infection VHC/VIH : Les patients co-infectés avec le VIH et recevant un Traitement Anti-Rétroviral Hautement Actif (HAART) peuvent présenter un risque plus élevé de développer une acidose lactique. Des précautions doivent être prises lorsque la bithérapie Viraferon + ribavirine est associée à un traitement HAART (voir RCP ribavirine). Les patients traités par Viraferon en association avec la ribavirine et par la zidovudine peuvent présenter un risque augmenté de développer une anémie.

Les patients co-infectés présentant une cirrhose avancée et recevant un Traitement Anti-Rétroviral Hautement Actif (HAART) ont un risque plus élevé de décompensation hépatique et de décès. Associer un traitement par interféron alpha seul ou en bithérapie avec la ribavirine peut augmenter le risque chez cette catégorie de patients.

Affections dentaires et parodontales : Des affections dentaires et parodontales, qui peuvent entraîner un déchaussement dentaire, ont été rapportées chez des patients recevant un traitement par Viraferon en association avec la ribavirine. De plus, lors d'un traitement à long terme par Viraferon en association avec la ribavirine, une sécheresse buccale pourrait avoir un effet néfaste sur la dentition et la muqueuse buccales. Les patients doivent se brosser soigneusement les dents deux fois par jour et

avoir des consultations dentaires régulières. De plus, certains patients peuvent présenter des vomissements. Dans ce cas, il doit leur être ensuite conseillé de se rincer soigneusement la bouche.

Tests de laboratoire :

Des tests hématologiques et biochimiques standards sanguins (numération formule sanguine, plaquettes, électrolytes, enzymes hépatiques, protéines sériques, bilirubine sérique et créatinine sérique) doivent être réalisés chez tous les patients avant et périodiquement durant tout traitement systémique par Viraferon.

Durant le traitement pour hépatite chronique B ou C, la périodicité recommandée des tests est la suivante : semaines 1, 2, 4, 8, 12 et 16 puis tous les deux mois jusqu'à la fin du traitement. Si lors du traitement par Viraferon, le taux d'ALT dépasse ou égale 2 fois sa valeur de base, le traitement par Viraferon pourra être poursuivi à moins que les signes et symptômes d'une insuffisance hépatique ne soient observés. Lors d'un pic des ALT, les tests hépatiques suivants doivent être effectués à deux semaines d'intervalle : ALT, taux de prothrombine, phosphatases alcalines, albumine et bilirubine.

Effet sur la fécondité : L'interféron peut perturber la fécondité (voir rubriques 4.6 et 5.3).

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

Les narcotiques, hypnotiques et sédatifs ne doivent être administrés avec le Viraferon qu'avec précaution.

Les interactions entre Viraferon et les autres médicaments n'ont pas été complètement évaluées. Des précautions doivent être prises lors de l'administration de Viraferon en association avec des produits potentiellement myélosuppresseurs.

Les interférons peuvent affecter le métabolisme oxydatif. Il faut envisager cet effet lors d'un traitement concomitant avec des médicaments métabolisés par cette voie, tels les dérivés des xanthines théophylline ou aminophylline. Lors d'un traitement concomitant avec des dérivés des xanthines, les taux sériques de théophylline doivent être contrôlés et la dose adaptée si nécessaire.

Des infiltrats pulmonaires, des pneumopathies inflammatoires et des pneumonies, pouvant occasionnellement être fatals, ont été rarement observés chez des patients traités par interféron alpha, y compris ceux traités par Viraferon. L'étiologie n'a pas été trouvée. Ces symptômes ont été rapportés plus fréquemment lorsque le shosaikoto, une plante médicinale chinoise, est administré en même temps que l'interféron alpha (voir rubrique 4.4).

(Se reporter également au RCP de la ribavirine si Viraferon est administré en association avec la ribavirine chez les patients atteints d'hépatite C chronique.)

4.6 Grossesse et allaitement

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement. Viraferon doit être utilisé avec précaution chez les hommes fertiles. Des concentrations sériques diminuées en estradiol et progestérone ont été rapportées chez des femmes traitées avec un interféron leucocytaire humain.

Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation de l'interféron alfa-2b chez la femme enceinte. Des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel en clinique n'est pas connu. Viraferon ne doit être administré pendant la grossesse que si le bénéfice attendu pour la mère justifie le risque potentiel pour le fœtus.

On ignore si les composants de ce médicament sont excrétés dans le lait maternel. En raison du risque potentiel d'effets indésirables chez le nourrisson, l'allaitement devrait être interrompu avant l'initiation du traitement.

Traitement combiné avec la ribavirine : La ribavirine administrée au cours de la grossesse provoque de sérieuses déficiences sur l'enfant à naître. La ribavirine est contre-indiquée chez les patientes enceintes. Toutes les précautions doivent être prises afin d'éviter la survenue d'une grossesse chez les patientes ou chez les partenaires de patients masculins traités par Viraferon en association avec la ribavirine. Les patientes en âge de procréer et leurs partenaires doivent chacun utiliser une contraception efficace pendant toute la durée du traitement et pendant les 4 mois qui suivent son arrêt. Les patients et leurs partenaires féminines doivent chacun utiliser une contraception efficace pendant toute la durée du traitement et pendant les 7 mois qui suivent son arrêt (voir le RCP de la ribavirine).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les patients doivent être avertis qu'ils peuvent présenter fatigue, somnolence, ou confusion pendant le traitement par Viraferon, et par conséquent il est recommandé qu'ils évitent de conduire ou d'utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Se reporter au RCP de la ribavirine pour les effets indésirables propres à la ribavirine si Viraferon doit être administré en association avec la ribavirine chez les patients atteints d'hépatite C chronique.

Lors des études cliniques conduites dans de nombreuses indications et sur un intervalle de doses très large (de 6 MUI/m²/semaine pour la leucémie à tricholeucocytes à 100 MUI/m²/semaine pour le mélanome), les effets indésirables les plus couramment rapportés étaient la fièvre, la fatigue, les céphalées et les myalgies. La fièvre et la fatigue étaient fréquemment réversibles dans les 72 heures suivant l'interruption ou l'arrêt du traitement.

Dans les études cliniques conduites dans la population atteinte d'hépatite C, les patients étaient traités par Viraferon seul ou en association avec la ribavirine pendant un an. Tous les patients dans ces études recevaient 3 MUI de Viraferon trois fois par semaine. La fréquence des effets indésirables (liés au traitement) rapportés au cours des études cliniques réalisées chez le patient naïf traité pendant un an est présentée dans le **Tableau 1**. La sévérité était généralement faible à modérée. Les effets indésirables rapportés après la mise sur le marché sont également décrits dans le **Tableau 1** ci-dessous. Au sein des systèmes d'organes, les effets indésirables sont listés par type de fréquence en définissant les catégories suivantes : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) ; fréquence indéterminée. Au sein de chaque fréquence de groupe, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Tableau 1. Effets indésirables rapportés lors des essais cliniques ou après la mise sur le marché de Viraferon seul ou en association avec la ribavirine	
Systèmes d'organes	Effets indésirables
Infections et infestations Très fréquent : Fréquent : Rare :	Pharyngite*, infection virale* Bronchite, sinusite, <i>herpès simplex</i> (résistance), rhinite Pneumonie [§]
Affections hématologiques et du système lymphatique Très fréquent : Fréquent : Très rare : Fréquence indéterminée :	Leucopénie Thrombocytopénie, lymphadénopathie, lymphopénie Aplasie médullaire Erythroblastopénie, purpura thrombopénique idiopathique, purpura thrombocytopénique thrombotique
Affections du système immunitaire[§] Très rare : Fréquence indéterminée :	Sarcoïdose, exacerbation de sarcoïdose Lupus érythémateux disséminé, vascularite, polyarthrite rhumatoïde (nouvelle ou aggravée), syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada [§] , réactions d'hypersensibilité aiguë

	incluant urticaire, angio-œdème, bronchoconstriction, anaphylaxie [§]
Affections endocriniennes	
Fréquent :	Hypothyroïdie [§] , hyperthyroïdie [§]
Très rare :	Diabète, aggravation de diabète
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Très fréquent :	Anorexie
Fréquent :	Hypocalcémie, déshydratation, hyperuricémie, soif
Très rare :	Hyperglycémie, hypertriglycéridémie [§] , augmentation de l'appétit
Affections psychiatriques[§]	
Très fréquent :	Dépression, insomnie, anxiété, instabilité émotionnelle*, agitation, nervosité
Fréquent :	Confusion, trouble du sommeil, baisse de la libido
Rare :	Idées suicidaires
Très rare :	Suicide, tentatives de suicide, comportement agressif (parfois dirigé contre autrui), psychoses dont hallucinations
Fréquence indéterminée :	Altération de l'état mental [§]
Affections du système nerveux[§]	
Très fréquent :	Etourdissement, céphalée, concentration altérée, sécheresse buccale
Fréquent :	Tremblements, paresthésie, hypoesthésie, migraine, bouffées vasomotrices, somnolence, perversion du goût
Très rare :	Hémorragie vasculaire cérébrale, ischémie vasculaire cérébrale, convulsions, conscience altérée, encéphalopathie, neuropathies, polyneuropathie
Fréquence indéterminée :	Mononeuropathies, coma [§]
Affections oculaires	
Très fréquent :	Vision trouble
Fréquent :	Conjonctivite, vision anormale, troubles des glandes lacrymales, douleur oculaire
Rare :	Hémorragies rétiniennes [§] , rétinopathies (incluant œdème maculaire), occlusions de l'artère ou de la veine rétinienne [§] , névrite optique, œdème de la papille, perte d'acuité visuelle ou de champ visuel, nodules cotonneux [§]
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Fréquent :	Vertige, acouphène
Très rare :	Perte de l'audition, trouble de l'audition
Affections cardiaques	
Fréquent :	Palpitations, tachycardie
Rare :	Cardiomyopathie
Très rare :	Infarctus du myocarde, ischémie cardiaque
Fréquence indéterminée :	Arythmie
Affections vasculaires	
Fréquent :	Hypertension
Très rare :	Ischémie périphérique, hypotension [§]
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Très fréquent :	Dyspnée*, toux*
Fréquent :	Epistaxis, trouble respiratoire, congestion nasale, rhinorrhée, toux non productive
Très rare :	Infiltrats pulmonaires [§] , pneumopathie inflammatoire [§]
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent :	Nausées/vomissement, douleur abdominale, diarrhée, stomatite, dyspepsie
Fréquent :	Stomatite ulcéreuse, douleur dans la partie supérieure droite

Très rare :	de l'abdomen, glossite, gingivite, constipation, selles molles
Fréquence indéterminée :	Pancréatite, colite ischémique, colite ulcéreuse, saignement des gencives
Affections hépatobiliaires	
Fréquent :	Hépatomégalie
Très rare :	Hépatotoxicité (même fatale)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Très fréquent :	Alopécie, prurit*, peau sèche*, rash*, sudation augmentée
Fréquent :	Psoriasis (nouveau ou aggravé) [§] , rash maculo-papulaire, rash érythémateux, eczéma, érythème, affections cutanées
Très rare :	Syndrome de Stevens Johnson, nécrolyse épidermique toxique, érythème multiforme
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Très fréquent :	Myalgie, arthralgie, douleur musculo-squelettique
Fréquent :	Arthrite
Très rare :	Rhabdomyolyse, myosite, crampes dans les jambes, douleur dorsale
Affections du rein et des voies urinaires	
Fréquent :	Mictions fréquentes
Très rare :	Trouble de la fonction rénale, insuffisance rénale, syndrome néphrotique
Affections des organes de reproduction et du sein	
Fréquent :	Aménorrhée, douleur mammaire, dysménorrhée, ménorragie, trouble menstruel, trouble vaginal
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent :	Inflammation au point d'injection, réaction au point d'injection*, fatigue, frissons, fièvre [§] , symptômes pseudo-grippaux [§] , asthénie, irritabilité, douleur thoracique, malaise
Fréquent :	Douleur au site d'injection
Très rare :	Nécrose au site d'injection, œdème de la face
Investigations	
Très fréquent :	Perte de poids

* Ces événements ont été fréquents avec Viraferon seul

[§] Voir rubrique 4.4

Ces effets indésirables ont également été rapportés avec Viraferon seul.

Les effets indésirables cardio-vasculaires (CV), notamment l'arythmie, semblent la plupart du temps être corrélés à une pathologie CV préexistante et à un traitement antérieur par des substances cardiotoxiques (voir rubrique 4.4). De rares cas de cardiomyopathie, pouvant être réversible à l'arrêt du traitement par interféron alfa, ont été rapportés chez des patients exempts d'antécédents cardiaques (voir rubrique 4.4).

Une grande variété de désordres auto-immuns et d'origine immunologique ont été rapportés avec les interférons alpha comprenant troubles de la thyroïde, lupus érythémateux disséminé, polyarthrite rhumatoïde (nouvelle ou aggravée), purpura thrombopénique idiopathique et purpura thrombocytopenique thrombotique, vascularite, neuropathies y compris mononeuropathies (voir aussi rubrique 4.4).

Les anomalies biologiques ayant une importance sur le plan clinique, rencontrées surtout aux doses supérieures à 10 millions d'UI par jour, comprennent une granulocytopenie et une leucopenie ; une baisse du taux d'hémoglobine et une thrombocytopenie ; une élévation des phosphatases alcalines, de

la LDH, de la créatinine sérique et du taux sanguin d'urée. Des taux sériques d'ALT/AST anormalement élevés ont été notés chez quelques patients ne souffrant pas d'hépatite ainsi que chez quelques porteurs d'une hépatite B chronique, parallèlement à la clairance de l'ADNp viral.

Population pédiatrique

Enfants et adolescents – Hépatite C chronique

Dans les études cliniques portant sur 118 enfants ou adolescents de 3 à 16 ans, 6 % ont arrêté leur traitement du fait de la survenue d'effets indésirables. En général, le profil des événements indésirables observés sur le nombre limité d'enfants et adolescents étudiés était similaire à celui observé chez les adultes, bien qu'il existe une spécificité pédiatrique concernant le retard de croissance. Un ralentissement de croissance en taille (diminution moyenne de 9 percentiles) et du poids (diminution moyenne de 13 percentiles) a été observé au cours du traitement (voir rubrique 4.4). En outre, les idées suicidaires ou tentatives de suicides au cours du traitement et lors du suivi de 6 mois après traitement ont été rapportées plus fréquemment chez les enfants et adolescents que chez les adultes (2,4 % *versus* 1 %). Comme chez les adultes, les enfants et adolescents ont eu également d'autres effets indésirables d'ordre psychiatrique (tels que dépression, instabilité émotionnelle et somnolence) (voir rubrique 4.4). De plus, des réactions au point d'injection, fièvre, anorexie, vomissements et instabilité émotionnelle sont survenus plus fréquemment chez les enfants et adolescents. 30 % des patients ont nécessité une modification de posologie, le plus souvent du fait de la survenue d'une anémie ou d'une neutropénie.

Les effets indésirables rapportés au cours des essais cliniques en pédiatrie sont décrits dans le **Tableau 2** ci-dessous.

Au sein des systèmes d'organes, les effets indésirables sont listés par type de fréquence en définissant les catégories suivantes : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$). Au sein de chaque fréquence de groupe, les effets indésirables doivent être présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Tableau 2 Effets indésirables très fréquemment et fréquemment rapportés dans les études cliniques en pédiatrie	
Très fréquent ($\geq 1/10$) – Fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	
Systèmes d'organes	Effets indésirables
Infections et infestations Très fréquent : Fréquent :	Infection virale, pharyngite Infection fongique, infection bactérienne, infection pulmonaire, otite moyenne, abcès dentaire, <i>herpes simplex</i> , infection urinaire, vaginite, gastro-entérite
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes) Fréquent :	Néoplasme (non spécifié)
Affections hématologiques et du système lymphatique Très fréquent : Fréquent :	Anémie, neutropénie Thrombocytopenie, lymphadénopathie
Affections endocriniennes Très fréquent : Fréquent :	Hypothyroïdie [§] Hyperthyroïdie [§] , virilisme
Troubles du métabolisme et de la nutrition Très fréquent : Fréquent :	Anorexie Hypertriglycémie [§] , hyperuricémie, augmentation de l'appétit,
Affections psychiatriques[§] Très fréquent : Fréquent :	Dépression, instabilité émotionnelle, insomnie Idée suicidaire, réaction agressive, confusion, troubles du comportement, agitation, somnambulisme, anxiété, nervosité,

	trouble du sommeil, rêves inhabituels, apathie
Affections du système nerveux[§] Très fréquent : Fréquent :	Céphalée, étourdissements Hyperkinésie, tremblements, dysphonie, paresthésie, hypoesthésie, hyperesthésie, concentration altérée, somnolence
Affections oculaires Fréquent :	Conjonctivite, douleur oculaire, vision anormale, trouble des glandes lacrymales
Affections vasculaires Fréquent :	Maladie de Raynaud, bouffées vasomotrices, pâleur
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales Fréquent :	Dyspnée, tachypnée, épistaxis, toux, congestion nasale, irritation nasale, rhinorrhée, éternuements
Affections gastro-intestinales Très fréquent : Fréquent :	Diarrhées, vomissements, nausées, douleur abdominale Ulcération de la bouche, stomatite ulcéreuse, stomatite, douleur dans la partie supérieure droite de l'abdomen, dyspepsie, glossite, reflux gastro-œsophagien, troubles rectaux, troubles gastro-intestinaux, constipation, selles molles, douleur dentaire, troubles dentaires
Affections hépatobiliaires Fréquent :	Fonction hépatique anormale
Affections de la peau et du tissu sous-cutané Très fréquent : Fréquent :	Alopécie, rash Réaction de photosensibilité, rash maculo-papulaire, eczéma, acné, affections cutanées, problème au niveau de l'ongle, décoloration de la peau, prurit, peau sèche, érythème, contusion, sudation augmentée
Affections musculo-squelettiques et systémiques Très fréquent :	Arthralgie, myalgie, douleur musculo-squelettique, myalgie
Affections du rein et des voies urinaires Fréquent	Enurésie, troubles de la miction, incontinence urinaire
Affections des organes de reproduction et du sein Fréquent :	<u>Femme</u> : aménorrhée, ménorragie, trouble menstruel, troubles vaginaux <u>Homme</u> : douleur testiculaire
Troubles généraux et anomalies au site d'administration Très fréquent : Fréquent :	Inflammation au point d'injection, réaction au point d'injection, fatigue, frissons, fièvre [§] , symptômes pseudo-grippaux [§] , malaise, irritabilité Douleur thoracique, asthénie, œdème, douleur au point d'injection
Investigations Très fréquent :	Retard de croissance (diminution de la taille et/ou du poids rapportée à l'âge) [§]
Lésions et intoxications Fréquent :	Lacération cutanée

[§] Voir rubrique 4.4

4.9 Surdosage

Aucun cas de surdosage ayant conduit à des manifestations cliniques aiguës n'a été rapporté. Cependant, comme pour tout composé pharmacologiquement actif, une surveillance étroite du patient avec un traitement symptomatique et un contrôle des signes vitaux sont indiqués.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Immunostimulants, cytokines et immunomodulateurs, interférons, interféron alfa-2b, code ATC : L03A B05

Viraferon est une forme stérile, stable d'interféron alfa-2b hautement purifié, obtenu par les techniques de l'ADN recombinant. L'interféron alfa-2b recombinant est une protéine hydrosoluble ayant un poids moléculaire d'environ 19.300 daltons. Il est obtenu à partir d'un clone d'*E. coli* qui abrite un plasmide hybridé par génie génétique renfermant un gène d'interféron alfa-2b humain leucocytaire.

L'activité de Viraferon est exprimée en "Unités Internationales" (UI), 1 mg d'interféron alfa-2b recombinant correspondant à $2,6 \times 10^8$ UI. Les Unités Internationales sont déterminées par comparaison entre l'activité de l'interféron alfa-2b recombinant et celle de la préparation de référence internationale d'interféron leucocytaire humain établie par l'Organisation Mondiale de la Santé.

Les interférons sont une famille de petites molécules protéiques d'un poids moléculaire d'environ 15.000 à 21.000 daltons. Ils sont produits et sécrétés par les cellules en réponse à des infections virales ou à différents inducteurs synthétiques et biologiques. Trois classes majeures d'interférons ont été identifiées : alpha, bêta et gamma. Ces trois classes principales ne sont pas elles-mêmes homogènes et peuvent regrouper plusieurs espèces moléculaires différentes d'interféron. Plus de 14 interférons alpha humains génétiquement différents ont été identifiés. Viraferon a été classé comme interféron alfa-2b recombinant.

Les interférons exercent leurs activités cellulaires en se fixant à des récepteurs spécifiques de la membrane cellulaire. Les récepteurs de l'interféron humain, isolés de lymphoblastes humains (Daudi), se révèlent être des protéines hautement asymétriques. Ils font preuve de sélectivité pour les interférons humains, mais pas pour les interférons murins ce qui suggère une spécificité d'espèce. Des études effectuées avec d'autres interférons ont permis de démontrer cette spécificité d'espèce. Cependant, certaines espèces de singes comme le singe rhésus, sont sensibles à une stimulation pharmacodynamique après exposition à des interférons humains de type I.

Les résultats de plusieurs études suggèrent qu'une fois fixé à la membrane cellulaire, l'interféron déclenche une séquence complexe de réactions intracellulaires et notamment l'induction de certaines enzymes. On pense que ce processus est responsable, du moins en partie, des diverses réponses cellulaires à l'interféron, telles que l'inhibition de la réplication virale dans les cellules infectées par des virus, la suppression de la prolifération cellulaire et des activités immunomodulatrices comme l'augmentation de l'activité phagocytaire des macrophages et l'augmentation de la cytotoxicité spécifique des lymphocytes pour les cellules cibles. Ces activités, dans leur ensemble ou individuellement, pourraient contribuer aux effets thérapeutiques de l'interféron.

L'interféron alfa-2b recombinant a fait preuve d'effets anti-prolifératifs dans des études utilisant à la fois des systèmes de cultures cellulaires animales et humaines et des hétérogreffes de tumeurs humaines chez l'animal. Le produit a également révélé une activité immunomodulatrice significative *in vitro*.

L'interféron alfa-2b recombinant inhibe également la réplication virale *in vitro* et *in vivo*. Bien que le mode d'action antiviral exact de l'interféron alfa-2b recombinant ne soit pas connu, il semble modifier le métabolisme de la cellule hôte. Cette action inhibe la réplication virale ou, si celle-ci se produit, les virions fils sont incapables de quitter la cellule.

Hépatite B chronique :

L'expérience clinique actuelle chez des patients qui restent sous interféron alfa-2b pendant 4 à 6 mois indique que le traitement peut produire une clairance de l'ADN-VHB sérique. Une amélioration de l'histologie hépatique a été observée. Chez les patients adultes possédant une perte de l'Ag Hbe et de l'ADN-VHB, une diminution significative de la morbidité et de la mortalité a été observée.

L'interféron alfa-2b (6 MUI/m² 3 fois par semaine pendant 6 mois) a été donné à des enfants atteints d'hépatite B chronique active. En raison d'une imperfection méthodologique, l'efficacité n'a pu être démontrée. Cependant les enfants traités avec interféron alfa-2b ont eu une vitesse de croissance diminuée et certains cas de dépression ont été observés.

Hépatite C chronique :

Chez les patients adultes recevant de l'interféron en association avec la ribavirine, le taux de réponse prolongée est de 47 %. L'association d'interféron pégylé et de ribavirine a montré une efficacité supérieure (taux de réponse prolongée de 61 % chez les patients naïfs avec une dose de ribavirine > 10,6 mg/kg, p < 0,01).

Patients adultes : Viraferon seul ou en association avec la ribavirine a été étudié au cours de 4 études cliniques randomisées de Phase III chez 2.552 patients naïfs à l'interféron atteints d'une hépatite C chronique. Les études comparaient l'efficacité du Viraferon utilisé seul ou en association avec la ribavirine. L'efficacité était définie par une réponse virologique prolongée 6 mois après la fin du traitement. Les patients éligibles pour ces études avaient une hépatite C chronique confirmée par un dosage « *HCV-ARN polymerase chain reaction* » (PCR) positif (> 100 copies/ml), une biopsie hépatique cohérente avec un diagnostic histologique d'hépatite chronique sans autre cause d'hépatite chronique, et des ALT sériques anormales.

Viraferon a été administré à la dose de 3 MUI 3 fois par semaine en monothérapie ou en association avec la ribavirine. La majorité des patients dans ces études cliniques a été traitée pendant un an. Tous les patients étaient suivis pendant une période complémentaire de 6 mois après la fin du traitement afin d'évaluer le maintien de la réponse virologique. Les taux de réponse virologique prolongée pour les groupes de traitement traités pendant un an avec Viraferon seul ou en association avec la ribavirine (provenant de deux études) sont présentés dans le **Tableau 3**.

La co-administration du Viraferon avec la ribavirine a multiplié par au moins deux fois l'efficacité du Viraferon dans le traitement de l'hépatite C chronique chez les patients naïfs. Le génotype du VHC et la charge virale initiale sont des facteurs de pronostic qui sont connus pour affecter les taux de réponse. Le taux de réponse augmenté pour l'association Viraferon + ribavirine, comparé à Viraferon seul, se maintient parmi tous les sous-groupes. Le bénéfice de l'association Viraferon + ribavirine est particulièrement significatif dans le sous-groupe de patients le plus difficile à traiter (génotype 1 et charge virale élevée) (**Tableau 3**).

Les taux de réponse dans ces études augmentent avec la compliance. Quel que soit le génotype, les patients qui ont reçu Viraferon en association avec la ribavirine et ≥ 80 % de leur traitement avaient une réponse prolongée à 6 mois supérieure après un an de traitement que ceux qui avaient pris < 80 % de leur traitement (56 % vs. 32 % dans l'étude C/198-580).

Génotype VHC	I N = 503 C95-132/I95-143	I/R N = 505 C95-132/I95-143	I/R N = 505 (C/198-580)
Tous les génotypes	16 %	41 %	47 %
Génotype 1	9 %	29 %	33 %

Génotype 1 ≤ 2 millions de copies/ml	25 %	33 %	45 %
Génotype 1 > 2 millions de copies/ml	3 %	27 %	29 %
Génotype 2/3	31 %	65 %	79 %

I Viraferon (3 MUI 3 fois par semaine)

I/R Viraferon (3 MUI 3 fois par semaine) + ribavirine (1.000/1.200 mg/jour)

Patients co-infectés VHC-VIH

Deux études cliniques ont été conduites chez des patients co-infectés par le VIH et le VHC.

Globalement, dans ces deux études, le taux de réponse a été plus faible chez les patients qui ont reçu Viraferon en association avec de la ribavirine par rapport à ceux qui ont reçu l'interféron alfa-2b pégylé en association avec de la ribavirine. Le **Tableau 4** présente la réponse au traitement dans ces deux études cliniques. L'Etude 1 (RIBAVIC ; P01017), étude randomisée, multicentrique a inclus 412 patients adultes naïfs avec une hépatite C chronique co-infectés par le VIH. Les patients étaient randomisés pour recevoir soit l'interféron alfa-2b pégylé (1,5 µg/kg/semaine) en association avec de la ribavirine (800 mg/jour) soit Viraferon (3 MUI trois fois par semaine) en association avec de la ribavirine (800 mg/jour) pendant 48 semaines avec une période de suivi de 6 mois. L'Etude 2 (P02080), étude randomisée, monocentrique a inclus 95 patients adultes naïfs avec une hépatite C chronique co-infectés par le VIH. Les patients étaient randomisés pour recevoir soit l'interféron alfa-2b pégylé (100 ou 150 µg/semaine, adapté en fonction du poids) en association avec de la ribavirine (800-1.200 mg/jour, adaptée en fonction du poids) soit Viraferon (3 MUI trois fois par semaine) en association avec de la ribavirine (800-1.200 mg/jour, adaptée en fonction du poids). La durée du traitement était de 48 semaines avec une période de suivi de 6 mois à l'exception des patients infectés par un virus de génotype 2 ou 3 et une charge virale < 800.000 UI/ml (Amplicor) qui ont été traités pendant 24 semaines avec une période de suivi de 6 mois.

Tableau 4 : Réponse virologique prolongée en fonction du génotype après un traitement par Viraferon en association avec de la ribavirine *versus* un traitement par interféron alfa-2b pégylé en association avec de la ribavirine chez les patients co-infectés VHC-VIH

	Etude 1 ¹			Etude 2 ²		
	Interféron alfa-2b pégylé (1,5 µg/kg/semaine) + ribavirine (800 mg)	Viraferon (3 MUI 3 fois par semaine) + ribavirine (800 mg)	Valeur p ^a	Interféron alfa-2b pégylé (100 ou 150 ^c µg/semaine) + ribavirine (800-1.200 mg/jour) ^d	Viraferon (3MUI 3 fois par semaine) + ribavirine (800-1.200 mg/jour) ^d	Valeur p ^b
Tous sujets	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Génotype 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
Génotype 2, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

MUI = million d'unités internationales

a : valeur de p basée sur le test du Chi² Cochran-Mantel-Haenszel.

b : valeur de p basée sur le test du Chi².

c : sujets < 75 kg recevant 100 µg/semaine d'interféron alfa-2b pégylé et sujets ≥ 75 kg recevant 150 µg/semaine d'interféron alfa-2b pégylé.

d : posologie de ribavirine de 800 mg pour les patients < 60 kg, 1.000 mg pour les patients 60-75 kg, et 1.200 mg pour les patients > 75 kg.

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

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

Patients rechuteurs : Un total de 345 patients rechuteurs à l'interféron alpha ont été traités lors de deux études cliniques avec Viraferon en monothérapie ou en association avec la ribavirine. Chez ces patients, l'association de la ribavirine au Viraferon a augmenté d'au moins 10 fois l'efficacité de Viraferon utilisé seul dans le traitement de l'hépatite C chronique (48,6 % vs. 4,7 %). Cette amélioration de l'efficacité comprenait la perte du VHC sérique (< 100 copies/ml par PCR), l'amélioration de l'inflammation hépatique, et la normalisation des ALT, et se maintenait 6 mois après la fin du traitement.

Données d'efficacité à long-terme

1071 patients ayant été préalablement traités par l'interféron alfa-2b non pégylé ou par l'interféron alfa-2b non pégylé/ribavirine au sein d'études cliniques ont été inclus dans une large étude afin d'évaluer le maintien de la réponse virologique prolongée et d'estimer l'impact clinique d'une virémie VHC négative à long terme. Un suivi au-delà de 5 ans était disponible pour 462 patients. Parmi les 492 patients inclus avec une réponse prolongée, seuls 12 patients ont rechuté pendant cette étude. La probabilité de réponse virologique prolongée à 5 ans a été estimée pour l'ensemble des patients par la méthode de Kaplan-Meier à 97 % avec un intervalle de confiance à 95 % de [95 %, 99 %]. La réponse virologique prolongée après un traitement de l'hépatite chronique C avec l'interféron alfa-2b non pégylé (avec ou sans ribavirine) permet de maintenir une virémie négative à long terme et entraîne la résolution de l'infection hépatique et la « guérison » clinique de l'hépatite chronique C. Cependant, cela n'exclut pas l'évolution de la maladie hépatique (y compris vers un hépatocarcinome) chez les patients porteurs d'une cirrhose.

Etudes cliniques chez les enfants et les adolescents :

Des enfants et adolescents âgés de 3 à 16 ans ayant une hépatite C chronique compensée et un ARN-VHC détectable (évalué par un laboratoire central utilisant une méthode RT-PCR non commercialisée) ont été inclus dans deux études multicentriques et ont reçu Viraferon 3 MUI/m² trois fois par semaine + ribavirine 15 mg/kg par jour pendant 1 an, puis ont été suivis pendant une période de 6 mois après arrêt du traitement. Un total de 118 patients a été inclus : 57 % de garçons, 80 % de type caucasien, et 78 % de génotype 1, 64 % d'enfants ≤ 12 ans. La population sélectionnée comportait principalement des enfants et adolescents avec une hépatite C minime à modérée. Les taux de réponse virologiques maintenus chez les enfants et les adolescents sont similaires à ceux observés chez l'adulte. Du fait du manque de données chez les enfants et adolescents ayant une progression rapide de la maladie et des potentiels effets indésirables, le rapport bénéfice/risque de l'association interféron alfa-2b et ribavirine doit être considéré avec attention dans cette population (voir rubriques 4.1, 4.4 et 4.8).

Les résultats de l'étude sont présentés dans le **Tableau 5** :

Tableau 5 Réponse virologique chez des enfants et adolescents naïfs au traitement	
	Viraferon 3 MUI/m² 3 fois par semaine + ribavirine 15 mg/kg/jour
Réponse tous génotypes confondus ¹ (n=118)	54 (46 %)*
Génotype 1 (n=92)	33 (36 %)*
Génotype 2/3/4 (n=26)	21 (81 %)*

* Nombre (%) de patients

¹ Définie comme une valeur de l'ARN-VHC en dessous de la limite de détection par RT-PCR en fin de traitement et durant la période de suivi.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique de Viraferon a été étudiée chez des volontaires sains après administration par voie sous-cutanée de doses uniques de 5 millions d'UI/m² et 10 millions d'UI, et par voie intramusculaire de doses uniques de 5 millions d'UI/m² et par perfusion intraveineuse durant 30 minutes. Les concentrations sériques moyennes d'interféron après injection sous-cutanée et intramusculaire étaient comparables. La C_{max} a été observée trois à 12 heures après administration de la dose la plus faible et six à huit heures après administration de la dose élevée. Les demi-vies d'élimination étaient respectivement d'environ deux à trois heures et six à sept heures. Les taux

sériques se situaient en dessous de la limite de détection respectivement 16 et 24 heures après l'injection. Les administrations intramusculaires et sous-cutanées ont démontré une biodisponibilité supérieure à 100 %.

Après administration intraveineuse, les concentrations sériques d'interféron ont atteint un pic (135 à 273 UI/ml) à la fin de la perfusion diminuant ensuite un peu plus rapidement qu'après administration du médicament par voies sous-cutanée et intramusculaire, pour ne plus être détectables quatre heures après la perfusion. La demi-vie d'élimination était d'environ deux heures.

Pour les trois voies d'administration, les concentrations urinaires d'interféron se situaient en dessous de la limite de détection.

Enfants et adolescents : Les paramètres pharmacocinétiques après administration répétée de Viraferon solution injectable et de ribavirine en gélules chez les enfants et adolescents entre 5 et 16 ans ayant une hépatite C chronique sont résumés dans le **Tableau 6**. Les propriétés pharmacocinétiques de Viraferon et ribavirine (dose normalisée) sont similaires chez les adultes et les enfants ou adolescents.

Tableau 6 Moyenne (% CV) des paramètres pharmacocinétiques après administration répétée de Viraferon et de ribavirine en gélules chez les enfants ou adolescents présentant une hépatite C chronique		
Paramètre	Ribavirine 15 mg/kg/jour en 2 prises (n = 17)	Viraferon 3 MUI/m ² 3 fois par semaine (n = 54)
T _{max} (hr)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3.275 (25)	51 (48)
ASC*	29.774 (26)	622 (48)
Clairance apparente l/hr/kg	0,27 (27)	Non effectuée

* ASC₁₂ (ng.hr/ml) pour la ribavirine; ASC₀₋₂₄ (UI.hr/ml) pour Viraferon

Des dosages des facteurs neutralisants de l'interféron ont été effectués sur des échantillons de sérum prélevés chez des patients ayant reçu Viraferon dans le cadre d'études cliniques mis en place par Schering-Plough. Les facteurs neutralisants de l'interféron sont des anticorps qui neutralisent l'activité antivirale de l'interféron. L'incidence clinique d'apparition des facteurs neutralisants était de 2,9 % chez des patients cancéreux traités par voie générale et de 6,2 % chez des patients atteints d'hépatite chronique. Les titres mesurés étaient faibles dans la plupart des cas et n'étaient pas associés de façon systématique à une baisse de réponse ou à tout autre phénomène auto-immun. Chez les patients atteints d'hépatite, aucune baisse de réponse ne fut observée, ceci étant apparemment dû aux faibles titres présents.

5.3 Données de sécurité précliniques

Bien que l'interféron soit généralement reconnu comme étant spécifique d'une espèce, des études de toxicité chez l'animal ont été réalisées. Des injections d'interféron alfa-2b humain recombinant pendant des périodes allant jusqu'à trois mois n'ont conduit à aucun signe de toxicité chez la souris, le rat, et le lapin. Une administration quotidienne chez le singe cynomolgus de 20 x 10⁶ UI/kg/jour pendant 3 mois n'a engendré aucune toxicité notable. La toxicité a été démontrée chez le singe recevant 100 x 10⁶ UI/kg/jour pendant 3 mois.

Lors des études d'utilisation de l'interféron chez les primates autres que l'homme, des anomalies du cycle menstruel ont été observées (voir rubrique 4.4).

Les résultats d'études de reproduction animale indiquent que l'interféron alfa-2b n'a pas d'effets tératogènes chez les rats et les lapins et n'affecte pas de manière défavorable la gestation, le développement foetal et la capacité reproductrice de la progéniture des rats traités. Il a été montré que l'interféron alfa-2b avait des effets abortifs chez le *Macaca mulatta* (singe rhésus) à une dose 90 et 180 fois supérieure à la dose intramusculaire ou sous-cutanée recommandée de 2 millions d'UI/m². L'interruption de la gestation a été observée dans tous les groupes de doses (7,5 millions, 15 millions et 30 millions d'UI/kg), et était statistiquement significative par rapport au groupe contrôle dans les

groupes recevant les doses moyennes ou fortes (correspondant à 90 et 180 fois la dose intramusculaire ou sous-cutanée recommandée de 2 millions d'UI/m²). D'autres formes d'interférons alpha et bêta à hautes doses sont connues pour entraîner des effets dose-dépendants d'anovulation ou d'avortement chez le singe rhésus.

Des études de mutagénicité avec interféron alfa-2b n'ont pas révélé d'effets néfastes.

Aucune étude n'a été réalisée chez de jeunes animaux afin d'examiner les effets du traitement par interféron alfa-2b sur la croissance, le développement, la maturation sexuelle et le comportement (si Viraferon doit être administré en association avec la ribavirine, voir rubrique 4.4 et le RCP de Rebetol).

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Phosphate disodique anhydre,
Phosphate monosodique monohydraté,
Edétate de sodium,
Chlorure disodique,
Métacrésol,
Polysorbate 80,
Eau pour préparations injectables q.s.p.

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

6.3 Durée de conservation

15 mois

La stabilité chimique et physique en cours d'utilisation a été démontrée pendant 27 jours entre 2°C et 8°C.

D'un point de vue microbiologique, une fois ouvert, le produit doit être conservé pendant 27 jours au maximum entre 2°C et 8°C. Les autres durées et conditions de conservation sont de la responsabilité de l'utilisateur.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).
Ne pas congeler.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

1,2 ml de solution (correspondant à 18 MUI) dans un stylo constitué d'une cartouche (verre de type I) serties à une extrémité par un opercule (aluminium) comprenant un joint (caoutchouc en bromobutyle) et à l'autre extrémité par un piston (caoutchouc en bromobutyle) avec 12 seringues et 12 tampons nettoyants.
Boîte de 1, 2 ou 8.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Le stylo est conçu pour délivrer son contenu de 18 millions d'UI en doses allant de 1,5 à 6 millions d'UI. Le stylo peut délivrer un maximum de 12 doses de 1,5 millions d'UI sur une période n'excédant pas 4 semaines.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Toutes les présentations et dosages peuvent ne pas être appropriés pour toutes les indications. Assurez-vous de choisir la présentation et le dosage appropriés.

Viraferon solution injectable, stylo multidose doit être injecté par voie sous-cutanée après fixation d'une aiguille et sélection de la dose prescrite.

Le stylo doit être sorti du réfrigérateur 30 minutes environ avant administration afin de permettre à la solution injectable de revenir à la température ambiante (pas plus de 25°C).

Les instructions détaillées pour l'utilisation du produit sont fournies avec la notice (se référer à « Comment auto-injecter Viraferon »).

Chaque stylo est conçu pour une période maximale d'utilisation de quatre semaines et doit ensuite être éliminé. Une nouvelle aiguille doit être utilisée pour l'administration de chaque nouvelle dose. Après chaque utilisation, l'aiguille doit être éliminée avec précaution et le stylo doit être remis au réfrigérateur immédiatement. Un maximum de 48 heures (deux jours) d'exposition à 25°C est permis au cours la période d'utilisation de quatre semaines afin de couvrir les retards accidentels de remise du stylo au réfrigérateur.

Des aiguilles et des tampons nettoyants sont fournis avec le stylo de Viraferon en quantité suffisante pour assurer l'administration de la plus faible posologie. Chaque patient doit être informé que les aiguilles et tampons non utilisés une fois la dernière dose du stylo prélevée, doivent être éliminés selon les précautions d'usage.

Comme tous les médicaments administrés par voie parentérale, Viraferon, solution injectable doit être examinée visuellement avant administration afin de vérifier si elle ne présente pas de particules ou de jaunissement. La solution doit être limpide et incolore.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/99/128/029
EU/1/99/128/030
EU/1/99/128/031

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de la première autorisation : 9 mars 2000
Date du dernier renouvellement : 23 mai 2005

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Viraferon 30 millions d'UI solution injectable, stylo multidose

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Une cartouche contient 30 millions d'UI d'interféron alfa-2b produit par une technique d'ADN recombinant à partir de cellules d'*E. coli*, dans 1,2 ml de solution.

Un ml contient 25 millions d'UI d'interféron alfa-2b.

Le stylo est conçu pour délivrer son contenu de 30 millions d'UI en doses allant de 2,5 à 10 millions d'UI. Le stylo peut délivrer un maximum de 12 doses de 2,5 millions d'UI sur une période n'excédant pas 4 semaines.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable

La solution est limpide et incolore.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Hépatite B chronique : Traitement des patients adultes atteints d'hépatite B chronique, possédant des marqueurs de réplication virale de l'hépatite B (présence d'ADN-VHB et d'Ag-HBe), des alanine aminotransférases (ALT) élevées et une inflammation active du foie histologiquement prouvée et/ou une fibrose.

Hépatite C chronique :

Patients adultes :

Viraferon est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'hépatite C chronique possédant des transaminases élevées en l'absence de décompensation hépatique et ayant un ARN-VHC sérique positif ou des anticorps anti-VHC positifs (voir rubrique 4.4).

La meilleure façon d'utiliser Viraferon dans cette indication est de l'associer à la ribavirine.

Enfants et adolescents :

Viraferon est destiné à être utilisé, en association avec la ribavirine, pour le traitement des enfants âgés de 3 ans et plus et adolescents, atteints d'hépatite C chronique, non préalablement traités, en l'absence de décompensation hépatique et ayant un ARN-VHC sérique positif. La décision de traiter doit être prise au cas par cas en tenant compte à la fois des signes de progression de la maladie, notamment inflammation et fibrose hépatiques, et des facteurs pronostics de réponse, génotype du VHC et charge virale. Le bénéfice attendu du traitement doit être évalué au regard des données de sécurité issues des études cliniques réalisées chez les enfants et adolescents (voir rubriques 4.4, 4.8 et 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être initié par un médecin expérimenté dans la prise en charge de la maladie.

Les présentations multidoses doivent être uniquement à usage individuel.

Toutes les présentations et tous les dosages ne sont pas adaptés à l'ensemble des indications. Assurez-vous de choisir la présentation et le dosage appropriés.

Si des effets indésirables se manifestent lors du traitement par Viraferon, quelle qu'en soit l'indication, modifier la posologie ou interrompre temporairement le traitement jusqu'à ce que les effets indésirables diminuent. Si malgré un ajustement adéquat de la posologie, une mauvaise tolérance continue à se manifester ou se répète, ou si la maladie progresse, interrompre le traitement par Viraferon. Suivant l'avis du médecin, le patient pourra s'administrer lui-même la dose de traitement d'entretien par voie sous-cutanée.

Hépatite B chronique : La posologie recommandée se situe entre 5 et 10 millions d'UI, administrés par voie sous-cutanée trois fois par semaine (tous les 2 jours) pendant une période de 4 à 6 mois.

La dose administrée doit être réduite de 50 % en cas de survenue de troubles hématologiques (cellules sanguines blanches < 1.500/mm³, granulocytes < 1.000/mm³, plaquettes < 100.000/mm³). Le traitement doit être interrompu en cas de leucopénie sévère (< 1.200/mm³), de neutropénie sévère (< 750/mm³) ou de thrombocytopénie sévère (< 70.000/mm³).

Chez tous les patients, si aucune amélioration des taux d'ADN-VHB sérique n'est observée après 3 à 4 mois de traitement (à la dose maximale tolérée), interrompre le traitement avec Viraferon.

Hépatite C chronique : Viraferon est administré par voie sous-cutanée à la posologie de 3 millions d'UI trois fois par semaine (tous les 2 jours) chez les patients adultes, soit en monothérapie soit en association avec la ribavirine.

Enfants âgés de 3 ans et plus et adolescents : L'interféron alfa-2b est administré par voie sous cutanée à la posologie de 3MUI/m² 3 fois par semaine (tous les 2 jours) en association avec la ribavirine sous forme de gélules ou de solution buvable administrée quotidiennement par voie orale en deux prises (matin et soir) au moment des repas.

(Se reporter au RCP de la ribavirine en gélule et aux Recommandations en matière de modification de la posologie pour le traitement combiné. Pour les patients de moins de 47 kg ou qui ne peuvent pas avaler de gélules, se reporter au RCP de la ribavirine en solution buvable).

Patients rechuteurs (adultes) :

Viraferon est donné en association avec la ribavirine.

En fonction des résultats des études cliniques, pour lesquels des données sont disponibles pour 6 mois de traitement, il est recommandé que les patients soient traités avec Viraferon en association avec la ribavirine pendant 6 mois.

Patients naïfs :

Adultes : L'efficacité de Viraferon est renforcée lorsqu'il est administré en association avec la ribavirine. Viraferon doit être donné seul principalement en cas d'intolérance ou de contre-indication à la ribavirine.

Viraferon en association avec la ribavirine :

En fonction des résultats des études cliniques, pour lesquels des données sont disponibles après 12 mois de traitement, il est recommandé que les patients soient traités avec Viraferon en association avec la ribavirine pendant au moins 6 mois.

Le traitement doit être poursuivi pour une autre période de 6 mois (soit un total de 12 mois) chez les patients qui présentent un ARN-VHC négatif à 6 mois, mais avec un génotype viral de type 1 (déterminé sur un échantillon avant traitement) et une charge virale élevée avant traitement.

D'autres facteurs de mauvais pronostic (âge > 40 ans, sexe mâle, fibrose septale) doivent être pris en compte en vue de prolonger le traitement jusqu'à 12 mois.

Au cours des études cliniques, les patients qui n'avaient pas eu une réponse virologique après 6 mois de traitement (ARN-VHC en dessous de la limite inférieure de détection) n'ont pas maintenu une réponse virologique (ARN-VHC en dessous de la limite inférieure de détection six mois après l'arrêt du traitement).

Viraferon seul :

La durée optimale de traitement avec Viraferon seul n'est pas encore complètement établie, mais un traitement compris entre 12 et 18 mois est conseillé.

Il est recommandé que les patients soient traités avec Viraferon seul pendant au moins 3 à 4 mois, puis que le taux d'ARN-VHC soit déterminé. Le traitement doit être poursuivi chez les patients qui présentent un ARN-VHC négatif.

Enfants et adolescents : la sécurité et l'efficacité de Viraferon en association avec la ribavirine a été étudiée chez les enfants et adolescents non préalablement traités pour leur hépatite C chronique.

Génotype 1 : La durée recommandée de traitement est de 1 an. Les patients qui n'ont pas eu de réponse virologique à la 12^{ème} semaine de traitement ont peu de chance de devenir des répondeurs avec une réponse virologique prolongée (valeur prédictive négative 96 %). La réponse virologique est définie par un niveau indétectable d'ARN-VHC à la 12^{ème} semaine de traitement. L'arrêt du traitement doit être envisagé chez ces patients.

Génotype 2/3 : La durée recommandée de traitement est 24 semaines.

Les réponses virologiques après 1 an de traitement et 6 mois de suivi étaient de 36 % pour le génotype 1 et 81 % pour les génotypes 2/3/4.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.
- Antécédents d'affection cardiaque sévère, ex : insuffisance cardiaque congestive non contrôlée, infarctus du myocarde récent, désordres arythmiques sévères.
- Insuffisance rénale ou hépatique sévère, y compris les troubles causés par des métastases.
- Epilepsie et/ou atteinte des fonctions du système nerveux central (SNC) (voir rubrique 4.4).
- Hépatite chronique avec cirrhose hépatique décompensée.
- Hépatite chronique récemment traitée ou en cours de traitement par des agents immunosuppresseurs, à l'exception d'une corticothérapie de courte durée
- Hépatite auto-immune ; ou antécédents de maladie auto-immune ; patients transplantés.
- Troubles thyroïdiens préexistants sauf s'ils sont contrôlés par des traitements conventionnels.

Enfants et adolescents :

- Présence ou antécédents de troubles psychiatriques sévères, particulièrement dépression sévère, idées suicidaires ou tentative de suicide.

Traitement combiné avec la ribavirine : Se reporter également au RCP de la ribavirine si l'interféron alfa-2b est administré en association avec la ribavirine chez les patients atteints d'hépatite C chronique.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Pour tous les patients :

Système nerveux central (SNC) et troubles psychiatriques : Des effets sévères sur le SNC, principalement dépression, idées suicidaires et tentative de suicide ont été observés chez certains patients traités par Viraferon, pendant le traitement mais également après l'arrêt, et dans ce cas principalement pendant les 6 mois ayant suivi l'arrêt. Des idées suicidaires ou tentatives de suicide survenant au cours du traitement par Viraferon en association avec la ribavirine et lors du suivi de 6 mois après traitement ont été rapportées plus fréquemment chez les enfants et adolescents que chez les adultes (2,4 % versus 1 %). Comme chez les adultes, les enfants et adolescents ont présenté d'autres effets indésirables d'ordre psychiatrique, tels que dépression, instabilité émotionnelle et

somnolence. D'autres effets sur le SNC comprenant comportement agressif (parfois dirigé contre autrui), confusion et autres altérations de l'état mental ont été observés avec l'interféron alpha. L'apparition de tout signe ou symptôme de troubles psychiatriques doit être attentivement surveillée chez les patients. Si de tels symptômes apparaissent, le médecin prescripteur doit garder à l'esprit la sévérité potentielle de ces effets indésirables et doit évaluer la nécessité d'une prise en charge thérapeutique appropriée. Si les symptômes psychiatriques persistent ou s'aggravent, ou si des idées suicidaires sont identifiées, il est recommandé d'interrompre le traitement par Viraferon, et de suivre le patient, avec une prise en charge psychiatrique appropriée.

Patients présentant ou ayant des antécédents de troubles psychiatriques sévères : Si le traitement par interféron alfa-2b est jugé nécessaire chez des patients adultes présentant ou ayant des antécédents de troubles psychiatriques sévères, il ne doit être initié qu'après s'être assuré d'un diagnostic spécialisé et de l'existence d'un suivi thérapeutique de l'état psychiatrique. L'utilisation de l'interféron alfa-2b chez les enfants et adolescents présentant ou ayant des antécédents de troubles psychiatriques sévères est contre-indiquée (voir rubrique 4.3)

Des réactions aiguës d'hypersensibilité (tels urticaire, angio-oedème, bronchoconstriction, anaphylaxie) à l'interféron alfa-2b ont été rarement observées lors d'un traitement avec Viraferon. Dans un tel cas, interrompre le traitement et instaurer un traitement approprié. Des rashes transitoires ne nécessitent pas l'interruption du traitement.

Des effets indésirables modérés à sévères peuvent imposer une modification du schéma posologique ou, dans certains cas, l'interruption du traitement par Viraferon. Tout patient développant des anomalies de la fonction hépatique lors d'un traitement par Viraferon doit être suivi attentivement et le traitement doit être arrêté si les signes et les symptômes progressent.

Une hypotension artérielle peut survenir pendant le traitement par Viraferon et jusqu'à deux jours après son arrêt et peut requérir un traitement symptomatique.

Une hydratation adéquate doit être maintenue chez les patients traités par Viraferon étant donné qu'une hypotension liée à une déplétion hydrique a été observée chez certains patients. Une réhydratation de compensation peut s'avérer nécessaire.

Bien que la fièvre puisse être associée au syndrome pseudo-grippal rapporté communément lors d'un traitement par interféron, les autres causes de fièvres persistantes doivent être écartées.

Viraferon doit être utilisé avec précaution chez des patients en mauvais état général, tels que ceux ayant des antécédents pulmonaires (ex : pathologie pulmonaire chronique obstructive), ou un diabète mal équilibré avec risque d'acidocétose. Des précautions doivent également être observées chez des patients présentant des troubles de la coagulation (ex : thrombophlébite, embolie pulmonaire) ou une insuffisance médullaire.

Des infiltrats pulmonaires, des pneumopathies inflammatoires et des pneumonies, pouvant occasionnellement être fatals, ont été rarement observés chez des patients traités par interféron alpha, y compris ceux traités par Viraferon. L'étiologie n'a pas été trouvée. Ces symptômes ont été rapportés plus fréquemment lorsque le shosaikoto, une plante médicinale chinoise, est administré en même temps que l'interféron alpha (voir rubrique 4.5). Tout patient développant une fièvre, une toux, une dyspnée ou toute autre symptomatologie respiratoire, doit subir une radiographie pulmonaire. Si la radiographie pulmonaire montre des infiltrats pulmonaires ou en cas de troubles de la fonction pulmonaire, le patient doit être suivi de près et si nécessaire, interrompre le traitement par interféron alpha. Bien que ceci ait été rapporté plus souvent chez des patients atteints d'hépatite chronique C traités par interféron alpha, ceci a également été rapporté chez des patients traités par interféron alpha pour une pathologie oncologique. Un arrêt rapide de l'administration d'interféron alpha et un traitement par corticostéroïdes semble permettre une résolution des effets indésirables pulmonaires.

Des effets indésirables oculaires (voir rubrique 4.8) comprenant des hémorragies rétinienne, des nodules cotonneux, et des occlusions de l'artère ou de la veine rétinienne ont été rarement rapportés après traitement par les interférons alpha. Tous les patients traités devraient faire l'objet d'un examen

ophtalmologique avant le traitement. Tout patient se plaignant de troubles de l'acuité visuelle ou du champ visuel, ou se plaignant d'autres symptômes ophtalmologiques lors du traitement par Viraferon, doit faire l'objet rapidement d'un examen ophtalmologique complet. Des examens ophtalmologiques périodiques pendant le traitement par Viraferon sont recommandés, particulièrement chez les patients ayant des pathologies pouvant être associées à des rétinopathies telles que le diabète ou l'hypertension. Un arrêt du traitement par Viraferon doit être envisagé chez les patients développant des troubles nouveaux ou lors d'aggravation de troubles préexistants.

Des états plus significatifs de confusion et de coma, comprenant des cas d'encéphalopathie, ont été observés chez certains patients, généralement âgés, traités à des doses élevées. Bien que ces effets soient généralement réversibles, chez certains patients il a fallu jusqu'à trois semaines pour arriver à un rétablissement complet. Des crises d'épilepsie sont survenues très rarement avec de fortes doses de Viraferon.

Les patients adultes ayant des antécédents d'infarctus du myocarde ou d'insuffisance cardiaque congestive et/ou ayant souffert ou souffrant de troubles du rythme cardiaque doivent être étroitement surveillés en cas de traitement par Viraferon. Il est recommandé que ces patients ayant des antécédents de troubles cardiaques et/ou étant à un stade cancéreux avancé aient des E.C.G. avant et pendant le traitement. Les arythmies cardiaques (principalement supraventriculaires) répondent habituellement bien au traitement conventionnel mais peuvent nécessiter l'interruption du traitement par Viraferon. Il n'y a pas de données chez les enfants et adolescents ayant des antécédents de maladie cardiaque.

Des hypertriglycéridémies et des aggravations de celles-ci, parfois sévères, ont été observées. Une surveillance du taux de lipides est donc recommandée.

En raison de la survenue de cas de réactivation de psoriasis et de sarcoïdose sous interféron alpha, Viraferon ne doit être utilisé chez les patients atteints de psoriasis ou de sarcoïdose que si le bénéfice attendu est supérieur au risque encouru.

Des données préliminaires indiquent que le traitement par interféron alfa peut être associé à une augmentation du taux de rejet de greffe de rein. Le rejet de greffe de foie a également été rapporté.

Le développement d'auto-anticorps et de désordres auto-immuns a été rapporté pendant le traitement avec les interférons alpha. Le risque peut être augmenté chez les patients prédisposés au développement de désordres auto-immuns. Les patients présentant des signes ou symptômes évocateurs d'un désordre auto-immun doivent être évalués avec attention et le rapport bénéfice-risque de poursuivre le traitement par interféron doit être reconsidéré (voir aussi rubrique 4.4 Hépatite C chronique, Monothérapie (d'anomalies thyroïdiennes) et rubrique 4.8).

Des cas de syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) ont été rapportés chez des patients atteints d'hépatite C chronique traités par interféron. Ce syndrome est une affection granulomateuse inflammatoire touchant les yeux, le système auditif, les méninges et la peau. Si l'on suspecte un syndrome de VKH, le traitement antiviral doit être arrêté et un traitement corticoïde envisagé (voir rubrique 4.8).

Il faut interrompre le traitement par Viraferon chez les patients atteints d'hépatites chroniques qui développent un allongement des tests de la coagulation, ce qui pourrait indiquer une décompensation hépatique.

Hépatite C chronique :

Traitement combiné avec la ribavirine : Se reporter également au RCP de la ribavirine si Viraferon est administré en association avec la ribavirine chez les patients atteints d'hépatite C chronique.

Tous les patients ayant participé aux études réalisées dans l'hépatite C chronique ont eu une biopsie avant l'inclusion, mais dans certains cas (*i.e.* patients de génotype 2 et 3), le traitement peut être envisagé sans confirmation histologique. Avant d'initier le traitement, les recommandations actuelles relatives à la prise en charge de l'hépatite C chronique devront être consultées pour savoir si une biopsie est nécessaire.

Monothérapie : Il a été observé, dans de rares cas, chez des patients adultes traités par Viraferon pour une hépatite C chronique, le développement d'anomalies thyroïdiennes à type d'hypo- ou d'hyperthyroïdie. Lors des études cliniques avec administration de Viraferon, au total 2,8 % des patients ont développé des anomalies thyroïdiennes. Ces anomalies ont pu être contrôlées par les traitements conventionnels utilisés lors d'une dysthyroïdie. Le mécanisme d'action par lequel Viraferon peut modifier la fonction thyroïdienne est inconnu. Avant d'entamer un traitement par Viraferon pour une hépatite C chronique, effectuer un dosage de la TSH. Toute anomalie thyroïdienne détectée doit être traitée de manière conventionnelle. Le traitement par Viraferon ne sera instauré que si le taux de TSH peut être maintenu à des valeurs normales par ce traitement. Dans le cas où lors d'un traitement par Viraferon un patient développerait les symptômes d'une dysthyroïdie, déterminer les taux de TSH. Le traitement par Viraferon pourra alors être poursuivi si les taux de TSH peuvent être maintenus dans les limites de la normale par le traitement correcteur mis en oeuvre. Les dysthyroïdies apparues en cours de traitement par Viraferon n'ont pas été réversibles à l'arrêt du traitement (voir également Enfants et adolescents, Surveillance de la thyroïde).

Suivi spécifique supplémentaire chez les enfants et adolescents :

Surveillance de la thyroïde : Approximativement 12 % des enfants et adolescents traités par interféron alfa-2b et ribavirine ont présenté un taux de TSH élevé. Une diminution transitoire en dessous de la limite normale inférieure a été observée chez 4 % des autres enfants et adolescents. Avant l'initiation du traitement par Viraferon, les taux de TSH doivent être évalués et toute anomalie de la fonction thyroïdienne détectée à ce moment doit être traitée par un traitement conventionnel. Le traitement par Viraferon ne peut être instauré que si les taux de TSH peuvent être maintenus dans les valeurs normales par ce traitement. Des dysthyroïdies apparues en cours de traitement par interféron alfa-2b et ribavirine ont été observées. Si des anomalies de la fonction thyroïdienne sont détectées, les taux de TSH doivent être déterminés et un traitement correcteur doit être mis en oeuvre. Un bilan devra être effectué tous les 3 mois afin de rechercher tout dysfonctionnement thyroïdien (e.g. TSH).

Croissance et développement : Un retard staturo-pondéral correspondant à un ralentissement de la croissance en taille (diminution moyenne de 9 percentiles) et du poids (diminution moyenne de 13 percentiles) a été observé chez des enfants et adolescents ayant reçu le traitement pendant 1 an. Un rattrapage a généralement été observé lors de la période de suivi de 6 mois après traitement. Cependant, les données intermédiaires issues d'une étude de suivi à long terme portant sur 84 patients ont montré que 12 d'entre eux (14%) présentaient toujours un retard de croissance en taille > 15 percentiles dont 5 (6%) avec une perte > 30 percentiles plus d'un an après l'arrêt du traitement. De plus, les résultats de l'étude préclinique de toxicité chez l'animal juvénile ont démontré un retard de croissance globale, mineur et dose-dépendant, chez de jeunes rats recevant de la ribavirine (voir rubrique 5.3). Ainsi, le rapport bénéfice/risque de l'utilisation combinée d'interféron alfa-2b et ribavirine chez les jeunes enfants doit être évalué avant l'initiation du traitement. Il est recommandé aux médecins de surveiller la croissance des enfants traités par ribavirine en association avec l'interféron alfa-2b. Les effets à long terme sur la croissance, le développement et la maturation sexuelle ne sont pas connus.

Co-infection VHC/VIH : Les patients co-infectés avec le VIH et recevant un Traitement Anti-Rétroviral Hautement Actif (HAART) peuvent présenter un risque plus élevé de développer une acidose lactique. Des précautions doivent être prises lorsque la bithérapie Viraferon + ribavirine est associée à un traitement HAART (voir RCP ribavirine). Les patients traités par Viraferon en association avec la ribavirine et par la zidovudine peuvent présenter un risque augmenté de développer une anémie.

Les patients co-infectés présentant une cirrhose avancée et recevant un Traitement Anti-Rétroviral Hautement Actif (HAART) ont un risque plus élevé de décompensation hépatique et de décès. Associer un traitement par interféron alpha seul ou en bithérapie avec la ribavirine peut augmenter le risque chez cette catégorie de patients.

Affections dentaires et parodontales : Des affections dentaires et parodontales, qui peuvent entraîner un déchaussement dentaire, ont été rapportées chez des patients recevant un traitement par Viraferon en association avec la ribavirine. De plus, lors d'un traitement à long terme par Viraferon en association avec la ribavirine, une sécheresse buccale pourrait avoir un effet néfaste sur la dentition et la muqueuse buccales. Les patients doivent se brosser soigneusement les dents deux fois par jour et

avoir des consultations dentaires régulières. De plus, certains patients peuvent présenter des vomissements. Dans ce cas, il doit leur être ensuite conseillé de se rincer soigneusement la bouche.

Tests de laboratoire :

Des tests hématologiques et biochimiques standards sanguins (numération formule sanguine, plaquettes, électrolytes, enzymes hépatiques, protéines sériques, bilirubine sérique et créatinine sérique) doivent être réalisés chez tous les patients avant et périodiquement durant tout traitement systémique par Viraferon.

Durant le traitement pour hépatite chronique B ou C, la périodicité recommandée des tests est la suivante : semaines 1, 2, 4, 8, 12 et 16 puis tous les deux mois jusqu'à la fin du traitement. Si lors du traitement par Viraferon, le taux d'ALT dépasse ou égale 2 fois sa valeur de base, le traitement par Viraferon pourra être poursuivi à moins que les signes et symptômes d'une insuffisance hépatique ne soient observés. Lors d'un pic des ALT, les tests hépatiques suivants doivent être effectués à deux semaines d'intervalle : ALT, taux de prothrombine, phosphatases alcalines, albumine et bilirubine.

Effet sur la fécondité : L'interféron peut perturber la fécondité (voir rubriques 4.6 et 5.3).

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

Les narcotiques, hypnotiques et sédatifs ne doivent être administrés avec le Viraferon qu'avec précaution.

Les interactions entre Viraferon et les autres médicaments n'ont pas été complètement évaluées. Des précautions doivent être prises lors de l'administration de Viraferon en association avec des produits potentiellement myélosuppresseurs.

Les interférons peuvent affecter le métabolisme oxydatif. Il faut envisager cet effet lors d'un traitement concomitant avec des médicaments métabolisés par cette voie, tels les dérivés des xanthines théophylline ou aminophylline. Lors d'un traitement concomitant avec des dérivés des xanthines, les taux sériques de théophylline doivent être contrôlés et la dose adaptée si nécessaire.

Des infiltrats pulmonaires, des pneumopathies inflammatoires et des pneumonies, pouvant occasionnellement être fatals, ont été rarement observés chez des patients traités par interféron alpha, y compris ceux traités par Viraferon. L'étiologie n'a pas été trouvée. Ces symptômes ont été rapportés plus fréquemment lorsque le shosaikoto, une plante médicinale chinoise, est administré en même temps que l'interféron alpha (voir rubrique 4.4).

(Se reporter également au RCP de la ribavirine si Viraferon est administré en association avec la ribavirine chez les patients atteints d'hépatite C chronique.)

4.6 Grossesse et allaitement

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement. Viraferon doit être utilisé avec précaution chez les hommes fertiles. Des concentrations sériques diminuées en estradiol et progestérone ont été rapportées chez des femmes traitées avec un interféron leucocytaire humain.

Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation de l'interféron alfa-2b chez la femme enceinte. Des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel en clinique n'est pas connu. Viraferon ne doit être administré pendant la grossesse que si le bénéfice attendu pour la mère justifie le risque potentiel pour le fœtus.

On ignore si les composants de ce médicament sont excrétés dans le lait maternel. En raison du risque potentiel d'effets indésirables chez le nourrisson, l'allaitement devrait être interrompu avant l'initiation du traitement.

Traitement combiné avec la ribavirine : La ribavirine administrée au cours de la grossesse provoque de sérieuses déficiences sur l'enfant à naître. La ribavirine est contre-indiquée chez les patientes enceintes. Toutes les précautions doivent être prises afin d'éviter la survenue d'une grossesse chez les patientes ou chez les partenaires de patients masculins traités par Viraferon en association avec la ribavirine. Les patientes en âge de procréer et leurs partenaires doivent chacun utiliser une contraception efficace pendant toute la durée du traitement et pendant les 4 mois qui suivent son arrêt. Les patients et leurs partenaires féminines doivent chacun utiliser une contraception efficace pendant toute la durée du traitement et pendant les 7 mois qui suivent son arrêt (voir le RCP de la ribavirine).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les patients doivent être avertis qu'ils peuvent présenter fatigue, somnolence, ou confusion pendant le traitement par Viraferon, et par conséquent il est recommandé qu'ils évitent de conduire ou d'utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Se reporter au RCP de la ribavirine pour les effets indésirables propres à la ribavirine si Viraferon doit être administré en association avec la ribavirine chez les patients atteints d'hépatite C chronique.

Lors des études cliniques conduites dans de nombreuses indications et sur un intervalle de doses très large (de 6 MUI/m²/semaine pour la leucémie à tricholeucocytes à 100 MUI/m²/semaine pour le mélanome), les effets indésirables les plus couramment rapportés étaient la fièvre, la fatigue, les céphalées et les myalgies. La fièvre et la fatigue étaient fréquemment réversibles dans les 72 heures suivant l'interruption ou l'arrêt du traitement.

Dans les études cliniques conduites dans la population atteinte d'hépatite C, les patients étaient traités par Viraferon seul ou en association avec la ribavirine pendant un an. Tous les patients dans ces études recevaient 3 MUI de Viraferon trois fois par semaine. La fréquence des effets indésirables (liés au traitement) rapportés au cours des études cliniques réalisées chez le patient naïf traité pendant un an est présentée dans le **Tableau 1**. La sévérité était généralement faible à modérée. Les effets indésirables rapportés après la mise sur le marché sont également décrits dans le **Tableau 1** ci-dessous. Au sein des systèmes d'organes, les effets indésirables sont listés par type de fréquence en définissant les catégories suivantes : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) ; fréquence indéterminée. Au sein de chaque fréquence de groupe, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Tableau 1. Effets indésirables rapportés lors des essais cliniques ou après la mise sur le marché de Viraferon seul ou en association avec la ribavirine	
Systèmes d'organes	Effets indésirables
Infections et infestations Très fréquent : Fréquent : Rare :	Pharyngite*, infection virale* Bronchite, sinusite, <i>herpès simplex</i> (résistance), rhinite Pneumonie [§]
Affections hématologiques et du système lymphatique Très fréquent : Fréquent : Très rare : Fréquence indéterminée :	Leucopénie Thrombocytopénie, lymphadénopathie, lymphopénie Aplasie médullaire Erythroblastopénie, purpura thrombopénique idiopathique, purpura thrombocytopénique thrombotique
Affections du système immunitaire[§] Très rare : Fréquence indéterminée :	Sarcoïdose, exacerbation de sarcoïdose Lupus érythémateux disséminé, vascularite, polyarthrite rhumatoïde (nouvelle ou aggravée), syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada [§] , réactions d'hypersensibilité aiguë

	incluant urticaire, angio-œdème, bronchoconstriction, anaphylaxie [§]
Affections endocriniennes	
Fréquent :	Hypothyroïdie [§] , hyperthyroïdie [§]
Très rare :	Diabète, aggravation de diabète
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Très fréquent :	Anorexie
Fréquent :	Hypocalcémie, déshydratation, hyperuricémie, soif
Très rare :	Hyperglycémie, hypertriglycéridémie [§] , augmentation de l'appétit
Affections psychiatriques[§]	
Très fréquent :	Dépression, insomnie, anxiété, instabilité émotionnelle*, agitation, nervosité
Fréquent :	Confusion, trouble du sommeil, baisse de la libido
Rare :	Idées suicidaires
Très rare :	Suicide, tentatives de suicide, comportement agressif (parfois dirigé contre autrui), psychoses dont hallucinations
Fréquence indéterminée :	Altération de l'état mental [§]
Affections du système nerveux[§]	
Très fréquent :	Etourdissement, céphalée, concentration altérée, sécheresse buccale
Fréquent :	Tremblements, paresthésie, hypoesthésie, migraine, bouffées vasomotrices, somnolence, perversion du goût
Très rare :	Hémorragie vasculaire cérébrale, ischémie vasculaire cérébrale, convulsions, conscience altérée, encéphalopathie, neuropathies, polyneuropathie
Fréquence indéterminée :	Mononeuropathies, coma [§]
Affections oculaires	
Très fréquent :	Vision trouble
Fréquent :	Conjonctivite, vision anormale, troubles des glandes lacrymales, douleur oculaire
Rare :	Hémorragies rétiniennes [§] , rétinopathies (incluant œdème maculaire), occlusions de l'artère ou de la veine rétinienne [§] , névrite optique, œdème de la papille, perte d'acuité visuelle ou de champ visuel, nodules cotonneux [§]
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Fréquent :	Vertige, acouphène
Très rare :	Perte de l'audition, trouble de l'audition
Affections cardiaques	
Fréquent :	Palpitations, tachycardie
Rare :	Cardiomyopathie
Très rare :	Infarctus du myocarde, ischémie cardiaque
Fréquence indéterminée :	Arythmie
Affections vasculaires	
Fréquent :	Hypertension
Très rare :	Ischémie périphérique, hypotension [§]
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Très fréquent :	Dyspnée*, toux*
Fréquent :	Epistaxis, trouble respiratoire, congestion nasale, rhinorrhée, toux non productive
Très rare :	Infiltrats pulmonaires [§] , pneumopathie inflammatoire [§]
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent :	Nausées/vomissement, douleur abdominale, diarrhée, stomatite, dyspepsie
Fréquent :	Stomatite ulcéreuse, douleur dans la partie supérieure droite

Très rare :	de l'abdomen, glossite, gingivite, constipation, selles molles
Fréquence indéterminée :	Pancréatite, colite ischémique, colite ulcéreuse, saignement des gencives
Affections hépatobiliaires	
Fréquent :	Hépatomégalie
Très rare :	Hépatotoxicité (même fatale)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Très fréquent :	Alopécie, prurit*, peau sèche*, rash*, sudation augmentée
Fréquent :	Psoriasis (nouveau ou aggravé) [§] , rash maculo-papulaire, rash érythémateux, eczéma, érythème, affections cutanées
Très rare :	Syndrome de Stevens Johnson, nécrolyse épidermique toxique, érythème multiforme
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Très fréquent :	Myalgie, arthralgie, douleur musculo-squelettique
Fréquent :	Arthrite
Très rare :	Rhabdomyolyse, myosite, crampes dans les jambes, douleur dorsale
Affections du rein et des voies urinaires	
Fréquent :	Mictions fréquentes
Très rare :	Trouble de la fonction rénale, insuffisance rénale, syndrome néphrotique
Affections des organes de reproduction et du sein	
Fréquent :	Aménorrhée, douleur mammaire, dysménorrhée, ménorragie, trouble menstruel, trouble vaginal
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent :	Inflammation au point d'injection, réaction au point d'injection*, fatigue, frissons, fièvre [§] , symptômes pseudo-grippaux [§] , asthénie, irritabilité, douleur thoracique, malaise
Fréquent :	Douleur au site d'injection
Très rare :	Nécrose au site d'injection, œdème de la face
Investigations	
Très fréquent :	Perte de poids

* Ces événements ont été fréquents avec Viraferon seul

[§] Voir rubrique 4.4

Ces effets indésirables ont également été rapportés avec Viraferon seul.

Les effets indésirables cardio-vasculaires (CV), notamment l'arythmie, semblent la plupart du temps être corrélés à une pathologie CV préexistante et à un traitement antérieur par des substances cardiotoxiques (voir rubrique 4.4). De rares cas de cardiomyopathie, pouvant être réversible à l'arrêt du traitement par interféron alfa, ont été rapportés chez des patients exempts d'antécédents cardiaques (voir rubrique 4.4).

Une grande variété de désordres auto-immuns et d'origine immunologique ont été rapportés avec les interférons alpha comprenant troubles de la thyroïde, lupus érythémateux disséminé, polyarthrite rhumatoïde (nouvelle ou aggravée), purpura thrombopénique idiopathique et purpura thrombocytopenique thrombotique, vascularite, neuropathies y compris mononeuropathies (voir aussi rubrique 4.4).

Les anomalies biologiques ayant une importance sur le plan clinique, rencontrées surtout aux doses supérieures à 10 millions d'UI par jour, comprennent une granulocytopenie et une leucopenie ; une baisse du taux d'hémoglobine et une thrombocytopenie ; une élévation des phosphatases alcalines, de

la LDH, de la créatinine sérique et du taux sanguin d'urée. Des taux sériques d'ALT/AST anormalement élevés ont été notés chez quelques patients ne souffrant pas d'hépatite ainsi que chez quelques porteurs d'une hépatite B chronique, parallèlement à la clairance de l'ADNp viral.

Population pédiatrique

Enfants et adolescents – Hépatite C chronique

Dans les études cliniques portant sur 118 enfants ou adolescents de 3 à 16 ans, 6 % ont arrêté leur traitement du fait de la survenue d'effets indésirables. En général, le profil des événements indésirables observés sur le nombre limité d'enfants et adolescents étudiés était similaire à celui observé chez les adultes, bien qu'il existe une spécificité pédiatrique concernant le retard de croissance. Un ralentissement de croissance en taille (diminution moyenne de 9 percentiles) et du poids (diminution moyenne de 13 percentiles) a été observé au cours du traitement (voir rubrique 4.4). En outre, les idées suicidaires ou tentatives de suicides au cours du traitement et lors du suivi de 6 mois après traitement ont été rapportées plus fréquemment chez les enfants et adolescents que chez les adultes (2,4 % *versus* 1 %). Comme chez les adultes, les enfants et adolescents ont eu également d'autres effets indésirables d'ordre psychiatrique (tels que dépression, instabilité émotionnelle et somnolence) (voir rubrique 4.4). De plus, des réactions au point d'injection, fièvre, anorexie, vomissements et instabilité émotionnelle sont survenus plus fréquemment chez les enfants et adolescents. 30 % des patients ont nécessité une modification de posologie, le plus souvent du fait de la survenue d'une anémie ou d'une neutropénie.

Les effets indésirables rapportés au cours des essais cliniques en pédiatrie sont décrits dans le **Tableau 2** ci-dessous.

Au sein des systèmes d'organes, les effets indésirables sont listés par type de fréquence en définissant les catégories suivantes : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$). Au sein de chaque fréquence de groupe, les effets indésirables doivent être présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Tableau 2 Effets indésirables très fréquemment et fréquemment rapportés dans les études cliniques en pédiatrie	
Très fréquent ($\geq 1/10$) – Fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	
Systèmes d'organes	Effets indésirables
Infections et infestations Très fréquent : Fréquent :	Infection virale, pharyngite Infection fongique, infection bactérienne, infection pulmonaire, otite moyenne, abcès dentaire, <i>herpes simplex</i> , infection urinaire, vaginite, gastro-entérite
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes) Fréquent :	Néoplasme (non spécifié)
Affections hématologiques et du système lymphatique Très fréquent : Fréquent :	Anémie, neutropénie Thrombocytopénie, lymphadénopathie
Affections endocriniennes Très fréquent : Fréquent :	Hypothyroïdie [§] Hyperthyroïdie [§] , virilisme
Troubles du métabolisme et de la nutrition Très fréquent : Fréquent :	Anorexie Hypertriglycémie [§] , hyperuricémie, augmentation de l'appétit,
Affections psychiatriques[§] Très fréquent : Fréquent :	Dépression, instabilité émotionnelle, insomnie Idée suicidaire, réaction agressive, confusion, troubles du comportement, agitation, somnambulisme, anxiété, nervosité,

	trouble du sommeil, rêves inhabituels, apathie
Affections du système nerveux[§] Très fréquent : Fréquent :	Céphalée, étourdissements Hyperkinésie, tremblements, dysphonie, paresthésie, hypoesthésie, hyperesthésie, concentration altérée, somnolence
Affections oculaires Fréquent :	Conjonctivite, douleur oculaire, vision anormale, trouble des glandes lacrymales
Affections vasculaires Fréquent :	Maladie de Raynaud, bouffées vasomotrices, pâleur
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales Fréquent :	Dyspnée, tachypnée, épistaxis, toux, congestion nasale, irritation nasale, rhinorrhée, éternuements
Affections gastro-intestinales Très fréquent : Fréquent :	Diarrhées, vomissements, nausées, douleur abdominale Ulcération de la bouche, stomatite ulcéreuse, stomatite, douleur dans la partie supérieure droite de l'abdomen, dyspepsie, glossite, reflux gastro-œsophagien, troubles rectaux, troubles gastro-intestinaux, constipation, selles molles, douleur dentaire, troubles dentaires
Affections hépatobiliaires Fréquent :	Fonction hépatique anormale
Affections de la peau et du tissu sous-cutané Très fréquent : Fréquent :	Alopécie, rash Réaction de photosensibilité, rash maculo-papulaire, eczéma, acné, affections cutanées, problème au niveau de l'ongle, décoloration de la peau, prurit, peau sèche, érythème, contusion, sudation augmentée
Affections musculo-squelettiques et systémiques Très fréquent :	Arthralgie, myalgie, douleur musculo-squelettique, myalgie
Affections du rein et des voies urinaires Fréquent	Enurésie, troubles de la miction, incontinence urinaire
Affections des organes de reproduction et du sein Fréquent :	<u>Femme</u> : aménorrhée, ménorragie, trouble menstruel, troubles vaginaux <u>Homme</u> : douleur testiculaire
Troubles généraux et anomalies au site d'administration Très fréquent : Fréquent :	Inflammation au point d'injection, réaction au point d'injection, fatigue, frissons, fièvre [§] , symptômes pseudo-grippaux [§] , malaise, irritabilité Douleur thoracique, asthénie, œdème, douleur au point d'injection
Investigations Très fréquent :	Retard de croissance (diminution de la taille et/ou du poids rapportée à l'âge) [§]
Lésions et intoxications Fréquent :	Lacération cutanée

[§] Voir rubrique 4.4

4.9 Surdosage

Aucun cas de surdosage ayant conduit à des manifestations cliniques aiguës n'a été rapporté. Cependant, comme pour tout composé pharmacologiquement actif, une surveillance étroite du patient avec un traitement symptomatique et un contrôle des signes vitaux sont indiqués.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Immunostimulants, cytokines et immunomodulateurs, interférons, interféron alfa-2b, code ATC : L03A B05

Viraferon est une forme stérile, stable d'interféron alfa-2b hautement purifié, obtenu par les techniques de l'ADN recombinant. L'interféron alfa-2b recombinant est une protéine hydrosoluble ayant un poids moléculaire d'environ 19.300 daltons. Il est obtenu à partir d'un clone d'*E. coli* qui abrite un plasmide hybridé par génie génétique renfermant un gène d'interféron alfa-2b humain leucocytaire.

L'activité de Viraferon est exprimée en "Unités Internationales" (UI), 1 mg d'interféron alfa-2b recombinant correspondant à $2,6 \times 10^8$ UI. Les Unités Internationales sont déterminées par comparaison entre l'activité de l'interféron alfa-2b recombinant et celle de la préparation de référence internationale d'interféron leucocytaire humain établie par l'Organisation Mondiale de la Santé.

Les interférons sont une famille de petites molécules protéiques d'un poids moléculaire d'environ 15.000 à 21.000 daltons. Ils sont produits et sécrétés par les cellules en réponse à des infections virales ou à différents inducteurs synthétiques et biologiques. Trois classes majeures d'interférons ont été identifiées : alpha, bêta et gamma. Ces trois classes principales ne sont pas elles-mêmes homogènes et peuvent regrouper plusieurs espèces moléculaires différentes d'interféron. Plus de 14 interférons alpha humains génétiquement différents ont été identifiés. Viraferon a été classé comme interféron alfa-2b recombinant.

Les interférons exercent leurs activités cellulaires en se fixant à des récepteurs spécifiques de la membrane cellulaire. Les récepteurs de l'interféron humain, isolés de lymphoblastes humains (Daudi), se révèlent être des protéines hautement asymétriques. Ils font preuve de sélectivité pour les interférons humains, mais pas pour les interférons murins ce qui suggère une spécificité d'espèce. Des études effectuées avec d'autres interférons ont permis de démontrer cette spécificité d'espèce. Cependant, certaines espèces de singes comme le singe rhésus, sont sensibles à une stimulation pharmacodynamique après exposition à des interférons humains de type I.

Les résultats de plusieurs études suggèrent qu'une fois fixé à la membrane cellulaire, l'interféron déclenche une séquence complexe de réactions intracellulaires et notamment l'induction de certaines enzymes. On pense que ce processus est responsable, du moins en partie, des diverses réponses cellulaires à l'interféron, telles que l'inhibition de la réplication virale dans les cellules infectées par des virus, la suppression de la prolifération cellulaire et des activités immunomodulatrices comme l'augmentation de l'activité phagocytaire des macrophages et l'augmentation de la cytotoxicité spécifique des lymphocytes pour les cellules cibles. Ces activités, dans leur ensemble ou individuellement, pourraient contribuer aux effets thérapeutiques de l'interféron.

L'interféron alfa-2b recombinant a fait preuve d'effets anti-prolifératifs dans des études utilisant à la fois des systèmes de cultures cellulaires animales et humaines et des hétérogreffes de tumeurs humaines chez l'animal. Le produit a également révélé une activité immunomodulatrice significative *in vitro*.

L'interféron alfa-2b recombinant inhibe également la réplication virale *in vitro* et *in vivo*. Bien que le mode d'action antiviral exact de l'interféron alfa-2b recombinant ne soit pas connu, il semble modifier le métabolisme de la cellule hôte. Cette action inhibe la réplication virale ou, si celle-ci se produit, les virions fils sont incapables de quitter la cellule.

Hépatite B chronique :

L'expérience clinique actuelle chez des patients qui restent sous interféron alfa-2b pendant 4 à 6 mois indique que le traitement peut produire une clairance de l'ADN-VHB sérique. Une amélioration de l'histologie hépatique a été observée. Chez les patients adultes possédant une perte de l'Ag Hbe et de l'ADN-VHB, une diminution significative de la morbidité et de la mortalité a été observée.

L'interféron alfa-2b (6 MUI/m² 3 fois par semaine pendant 6 mois) a été donné à des enfants atteints d'hépatite B chronique active. En raison d'une imperfection méthodologique, l'efficacité n'a pu être démontrée. Cependant les enfants traités avec interféron alfa-2b ont eu une vitesse de croissance diminuée et certains cas de dépression ont été observés.

Hépatite C chronique :

Chez les patients adultes recevant de l'interféron en association avec la ribavirine, le taux de réponse prolongée est de 47 %. L'association d'interféron pégylé et de ribavirine a montré une efficacité supérieure (taux de réponse prolongée de 61 % chez les patients naïfs avec une dose de ribavirine > 10,6 mg/kg, p < 0,01).

Patients adultes : Viraferon seul ou en association avec la ribavirine a été étudié au cours de 4 études cliniques randomisées de Phase III chez 2.552 patients naïfs à l'interféron atteints d'une hépatite C chronique. Les études comparaient l'efficacité du Viraferon utilisé seul ou en association avec la ribavirine. L'efficacité était définie par une réponse virologique prolongée 6 mois après la fin du traitement. Les patients éligibles pour ces études avaient une hépatite C chronique confirmée par un dosage « *HCV-ARN polymerase chain reaction* » (PCR) positif (> 100 copies/ml), une biopsie hépatique cohérente avec un diagnostic histologique d'hépatite chronique sans autre cause d'hépatite chronique, et des ALT sériques anormales.

Viraferon a été administré à la dose de 3 MUI 3 fois par semaine en monothérapie ou en association avec la ribavirine. La majorité des patients dans ces études cliniques a été traitée pendant un an. Tous les patients étaient suivis pendant une période complémentaire de 6 mois après la fin du traitement afin d'évaluer le maintien de la réponse virologique. Les taux de réponse virologique prolongée pour les groupes de traitement traités pendant un an avec Viraferon seul ou en association avec la ribavirine (provenant de deux études) sont présentés dans le **Tableau 3**.

La co-administration du Viraferon avec la ribavirine a multiplié par au moins deux fois l'efficacité du Viraferon dans le traitement de l'hépatite C chronique chez les patients naïfs. Le génotype du VHC et la charge virale initiale sont des facteurs de pronostic qui sont connus pour affecter les taux de réponse. Le taux de réponse augmenté pour l'association Viraferon + ribavirine, comparé à Viraferon seul, se maintient parmi tous les sous-groupes. Le bénéfice de l'association Viraferon + ribavirine est particulièrement significatif dans le sous-groupe de patients le plus difficile à traiter (génotype 1 et charge virale élevée) (**Tableau 3**).

Les taux de réponse dans ces études augmentent avec la compliance. Quel que soit le génotype, les patients qui ont reçu Viraferon en association avec la ribavirine et ≥ 80 % de leur traitement avaient une réponse prolongée à 6 mois supérieure après un an de traitement que ceux qui avaient pris < 80 % de leur traitement (56 % vs. 32 % dans l'étude C/198-580).

Génotype VHC	I N = 503 C95-132/I95-143	I/R N = 505 C95-132/I95-143	I/R N = 505 (C/198-580)
Tous les génotypes	16 %	41 %	47 %
Génotype 1	9 %	29 %	33 %

Génotype 1 ≤ 2 millions de copies/ml	25 %	33 %	45 %
Génotype 1 > 2 millions de copies/ml	3 %	27 %	29 %
Génotype 2/3	31 %	65 %	79 %

I Viraferon (3 MUI 3 fois par semaine)

I/R Viraferon (3 MUI 3 fois par semaine) + ribavirine (1.000/1.200 mg/jour)

Patients co-infectés VHC-VIH

Deux études cliniques ont été conduites chez des patients co-infectés par le VIH et le VHC.

Globalement, dans ces deux études, le taux de réponse a été plus faible chez les patients qui ont reçu Viraferon en association avec de la ribavirine par rapport à ceux qui ont reçu l'interféron alfa-2b pégylé en association avec de la ribavirine. Le **Tableau 4** présente la réponse au traitement dans ces deux études cliniques. L'Etude 1 (RIBAVIC ; P01017), étude randomisée, multicentrique a inclus 412 patients adultes naïfs avec une hépatite C chronique co-infectés par le VIH. Les patients étaient randomisés pour recevoir soit l'interféron alfa-2b pégylé (1,5 µg/kg/semaine) en association avec de la ribavirine (800 mg/jour) soit Viraferon (3 MUI trois fois par semaine) en association avec de la ribavirine (800 mg/jour) pendant 48 semaines avec une période de suivi de 6 mois. L'Etude 2 (P02080), étude randomisée, monocentrique a inclus 95 patients adultes naïfs avec une hépatite C chronique co-infectés par le VIH. Les patients étaient randomisés pour recevoir soit l'interféron alfa-2b pégylé (100 ou 150 µg/semaine, adapté en fonction du poids) en association avec de la ribavirine (800-1.200 mg/jour, adaptée en fonction du poids) soit Viraferon (3 MUI trois fois par semaine) en association avec de la ribavirine (800-1.200 mg/jour, adaptée en fonction du poids). La durée du traitement était de 48 semaines avec une période de suivi de 6 mois à l'exception des patients infectés par un virus de génotype 2 ou 3 et une charge virale < 800.000 UI/ml (Amplicor) qui ont été traités pendant 24 semaines avec une période de suivi de 6 mois.

Tableau 4 : Réponse virologique prolongée en fonction du génotype après un traitement par Viraferon en association avec de la ribavirine <i>versus</i> un traitement par interféron alfa-2b pégylé en association avec de la ribavirine chez les patients co-infectés VHC-VIH						
	Etude 1 ¹			Etude 2 ²		
	Interféron alfa-2b pégylé (1,5 µg/kg/semaine) + ribavirine (800 mg)	Viraferon (3 MUI 3 fois par semaine) + ribavirine (800 mg)	Valeur p ^a	Interféron alfa-2b pégylé (100 ou 150 ^c µg/semaine) + ribavirine (800-1.200 mg/jour) ^d	Viraferon (3MUI 3 fois par semaine) + ribavirine (800-1.200 mg/jour) ^d	Valeur p ^b
Tous sujets	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Génotype 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
Génotype 2, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

MUI = million d'unités internationales

a : valeur de p basée sur le test du Chi² Cochran-Mantel-Haenszel.

b : valeur de p basée sur le test du Chi².

c : sujets < 75 kg recevant 100 µg/semaine d'interféron alfa-2b pégylé et sujets ≥ 75 kg recevant 150 µg/semaine d'interféron alfa-2b pégylé.

d : posologie de ribavirine de 800 mg pour les patients < 60 kg, 1.000 mg pour les patients 60-75 kg, et 1.200 mg pour les patients > 75 kg.

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

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

Patients rechuteurs : Un total de 345 patients rechuteurs à l'interféron alpha ont été traités lors de deux études cliniques avec Viraferon en monothérapie ou en association avec la ribavirine. Chez ces patients, l'association de la ribavirine au Viraferon a augmenté d'au moins 10 fois l'efficacité de Viraferon utilisé seul dans le traitement de l'hépatite C chronique (48,6 % vs. 4,7 %). Cette amélioration de l'efficacité comprenait la perte du VHC sérique (< 100 copies/ml par PCR), l'amélioration de l'inflammation hépatique, et la normalisation des ALT, et se maintenait 6 mois après la fin du traitement.

Données d'efficacité à long-terme

1071 patients ayant été préalablement traités par l'interféron alfa-2b non pégylé ou par l'interféron alfa-2b non pégylé/ribavirine au sein d'études cliniques ont été inclus dans une large étude afin d'évaluer le maintien de la réponse virologique prolongée et d'estimer l'impact clinique d'une virémie VHC négative à long terme. Un suivi au-delà de 5 ans était disponible pour 462 patients. Parmi les 492 patients inclus avec une réponse prolongée, seuls 12 patients ont rechuté pendant cette étude. La probabilité de réponse virologique prolongée à 5 ans a été estimée pour l'ensemble des patients par la méthode de Kaplan-Meier à 97 % avec un intervalle de confiance à 95 % de [95 %, 99 %]. La réponse virologique prolongée après un traitement de l'hépatite chronique C avec l'interféron alfa-2b non pégylé (avec ou sans ribavirine) permet de maintenir une virémie négative à long terme et entraîne la résolution de l'infection hépatique et la « guérison » clinique de l'hépatite chronique C. Cependant, cela n'exclut pas l'évolution de la maladie hépatique (y compris vers un hépatocarcinome) chez les patients porteurs d'une cirrhose.

Etudes cliniques chez les enfants et les adolescents :

Des enfants et adolescents âgés de 3 à 16 ans ayant une hépatite C chronique compensée et un ARN-VHC détectable (évalué par un laboratoire central utilisant une méthode RT-PCR non commercialisée) ont été inclus dans deux études multicentriques et ont reçu Viraferon 3 MUI/m² trois fois par semaine + ribavirine 15 mg/kg par jour pendant 1 an, puis ont été suivis pendant une période de 6 mois après arrêt du traitement. Un total de 118 patients a été inclus : 57 % de garçons, 80 % de type caucasien, et 78 % de génotype 1, 64 % d'enfants ≤ 12 ans. La population sélectionnée comportait principalement des enfants et adolescents avec une hépatite C minime à modérée. Les taux de réponse virologiques maintenus chez les enfants et les adolescents sont similaires à ceux observés chez l'adulte. Du fait du manque de données chez les enfants et adolescents ayant une progression rapide de la maladie et des potentiels effets indésirables, le rapport bénéfice/risque de l'association interféron alfa-2b et ribavirine doit être considéré avec attention dans cette population (voir rubriques 4.1, 4.4 et 4.8).

Les résultats de l'étude sont présentés dans le **Tableau 5** :

Tableau 5 Réponse virologique chez des enfants et adolescents naïfs au traitement	
	Viraferon 3 MUI/m² 3 fois par semaine + ribavirine 15 mg/kg/jour
Réponse tous génotypes confondus ¹ (n=118)	54 (46 %)*
Génotype 1 (n=92)	33 (36 %)*
Génotype 2/3/4 (n=26)	21 (81 %)*

* Nombre (%) de patients

1 Définie comme une valeur de l'ARN-VHC en dessous de la limite de détection par RT-PCR en fin de traitement et durant la période de suivi.

2 Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique de Viraferon a été étudiée chez des volontaires sains après administration par voie sous-cutanée de doses uniques de 5 millions d'UI/m² et 10 millions d'UI, et par voie intramusculaire de doses uniques de 5 millions d'UI/m² et par perfusion intraveineuse durant 30 minutes. Les concentrations sériques moyennes d'interféron après injection sous-cutanée et intramusculaire étaient comparables. La C_{max} a été observée trois à 12 heures après administration de la dose la plus faible et six à huit heures après administration de la dose élevée. Les demi-vies d'élimination étaient respectivement d'environ deux à trois heures et six à sept heures. Les taux

sériques se situaient en dessous de la limite de détection respectivement 16 et 24 heures après l'injection. Les administrations intramusculaires et sous-cutanées ont démontré une biodisponibilité supérieure à 100 %.

Après administration intraveineuse, les concentrations sériques d'interféron ont atteint un pic (135 à 273 UI/ml) à la fin de la perfusion diminuant ensuite un peu plus rapidement qu'après administration du médicament par voies sous-cutanée et intramusculaire, pour ne plus être détectables quatre heures après la perfusion. La demi-vie d'élimination était d'environ deux heures.

Pour les trois voies d'administration, les concentrations urinaires d'interféron se situaient en dessous de la limite de détection.

Enfants et adolescents : Les paramètres pharmacocinétiques après administration répétée de Viraferon solution injectable et de ribavirine en gélules chez les enfants et adolescents entre 5 et 16 ans ayant une hépatite C chronique sont résumés dans le **Tableau 6**. Les propriétés pharmacocinétiques de Viraferon et ribavirine (dose normalisée) sont similaires chez les adultes et les enfants ou adolescents.

Tableau 6 Moyenne (% CV) des paramètres pharmacocinétiques après administration répétée de Viraferon et de ribavirine en gélules chez les enfants ou adolescents présentant une hépatite C chronique		
Paramètre	Ribavirine 15 mg/kg/jour en 2 prises (n = 17)	Viraferon 3 MUI/m ² 3 fois par semaine (n = 54)
T _{max} (hr)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3.275 (25)	51 (48)
ASC*	29.774 (26)	622 (48)
Clairance apparente l/hr/kg	0,27 (27)	Non effectuée

* ASC₁₂ (ng.hr/ml) pour la ribavirine; ASC₀₋₂₄ (UI.hr/ml) pour Viraferon

Des dosages des facteurs neutralisants de l'interféron ont été effectués sur des échantillons de sérum prélevés chez des patients ayant reçu Viraferon dans le cadre d'études cliniques mis en place par Schering-Plough. Les facteurs neutralisants de l'interféron sont des anticorps qui neutralisent l'activité antivirale de l'interféron. L'incidence clinique d'apparition des facteurs neutralisants était de 2,9 % chez des patients cancéreux traités par voie générale et de 6,2 % chez des patients atteints d'hépatite chronique. Les titres mesurés étaient faibles dans la plupart des cas et n'étaient pas associés de façon systématique à une baisse de réponse ou à tout autre phénomène auto-immun. Chez les patients atteints d'hépatite, aucune baisse de réponse ne fut observée, ceci étant apparemment dû aux faibles titres présents.

5.3 Données de sécurité précliniques

Bien que l'interféron soit généralement reconnu comme étant spécifique d'une espèce, des études de toxicité chez l'animal ont été réalisées. Des injections d'interféron alfa-2b humain recombinant pendant des périodes allant jusqu'à trois mois n'ont conduit à aucun signe de toxicité chez la souris, le rat, et le lapin. Une administration quotidienne chez le singe cynomolgus de 20 x 10⁶ UI/kg/jour pendant 3 mois n'a engendré aucune toxicité notable. La toxicité a été démontrée chez le singe recevant 100 x 10⁶ UI/kg/jour pendant 3 mois.

Lors des études d'utilisation de l'interféron chez les primates autres que l'homme, des anomalies du cycle menstruel ont été observées (voir rubrique 4.4).

Les résultats d'études de reproduction animale indiquent que l'interféron alfa-2b n'a pas d'effets tératogènes chez les rats et les lapins et n'affecte pas de manière défavorable la gestation, le développement foetal et la capacité reproductrice de la progéniture des rats traités. Il a été montré que l'interféron alfa-2b avait des effets abortifs chez le *Macaca mulatta* (singe rhésus) à une dose 90 et 180 fois supérieure à la dose intramusculaire ou sous-cutanée recommandée de 2 millions d'UI/m². L'interruption de la gestation a été observée dans tous les groupes de doses (7,5 millions, 15 millions et 30 millions d'UI/kg), et était statistiquement significative par rapport au groupe contrôle dans les

groupes recevant les doses moyennes ou fortes (correspondant à 90 et 180 fois la dose intramusculaire ou sous-cutanée recommandée de 2 millions d'UI/m²). D'autres formes d'interférons alpha et bêta à hautes doses sont connues pour entraîner des effets dose-dépendants d'anovulation ou d'avortement chez le singe rhésus.

Des études de mutagénicité avec interféron alfa-2b n'ont pas révélé d'effets néfastes.

Aucune étude n'a été réalisée chez de jeunes animaux afin d'examiner les effets du traitement par interféron alfa-2b sur la croissance, le développement, la maturation sexuelle et le comportement (si Viraferon doit être administré en association avec la ribavirine, voir rubrique 4.4 et le RCP de Rebetol).

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Phosphate disodique anhydre,
Phosphate monosodique monohydraté,
Edétate de sodium,
Chlorure disodique,
Métacrésol,
Polysorbate 80,
Eau pour préparations injectables q.s.p.

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

6.3 Durée de conservation

15 mois

La stabilité chimique et physique en cours d'utilisation a été démontrée pendant 27 jours entre 2°C et 8°C.

D'un point de vue microbiologique, une fois ouvert, le produit doit être conservé pendant 27 jours au maximum entre 2°C et 8°C. Les autres durées et conditions de conservation sont de la responsabilité de l'utilisateur.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).
Ne pas congeler.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

1,2 ml de solution (correspondant à 30 MUI) dans un stylo constitué d'une cartouche (verre de type I) sertie à une extrémité par un opercule (aluminium) comprenant un joint (caoutchouc en bromobutyle) et à l'autre extrémité par un piston (caoutchouc en bromobutyle) avec 12 seringues et 12 tampons nettoyants.
Boîte de 1, 2 ou 8.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Le stylo est conçu pour délivrer son contenu de 30 millions d'UI en doses allant de 2,5 à 10 millions d'UI. Le stylo peut délivrer un maximum de 12 doses de 2,5 millions d'UI sur une période n'excédant pas 4 semaines.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Toutes les présentations et dosages peuvent ne pas être appropriés pour toutes les indications. Assurez-vous de choisir la présentation et le dosage appropriés.

Viraferon solution injectable, stylo multidose doit être injecté par voie sous-cutanée après fixation d'une aiguille et sélection de la dose prescrite.

Le stylo doit être sorti du réfrigérateur 30 minutes environ avant administration afin de permettre à la solution injectable de revenir à la température ambiante (pas plus de 25°C).

Les instructions détaillées pour l'utilisation du produit sont fournies avec la notice (se référer à « Comment auto-injecter Viraferon »).

Chaque stylo est conçu pour une période maximale d'utilisation de quatre semaines et doit ensuite être éliminé. Une nouvelle aiguille doit être utilisée pour l'administration de chaque nouvelle dose. Après chaque utilisation, l'aiguille doit être éliminée avec précaution et le stylo doit être remis au réfrigérateur immédiatement. Un maximum de 48 heures (deux jours) d'exposition à 25°C est permis au cours la période d'utilisation de quatre semaines afin de couvrir les retards accidentels de remise du stylo au réfrigérateur.

Des aiguilles et des tampons nettoyants sont fournis avec le stylo de Viraferon en quantité suffisante pour assurer l'administration de la plus faible posologie. Chaque patient doit être informé que les aiguilles et tampons non utilisés une fois la dernière dose du stylo prélevée, doivent être éliminés selon les précautions d'usage.

Comme tous les médicaments administrés par voie parentérale, Viraferon, solution injectable doit être examinée visuellement avant administration afin de vérifier si elle ne présente pas de particules ou de jaunissement. La solution doit être limpide et incolore.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/99/128/035
EU/1/99/128/036
EU/1/99/128/037

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de la première autorisation : 9 mars 2000
Date du dernier renouvellement : 23 mai 2005

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Viraferon 60 millions d'UI solution injectable, stylo multidose

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Une cartouche contient 60 millions d'UI d'interféron alfa-2b produit par une technique d'ADN recombinant à partir de cellules d'*E. coli*, dans 1,2 ml de solution.

Un ml contient 50 millions d'UI d'interféron alfa-2b.

Le stylo est conçu pour délivrer son contenu de 60 millions d'UI en doses allant de 5 à 20 millions d'UI. Le stylo peut délivrer un maximum de 12 doses de 5 millions d'UI sur une période n'excédant pas 4 semaines.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable

La solution est limpide et incolore.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Hépatite B chronique : Traitement des patients adultes atteints d'hépatite B chronique, possédant des marqueurs de réplication virale de l'hépatite B (présence d'ADN-VHB et d'Ag-HBe), des alanine aminotransférases (ALT) élevées et une inflammation active du foie histologiquement prouvée et/ou une fibrose.

Hépatite C chronique :

Patients adultes :

Viraferon est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'hépatite C chronique possédant des transaminases élevées en l'absence de décompensation hépatique et ayant un ARN-VHC sérique positif ou des anticorps anti-VHC positifs (voir rubrique 4.4).

La meilleure façon d'utiliser Viraferon dans cette indication est de l'associer à la ribavirine.

Enfants et adolescents :

Viraferon est destiné à être utilisé, en association avec la ribavirine, pour le traitement des enfants âgés de 3 ans et plus et adolescents, atteints d'hépatite C chronique, non préalablement traités, en l'absence de décompensation hépatique et ayant un ARN-VHC sérique positif. La décision de traiter doit être prise au cas par cas en tenant compte à la fois des signes de progression de la maladie, notamment inflammation et fibrose hépatiques, et des facteurs pronostics de réponse, génotype du VHC et charge virale. Le bénéfice attendu du traitement doit être évalué au regard des données de sécurité issues des études cliniques réalisées chez les enfants et adolescents (voir rubriques 4.4, 4.8 et 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être initié par un médecin expérimenté dans la prise en charge de la maladie.

Les présentations multidoses doivent être uniquement à usage individuel.

Toutes les présentations et tous les dosages ne sont pas adaptés à l'ensemble des indications. Assurez-vous de choisir la présentation et le dosage appropriés.

Si des effets indésirables se manifestent lors du traitement par Viraferon, quelle qu'en soit l'indication, modifier la posologie ou interrompre temporairement le traitement jusqu'à ce que les effets indésirables diminuent. Si malgré un ajustement adéquat de la posologie, une mauvaise tolérance continue à se manifester ou se répète, ou si la maladie progresse, interrompre le traitement par Viraferon. Suivant l'avis du médecin, le patient pourra s'administrer lui-même la dose de traitement d'entretien par voie sous-cutanée.

Hépatite B chronique : La posologie recommandée se situe entre 5 et 10 millions d'UI, administrés par voie sous-cutanée trois fois par semaine (tous les 2 jours) pendant une période de 4 à 6 mois.

La dose administrée doit être réduite de 50 % en cas de survenue de troubles hématologiques (cellules sanguines blanches < 1.500/mm³, granulocytes < 1.000/mm³, plaquettes < 100.000/mm³). Le traitement doit être interrompu en cas de leucopénie sévère (< 1.200/mm³), de neutropénie sévère (< 750/mm³) ou de thrombocytopénie sévère (< 70.000/mm³).

Chez tous les patients, si aucune amélioration des taux d'ADN-VHB sérique n'est observée après 3 à 4 mois de traitement (à la dose maximale tolérée), interrompre le traitement avec Viraferon.

Hépatite C chronique : Viraferon est administré par voie sous-cutanée à la posologie de 3 millions d'UI trois fois par semaine (tous les 2 jours) chez les patients adultes, soit en monothérapie soit en association avec la ribavirine.

Enfants âgés de 3 ans et plus et adolescents : L'interféron alfa-2b est administré par voie sous cutanée à la posologie de 3MUI/m² 3 fois par semaine (tous les 2 jours) en association avec la ribavirine sous forme de gélules ou de solution buvable administrée quotidiennement par voie orale en deux prises (matin et soir) au moment des repas.

(Se reporter au RCP de la ribavirine en gélule et aux Recommandations en matière de modification de la posologie pour le traitement combiné. Pour les patients de moins de 47 kg ou qui ne peuvent pas avaler de gélules, se reporter au RCP de la ribavirine en solution buvable).

Patients rechuteurs (adultes) :

Viraferon est donné en association avec la ribavirine.

En fonction des résultats des études cliniques, pour lesquels des données sont disponibles pour 6 mois de traitement, il est recommandé que les patients soient traités avec Viraferon en association avec la ribavirine pendant 6 mois.

Patients naïfs :

Adultes : L'efficacité de Viraferon est renforcée lorsqu'il est administré en association avec la ribavirine. Viraferon doit être donné seul principalement en cas d'intolérance ou de contre-indication à la ribavirine.

Viraferon en association avec la ribavirine :

En fonction des résultats des études cliniques, pour lesquels des données sont disponibles après 12 mois de traitement, il est recommandé que les patients soient traités avec Viraferon en association avec la ribavirine pendant au moins 6 mois.

Le traitement doit être poursuivi pour une autre période de 6 mois (soit un total de 12 mois) chez les patients qui présentent un ARN-VHC négatif à 6 mois, mais avec un génotype viral de type 1 (déterminé sur un échantillon avant traitement) et une charge virale élevée avant traitement.

D'autres facteurs de mauvais pronostic (âge > 40 ans, sexe mâle, fibrose septale) doivent être pris en compte en vue de prolonger le traitement jusqu'à 12 mois.

Au cours des études cliniques, les patients qui n'avaient pas eu une réponse virologique après 6 mois de traitement (ARN-VHC en dessous de la limite inférieure de détection) n'ont pas maintenu une réponse virologique (ARN-VHC en dessous de la limite inférieure de détection six mois après l'arrêt du traitement).

Viraferon seul :

La durée optimale de traitement avec Viraferon seul n'est pas encore complètement établie, mais un traitement compris entre 12 et 18 mois est conseillé.

Il est recommandé que les patients soient traités avec Viraferon seul pendant au moins 3 à 4 mois, puis que le taux d'ARN-VHC soit déterminé. Le traitement doit être poursuivi chez les patients qui présentent un ARN-VHC négatif.

Enfants et adolescents : la sécurité et l'efficacité de Viraferon en association avec la ribavirine a été étudiée chez les enfants et adolescents non préalablement traités pour leur hépatite C chronique.

Génotype 1 : La durée recommandée de traitement est de 1 an. Les patients qui n'ont pas eu de réponse virologique à la 12^{ème} semaine de traitement ont peu de chance de devenir des répondeurs avec une réponse virologique prolongée (valeur prédictive négative 96 %). La réponse virologique est définie par un niveau indétectable d'ARN-VHC à la 12^{ème} semaine de traitement. L'arrêt du traitement doit être envisagé chez ces patients.

Génotype 2/3 : La durée recommandée de traitement est 24 semaines.

Les réponses virologiques après 1 an de traitement et 6 mois de suivi étaient de 36 % pour le génotype 1 et 81 % pour les génotypes 2/3/4.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.
- Antécédents d'affection cardiaque sévère, ex : insuffisance cardiaque congestive non contrôlée, infarctus du myocarde récent, désordres arythmiques sévères.
- Insuffisance rénale ou hépatique sévère, y compris les troubles causés par des métastases.
- Epilepsie et/ou atteinte des fonctions du système nerveux central (SNC) (voir rubrique 4.4).
- Hépatite chronique avec cirrhose hépatique décompensée.
- Hépatite chronique récemment traitée ou en cours de traitement par des agents immunosuppresseurs, à l'exception d'une corticothérapie de courte durée.
- Hépatite auto-immune ; ou antécédents de maladie auto-immune ; patients transplantés.
- Troubles thyroïdiens préexistants sauf s'ils sont contrôlés par des traitements conventionnels.

Enfants et adolescents :

- Présence ou antécédents de troubles psychiatriques sévères, particulièrement dépression sévère, idées suicidaires ou tentative de suicide.

Traitement combiné avec la ribavirine : Se reporter également au RCP de la ribavirine si l'interféron alfa-2b est administré en association avec la ribavirine chez les patients atteints d'hépatite C chronique.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Pour tous les patients :

Système nerveux central (SNC) et troubles psychiatriques : Des effets sévères sur le SNC, principalement dépression, idées suicidaires et tentative de suicide ont été observés chez certains patients traités par Viraferon, pendant le traitement mais également après l'arrêt, et dans ce cas principalement pendant les 6 mois ayant suivi l'arrêt. Des idées suicidaires ou tentatives de suicide survenant au cours du traitement par Viraferon en association avec la ribavirine et lors du suivi de 6 mois après traitement ont été rapportées plus fréquemment chez les enfants et adolescents que chez les adultes (2,4 % versus 1 %). Comme chez les adultes, les enfants et adolescents ont présenté d'autres effets indésirables d'ordre psychiatrique, tels que dépression, instabilité émotionnelle et

somnolence. D'autres effets sur le SNC comprenant comportement agressif (parfois dirigé contre autrui), confusion et autres altérations de l'état mental ont été observés avec l'interféron alpha. L'apparition de tout signe ou symptôme de troubles psychiatriques doit être attentivement surveillée chez les patients. Si de tels symptômes apparaissent, le médecin prescripteur doit garder à l'esprit la sévérité potentielle de ces effets indésirables et doit évaluer la nécessité d'une prise en charge thérapeutique appropriée. Si les symptômes psychiatriques persistent ou s'aggravent, ou si des idées suicidaires sont identifiées, il est recommandé d'interrompre le traitement par Viraferon, et de suivre le patient, avec une prise en charge psychiatrique appropriée.

Patients présentant ou ayant des antécédents de troubles psychiatriques sévères : Si le traitement par interféron alfa-2b est jugé nécessaire chez des patients adultes présentant ou ayant des antécédents de troubles psychiatriques sévères, il ne doit être initié qu'après s'être assuré d'un diagnostic spécialisé et de l'existence d'un suivi thérapeutique de l'état psychiatrique. L'utilisation de l'interféron alfa-2b chez les enfants et adolescents présentant ou ayant des antécédents de troubles psychiatriques sévères est contre-indiquée (voir rubrique 4.3)

Des réactions aiguës d'hypersensibilité (tels urticaire, angio-oedème, bronchoconstriction, anaphylaxie) à l'interféron alfa-2b ont été rarement observées lors d'un traitement avec Viraferon. Dans un tel cas, interrompre le traitement et instaurer un traitement approprié. Des rashes transitoires ne nécessitent pas l'interruption du traitement.

Des effets indésirables modérés à sévères peuvent imposer une modification du schéma posologique ou, dans certains cas, l'interruption du traitement par Viraferon. Tout patient développant des anomalies de la fonction hépatique lors d'un traitement par Viraferon doit être suivi attentivement et le traitement doit être arrêté si les signes et les symptômes progressent.

Une hypotension artérielle peut survenir pendant le traitement par Viraferon et jusqu'à deux jours après son arrêt et peut requérir un traitement symptomatique.

Une hydratation adéquate doit être maintenue chez les patients traités par Viraferon étant donné qu'une hypotension liée à une déplétion hydrique a été observée chez certains patients. Une réhydratation de compensation peut s'avérer nécessaire.

Bien que la fièvre puisse être associée au syndrome pseudo-grippal rapporté communément lors d'un traitement par interféron, les autres causes de fièvres persistantes doivent être écartées.

Viraferon doit être utilisé avec précaution chez des patients en mauvais état général, tels que ceux ayant des antécédents pulmonaires (ex : pathologie pulmonaire chronique obstructive), ou un diabète mal équilibré avec risque d'acidocétose. Des précautions doivent également être observées chez des patients présentant des troubles de la coagulation (ex : thrombophlébite, embolie pulmonaire) ou une insuffisance médullaire.

Des infiltrats pulmonaires, des pneumopathies inflammatoires et des pneumonies, pouvant occasionnellement être fatals, ont été rarement observés chez des patients traités par interféron alpha, y compris ceux traités par Viraferon. L'étiologie n'a pas été trouvée. Ces symptômes ont été rapportés plus fréquemment lorsque le shosaikoto, une plante médicinale chinoise, est administré en même temps que l'interféron alpha (voir rubrique 4.5). Tout patient développant une fièvre, une toux, une dyspnée ou toute autre symptomatologie respiratoire, doit subir une radiographie pulmonaire. Si la radiographie pulmonaire montre des infiltrats pulmonaires ou en cas de troubles de la fonction pulmonaire, le patient doit être suivi de près et si nécessaire, interrompre le traitement par interféron alpha. Bien que ceci ait été rapporté plus souvent chez des patients atteints d'hépatite chronique C traités par interféron alpha, ceci a également été rapporté chez des patients traités par interféron alpha pour une pathologie oncologique. Un arrêt rapide de l'administration d'interféron alpha et un traitement par corticostéroïdes semble permettre une résolution des effets indésirables pulmonaires.

Des effets indésirables oculaires (voir rubrique 4.8) comprenant des hémorragies rétinienne, des nodules cotonneux, et des occlusions de l'artère ou de la veine rétinienne ont été rarement rapportés après traitement par les interférons alpha. Tous les patients traités devraient faire l'objet d'un examen

ophtalmologique avant le traitement. Tout patient se plaignant de troubles de l'acuité visuelle ou du champ visuel, ou se plaignant d'autres symptômes ophtalmologiques lors du traitement par Viraferon, doit faire l'objet rapidement d'un examen ophtalmologique complet. Des examens ophtalmologiques périodiques pendant le traitement par Viraferon sont recommandés, particulièrement chez les patients ayant des pathologies pouvant être associées à des rétinopathies telles que le diabète ou l'hypertension. Un arrêt du traitement par Viraferon doit être envisagé chez les patients développant des troubles nouveaux ou lors d'aggravation de troubles préexistants.

Des états plus significatifs de confusion et de coma, comprenant des cas d'encéphalopathie, ont été observés chez certains patients, généralement âgés, traités à des doses élevées. Bien que ces effets soient généralement réversibles, chez certains patients il a fallu jusqu'à trois semaines pour arriver à un rétablissement complet. Des crises d'épilepsie sont survenues très rarement avec de fortes doses de Viraferon.

Les patients adultes ayant des antécédents d'infarctus du myocarde ou d'insuffisance cardiaque congestive et/ou ayant souffert ou souffrant de troubles du rythme cardiaque doivent être étroitement surveillés en cas de traitement par Viraferon. Il est recommandé que ces patients ayant des antécédents de troubles cardiaques et/ou étant à un stade cancéreux avancé aient des E.C.G. avant et pendant le traitement. Les arythmies cardiaques (principalement supraventriculaires) répondent habituellement bien au traitement conventionnel mais peuvent nécessiter l'interruption du traitement par Viraferon. Il n'y a pas de données chez les enfants et adolescents ayant des antécédents de maladie cardiaque.

Des hypertriglycéridémies et des aggravations de celles-ci, parfois sévères, ont été observées. Une surveillance du taux de lipides est donc recommandée.

En raison de la survenue de cas de réactivation de psoriasis et de sarcoïdose sous interféron alpha, Viraferon ne doit être utilisé chez les patients atteints de psoriasis ou de sarcoïdose que si le bénéfice attendu est supérieur au risque encouru.

Des données préliminaires indiquent que le traitement par interféron alfa peut être associé à une augmentation du taux de rejet de greffe de rein. Le rejet de greffe de foie a également été rapporté.

Le développement d'auto-anticorps et de désordres auto-immuns a été rapporté pendant le traitement avec les interférons alpha. Le risque peut être augmenté chez les patients prédisposés au développement de désordres auto-immuns. Les patients présentant des signes ou symptômes évocateurs d'un désordre auto-immun doivent être évalués avec attention et le rapport bénéfice-risque de poursuivre le traitement par interféron doit être reconsidéré (voir aussi rubrique 4.4 Hépatite C chronique, Monothérapie (d'anomalies thyroïdiennes) et rubrique 4.8).

Des cas de syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) ont été rapportés chez des patients atteints d'hépatite C chronique traités par interféron. Ce syndrome est une affection granulomateuse inflammatoire touchant les yeux, le système auditif, les méninges et la peau. Si l'on suspecte un syndrome de VKH, le traitement antiviral doit être arrêté et un traitement corticoïde envisagé (voir rubrique 4.8).

Il faut interrompre le traitement par Viraferon chez les patients atteints d'hépatites chroniques qui développent un allongement des tests de la coagulation, ce qui pourrait indiquer une décompensation hépatique.

Hépatite C chronique :

Traitement combiné avec la ribavirine : Se reporter également au RCP de la ribavirine si Viraferon est administré en association avec la ribavirine chez les patients atteints d'hépatite C chronique.

Tous les patients ayant participé aux études réalisées dans l'hépatite C chronique ont eu une biopsie avant l'inclusion, mais dans certains cas (*i.e.* patients de génotype 2 et 3), le traitement peut être envisagé sans confirmation histologique. Avant d'initier le traitement, les recommandations actuelles relatives à la prise en charge de l'hépatite C chronique devront être consultées pour savoir si une biopsie est nécessaire.

Monothérapie : Il a été observé, dans de rares cas, chez des patients adultes traités par Viraferon pour une hépatite C chronique, le développement d'anomalies thyroïdiennes à type d'hypo- ou d'hyperthyroïdie. Lors des études cliniques avec administration de Viraferon, au total 2,8 % des patients ont développé des anomalies thyroïdiennes. Ces anomalies ont pu être contrôlées par les traitements conventionnels utilisés lors d'une dysthyroïdie. Le mécanisme d'action par lequel Viraferon peut modifier la fonction thyroïdienne est inconnu. Avant d'entamer un traitement par Viraferon pour une hépatite C chronique, effectuer un dosage de la TSH. Toute anomalie thyroïdienne détectée doit être traitée de manière conventionnelle. Le traitement par Viraferon ne sera instauré que si le taux de TSH peut être maintenu à des valeurs normales par ce traitement. Dans le cas où lors d'un traitement par Viraferon un patient développerait les symptômes d'une dysthyroïdie, déterminer les taux de TSH. Le traitement par Viraferon pourra alors être poursuivi si les taux de TSH peuvent être maintenus dans les limites de la normale par le traitement correcteur mis en oeuvre. Les dysthyroïdies apparues en cours de traitement par Viraferon n'ont pas été réversibles à l'arrêt du traitement (voir également Enfants et adolescents, Surveillance de la thyroïde).

Suivi spécifique supplémentaire chez les enfants et adolescents :

Surveillance de la thyroïde : Approximativement 12 % des enfants et adolescents traités par interféron alfa-2b et ribavirine ont présenté un taux de TSH élevé. Une diminution transitoire en dessous de la limite normale inférieure a été observée chez 4 % des autres enfants et adolescents. Avant l'initiation du traitement par Viraferon, les taux de TSH doivent être évalués et toute anomalie de la fonction thyroïdienne détectée à ce moment doit être traitée par un traitement conventionnel. Le traitement par Viraferon ne peut être instauré que si les taux de TSH peuvent être maintenus dans les valeurs normales par ce traitement. Des dysthyroïdies apparues en cours de traitement par interféron alfa-2b et ribavirine ont été observées. Si des anomalies de la fonction thyroïdienne sont détectées, les taux de TSH doivent être déterminés et un traitement correcteur doit être mis en oeuvre. Un bilan devra être effectué tous les 3 mois afin de rechercher tout dysfonctionnement thyroïdien (e.g. TSH).

Croissance et développement : Un retard staturo-pondéral correspondant à un ralentissement de la croissance en taille (diminution moyenne de 9 percentiles) et du poids (diminution moyenne de 13 percentiles) a été observé chez des enfants et adolescents ayant reçu le traitement pendant 1 an. Un rattrapage a généralement été observé lors de la période de suivi de 6 mois après traitement. Cependant, les données intermédiaires issues d'une étude de suivi à long terme portant sur 84 patients ont montré que 12 d'entre eux (14%) présentaient toujours un retard de croissance en taille > 15 percentiles dont 5 (6%) avec une perte > 30 percentiles plus d'un an après l'arrêt du traitement. De plus, les résultats de l'étude préclinique de toxicité chez l'animal juvénile ont démontré un retard de croissance globale, mineur et dose-dépendant, chez de jeunes rats recevant de la ribavirine (voir rubrique 5.3). Ainsi, le rapport bénéfice/risque de l'utilisation combinée d'interféron alfa-2b et ribavirine chez les jeunes enfants doit être évalué avant l'initiation du traitement. Il est recommandé aux médecins de surveiller la croissance des enfants traités par ribavirine en association avec l'interféron alfa-2b. Les effets à long terme sur la croissance, le développement et la maturation sexuelle ne sont pas connus.

Co-infection VHC/VIH : Les patients co-infectés avec le VIH et recevant un Traitement Anti-Rétroviral Hautement Actif (HAART) peuvent présenter un risque plus élevé de développer une acidose lactique. Des précautions doivent être prises lorsque la bithérapie Viraferon + ribavirine est associée à un traitement HAART (voir RCP ribavirine). Les patients traités par Viraferon en association avec la ribavirine et par la zidovudine peuvent présenter un risque augmenté de développer une anémie.

Les patients co-infectés présentant une cirrhose avancée et recevant un Traitement Anti-Rétroviral Hautement Actif (HAART) ont un risque plus élevé de décompensation hépatique et de décès. Associer un traitement par interféron alpha seul ou en bithérapie avec la ribavirine peut augmenter le risque chez cette catégorie de patients.

Affections dentaires et parodontales : Des affections dentaires et parodontales, qui peuvent entraîner un déchaussement dentaire, ont été rapportées chez des patients recevant un traitement par Viraferon en association avec la ribavirine. De plus, lors d'un traitement à long terme par Viraferon en association avec la ribavirine, une sécheresse buccale pourrait avoir un effet néfaste sur la dentition et la muqueuse buccales. Les patients doivent se brosser soigneusement les dents deux fois par jour et

avoir des consultations dentaires régulières. De plus, certains patients peuvent présenter des vomissements. Dans ce cas, il doit leur être ensuite conseillé de se rincer soigneusement la bouche.

Tests de laboratoire :

Des tests hématologiques et biochimiques standards sanguins (numération formule sanguine, plaquettes, électrolytes, enzymes hépatiques, protéines sériques, bilirubine sérique et créatinine sérique) doivent être réalisés chez tous les patients avant et périodiquement durant tout traitement systémique par Viraferon.

Durant le traitement pour hépatite chronique B ou C, la périodicité recommandée des tests est la suivante : semaines 1, 2, 4, 8, 12 et 16 puis tous les deux mois jusqu'à la fin du traitement. Si lors du traitement par Viraferon, le taux d'ALT dépasse ou égale 2 fois sa valeur de base, le traitement par Viraferon pourra être poursuivi à moins que les signes et symptômes d'une insuffisance hépatique ne soient observés. Lors d'un pic des ALT, les tests hépatiques suivants doivent être effectués à deux semaines d'intervalle : ALT, taux de prothrombine, phosphatases alcalines, albumine et bilirubine.

Effet sur la fécondité : L'interféron peut perturber la fécondité (voir rubriques 4.6 et 5.3).

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

Les narcotiques, hypnotiques et sédatifs ne doivent être administrés avec le Viraferon qu'avec précaution.

Les interactions entre Viraferon et les autres médicaments n'ont pas été complètement évaluées. Des précautions doivent être prises lors de l'administration de Viraferon en association avec des produits potentiellement myélosuppresseurs.

Les interférons peuvent affecter le métabolisme oxydatif. Il faut envisager cet effet lors d'un traitement concomitant avec des médicaments métabolisés par cette voie, tels les dérivés des xanthines théophylline ou aminophylline. Lors d'un traitement concomitant avec des dérivés des xanthines, les taux sériques de théophylline doivent être contrôlés et la dose adaptée si nécessaire.

Des infiltrats pulmonaires, des pneumopathies inflammatoires et des pneumonies, pouvant occasionnellement être fatals, ont été rarement observés chez des patients traités par interféron alpha, y compris ceux traités par Viraferon. L'étiologie n'a pas été trouvée. Ces symptômes ont été rapportés plus fréquemment lorsque le shosaikoto, une plante médicinale chinoise, est administré en même temps que l'interféron alpha (voir rubrique 4.4).

(Se reporter également au RCP de la ribavirine si Viraferon est administré en association avec la ribavirine chez les patients atteints d'hépatite C chronique.)

4.6 Grossesse et allaitement

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement. Viraferon doit être utilisé avec précaution chez les hommes fertiles. Des concentrations sériques diminuées en estradiol et progestérone ont été rapportées chez des femmes traitées avec un interféron leucocytaire humain.

Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation de l'interféron alfa-2b chez la femme enceinte. Des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel en clinique n'est pas connu. Viraferon ne doit être administré pendant la grossesse que si le bénéfice attendu pour la mère justifie le risque potentiel pour le fœtus.

On ignore si les composants de ce médicament sont excrétés dans le lait maternel. En raison du risque potentiel d'effets indésirables chez le nourrisson, l'allaitement devrait être interrompu avant l'initiation du traitement.

Traitement combiné avec la ribavirine : La ribavirine administrée au cours de la grossesse provoque de sérieuses déficiences sur l'enfant à naître. La ribavirine est contre-indiquée chez les patientes enceintes. Toutes les précautions doivent être prises afin d'éviter la survenue d'une grossesse chez les patientes ou chez les partenaires de patients masculins traités par Viraferon en association avec la ribavirine. Les patientes en âge de procréer et leurs partenaires doivent chacun utiliser une contraception efficace pendant toute la durée du traitement et pendant les 4 mois qui suivent son arrêt. Les patients et leurs partenaires féminines doivent chacun utiliser une contraception efficace pendant toute la durée du traitement et pendant les 7 mois qui suivent son arrêt (voir le RCP de la ribavirine).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les patients doivent être avertis qu'ils peuvent présenter fatigue, somnolence, ou confusion pendant le traitement par Viraferon, et par conséquent il est recommandé qu'ils évitent de conduire ou d'utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Se reporter au RCP de la ribavirine pour les effets indésirables propres à la ribavirine si Viraferon doit être administré en association avec la ribavirine chez les patients atteints d'hépatite C chronique.

Lors des études cliniques conduites dans de nombreuses indications et sur un intervalle de doses très large (de 6 MUI/m²/semaine pour la leucémie à tricholeucocytes à 100 MUI/m²/semaine pour le mélanome), les effets indésirables les plus couramment rapportés étaient la fièvre, la fatigue, les céphalées et les myalgies. La fièvre et la fatigue étaient fréquemment réversibles dans les 72 heures suivant l'interruption ou l'arrêt du traitement.

Dans les études cliniques conduites dans la population atteinte d'hépatite C, les patients étaient traités par Viraferon seul ou en association avec la ribavirine pendant un an. Tous les patients dans ces études recevaient 3 MUI de Viraferon trois fois par semaine. La fréquence des effets indésirables (liés au traitement) rapportés au cours des études cliniques réalisées chez le patient naïf traité pendant un an est présentée dans le **Tableau 1**. La sévérité était généralement faible à modérée. Les effets indésirables rapportés après la mise sur le marché sont également décrits dans le **Tableau 1** ci-dessous. Au sein des systèmes d'organes, les effets indésirables sont listés par type de fréquence en définissant les catégories suivantes : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) ; fréquence indéterminée. Au sein de chaque fréquence de groupe, les effets indésirables doivent être présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Tableau 1. Effets indésirables rapportés lors des essais cliniques ou après la mise sur le marché de Viraferon seul ou en association avec la ribavirine	
Systèmes d'organes	Effets indésirables
Infections et infestations Très fréquent : Fréquent : Rare :	Pharyngite*, infection virale* Bronchite, sinusite, <i>herpès simplex</i> (résistance), rhinite Pneumonie [§]
Affections hématologiques et du système lymphatique Très fréquent : Fréquent : Très rare : Fréquence indéterminée :	Leucopénie Thrombocytopénie, lymphadénopathie, lymphopénie Aplasie médullaire Erythroblastopénie, purpura thrombopénique idiopathique, purpura thrombocytopénique thrombotique
Affections du système immunitaire[§] Très rare : Fréquence indéterminée :	Sarcoïdose, exacerbation de sarcoïdose Lupus érythémateux disséminé, vascularite, polyarthrite rhumatoïde (nouvelle ou aggravée), syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada [§] , réactions d'hypersensibilité aiguë

	incluant urticaire, angio-œdème, bronchoconstriction, anaphylaxie [§]
Affections endocriniennes	
Fréquent :	Hypothyroïdie [§] , hyperthyroïdie [§]
Très rare :	Diabète, aggravation de diabète
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Très fréquent :	Anorexie
Fréquent :	Hypocalcémie, déshydratation, hyperuricémie, soif
Très rare :	Hyperglycémie, hypertriglycéridémie [§] , augmentation de l'appétit
Affections psychiatriques[§]	
Très fréquent :	Dépression, insomnie, anxiété, instabilité émotionnelle*, agitation, nervosité
Fréquent :	Confusion, trouble du sommeil, baisse de la libido
Rare :	Idées suicidaires
Très rare :	Suicide, tentatives de suicide, comportement agressif (parfois dirigé contre autrui), psychoses dont hallucinations
Fréquence indéterminée :	Altération de l'état mental [§]
Affections du système nerveux[§]	
Très fréquent :	Etourdissement, céphalée, concentration altérée, sécheresse buccale
Fréquent :	Tremblements, paresthésie, hypoesthésie, migraine, bouffées vasomotrices, somnolence, perversion du goût
Très rare :	Hémorragie vasculaire cérébrale, ischémie vasculaire cérébrale, convulsions, conscience altérée, encéphalopathie, neuropathies, polyneuropathie
Fréquence indéterminée :	Mononeuropathies, coma [§]
Affections oculaires	
Très fréquent :	Vision trouble
Fréquent :	Conjonctivite, vision anormale, troubles des glandes lacrymales, douleur oculaire
Rare :	Hémorragies rétiniennes [§] , rétinopathies (incluant œdème maculaire), occlusions de l'artère ou de la veine rétinienne [§] , névrite optique, œdème de la papille, perte d'acuité visuelle ou de champ visuel, nodules cotonneux [§]
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Fréquent :	Vertige, acouphène
Très rare :	Perte de l'audition, trouble de l'audition
Affections cardiaques	
Fréquent :	Palpitations, tachycardie
Rare :	Cardiomyopathie
Très rare :	Infarctus du myocarde, ischémie cardiaque
Fréquence indéterminée :	Arythmie
Affections vasculaires	
Fréquent :	Hypertension
Très rare :	Ischémie périphérique, hypotension [§]
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Très fréquent :	Dyspnée*, toux*
Fréquent :	Epistaxis, trouble respiratoire, congestion nasale, rhinorrhée, toux non productive
Très rare :	Infiltrats pulmonaires [§] , pneumopathie inflammatoire [§]
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent :	Nausées/vomissement, douleur abdominale, diarrhée, stomatite, dyspepsie
Fréquent :	Stomatite ulcéreuse, douleur dans la partie supérieure droite

Très rare :	de l'abdomen, glossite, gingivite, constipation, selles molles
Fréquence indéterminée :	Pancréatite, colite ischémique, colite ulcéreuse, saignement des gencives
Affections hépatobiliaires	
Fréquent :	Hépatomégalie
Très rare :	Hépatotoxicité (même fatale)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Très fréquent :	Alopécie, prurit*, peau sèche*, rash*, sudation augmentée
Fréquent :	Psoriasis (nouveau ou aggravé) [§] , rash maculo-papulaire, rash érythémateux, eczéma, érythème, affections cutanées
Très rare :	Syndrome de Stevens Johnson, nécrolyse épidermique toxique, érythème multiforme
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Très fréquent :	Myalgie, arthralgie, douleur musculo-squelettique
Fréquent :	Arthrite
Très rare :	Rhabdomyolyse, myosite, crampes dans les jambes, douleur dorsale
Affections du rein et des voies urinaires	
Fréquent :	Mictions fréquentes
Très rare :	Trouble de la fonction rénale, insuffisance rénale, syndrome néphrotique
Affections des organes de reproduction et du sein	
Fréquent :	Aménorrhée, douleur mammaire, dysménorrhée, ménorragie, trouble menstruel, trouble vaginal
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent :	Inflammation au point d'injection, réaction au point d'injection*, fatigue, frissons, fièvre [§] , symptômes pseudo-grippaux [§] , asthénie, irritabilité, douleur thoracique, malaise
Fréquent :	Douleur au site d'injection
Très rare :	Nécrose au site d'injection, œdème de la face
Investigations	
Très fréquent :	Perte de poids

* Ces événements ont été fréquents avec Viraferon seul

[§] Voir rubrique 4.4

Ces effets indésirables ont également été rapportés avec Viraferon seul.

Les effets indésirables cardio-vasculaires (CV), notamment l'arythmie, semblent la plupart du temps être corrélés à une pathologie CV préexistante et à un traitement antérieur par des substances cardiotoxiques (voir rubrique 4.4). De rares cas de cardiomyopathie, pouvant être réversible à l'arrêt du traitement par interféron alfa, ont été rapportés chez des patients exempts d'antécédents cardiaques (voir rubrique 4.4).

Une grande variété de désordres auto-immuns et d'origine immunologique ont été rapportés avec les interférons alpha comprenant troubles de la thyroïde, lupus érythémateux disséminé, polyarthrite rhumatoïde (nouvelle ou aggravée), purpura thrombopénique idiopathique et purpura thrombocytopénique thrombotique, vascularite, neuropathies y compris mononeuropathies (voir aussi rubrique 4.4).

Les anomalies biologiques ayant une importance sur le plan clinique, rencontrées surtout aux doses supérieures à 10 millions d'UI par jour, comprennent une granulocytopenie et une leucopénie ; une baisse du taux d'hémoglobine et une thrombocytopénie ; une élévation des phosphatases alcalines, de

la LDH, de la créatinine sérique et du taux sanguin d'urée. Des taux sériques d'ALT/AST anormalement élevés ont été notés chez quelques patients ne souffrant pas d'hépatite ainsi que chez quelques porteurs d'une hépatite B chronique, parallèlement à la clairance de l'ADNp viral.

Population pédiatrique

Enfants et adolescents – Hépatite C chronique

Dans les études cliniques portant sur 118 enfants ou adolescents de 3 à 16 ans, 6 % ont arrêté leur traitement du fait de la survenue d'effets indésirables. En général, le profil des événements indésirables observés sur le nombre limité d'enfants et adolescents étudiés était similaire à celui observé chez les adultes, bien qu'il existe une spécificité pédiatrique concernant le retard de croissance. Un ralentissement de croissance en taille (diminution moyenne de 9 percentiles) et du poids (diminution moyenne de 13 percentiles) a été observé au cours du traitement (voir rubrique 4.4). En outre, les idées suicidaires ou tentatives de suicides au cours du traitement et lors du suivi de 6 mois après traitement ont été rapportées plus fréquemment chez les enfants et adolescents que chez les adultes (2,4 % *versus* 1 %). Comme chez les adultes, les enfants et adolescents ont eu également d'autres effets indésirables d'ordre psychiatrique (tels que dépression, instabilité émotionnelle et somnolence) (voir rubrique 4.4). De plus, des réactions au point d'injection, fièvre, anorexie, vomissements et instabilité émotionnelle sont survenus plus fréquemment chez les enfants et adolescents. 30 % des patients ont nécessité une modification de posologie, le plus souvent du fait de la survenue d'une anémie ou d'une neutropénie.

Les effets indésirables rapportés au cours des essais cliniques en pédiatrie sont décrits dans le **Tableau 2** ci-dessous.

Au sein des systèmes d'organes, les effets indésirables sont listés par type de fréquence en définissant les catégories suivantes : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$). Au sein de chaque fréquence de groupe, les effets indésirables doivent être présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Tableau 2 Effets indésirables très fréquemment et fréquemment rapportés dans les études cliniques en pédiatrie	
Très fréquent ($\geq 1/10$) – Fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	
Systèmes d'organes	Effets indésirables
Infections et infestations Très fréquent : Fréquent :	Infection virale, pharyngite Infection fongique, infection bactérienne, infection pulmonaire, otite moyenne, abcès dentaire, <i>herpes simplex</i> , infection urinaire, vaginite, gastro-entérite
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes) Fréquent :	Néoplasme (non spécifié)
Affections hématologiques et du système lymphatique Très fréquent : Fréquent :	Anémie, neutropénie Thrombocytopenie, lymphadénopathie
Affections endocriniennes Très fréquent : Fréquent :	Hypothyroïdie [§] Hyperthyroïdie [§] , virilisme
Troubles du métabolisme et de la nutrition Très fréquent : Fréquent :	Anorexie Hypertriglycémie [§] , hyperuricémie, augmentation de l'appétit,
Affections psychiatriques[§] Très fréquent : Fréquent :	Dépression, instabilité émotionnelle, insomnie Idée suicidaire, réaction agressive, confusion, troubles du comportement, agitation, somnambulisme, anxiété, nervosité,

	trouble du sommeil, rêves inhabituels, apathie
Affections du système nerveux[§] Très fréquent : Fréquent :	Céphalée, étourdissements Hyperkinésie, tremblements, dysphonie, paresthésie, hypoesthésie, hyperesthésie, concentration altérée, somnolence
Affections oculaires Fréquent :	Conjonctivite, douleur oculaire, vision anormale, trouble des glandes lacrymales
Affections vasculaires Fréquent :	Maladie de Raynaud, bouffées vasomotrices, pâleur
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales Fréquent :	Dyspnée, tachypnée, épistaxis, toux, congestion nasale, irritation nasale, rhinorrhée, éternuements
Affections gastro-intestinales Très fréquent : Fréquent :	Diarrhées, vomissements, nausées, douleur abdominale Ulcération de la bouche, stomatite ulcéreuse, stomatite, douleur dans la partie supérieure droite de l'abdomen, dyspepsie, glossite, reflux gastro-œsophagien, troubles rectaux, troubles gastro-intestinaux, constipation, selles molles, douleur dentaire, troubles dentaires
Affections hépatobiliaires Fréquent :	Fonction hépatique anormale
Affections de la peau et du tissu sous-cutané Très fréquent : Fréquent :	Alopécie, rash Réaction de photosensibilité, rash maculo-papulaire, eczéma, acné, affections cutanées, problème au niveau de l'ongle, décoloration de la peau, prurit, peau sèche, érythème, contusion, sudation augmentée
Affections musculo-squelettiques et systémiques Très fréquent :	Arthralgie, myalgie, douleur musculo-squelettique, myalgie
Affections du rein et des voies urinaires Fréquent	Enurésie, troubles de la miction, incontinence urinaire
Affections des organes de reproduction et du sein Fréquent :	<u>Femme</u> : aménorrhée, ménorragie, trouble menstruel, troubles vaginaux <u>Homme</u> : douleur testiculaire
Troubles généraux et anomalies au site d'administration Très fréquent : Fréquent :	Inflammation au point d'injection, réaction au point d'injection, fatigue, frissons, fièvre [§] , symptômes pseudo-grippaux [§] , malaise, irritabilité Douleur thoracique, asthénie, œdème, douleur au point d'injection
Investigations Très fréquent :	Retard de croissance (diminution de la taille et/ou du poids rapportée à l'âge) [§]
Lésions et intoxications Fréquent :	Lacération cutanée

[§] Voir rubrique 4.4

4.9 Surdosage

Aucun cas de surdosage ayant conduit à des manifestations cliniques aiguës n'a été rapporté. Cependant, comme pour tout composé pharmacologiquement actif, une surveillance étroite du patient avec un traitement symptomatique et un contrôle des signes vitaux sont indiqués.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Immunostimulants, cytokines et immunomodulateurs, interférons, interféron alfa-2b, code ATC : L03A B05

Viraferon est une forme stérile, stable d'interféron alfa-2b hautement purifié, obtenu par les techniques de l'ADN recombinant. L'interféron alfa-2b recombinant est une protéine hydrosoluble ayant un poids moléculaire d'environ 19.300 daltons. Il est obtenu à partir d'un clone d'*E. coli* qui abrite un plasmide hybridé par génie génétique renfermant un gène d'interféron alfa-2b humain leucocytaire.

L'activité de Viraferon est exprimée en "Unités Internationales" (UI), 1 mg d'interféron alfa-2b recombinant correspondant à $2,6 \times 10^8$ UI. Les Unités Internationales sont déterminées par comparaison entre l'activité de l'interféron alfa-2b recombinant et celle de la préparation de référence internationale d'interféron leucocytaire humain établie par l'Organisation Mondiale de la Santé.

Les interférons sont une famille de petites molécules protéiques d'un poids moléculaire d'environ 15.000 à 21.000 daltons. Ils sont produits et sécrétés par les cellules en réponse à des infections virales ou à différents inducteurs synthétiques et biologiques. Trois classes majeures d'interférons ont été identifiées : alpha, bêta et gamma. Ces trois classes principales ne sont pas elles-mêmes homogènes et peuvent regrouper plusieurs espèces moléculaires différentes d'interféron. Plus de 14 interférons alpha humains génétiquement différents ont été identifiés. Viraferon a été classé comme interféron alfa-2b recombinant.

Les interférons exercent leurs activités cellulaires en se fixant à des récepteurs spécifiques de la membrane cellulaire. Les récepteurs de l'interféron humain, isolés de lymphoblastes humains (Daudi), se révèlent être des protéines hautement asymétriques. Ils font preuve de sélectivité pour les interférons humains, mais pas pour les interférons murins ce qui suggère une spécificité d'espèce. Des études effectuées avec d'autres interférons ont permis de démontrer cette spécificité d'espèce. Cependant, certaines espèces de singes comme le singe rhesus, sont sensibles à une stimulation pharmacodynamique après exposition à des interférons humains de type I.

Les résultats de plusieurs études suggèrent qu'une fois fixé à la membrane cellulaire, l'interféron déclenche une séquence complexe de réactions intracellulaires et notamment l'induction de certaines enzymes. On pense que ce processus est responsable, du moins en partie, des diverses réponses cellulaires à l'interféron, telles que l'inhibition de la réplication virale dans les cellules infectées par des virus, la suppression de la prolifération cellulaire et des activités immunomodulatrices comme l'augmentation de l'activité phagocytaire des macrophages et l'augmentation de la cytotoxicité spécifique des lymphocytes pour les cellules cibles. Ces activités, dans leur ensemble ou individuellement, pourraient contribuer aux effets thérapeutiques de l'interféron.

L'interféron alfa-2b recombinant a fait preuve d'effets anti-prolifératifs dans des études utilisant à la fois des systèmes de cultures cellulaires animales et humaines et des hétérogreffes de tumeurs humaines chez l'animal. Le produit a également révélé une activité immunomodulatrice significative *in vitro*.

L'interféron alfa-2b recombinant inhibe également la réplication virale *in vitro* et *in vivo*. Bien que le mode d'action antiviral exact de l'interféron alfa-2b recombinant ne soit pas connu, il semble modifier le métabolisme de la cellule hôte. Cette action inhibe la réplication virale ou, si celle-ci se produit, les virions fils sont incapables de quitter la cellule.

Hépatite B chronique :

L'expérience clinique actuelle chez des patients qui restent sous interféron alfa-2b pendant 4 à 6 mois indique que le traitement peut produire une clairance de l'ADN-VHB sérique. Une amélioration de l'histologie hépatique a été observée. Chez les patients adultes possédant une perte de l'Ag Hbe et de l'ADN-VHB, une diminution significative de la morbidité et de la mortalité a été observée.

L'interféron alfa-2b (6 MUI/m² 3 fois par semaine pendant 6 mois) a été donné à des enfants atteints d'hépatite B chronique active. En raison d'une imperfection méthodologique, l'efficacité n'a pu être démontrée. Cependant les enfants traités avec interféron alfa-2b ont eu une vitesse de croissance diminuée et certains cas de dépression ont été observés.

Hépatite C chronique :

Chez les patients adultes recevant de l'interféron en association avec la ribavirine, le taux de réponse prolongée est de 47 %. L'association d'interféron pégylé et de ribavirine a montré une efficacité supérieure (taux de réponse prolongée de 61 % chez les patients naïfs avec une dose de ribavirine > 10,6 mg/kg, p < 0,01).

Patients adultes : Viraferon seul ou en association avec la ribavirine a été étudié au cours de 4 études cliniques randomisées de Phase III chez 2.552 patients naïfs à l'interféron atteints d'une hépatite C chronique. Les études comparaient l'efficacité du Viraferon utilisé seul ou en association avec la ribavirine. L'efficacité était définie par une réponse virologique prolongée 6 mois après la fin du traitement. Les patients éligibles pour ces études avaient une hépatite C chronique confirmée par un dosage « *HCV-ARN polymerase chain reaction* » (PCR) positif (> 100 copies/ml), une biopsie hépatique cohérente avec un diagnostic histologique d'hépatite chronique sans autre cause d'hépatite chronique, et des ALT sériques anormales.

Viraferon a été administré à la dose de 3 MUI 3 fois par semaine en monothérapie ou en association avec la ribavirine. La majorité des patients dans ces études cliniques a été traitée pendant un an. Tous les patients étaient suivis pendant une période complémentaire de 6 mois après la fin du traitement afin d'évaluer le maintien de la réponse virologique. Les taux de réponse virologique prolongée pour les groupes de traitement traités pendant un an avec Viraferon seul ou en association avec la ribavirine (provenant de deux études) sont présentés dans le **Tableau 3**.

La co-administration du Viraferon avec la ribavirine a multiplié par au moins deux fois l'efficacité du Viraferon dans le traitement de l'hépatite C chronique chez les patients naïfs. Le génotype du VHC et la charge virale initiale sont des facteurs de pronostic qui sont connus pour affecter les taux de réponse. Le taux de réponse augmenté pour l'association Viraferon + ribavirine, comparé à Viraferon seul, se maintient parmi tous les sous-groupes. Le bénéfice de l'association Viraferon + ribavirine est particulièrement significatif dans le sous-groupe de patients le plus difficile à traiter (génotype 1 et charge virale élevée) (**Tableau 3**).

Les taux de réponse dans ces études augmentent avec la compliance. Quel que soit le génotype, les patients qui ont reçu Viraferon en association avec la ribavirine et ≥ 80 % de leur traitement avaient une réponse prolongée à 6 mois supérieure après un an de traitement que ceux qui avaient pris < 80 % de leur traitement (56 % vs. 32 % dans l'étude C/198-580).

Génotype VHC	I N = 503 C95-132/I95-143	I/R N = 505 C95-132/I95-143	I/R N = 505 (C/198-580)
Tous les génotypes	16 %	41 %	47 %
Génotype 1	9 %	29 %	33 %

Génotype 1 ≤ 2 millions de copies/ml	25 %	33 %	45 %
Génotype 1 > 2 millions de copies/ml	3 %	27 %	29 %
Génotype 2/3	31 %	65 %	79 %

I Viraferon (3 MUI 3 fois par semaine)

I/R Viraferon (3 MUI 3 fois par semaine) + ribavirine (1.000/1.200 mg/jour)

Patients co-infectés VHC-VIH

Deux études cliniques ont été conduites chez des patients co-infectés par le VIH et le VHC.

Globalement, dans ces deux études, le taux de réponse a été plus faible chez les patients qui ont reçu Viraferon en association avec de la ribavirine par rapport à ceux qui ont reçu l'interféron alfa-2b pégylé en association avec de la ribavirine. Le **Tableau 4** présente la réponse au traitement dans ces deux études cliniques. L'Etude 1 (RIBAVIC ; P01017), étude randomisée, multicentrique a inclus 412 patients adultes naïfs avec une hépatite C chronique co-infectés par le VIH. Les patients étaient randomisés pour recevoir soit l'interféron alfa-2b pégylé (1,5 µg/kg/semaine) en association avec de la ribavirine (800 mg/jour) soit Viraferon (3 MUI trois fois par semaine) en association avec de la ribavirine (800 mg/jour) pendant 48 semaines avec une période de suivi de 6 mois. L'Etude 2 (P02080), étude randomisée, monocentrique a inclus 95 patients adultes naïfs avec une hépatite C chronique co-infectés par le VIH. Les patients étaient randomisés pour recevoir soit l'interféron alfa-2b pégylé (100 ou 150 µg/semaine, adapté en fonction du poids) en association avec de la ribavirine (800-1.200 mg/jour, adaptée en fonction du poids) soit Viraferon (3 MUI trois fois par semaine) en association avec de la ribavirine (800-1.200 mg/jour, adaptée en fonction du poids). La durée du traitement était de 48 semaines avec une période de suivi de 6 mois à l'exception des patients infectés par un virus de génotype 2 ou 3 et une charge virale < 800.000 UI/ml (Amplicor) qui ont été traités pendant 24 semaines avec une période de suivi de 6 mois.

Tableau 4 : Réponse virologique prolongée en fonction du génotype après un traitement par Viraferon en association avec de la ribavirine *versus* un traitement par interféron alfa-2b pégylé en association avec de la ribavirine chez les patients co-infectés VHC-VIH

	Etude 1 ¹			Etude 2 ²		
	Interféron alfa-2b pégylé (1,5 µg/kg/semaine) + ribavirine (800 mg)	Viraferon (3 MUI 3 fois par semaine) + ribavirine (800 mg)	Valeur p ^a	Interféron alfa-2b pégylé (100 ou 150 ^c µg/semaine) + ribavirine (800-1.200 mg/jour) ^d	Viraferon (3MUI 3 fois par semaine) + ribavirine (800-1.200 mg/jour) ^d	Valeur p ^b
Tous sujets	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Génotype 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
Génotype 2, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

MUI = million d'unités internationales

a : valeur de p basée sur le test du Chi² Cochran-Mantel-Haenszel.

b : valeur de p basée sur le test du Chi².

c : sujets < 75 kg recevant 100 µg/semaine d'interféron alfa-2b pégylé et sujets ≥ 75 kg recevant 150 µg/semaine d'interféron alfa-2b pégylé.

d : posologie de ribavirine de 800 mg pour les patients < 60 kg, 1.000 mg pour les patients 60-75 kg, et 1.200 mg pour les patients > 75 kg.

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

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

Patients rechuteurs : Un total de 345 patients rechuteurs à l'interféron alpha ont été traités lors de deux études cliniques avec Viraferon en monothérapie ou en association avec la ribavirine. Chez ces patients, l'association de la ribavirine au Viraferon a augmenté d'au moins 10 fois l'efficacité de Viraferon utilisé seul dans le traitement de l'hépatite C chronique (48,6 % vs. 4,7 %). Cette amélioration de l'efficacité comprenait la perte du VHC sérique (< 100 copies/ml par PCR), l'amélioration de l'inflammation hépatique, et la normalisation des ALT, et se maintenait 6 mois après la fin du traitement.

Données d'efficacité à long-terme

1071 patients ayant été préalablement traités par l'interféron alfa-2b non pégylé ou par l'interféron alfa-2b non pégylé/ribavirine au sein d'études cliniques ont été inclus dans une large étude afin d'évaluer le maintien de la réponse virologique prolongée et d'estimer l'impact clinique d'une virémie VHC négative à long terme. Un suivi au-delà de 5 ans était disponible pour 462 patients. Parmi les 492 patients inclus avec une réponse prolongée, seuls 12 patients ont rechuté pendant cette étude. La probabilité de réponse virologique prolongée à 5 ans a été estimée pour l'ensemble des patients par la méthode de Kaplan-Meier à 97 % avec un intervalle de confiance à 95 % de [95 %, 99 %]. La réponse virologique prolongée après un traitement de l'hépatite chronique C avec l'interféron alfa-2b non pégylé (avec ou sans ribavirine) permet de maintenir une virémie négative à long terme et entraîne la résolution de l'infection hépatique et la « guérison » clinique de l'hépatite chronique C. Cependant, cela n'exclut pas l'évolution de la maladie hépatique (y compris vers un hépatocarcinome) chez les patients porteurs d'une cirrhose.

Etudes cliniques chez les enfants et les adolescents :

Des enfants et adolescents âgés de 3 à 16 ans ayant une hépatite C chronique compensée et un ARN-VHC détectable (évalué par un laboratoire central utilisant une méthode RT-PCR non commercialisée) ont été inclus dans deux études multicentriques et ont reçu Viraferon 3 MUI/m² trois fois par semaine + ribavirine 15 mg/kg par jour pendant 1 an, puis ont été suivis pendant une période de 6 mois après arrêt du traitement. Un total de 118 patients a été inclus : 57 % de garçons, 80 % de type caucasien, et 78 % de génotype 1, 64 % d'enfants ≤ 12 ans. La population sélectionnée comportait principalement des enfants et adolescents avec une hépatite C minime à modérée. Les taux de réponse virologiques maintenus chez les enfants et les adolescents sont similaires à ceux observés chez l'adulte. Du fait du manque de données chez les enfants et adolescents ayant une progression rapide de la maladie et des potentiels effets indésirables, le rapport bénéfice/risque de l'association interféron alfa-2b et ribavirine doit être considéré avec attention dans cette population (voir rubriques 4.1, 4.4 et 4.8).

Les résultats de l'étude sont présentés dans le **Tableau 5** :

Tableau 5 Réponse virologique chez des enfants et adolescents naïfs au traitement	
	Viraferon 3 MUI/m² 3 fois par semaine + ribavirine 15 mg/kg/jour
Réponse tous génotypes confondus ¹ (n=118)	54 (46 %)*
Génotype 1 (n=92)	33 (36 %)*
Génotype 2/3/4 (n=26)	21 (81 %)*

* Nombre (%) de patients

¹ Définie comme une valeur de l'ARN-VHC en dessous de la limite de détection par RT-PCR en fin de traitement et durant la période de suivi.

² Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique de Viraferon a été étudiée chez des volontaires sains après administration par voie sous-cutanée de doses uniques de 5 millions d'UI/m² et 10 millions d'UI, et par voie intramusculaire de doses uniques de 5 millions d'UI/m² et par perfusion intraveineuse durant 30 minutes. Les concentrations sériques moyennes d'interféron après injection sous-cutanée et intramusculaire étaient comparables. La C_{max} a été observée trois à 12 heures après administration de la dose la plus faible et six à huit heures après administration de la dose élevée. Les demi-vies d'élimination étaient respectivement d'environ deux à trois heures et six à sept heures. Les taux

sériques se situaient en dessous de la limite de détection respectivement 16 et 24 heures après l'injection. Les administrations intramusculaires et sous-cutanées ont démontré une biodisponibilité supérieure à 100 %.

Après administration intraveineuse, les concentrations sériques d'interféron ont atteint un pic (135 à 273 UI/ml) à la fin de la perfusion diminuant ensuite un peu plus rapidement qu'après administration du médicament par voies sous-cutanée et intramusculaire, pour ne plus être détectables quatre heures après la perfusion. La demi-vie d'élimination était d'environ deux heures.

Pour les trois voies d'administration, les concentrations urinaires d'interféron se situaient en dessous de la limite de détection.

Enfants et adolescents : Les paramètres pharmacocinétiques après administration répétée de Viraferon solution injectable et de ribavirine en gélules chez les enfants et adolescents entre 5 et 16 ans ayant une hépatite C chronique sont résumés dans le **Tableau 6**. Les propriétés pharmacocinétiques de Viraferon et ribavirine (dose normalisée) sont similaires chez les adultes et les enfants ou adolescents.

Tableau 6 Moyenne (% CV) des paramètres pharmacocinétiques après administration répétée de Viraferon et de ribavirine en gélules chez les enfants ou adolescents présentant une hépatite C chronique		
Paramètre	Ribavirine 15 mg/kg/jour en 2 prises (n = 17)	Viraferon 3 MUI/m ² 3 fois par semaine (n = 54)
T _{max} (hr)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3.275 (25)	51 (48)
ASC*	29.774 (26)	622 (48)
Clairance apparente l/hr/kg	0,27 (27)	Non effectuée

* ASC₁₂ (ng.hr/ml) pour la ribavirine; ASC₀₋₂₄ (UI.hr/ml) pour Viraferon

Des dosages des facteurs neutralisants de l'interféron ont été effectués sur des échantillons de sérum prélevés chez des patients ayant reçu Viraferon dans le cadre d'études cliniques mis en place par Schering-Plough. Les facteurs neutralisants de l'interféron sont des anticorps qui neutralisent l'activité antivirale de l'interféron. L'incidence clinique d'apparition des facteurs neutralisants était de 2,9 % chez des patients cancéreux traités par voie générale et de 6,2 % chez des patients atteints d'hépatite chronique. Les titres mesurés étaient faibles dans la plupart des cas et n'étaient pas associés de façon systématique à une baisse de réponse ou à tout autre phénomène auto-immun. Chez les patients atteints d'hépatite, aucune baisse de réponse ne fut observée, ceci étant apparemment dû aux faibles titres présents.

5.3 Données de sécurité précliniques

Bien que l'interféron soit généralement reconnu comme étant spécifique d'une espèce, des études de toxicité chez l'animal ont été réalisées. Des injections d'interféron alfa-2b humain recombinant pendant des périodes allant jusqu'à trois mois n'ont conduit à aucun signe de toxicité chez la souris, le rat, et le lapin. Une administration quotidienne chez le singe cynomolgus de 20 x 10⁶ UI/kg/jour pendant 3 mois n'a engendré aucune toxicité notable. La toxicité a été démontrée chez le singe recevant 100 x 10⁶ UI/kg/jour pendant 3 mois.

Lors des études d'utilisation de l'interféron chez les primates autres que l'homme, des anomalies du cycle menstruel ont été observées (voir rubrique 4.4).

Les résultats d'études de reproduction animale indiquent que l'interféron alfa-2b n'a pas d'effets tératogènes chez les rats et les lapins et n'affecte pas de manière défavorable la gestation, le développement foetal et la capacité reproductrice de la progéniture des rats traités. Il a été montré que l'interféron alfa-2b avait des effets abortifs chez le *Macaca mulatta* (singe rhésus) à une dose 90 et 180 fois supérieure à la dose intramusculaire ou sous-cutanée recommandée de 2 millions d'UI/m². L'interruption de la gestation a été observée dans tous les groupes de doses (7,5 millions, 15 millions et 60 millions d'UI/kg), et était statistiquement significative par rapport au groupe contrôle dans les

groupes recevant les doses moyennes ou fortes (correspondant à 90 et 180 fois la dose intramusculaire ou sous-cutanée recommandée de 2 millions d'UI/m²). D'autres formes d'interférons alpha et bêta à hautes doses sont connues pour entraîner des effets dose-dépendants d'anovulation ou d'avortement chez le singe rhésus.

Des études de mutagénicité avec interféron alfa-2b n'ont pas révélé d'effets néfastes.

Aucune étude n'a été réalisée chez de jeunes animaux afin d'examiner les effets du traitement par interféron alfa-2b sur la croissance, le développement, la maturation sexuelle et le comportement (si Viraferon doit être administré en association avec la ribavirine, voir rubrique 4.4 et le RCP de Rebetol).

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Phosphate disodique anhydre,
Phosphate monosodique monohydraté,
Edétate de sodium,
Chlorure disodique,
Métacrésol,
Polysorbate 80,
Eau pour préparations injectables q.s.p.

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

6.3 Durée de conservation

15 mois

La stabilité chimique et physique en cours d'utilisation a été démontrée pendant 27 jours entre 2°C et 8°C.

D'un point de vue microbiologique, une fois ouvert, le produit doit être conservé pendant 27 jours au maximum entre 2°C et 8°C. Les autres durées et conditions de conservation sont de la responsabilité de l'utilisateur.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).
Ne pas congeler.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

1,2 ml de solution (correspondant à 60 MUI) dans un stylo constitué d'une cartouche (verre de type I) serties à une extrémité par un opercule (aluminium) comprenant un joint (caoutchouc en bromobutyle) et à l'autre extrémité par un piston (caoutchouc en bromobutyle)

avec 12 seringues et 12 tampons nettoyants

Boîte de 1, 2 ou 8

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Le stylo est conçu pour délivrer son contenu de 60 millions d'UI en doses allant de 5 à 20 millions d'UI. Le stylo peut délivrer un maximum de 12 doses de 5 millions d'UI sur une période n'excédant pas 4 semaines.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Toutes les présentations et dosages peuvent ne pas être appropriés pour toutes les indications. Assurez-vous de choisir la présentation et le dosage appropriés.

Viraferon solution injectable, stylo multidose doit être injecté par voie sous-cutanée après fixation d'une aiguille et sélection de la dose prescrite.

Le stylo doit être sorti du réfrigérateur 30 minutes environ avant administration afin de permettre à la solution injectable de revenir à la température ambiante (pas plus de 25°C).

Les instructions détaillées pour l'utilisation du produit sont fournies avec la notice (se référer à « Comment auto-injecter Viraferon »).

Chaque stylo est conçu pour une période maximale d'utilisation de quatre semaines et doit ensuite être éliminé. Une nouvelle aiguille doit être utilisée pour l'administration de chaque nouvelle dose. Après chaque utilisation, l'aiguille doit être éliminée avec précaution et le stylo doit être remis au réfrigérateur immédiatement. Un maximum de 48 heures (deux jours) d'exposition à 25°C est permis au cours la période d'utilisation de quatre semaines afin de couvrir les retards accidentels de remise du stylo au réfrigérateur.

Des aiguilles et des tampons nettoyants sont fournis avec le stylo de Viraferon en quantité suffisante pour assurer l'administration de la plus faible posologie. Chaque patient doit être informé que les aiguilles et tampons non utilisés une fois la dernière dose du stylo prélevée, doivent être éliminés selon les précautions d'usage.

Comme tous les médicaments administrés par voie parentérale, Viraferon, solution injectable doit être examinée visuellement avant administration afin de vérifier si elle ne présente pas de particules ou de jaunissement. La solution doit être limpide et incolore.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/99/128/035
EU/1/99/128/036
EU/1/99/128/037

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de la première autorisation : 9 mars 2000
Date du dernier renouvellement : 23 mai 2005

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

ANNEXE II

- A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE FABRICATION RESPONSABLE DE LA LIBERATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS RELATIVES A L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

**A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET
TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE FABRICATION RESPONSABLE DE LA
LIBERATION DES LOTS**

Nom et adresse du fabricant de la substance d'origine biologique

SP (Brinny) Company
Innishannon, County Cork
Irlande

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

SP Labo N.V.
Industriepark 30
B-2220 Heist-op-den-Berg
Belgique

B. CONDITIONS RELATIVES A L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- **CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION
IMPOSEES AU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : RCP du Produit, rubrique 4.2).

- **CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SURE ET
EFFICACE DU MEDICAMENT**

Sans objet.

ANNEXE III
ETIQUETAGE ET NOTICE

Ce médicament n'est plus autorisé

Ce médicament n'est plus autorisé

A. ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**Etui extérieur****1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Viraferon 1 million UI/ml poudre et solvant pour solution injectable
interféron alfa-2b

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Un flacon de poudre contient 1 million d'UI d'interféron alfa-2b et délivre 1 million d'UI par ml d'interféron alfa-2b après reconstitution selon les recommandations.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : glycine, phosphate disodique anhydre, phosphate monosodique monohydraté, et solution d'albumine humaine

Une ampoule de solvant contient 1 ml d'eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

1 million UI/ml poudre et solvant pour solution injectable

1 flacon de poudre, 1 ampoule de solvant, 1 seringue, 2 aiguilles et 1 tampon nettoyant

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie sous-cutanée.

Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

Après reconstitution, la solution reconstituée doit être utilisée immédiatement ou dans les 24 heures si elle est conservée au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur. Ne pas congeler.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Après prélèvement de la dose, toute solution restante doit être éliminée.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/99/128/001

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Viraferon 1 MUI poudre

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

Etiquette du flacon

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Viraferon 1 million UI/ml poudre pour solution injectable
interféron alfa-2b
SC

2. MODE D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

1 million d'UI/ml

6. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

Etui extérieur

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Viraferon 3 millions UI/ml poudre pour solution injectable
interféron alfa-2b

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Un flacon de poudre contient 3 millions d'UI d'interféron alfa-2b et délivre 3 millions d'UI par ml d'interféron alfa-2b après reconstitution selon les recommandations.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : glycine, phosphate disodique anhydre, phosphate monosodique monohydraté, et solution d'albumine humaine

Une ampoule de solvant contient 1 ml d'eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

3 millions d'UI/ml poudre et solvant pour solution injectable

1 flacon de poudre, 1 ampoule de solvant, 1 seringue, 2 aiguilles et 1 tampon nettoyant

6 flacons de poudre et 6 ampoules de solvant

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie sous-cutanée.

Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

Après reconstitution, la solution reconstituée doit être utilisée immédiatement ou dans les 24 heures si elle est conservée au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur. Ne pas congeler.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Après prélèvement de la dose, toute solution restante doit être éliminée.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/99/128/002 1 flacon de poudre
EU/1/99/128/003 6 flacons de poudre

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Viraferon 3 MUI poudre

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

Etiquette du flacon

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Viraferon 3 millions UI/ml poudre pour solution injectable
interféron alfa-2b
SC

2. MODE D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

3 millions d'UI/ml

6. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**Etui extérieur****1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Viraferon 5 millions UI/ml poudre et solvant pour solution injectable
interféron alfa-2b

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Un flacon de poudre contient 5 millions d'UI d'interféron alfa-2b et délivre 5 millions d'UI par ml d'interféron alfa-2b après reconstitution selon les recommandations.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : glycine, phosphate disodique anhydre, phosphate monosodique monohydraté, et solution d'albumine humaine

Une ampoule de solvant contient 1 ml d'eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

5 millions d'UI/ml poudre et solvant pour solution injectable

1 flacon de poudre, 1 ampoule de solvant, 1 seringue, 2 aiguilles et 1 tampon nettoyant

6 flacons de poudre et 6 ampoules de solvant

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie sous-cutanée.

Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

Après reconstitution, la solution reconstituée doit être utilisée immédiatement ou dans les 24 heures si elle est conservée au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur. Ne pas congeler.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Après prélèvement de la dose, toute solution restante doit être éliminée.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/99/128/004 1 flacon de poudre
EU/1/99/128/005 6 flacons de poudre

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Viraferon 5 MUI poudre

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

Etiquette du flacon

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Viraferon 5 millions UI/ml poudre pour solution injectable
interféron alfa-2b
SC

2. MODE D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

5 millions d'UI/ml

6. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**Etui extérieur****1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Viraferon 10 millions UI/ml poudre et solvant pour solution injectable
interféron alfa-2b

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Un flacon de poudre contient 10 millions d'UI d'interféron alfa-2b et délivre 10 millions d'UI par ml d'interféron alfa-2b après reconstitution selon les recommandations.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : glycine, phosphate disodique anhydre, phosphate monosodique monohydraté, et solution d'albumine humaine

Une ampoule de solvant contient 1 ml d'eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

10 millions UI/ml poudre et solvant pour solution injectable

1 flacon de poudre, 1 ampoule de solvant, 1 seringue, 2 aiguilles et 1 tampon nettoyant

6 flacons de poudre et 6 ampoules de solvant

10 flacons de poudre, 10 ampoules de solvant, 10 seringues, 20 aiguilles et 10 tampons nettoyants

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie sous-cutanée.

Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

Après reconstitution, la solution reconstituée doit être utilisée immédiatement ou dans les 24 heures si elle est conservée au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur. Ne pas congeler.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Après prélèvement de la dose, toute solution restante doit être éliminée.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/99/128/006 1 flacon de poudre
EU/1/99/128/007 6 flacons de poudre
EU/1/99/128/008 10 flacons de poudre

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Viraferon 10 MUI poudre

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

Etiquette du flacon

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Viraferon 10 millions UI/ml poudre pour solution injectable
interféron alfa-2b
SC

2. MODE D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

10 millions d'UI/ml

6. AUTRES

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

Etiquette du flacon, ampoule du solvant

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Solvant pour Viraféron
Eau pour préparations injectables

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

1 ml

6. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**Etui extérieur****1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Viraferon 3 millions UI/0,5 ml solution injectable
interféron alfa-2b

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Un flacon contient 3 millions d'UI d'interféron alfa-2b dans 0,5 ml de solution.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : phosphate disodique anhydre, phosphate monosodique monohydraté, édétate disodique, chlorure de sodium, métacrésol, polysorbate 80 et eau pour préparations injectables

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

3 millions UI/0,5 ml solution injectable
1 flacon à usage unique
1 flacon à usage unique, 1 seringue, 1 aiguille et 1 tampon nettoyant
6 flacons à usage unique, 6 seringues, 6 aiguilles et 6 tampons nettoyants
12 flacons à usage unique, 12 seringues, 12 aiguilles et 12 tampons nettoyants

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie sous-cutanée.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur. Ne pas congeler.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Après prélèvement de la dose, toute solution restante doit être éliminée.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/99/128/009 1 flacon à usage unique

EU/1/99/128/010 1 flacon à usage unique, 1 seringue, 1 aiguille et 1 tampon nettoyant

EU/1/99/128/011 6 flacons à usage unique

EU/1/99/128/012 12 flacons à usage unique

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Viraferon 3 MUI solution

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

Etiquette du flacon

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Viraferon 3 millions UI/0,5 ml solution injectable
interféron alfa-2b
SC

2. MODE D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

3 millions d'UI/0,5 ml

6. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

Etui extérieur

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Viraferon 5 millions UI/0,5 ml solution injectable
interféron alfa-2b

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Un flacon contient 5 millions d'UI d'interféron alfa-2b dans 0,5 ml de solution.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : phosphate disodique anhydre, phosphate monosodique monohydraté, édétate disodique, chlorure de sodium, métacrésol, polysorbate 80 et eau pour préparations injectables

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

5 millions UI/0,5 ml solution injectable
1 flacon à usage unique
1 flacon à usage unique, 1 seringue, 1 aiguille et 1 tampon nettoyant
6 flacons à usage unique, 6 seringues, 6 aiguilles et 6 tampons nettoyants
12 flacons à usage unique, 12 seringues, 12 aiguilles et 12 tampons nettoyants

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie sous-cutanée.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur. Ne pas congeler.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Après prélèvement de la dose, toute solution restante doit être éliminée.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/99/128/013 1 flacon à usage unique

EU/1/99/128/014 1 flacon à usage unique, 1 seringue, 1 aiguille et 1 tampon nettoyant

EU/1/99/128/015 6 flacons à usage unique

EU/1/99/128/016 12 flacons à usage unique

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Viraferon 5 MUI solution

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

Etiquette du flacon

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Viraferon 5 millions UI/0,5 ml solution injectable
interféron alfa-2b
SC

2. MODE D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

5 millions d'UI/0,5 ml

6. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

Etui extérieur

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Viraferon 10 millions UI/ml solution injectable
interféron alfa-2b

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Un flacon contient 10 millions d'UI d'interféron alfa-2b dans 1 ml de solution.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : phosphate disodique anhydre, phosphate monosodique monohydraté, édétate disodique, chlorure de sodium, métacrésol, polysorbate 80 et eau pour préparations injectables

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

10 millions UI/ml solution injectable
1 flacon à usage unique
1 flacon à usage unique, 1 seringue, 1 aiguille et 1 tampon nettoyant
6 flacons à usage unique, 6 seringues, 6 aiguilles et 6 tampons nettoyants
12 flacons à usage unique, 12 seringues, 12 aiguilles et 12 tampons nettoyants

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie sous-cutanée.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur. Ne pas congeler.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Après prélèvement de la dose, toute solution restante doit être éliminée.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/99/128/017 1 flacon à usage unique

EU/1/99/128/018 1 flacon à usage unique, 1 seringue, 1 aiguille et 1 tampon nettoyant

EU/1/99/128/019 6 flacons à usage unique

EU/1/99/128/020 12 flacons à usage unique

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Viraferon 10 MUI solution

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

Etiquette du flacon

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Viraferon 10 millions UI/ml solution injectable
interféron alfa-2b
SC

2. MODE D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

10 millions d'UI/1 ml

6. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

Etui extérieur

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Viraferon 18 millions UI/3 ml solution injectable
interféron alfa-2b

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Un flacon contient 18 millions d'UI d'interféron alfa-2b dans 3 ml de solution.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : phosphate disodique anhydre, phosphate monosodique monohydraté, édétate disodique, chlorure de sodium, métacrésol, polysorbate 80 et eau pour préparations injectables

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

18 millions UI/3 ml solution injectable
1 flacon multidose
1 flacon multidose, 6 seringues, 6 aiguilles et 12 tampons nettoyants
2 flacons multidoses
12 flacons multidoses

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie sous-cutanée.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur. Ne pas congeler.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/99/128/021 1 flacon multidose

EU/1/99/128/022 1 flacon multidose, 6 seringues, 6 aiguilles et 12 tampons nettoyants

EU/1/99/128/023 2 flacons multidoses

EU/1/99/128/024 12 flacons multidoses

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Viraferon 18 MUI solution

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

Etiquette du flacon

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Viraferon 18 millions UI/3 ml solution injectable
interféron alfa-2b
SC

2. MODE D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

18 millions d'UI/3 ml

6. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**Etui extérieur****1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Viraferon 25 millions UI/2,5 ml solution injectable
interféron alfa-2b

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Un flacon contient 25 millions d'UI d'interféron alfa-2b dans 2,5 ml de solution.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : phosphate disodique anhydre, phosphate monosodique monohydraté, édétate disodique, chlorure de sodium, métacrésol, polysorbate 80 et eau pour préparations injectables

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

25 millions UI/2,5 ml solution injectable
1 flacon multidose
1 flacon multidose, 6 seringues, 6 aiguilles et 12 tampons nettoyants
2 flacons multidoses
12 flacons multidoses

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie sous-cutanée.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur. Ne pas congeler.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/99/128/025 1 flacon multidose

EU/1/99/128/026 1 flacon multidose, 6 seringues, 6 aiguilles et 12 tampons nettoyants

EU/1/99/128/027 2 flacons multidoses

EU/1/99/128/028 12 flacons multidoses

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Viraferon 25 MUI solution

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

Etiquette du flacon

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Viraferon 25 millions UI/2,5 ml solution injectable
interféron alfa-2b
SC

2. MODE D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

25 millions d'UI/2,5 ml

6. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**Etui extérieur****1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Viraferon 18 millions UI solution injectable stylo multidose
interféron alfa-2b

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Un stylo contient 18 millions d'UI d'interféron alfa-2b dans 1,2 ml de solution.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : phosphate disodique anhydre, phosphate monosodique monohydraté, édétate disodique, chlorure de sodium, métacrésol, polysorbate 80 et eau pour préparations injectables

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

18 millions UI solution injectable stylo multidose
1 stylo, 12 aiguilles et 12 tampons nettoyants
2 stylos, 24 aiguilles et 24 tampons nettoyants
8 stylos, 96 aiguilles et 96 tampons nettoyants

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie sous-cutanée.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur. Ne pas congeler.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/99/128/029 1 stylo
EU/1/99/128/030 2 stylos
EU/1/99/128/031 8 stylos

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Viraferon 18 MUI stylo

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

Etiquette du stylo

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Viraferon 18 millions UI solution injectable stylo multidose
interféron alfa-2b
Voie sous-cutanée

2. MODE D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

18 millions d'UI/stylo

6. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

Etui extérieur

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Viraferon 30 millions UI solution injectable stylo multidose
interféron alfa-2b

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Un stylo contient 30 millions d'UI d'interféron alfa-2b dans 1,2 ml de solution.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : phosphate disodique anhydre, phosphate monosodique monohydraté, édétate disodique, chlorure de sodium, métacrésol, polysorbate 80 et eau pour préparations injectables

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

30 millions UI solution injectable stylo multidose
1 stylo, 12 aiguilles et 12 tampons nettoyants
2 stylos, 24 aiguilles et 24 tampons nettoyants
8 stylos, 96 aiguilles et 96 tampons nettoyants

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie sous-cutanée.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur. Ne pas congeler.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/99/128/032 1 stylo
EU/1/99/128/033 2 stylos
EU/1/99/128/034 8 stylos

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Viraferon 30 MUI stylo

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

Etiquette du stylo

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Viraferon 30 millions UI solution injectable stylo multidose
interféron alfa-2b
Voie sous-cutanée

2. MODE D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

30 millions d'UI/stylo

6. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**Etui extérieur****1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Viraferon 60 millions UI solution injectable stylo multidose
interféron alfa-2b

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Un stylo contient 60 millions d'UI d'interféron alfa-2b dans 1,2 ml de solution.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : phosphate disodique anhydre, phosphate monosodique monohydraté, édétate disodique, chlorure de sodium, métacrésol, polysorbate 80 et eau pour préparations injectables

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

60 millions UI solution injectable stylo multidose
1 stylo, 12 aiguilles et 12 tampons nettoyants
2 stylos, 24 aiguilles et 24 tampons nettoyants
8 stylos, 96 aiguilles et 96 tampons nettoyants

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie sous-cutanée.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur. Ne pas congeler.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/99/128/035 1 stylo
EU/1/99/128/036 2 stylos
EU/1/99/128/037 8 stylos

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Viraferon 60 MUI stylo

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

Etiquette du stylo

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Viraferon 60 millions UI solution injectable stylo multidose
interféron alfa-2b
Voie sous-cutanée

2. MODE D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

60 millions d'UI/stylo

6. AUTRES

Ce médicament n'est plus autorisé

B. NOTICE

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Viraferon 1 million d'UI/ml poudre et solvant pour solution injectable Interféron alfa-2b

Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant d'utiliser ce médicament.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques, cela pourrait lui être nocif.
- Si l'un des effets indésirables devient grave ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien.

Dans cette notice :

1. Qu'est-ce que Viraferon et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Viraferon
3. Comment utiliser Viraferon
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Viraferon
6. Informations supplémentaires

1. QU'EST-CE QUE VIRAFERON ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISÉ

Viraferon (interféron alfa-2b) modifie la réponse du système immunitaire de l'organisme pour faciliter la lutte contre les infections et les maladies sévères. Viraferon est utilisé pour traiter les adultes atteints d'hépatites chroniques B ou C, qui sont des infections virales du foie.

Viraferon est utilisé en association avec la ribavirine chez les enfants de 3 ans et plus et adolescents, non préalablement traités pour l'hépatite C chronique.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT D'UTILISER VIRAFERON

N'utilisez jamais Viraferon

- si vous êtes allergique (hypersensible) à l'interféron ou à l'un des autres composants contenus dans Viraferon
- si vous avez une maladie cardiaque sévère
- si vous avez un mauvais fonctionnement des reins ou du foie
- si vous avez une maladie du foie avancée décompensée (non contrôlée)
- si vous avez une hépatite et avez été récemment traité par des médicaments qui dépriment le système immunitaire (autres que les traitements de courte durée avec des médicaments de type cortisone)
- si vous avez des antécédents de convulsions
- si vous avez une maladie auto-immune, ou avez eu une transplantation d'organe et prenez un médicament qui déprime votre système immunitaire (votre système immunitaire contribue à vous protéger contre l'infection)
- si vous avez une maladie de la thyroïde non adéquatement contrôlée

Enfants et adolescents :

- si vous avez eu des problèmes nerveux ou mentaux sérieux, tels qu'une dépression sévère ou des idées de suicide.

Faites attention avec Viraferon

- si vous êtes enceinte ou souhaitez le devenir (voir Grossesse).

- si vous avez eu une affection nerveuse ou mentale sévère. L'utilisation de l'interféron alfa-2b chez les enfants et les adolescents présentant ou ayant des antécédents de troubles psychiatriques sévères est contre-indiquée (voir « N'utilisez jamais Viraferon »).
- si vous avez déjà souffert de dépression ou développé des symptômes associés à une dépression (i.e. sensations de mélancolie, de découragement, etc.) pendant le traitement avec Viraferon (voir rubrique 4).
- si vous avez un psoriasis, il peut s'aggraver pendant le traitement avec Viraferon.
- lorsque vous recevez Viraferon, vous pouvez temporairement être plus sensible aux infections. Consultez votre médecin si vous pensez que vous êtes en train de contracter une infection.
- si vous développez des symptômes comme ceux du rhume ou d'une autre affection respiratoire, tels que la fièvre, la toux ou une difficulté à respirer, prévenez votre médecin.
- si vous constatez un saignement inhabituel ou des bleus, informez-en immédiatement votre médecin.
- si vous développez des symptômes de réaction allergique sévère (tels que difficulté respiratoire, respiration sifflante ou urticaire) pendant le traitement, prévenez immédiatement votre médecin.
- si vous êtes également traité pour votre infection VIH, voir **Utilisation d'autres médicaments**.
- si vous avez reçu une greffe d'organe, de rein ou de foie, le traitement par interféron peut augmenter le risque de rejet. Informez-en votre médecin.

Des affections des dents et des gencives, pouvant entraîner un déchaussement des dents, ont été rapportées chez des patients recevant un traitement par Viraferon en association avec la ribavirine. De plus, lors d'un traitement à long terme par Viraferon en association avec la ribavirine, une bouche sèche pourrait avoir un effet néfaste sur les dents et la bouche. Vous devez vous brosser soigneusement les dents deux fois par jour et avoir des consultations dentaires régulières. De plus, certains patients peuvent vomir. Dans ce cas, assurez-vous de vous rincer soigneusement la bouche après le vomissement.

Au cours d'un traitement d'un an, des enfants n'ont pas grandi ou n'ont pas grossi autant que prévu. Cependant, lors de la période de suivi de 6 mois après traitement, la croissance est généralement redevenue normale bien qu'un faible nombre d'enfants et adolescents n'ait pas retrouvé, dans la première année suivant la fin du traitement, la taille ou le poids correspondant à leur courbe de croissance avant traitement.

Prévenez votre médecin si vous avez eu une crise cardiaque ou un problème cardiaque ; si vous avez des antécédents de problèmes respiratoires ou de pneumonie, des problèmes de coagulation du sang, de maladie du foie, de thyroïde, du diabète ou une pression sanguine faible ou haute.

Prévenez votre médecin si vous avez déjà été traité pour dépression ou pour tout autre désordre psychiatrique ; confusion ; perte de connaissance, idées suicidaires ou tentative de suicide.

Assurez-vous de prévenir votre médecin si vous prenez la plante médicinale chinoise shosaikoto.

Utilisation d'autres médicaments

Viraferon accentuera les effets des substances qui dépriment votre système nerveux, pouvant entraîner une somnolence. Par conséquent, demandez conseil à votre médecin ou votre pharmacien avant de boire des boissons alcoolisées, ou de prendre des médicaments pour dormir, des sédatifs ou des médicaments puissants contre la douleur.

Veillez dire à votre médecin si vous prenez de la théophylline ou de l'aminophylline pour l'asthme, et si vous prenez ou avez pris récemment tout autre médicament, même s'il s'agit d'un médicament obtenu sans ordonnance, car la dose de certains médicaments peut nécessiter un ajustement pendant votre traitement par Viraferon.

Patients ayant également une infection VIH : L'acidose lactique et la détérioration de la fonction hépatique sont des effets indésirables associés à un Traitement Anti-Rétroviral Hautement Actif (HAART), un des traitements du VIH. Si vous recevez un Traitement Anti-Rétroviral Hautement Actif (HAART), l'association Viraferon et ribavirine peut augmenter votre risque d'acidose lactique et d'insuffisance hépatique. Votre médecin surveillera particulièrement ces signes et symptômes

(assurez-vous d'avoir également lu la notice de la ribavirine). De plus, les patients traités par l'association Viraferon et ribavirine et par la zidovudine peuvent présenter un risque augmenté de développer une anémie (faible nombre de cellules sanguines rouges).

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Aliments et boissons

Pendant votre traitement par Viraferon, votre médecin peut vous demander de boire beaucoup pour éviter une baisse de tension artérielle.

Grossesse et allaitement

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament. Dans les études chez l'animal en gestation, les interférons ont quelquefois entraîné des avortements spontanés. Le risque chez la femme enceinte n'est pas connu.

Lorsque Viraferon est utilisé en association avec la ribavirine, les patients et les patientes doivent prendre des précautions particulières lors de leurs rapports sexuels afin d'éviter la survenue d'une grossesse, car la ribavirine peut entraîner de graves malformations chez l'enfant à naître :

- si vous êtes une **fil**le ou une **femme** en âge d'avoir des enfants, traitée par Viraferon en association à la ribavirine, vous devez avoir un test de grossesse négatif avant le début du traitement, tous les mois pendant la durée du traitement et pendant les 4 mois suivant son arrêt. Vous et votre partenaire devez chacun utiliser une méthode de contraception efficace pendant toute la durée de votre traitement et pendant les 4 mois suivant son arrêt. Vous pouvez en discuter avec votre médecin.

- si vous êtes un **homme** traité par Viraferon en association à la ribavirine, vous ne devez pas avoir de rapports sexuels non protégés par préservatif avec une femme enceinte. Ceci diminuera le risque d'exposition de votre partenaire à la ribavirine. Si votre partenaire féminine n'est pas actuellement enceinte mais en âge d'avoir des enfants, elle doit effectuer un test de grossesse tous les mois pendant la durée de votre traitement et pendant les 7 mois suivant son arrêt. Vous pouvez en discuter avec votre médecin. Si vous êtes un homme, vous et votre partenaire devez chacun utiliser une méthode de contraception efficace pendant toute la durée de votre traitement et pendant les 7 mois suivant son arrêt. Vous pouvez en discuter avec votre médecin.

Par conséquent, n'allaitez pas votre enfant si vous êtes traitée par Viraferon.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Il est déconseillé de conduire ou d'utiliser certaines machines si vous devenez somnolent, fatigué, ou confus à cause de ce médicament.

Informations importantes concernant certains composants de Viraferon

Votre médecin peut vous recommander une vaccination contre les hépatites A et B si vous recevez de façon régulière/répétée de l'albumine dérivée de plasma humain.

Ce médicament contient une solution d'albumine humaine comme excipient. Lorsque des médicaments sont fabriqués à partir de sang ou de plasma humain, certaines mesures sont mises en place afin de prévenir la transmission des infections chez les patients.

Elles comportent une stricte sélection des donneurs de sang et de plasma afin de s'assurer de l'exclusion de ceux risquant d'être porteurs d'infections, et le dépistage de marqueurs viraux/infectieux sur chaque don et chaque mélange de plasma. Au cours du traitement du sang ou du plasma, les fabricants de ces produits incluent également des étapes pouvant inactiver ou éliminer les virus. Malgré ces mesures, la possibilité de transmettre une infection lors de l'administration de médicaments préparés à partir de sang ou de plasma humain ne peut pas être totalement exclue. Ceci s'applique également aux virus inconnus ou émergents ou à d'autres types d'infections.

Il n'y a aucun cas d'infection virale avec de l'albumine fabriquée selon un procédé bien établi, conformément aux spécifications de la Pharmacopée Européenne.

Chaque fois que vous recevez une dose de Viraferon, il est fortement recommandé de noter le nom et le numéro de lot du produit afin de conserver un suivi des lots utilisés.

3. COMMENT UTILISER VIRAFERON

Votre médecin a prescrit Viraferon spécifiquement pour vous et votre état actuel ; ne partagez ce médicament avec personne d'autre.

Votre médecin a déterminé la dose exacte de Viraferon à administrer en fonction de vos besoins personnels. La dose pourra varier selon la maladie traitée.

Si vous injectez vous-même Viraferon, assurez-vous que la dose qui vous a été prescrite est réellement indiquée sur l'emballage du médicament que vous recevez. Les posologies exprimées en administration 3 fois par semaine sont à prendre de préférence un jour sur deux.

La dose initiale habituelle pour chaque état est présentée ci-dessous ; cependant, les doses individuelles peuvent varier, et le médecin peut changer votre dose en fonction de vos besoins spécifiques :

Hépatite B chronique : 5 à 10 millions d'UI 3 fois par semaine (un jour sur deux) injectés par voie sous-cutanée (sous la peau).

Hépatite C chronique : *Adultes* - 3 millions d'UI 3 fois par semaine (un jour sur deux) injectés par voie sous-cutanée (sous la peau) en association avec la ribavirine ou seul. *Enfants âgés de 3 ans et plus et adolescents* - 3 millions d'UI/m² 3 fois par semaine (un jour sur deux) injectés par voie sous-cutanée (sous la peau) en association avec la ribavirine (voir également la notice de la ribavirine).

Votre médecin peut prescrire une dose différente de Viraferon, seul ou en association avec d'autres médicaments (par exemple : ribavirine). Si Viraferon vous a été prescrit en association avec un autre médicament, pour plus d'information reportez-vous à la notice d'utilisation de ce médicament. Votre médecin déterminera le schéma posologique exact en fonction de vos besoins. Si vous avez l'impression que l'effet de Viraferon est trop fort ou trop faible, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

Voie sous-cutanée :

Viraferon est habituellement destiné à la voie sous-cutanée. Cela signifie que Viraferon est injecté à l'aide d'une aiguille courte dans le tissu graisseux juste sous la peau. Si vous vous injectez ce médicament vous-même ou si vous l'administrez à un enfant ou adolescent, on vous apprendra comment préparer et administrer l'injection. Des instructions détaillées pour l'administration par voie sous-cutanée sont fournies dans cette notice (voir COMMENT AUTO-INJECTER VIRAFERON à la fin de la notice).

Une dose de Viraferon est administrée chaque jour prévu. Viraferon est administré trois fois par semaine, un jour sur deux, par exemple le lundi, mercredi, et vendredi. Les interférons peuvent entraîner une fatigue inhabituelle ; si vous vous injectez ce médicament vous-même ou si vous l'administrez à un enfant ou adolescent, faites-le au moment du coucher.

Respectez toujours la posologie indiquée par votre médecin. Ne dépassez pas la dose recommandée, et prenez Viraferon aussi longtemps que prescrit.

Si vous avez utilisé plus de Viraferon que vous n'auriez dû

Contactez votre médecin ou un professionnel de santé dès que possible.

Si vous oubliez de prendre Viraferon

Si vous injectez vous-même le traitement ou si vous êtes en charge d'un enfant ou adolescent prenant Viraferon en association avec la ribavirine, injectez la dose recommandée dès que vous y pensez et continuez le traitement comme d'habitude. Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre. Si vous devez vous injecter ce produit tous les jours, et que vous oubliez

accidentellement un jour entier de traitement, continuez le traitement à la dose habituelle le jour suivant. Contactez votre médecin ou votre pharmacien si nécessaire.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS

Comme tous les médicaments, Viraferon peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. Bien que tous ces effets indésirables ne soient pas susceptibles de survenir, ils peuvent nécessiter une intervention médicale s'ils surviennent.

Certaines personnes se sont senties déprimées en prenant Viraferon seul ou en association avec la ribavirine, et dans certains cas, ont eu des idées suicidaires ou un comportement agressif (parfois dirigé contre autrui). Quelques patients ont fait des tentatives de suicide. Consultez immédiatement, si vous remarquez que vous déprimez ou avez des idées suicidaires ou changez de comportement. Vous pouvez demander à un membre de votre famille ou de votre entourage proche de vous aider à rester attentif à l'apparition de signes de dépression ou de changement dans votre comportement.

Utilisation chez les enfants et adolescents : les enfants et les adolescents sont particulièrement susceptibles de développer une dépression lors du traitement par Viraferon en association avec la ribavirine. Contactez immédiatement votre médecin ou ayez recours à un traitement d'urgence s'ils ont des comportements inhabituels, se sentent déprimés, ou ont envie de se faire mal ou faire mal à d'autres personnes.

Si l'un des effets indésirables suivants survient, arrêtez de prendre Viraferon et prévenez immédiatement votre médecin ou allez au service des urgences de votre hôpital le plus proche :

- gonflement des mains, des pieds, des chevilles, du visage, des lèvres, de la bouche, de la gorge qui peuvent vous gêner pour avaler ou respirer ; urticaire ; malaise.

Ce sont tous des effets indésirables très sérieux. Si vous les observez, vous pouvez avoir eu une réaction allergique sérieuse à Viraferon. Vous pouvez avoir besoin d'une surveillance médicale urgente ou d'une hospitalisation. Ces effets indésirables très sérieux sont très rares.

Consultez immédiatement votre médecin si l'un des effets indésirables suivants apparaît :

- douleur à la poitrine ou toux sévère et persistante ; battements irréguliers ou rapides du cœur ; souffle diminué, confusion, difficulté à rester vigilant, sensation de picotement ou d'engourdissement ou douleur aux mains ou aux pieds ; crise d'épilepsie (convulsions) ; troubles du sommeil, de la pensée ou de la concentration, état mental altéré ; idées suicidaires, tentative de suicide, changement de comportement ou comportement agressif (parfois dirigé contre autrui), hallucinations ; douleur sévère à l'estomac ; selles noires ou à l'aspect de goudron ; sang dans les selles ou les urines, saignement sévère du nez ; teint cireux, quantité élevée de sucre dans le sang, fièvre ou frissons débutant après quelques semaines de traitement, douleur dans le bas du dos ou sur le côté, miction difficile, problèmes d'yeux, de vue ou d'audition, perte d'audition, rougeur douloureuse ou intense de votre peau ou de vos muqueuses.

Ils peuvent constituer des effets indésirables sérieux nécessitant une surveillance médicale d'urgence. Votre médecin vérifiera votre sang pour s'assurer que la numération de vos cellules sanguines blanches (cellules qui luttent contre l'infection), cellules sanguines rouges (cellules qui transportent le fer et l'oxygène), plaquettes (cellules pour la coagulation sanguine) et des autres valeurs de laboratoire sont dans des limites acceptables.

Au début du traitement avec Viraferon, vous pouvez avoir une réaction pseudo-grippale, avec fièvre, fatigue, mal de tête, douleur musculaire, douleur aux articulations et tremblements/frissons. Votre médecin peut vous recommander de prendre du paracétamol si vous avez ces symptômes.

Les autres effets indésirables susceptibles de survenir comprennent :

Effets indésirables très fréquemment rapportés (au moins 1 patient sur 10) :

douleur, gonflement et rougeur ou lésions de la peau au point d'injection, perte de cheveux, étourdissements, changements de l'appétit, douleurs abdominales ou à l'estomac, diarrhées, nausées (mal au cœur), infection virale, dépression, instabilité émotionnelle, insomnie, anxiété, gorge douloureuse et douleur à la déglutition, fatigue, tremblements/frissons, fièvre, réaction pseudo-grippal, sensation d'inconfort général, maux de tête, perte de poids, vomissement, irritabilité, faiblesse, changements d'humeur, toux (parfois sévère), souffle court, démangeaisons, peau sèche, rash, douleur musculaire brutale et sévère, douleur aux articulations, douleur musculo-squelettique, changements des résultats d'analyses de sang dont une diminution du nombre de globules blancs. Quelques enfants et adolescents ont eu une diminution de leur croissance (taille et poids).

Effets indésirables fréquemment rapportés (au moins 1 patient sur 100, mais moins d'1 patient sur 10) :

soif, déshydratation, pression sanguine haute, migraines, ganglions gonflés, bouffées de chaleur, troubles menstruels, désir sexuel diminué, problèmes vaginaux, seins douloureux, douleur aux testicules, problèmes de thyroïde, rougeur des gencives, sécheresse de la bouche, bouche ou langue rouge ou douloureuse, douleur dentaire ou troubles dentaires, *herpes simplex* (boutons de fièvre), changement du goût, estomac dérangé, dyspepsie (brûlures d'estomac), constipation, hypertrophie du foie (problèmes de foie, parfois sévères), selles molles, incontinence nocturne chez l'enfant, inflammation des sinus, bronchite, douleur de l'œil, problème de canal lacrymal, conjonctivite (« œil rose »), agitation, somnolence, somnambulisme, problèmes de comportement, nervosité, nez bouché ou qui coule, éternuements, respiration rapide, pâleur ou rougeur de la peau, ecchymose, doigts et orteils très sensibles au froid, problèmes de peau ou des ongles, psoriasis (nouveau ou aggravation), augmentation de la sudation, envie plus fréquente d'uriner, légers tremblements, sensibilité du toucher diminuée, arthrite.

Effets indésirables rarement rapportés (au moins 1 patient sur 10.000, mais moins d'1 patient sur 1.000) :

pneumonie

Effets indésirables très rarement rapportés (moins d'1 patient sur 10.000) :

pression sanguine basse, visage bouffi, diabète, crampes dans les jambes, douleur du dos, problèmes rénaux, lésions nerveuses, saignement des gencives, anémie aplasique. Il a été rapporté des réductions ou des arrêts de la production des globules rouges par l'organisme. Il en résulte des anémies sévères dont les symptômes peuvent inclure une fatigue inhabituelle et un manque d'énergie.

Des cas de sarcoïdose (maladie caractérisée par une fièvre persistante, une perte de poids, une douleur et une inflammation des articulations, des lésions cutanées et une augmentation du volume des ganglions) ont été très rarement rapportés. De très rares cas de perte de conscience ont été rapportés, la plupart du temps chez des personnes âgées traitées à des doses élevées. Des cas d'attaque (événements cérébraux) ont été rapportés. Contactez immédiatement votre médecin en cas d'apparition d'un de ces symptômes.

Des affections parodontales (touchant les gencives) et dentaires, un état mental altéré, une perte de conscience, des réactions d'hypersensibilité aiguë incluant urticaire, angio-œdème (gonflement des mains, des pieds, des chevilles, du visage, des lèvres, de la bouche ou de la gorge pouvant entraîner une difficulté à avaler ou respirer), une bronchoconstriction et une anaphylaxie (réaction allergique sévère touchant le corps entier) ont été rapportés, mais leur fréquence est indéterminée.

Par ailleurs, un syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (maladie auto-immune inflammatoire touchant les yeux, la peau et les membranes des oreilles, du cerveau et de la moelle épinière) a été rapporté avec l'utilisation de Viraferon.

D'autres effets indésirables non listés ci-dessus peuvent également survenir chez certains patients. Si vous ressentez un des effets mentionnés comme graves ou si vous présentez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

5. COMMENT CONSERVER VIRAFERON

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

Ne pas congeler.

Pour des voyages de courte durée et avant utilisation, le produit non reconstitué peut être conservé en dehors du réfrigérateur à une température ne dépassant pas 25°C pendant une période ne dépassant pas 4 semaines. Si le produit n'est pas utilisé pendant cette période de quatre semaines, il doit être détruit.

La solution doit être utilisée immédiatement après reconstitution. Si elle n'est pas utilisée immédiatement, elle doit être conservée entre 2°C et 8°C au réfrigérateur et utilisée dans les 24 heures.

Ne pas utiliser Viraferon après la date de péremption mentionnée sur la boîte.

Ne pas utiliser, si vous remarquez un changement dans l'apparence de Viraferon.

Après prélèvement de la dose, tout produit non utilisé doit être éliminé.

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Que contient Viraferon

- La substance active est l'interféron alfa-2b recombinant, 1 million d'UI/ml.
- Les autres composants sont glycine, phosphate disodique anhydre, phosphate monosodique monohydraté, et solution d'albumine humaine.
- Solvant : eau pour préparations injectables 1 ml/ampoule

Qu'est-ce que Viraferon et contenu de l'emballage extérieur

Viraferon se présente sous la forme d'une poudre et solvant pour solution injectable

La poudre de couleur blanche à crème est contenue dans un flacon en verre de 2 ml et le solvant limpide et incolore est présenté dans une ampoule de verre de 2 ml avec 1 ampoule d'eau pour préparations injectables, 1 seringue, 2 aiguilles et 1 tampon nettoyant.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché :

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

Fabricant :

SP Labo N.V.
Industriepark 30
B-2220 Heist-op-den-Berg
Belgique

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

Rue de Stalle/Stallestraat 73
B-1180 Bruxelles/Brüssel/Brüssel
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

Luxembourg/Luxemburg

Rue de Stalle 73
B-1180 Bruxelles/Brüssel
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

България

ул. "Проф. Милко Бичев" № 7, ет.3
BG-София 1504
Тел.: +359 2 944 1073

Magyarország

Alkotás u. 53.
H-1123 Budapest
Tel.: +36 1 457-8500

Česká republika

Na Příkopě 25
CZ-110 00 Praha 1
Tel: +420 221771250

Danmark

Lautrupbjerg 2
DK-2750 Ballerup
Tlf: + 45-44 39 50 00

Deutschland

Thomas-Dehler-Straße 27
D-81737 München
Tel: + 49-(0)89 627 31-0

Eesti

Järvevana tee 9
EE-11314 Tallinn
Tel: + 372 654 96 86

Ελλάδα

Αγίου Δημητρίου 63
GR-174 55 Άλμπος
Τηλ.: + 30-210 98 97 300

España

Km. 36, Ctra. Nacional I
E-28750 San Agustín de Guadalix – Madrid
Tel: + 34-91 848 85 00

France

92 rue Baudin
F-92300 Levallois-Perret
Tél: + 33-(0)1 41 06 35 00

Ireland

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW
Tel: +44-(0)1 707 363 636

Ísland

Hörgatún 2
IS-210 Garðabær
Sími: + 354 535 70 00

Italia

Via fratelli Cervi snc,
Centro Direzionale Milano Due
Palazzo Borromini
I-20090 Segrate (Milano)
Tel: + 39-02 21018.1

Κύπρος

Οδός Αγίου Νικολάου, 8
CY-1055 Λευκωσία

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

Sverige

Box 6185
S-102 33 Stockholm

Τηλ: +357-22 757188

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

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

Ce médicament n'est plus autorisé

COMMENT AUTO-INJECTER VIRAFERON

Les instructions suivantes expliquent comment vous injecter vous-même Viraferon. Lisez attentivement les instructions et suivez-les étape par étape. Votre médecin ou son assistant(e) vous apprendront comment injecter vous-même Viraferon. Ne tentez pas de l'injecter vous-même à moins que vous ne soyez sûr d'avoir compris la procédure et les conditions de l'auto-injection.

Préparation

Rassemblez les éléments nécessaires avant de commencer :

- un flacon de Viraferon poudre pour solution injectable ;
- une ampoule de solvant pour Viraferon (eau pour préparations injectables 1 ml) ;
- une seringue de 2 ml ;
- une aiguille longue (par exemple 0,8 x 40 mm [gauge 21 1,5 inch]) utilisée pour ajouter l'eau pour préparations injectables dans le flacon de poudre de Viraferon ;
- une aiguille courte (par exemple 0,3 x 13 mm [gauge 30 0,5 inch]) pour l'injection sous-cutanée ;
- un tampon nettoyant.

Lavez-vous soigneusement les mains.

Reconstitution de Viraferon poudre pour solution injectable

Retirez la capsule protectrice du flacon de Viraferon. Nettoyez la partie supérieure du bouchon en caoutchouc du flacon avec un tampon nettoyant. Vous pouvez conserver le tampon pour nettoyer la surface de la peau où vous injecterez la dose. Retirez la seringue de son enveloppe. Ne touchez pas l'extrémité de la seringue. Prenez l'aiguille longue et fixez-la fermement à l'extrémité de la seringue. Retirez la protection de l'aiguille sans toucher l'aiguille et gardez la seringue avec l'aiguille dans votre main. Tapotez doucement le haut de l'ampoule de solvant pour vous assurer que tout le liquide se situe dans le fond de l'ampoule. Cassez le haut de l'ampoule de solvant. Insérez l'aiguille dans l'ampoule de solvant et prélevez la quantité totale de solvant.

Pour préparer la solution de Viraferon, insérez l'aiguille au travers du bouchon en caoutchouc du flacon de Viraferon et placez doucement l'extrémité de l'aiguille contre la paroi de verre du flacon sans toucher la partie supérieure nettoyée du flacon avec vos mains.

Injectez lentement le diluant, en dirigeant le jet de liquide vers la paroi en verre du flacon afin d'éviter la production de bulles d'air. Ne dirigez pas le jet sur la poudre blanche au fond du flacon. Pour dissoudre le contenu blanc, faire tourner le flacon de Viraferon avec un faible mouvement rotatoire en laissant l'aiguille de la seringue dans le flacon, jusqu'à ce que le contenu soit complètement dissout. Ne pas agiter. Si des bulles d'air se forment, attendez que la solution soit reposée et que toutes les bulles aient remonté à la surface de la solution et disparu avant de prélever votre dose du flacon. La solution doit être utilisée immédiatement après reconstitution. Si elle n'est pas utilisée immédiatement, elle doit être conservée entre 2°C et 8°C au réfrigérateur et utilisée dans les 24 heures.

Mesure de la dose de Viraferon issue de la poudre pour solution injectable reconstituée

Retournez le flacon et la seringue à l'aide d'une main. Assurez-vous que l'extrémité de l'aiguille se trouve dans la solution reconstituée de Viraferon. Votre autre main est libre pour faire bouger le piston. Tirez doucement le piston vers le bas pour prélever la dose correcte dans la seringue comme prescrit par votre médecin.

Tenez la seringue avec l'aiguille dans le flacon pointée vers le haut, retirez la seringue de l'aiguille longue en laissant l'aiguille dans le flacon et sans toucher l'extrémité de la seringue. Prenez l'aiguille courte et fixez-la fermement à l'extrémité de la seringue. Retirez le capuchon protecteur de l'aiguille de la seringue, et vérifiez l'absence de bulles d'air dans la seringue. Si vous voyez des bulles, repoussez légèrement le piston ; tapotez doucement la seringue, avec l'aiguille pointée vers le haut, jusqu'à ce que les bulles disparaissent. Poussez doucement sur le piston jusqu'à la dose correcte. Remplacez le capuchon protecteur de l'aiguille et placez la seringue avec l'aiguille sur une surface plate.

Assurez-vous que la solution est à température ambiante ne dépassant pas 25°C. Si la solution est froide, réchauffez la seringue entre vos paumes. Examinez la solution reconstituée avant

l'administration : elle doit être limpide et incolore. Ne l'utilisez pas si un jaunissement ou des particules sont présents. Vous êtes maintenant prêt pour injecter la dose.

Injection de la solution

Choisissez le site d'injection. Les meilleurs endroits pour l'injection sont les tissus avec une couche graisseuse entre la peau et le muscle : cuisse, surface extérieure de la partie supérieure du bras (vous pouvez avoir besoin de l'aide d'une autre personne pour utiliser cet endroit), l'abdomen (à l'exception du nombril ou de la taille). Si vous êtes particulièrement maigre, utilisez seulement la cuisse ou la surface extérieure du bras pour l'injection. Changez de site d'injection à chaque fois.

Nettoyez et désinfectez la peau où l'injection doit être faite. Attendez que la surface soit sèche. Retirez le capuchon protecteur de l'aiguille.

A l'aide d'une main, pincez un pli de peau molle. Avec l'autre main, tenez la seringue comme vous le feriez avec un crayon. Insérez l'aiguille dans le pli de la peau selon un angle de 45° à 90°. Injectez la solution en poussant doucement le piston jusqu'au bout.

Retirez l'aiguille de la peau. Appuyez sur le site d'injection avec une petite bande ou une gaze stérile si nécessaire pendant quelques secondes. Ne massez pas le site d'injection. Si cela saigne, couvrir avec un pansement adhésif.

Le flacon, l'ampoule et le reste du matériel pour injection à usage unique doivent être éliminés. Placez avec précaution la seringue et les aiguilles dans un récipient fermé.

Ce médicament n'est plus autorisé

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Viraferon 3 millions d'UI/ml poudre et solvant pour solution injectable Interféron alfa-2b

Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant d'utiliser ce médicament.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques, cela pourrait lui être nocif.
- Si l'un des effets indésirables devient grave ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien.

Dans cette notice :

1. Qu'est-ce que Viraferon et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Viraferon
3. Comment utiliser Viraferon
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Viraferon
6. Informations supplémentaires

1. QU'EST-CE QUE VIRAFERON ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISÉ

Viraferon (interféron alfa-2b) modifie la réponse du système immunitaire de l'organisme pour faciliter la lutte contre les infections et les maladies sévères. Viraferon est utilisé pour traiter les adultes atteints d'hépatites chroniques B ou C, qui sont des infections virales du foie.

Viraferon est utilisé en association avec la ribavirine chez les enfants de 3 ans et plus et adolescents, non préalablement traités pour l'hépatite C chronique.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT D'UTILISER VIRAFERON

N'utilisez jamais Viraferon

- si vous êtes allergique (hypersensible) à l'interféron ou à l'un des autres composants contenus dans Viraferon
- si vous avez une maladie cardiaque sévère
- si vous avez un mauvais fonctionnement des reins ou du foie
- si vous avez une maladie du foie avancée décompensée (non contrôlée)
- si vous avez une hépatite et avez été récemment traité par des médicaments qui dépriment le système immunitaire (autres que les traitements de courte durée avec des médicaments de type cortisone)
- si vous avez des antécédents de convulsions
- si vous avez une maladie auto-immune, ou avez eu une transplantation d'organe et prenez un médicament qui déprime votre système immunitaire (votre système immunitaire contribue à vous protéger contre l'infection)
- si vous avez une maladie de la thyroïde non adéquatement contrôlée

Enfants et adolescents :

- si vous avez eu des problèmes nerveux ou mentaux sérieux, tels qu'une dépression sévère ou des idées de suicide.

Faites attention avec Viraferon

- si vous êtes enceinte ou souhaitez le devenir (voir Grossesse).

- si vous avez eu une affection nerveuse ou mentale sévère. L'utilisation de l'interféron alfa-2b chez les enfants et les adolescents présentant ou ayant des antécédents de troubles psychiatriques sévères est contre-indiquée (voir « N'utilisez jamais Viraferon »).
- si vous avez déjà souffert de dépression ou développé des symptômes associés à une dépression (i.e. sensations de mélancolie, de découragement, etc.) pendant le traitement avec Viraferon (voir rubrique 4).
- si vous avez un psoriasis, il peut s'aggraver pendant le traitement avec Viraferon.
- lorsque vous recevez Viraferon, vous pouvez temporairement être plus sensible aux infections. Consultez votre médecin si vous pensez que vous êtes en train de contracter une infection.
- si vous développez des symptômes comme ceux du rhume ou d'une autre affection respiratoire, tels que la fièvre, la toux ou une difficulté à respirer, prévenez votre médecin.
- si vous constatez un saignement inhabituel ou des bleus, informez-en immédiatement votre médecin.
- si vous développez des symptômes de réaction allergique sévère (tels que difficulté respiratoire, respiration sifflante ou urticaire) pendant le traitement, prévenez immédiatement votre médecin.
- si vous êtes également traité pour votre infection VIH, voir **Utilisation d'autres médicaments**.
- si vous avez reçu une greffe d'organe, de rein ou de foie, le traitement par interféron peut augmenter le risque de rejet. Informez-en votre médecin.

Des affections des dents et des gencives, pouvant entraîner un déchaussement des dents, ont été rapportées chez des patients recevant un traitement par Viraferon en association avec la ribavirine. De plus, lors d'un traitement à long terme par Viraferon en association avec la ribavirine, une bouche sèche pourrait avoir un effet néfaste sur les dents et la bouche. Vous devez vous brosser soigneusement les dents deux fois par jour et avoir des consultations dentaires régulières. De plus, certains patients peuvent vomir. Dans ce cas, assurez-vous de vous rincer soigneusement la bouche après le vomissement.

Au cours d'un traitement d'un an, des enfants n'ont pas grandi ou n'ont pas grossi autant que prévu. Cependant, lors de la période de suivi de 6 mois après traitement, la croissance est généralement redevenue normale bien qu'un faible nombre d'enfants et adolescents n'ait pas retrouvé, dans la première année suivant la fin du traitement, la taille ou le poids correspondant à leur courbe de croissance avant traitement.

Prévenez votre médecin si vous avez eu une crise cardiaque ou un problème cardiaque ; si vous avez des antécédents de problèmes respiratoires ou de pneumonie, des problèmes de coagulation du sang, de maladie du foie, de thyroïde, du diabète ou une pression sanguine faible ou haute.

Prévenez votre médecin si vous avez déjà été traité pour dépression ou pour tout autre désordre psychiatrique ; confusion ; perte de connaissance, idées suicidaires ou tentative de suicide.

Assurez-vous de prévenir votre médecin si vous prenez la plante médicinale chinoise shosaikoto.

Utilisation d'autres médicaments

Viraferon accentuera les effets des substances qui dépriment votre système nerveux, pouvant entraîner une somnolence. Par conséquent, demandez conseil à votre médecin ou votre pharmacien avant de boire des boissons alcoolisées, ou de prendre des médicaments pour dormir, des sédatifs ou des médicaments puissants contre la douleur.

Veillez dire à votre médecin si vous prenez de la théophylline ou de l'aminophylline pour l'asthme, et si vous prenez ou avez pris récemment tout autre médicament, même s'il s'agit d'un médicament obtenu sans ordonnance, car la dose de certains médicaments peut nécessiter un ajustement pendant votre traitement par Viraferon.

Patients ayant également une infection VIH : L'acidose lactique et la détérioration de la fonction hépatique sont des effets indésirables associés à un Traitement Anti-Rétroviral Hautement Actif (HAART), un des traitements du VIH. Si vous recevez un Traitement Anti-Rétroviral Hautement Actif (HAART), l'association Viraferon et ribavirine peut augmenter votre risque d'acidose lactique et d'insuffisance hépatique. Votre médecin surveillera particulièrement ces signes et symptômes

(assurez-vous d'avoir également lu la notice de la ribavirine). De plus, les patients traités par l'association Viraferon et ribavirine et par la zidovudine peuvent présenter un risque augmenté de développer une anémie (faible nombre de cellules sanguines rouges).

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Aliments et boissons

Pendant votre traitement par Viraferon, votre médecin peut vous demander de boire beaucoup pour éviter une baisse de tension artérielle.

Grossesse et allaitement

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament. Dans les études chez l'animal en gestation, les interférons ont quelquefois entraîné des avortements spontanés. Le risque chez la femme enceinte n'est pas connu.

Lorsque Viraferon est utilisé en association avec la ribavirine, les patients et les patientes doivent prendre des précautions particulières lors de leurs rapports sexuels afin d'éviter la survenue d'une grossesse, car la ribavirine peut entraîner de graves malformations chez l'enfant à naître :

- si vous êtes une **fil**le ou une **femme** en âge d'avoir des enfants, traitée par Viraferon en association à la ribavirine, vous devez avoir un test de grossesse négatif avant le début du traitement, tous les mois pendant la durée du traitement et pendant les 4 mois suivant son arrêt. Vous et votre partenaire devez chacun utiliser une méthode de contraception efficace pendant toute la durée de votre traitement et pendant les 4 mois suivant son arrêt. Vous pouvez en discuter avec votre médecin.

- si vous êtes un **homme** traité par Viraferon en association à la ribavirine, vous ne devez pas avoir de rapports sexuels non protégés par préservatif avec une femme enceinte. Ceci diminuera le risque d'exposition de votre partenaire à la ribavirine. Si votre partenaire féminine n'est pas actuellement enceinte mais en âge d'avoir des enfants, elle doit effectuer un test de grossesse tous les mois pendant la durée de votre traitement et pendant les 7 mois suivant son arrêt. Vous pouvez en discuter avec votre médecin. Si vous êtes un homme, vous et votre partenaire devez chacun utiliser une méthode de contraception efficace pendant toute la durée de votre traitement et pendant les 7 mois suivant son arrêt. Vous pouvez en discuter avec votre médecin.

Par conséquent, n'allaitez pas votre enfant si vous êtes traitée par Viraferon.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Il est déconseillé de conduire ou d'utiliser certaines machines si vous devenez somnolent, fatigué, ou confus à cause de ce médicament.

Informations importantes concernant certains composants de Viraferon

Votre médecin peut vous recommander une vaccination contre les hépatites A et B si vous recevez de façon régulière/répétée de l'albumine dérivée de plasma humain.

Ce médicament contient une solution d'albumine humaine comme excipient. Lorsque des médicaments sont fabriqués à partir de sang ou de plasma humain, certaines mesures sont mises en place afin de prévenir la transmission des infections chez les patients.

Elles comportent une stricte sélection des donneurs de sang et de plasma afin de s'assurer de l'exclusion de ceux risquant d'être porteurs d'infections, et le dépistage de marqueurs viraux/infectieux sur chaque don et chaque mélange de plasma. Au cours du traitement du sang ou du plasma, les fabricants de ces produits incluent également des étapes pouvant inactiver ou éliminer les virus. Malgré ces mesures, la possibilité de transmettre une infection lors de l'administration de médicaments préparés à partir de sang ou de plasma humain ne peut pas être totalement exclue. Ceci s'applique également aux virus inconnus ou émergents ou à d'autres types d'infections.

Il n'y a aucun cas d'infection virale avec de l'albumine fabriquée selon un procédé bien établi, conformément aux spécifications de la Pharmacopée Européenne.

Chaque fois que vous recevez une dose de Viraferon, il est fortement recommandé de noter le nom et le numéro de lot du produit afin de conserver un suivi des lots utilisés.

3. COMMENT UTILISER VIRAFERON

Votre médecin a prescrit Viraferon spécifiquement pour vous et votre état actuel ; ne partagez ce médicament avec personne d'autre.

Votre médecin a déterminé la dose exacte de Viraferon à administrer en fonction de vos besoins personnels. La dose pourra varier selon la maladie traitée.

Si vous injectez vous-même Viraferon, assurez-vous que la dose qui vous a été prescrite est réellement indiquée sur l'emballage du médicament que vous recevez. Les posologies exprimées en administration 3 fois par semaine sont à prendre de préférence un jour sur deux.

La dose initiale habituelle pour chaque état est présentée ci-dessous ; cependant, les doses individuelles peuvent varier, et le médecin peut changer votre dose en fonction de vos besoins spécifiques :

Hépatite B chronique : 5 à 10 millions d'UI 3 fois par semaine (un jour sur deux) injectés par voie sous-cutanée (sous la peau).

Hépatite C chronique : *Adultes* - 3 millions d'UI 3 fois par semaine (un jour sur deux) injectés par voie sous-cutanée (sous la peau) en association avec la ribavirine ou seul. *Enfants âgés de 3 ans et plus et adolescents* - 3 millions d'UI/m² 3 fois par semaine (un jour sur deux) injectés par voie sous-cutanée (sous la peau) en association avec la ribavirine (voir également la notice de la ribavirine).

Votre médecin peut prescrire une dose différente de Viraferon, seul ou en association avec d'autres médicaments (par exemple : ribavirine). Si Viraferon vous a été prescrit en association avec un autre médicament, pour plus d'information reportez-vous à la notice d'utilisation de ce médicament. Votre médecin déterminera le schéma posologique exact en fonction de vos besoins. Si vous avez l'impression que l'effet de Viraferon est trop fort ou trop faible, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

Voie sous-cutanée :

Viraferon est habituellement destiné à la voie sous-cutanée. Cela signifie que Viraferon est injecté à l'aide d'une aiguille courte dans le tissu graisseux juste sous la peau. Si vous vous injectez ce médicament vous-même ou si vous l'administrez à un enfant ou adolescent, on vous apprendra comment préparer et administrer l'injection. Des instructions détaillées pour l'administration par voie sous-cutanée sont fournies dans cette notice (voir COMMENT AUTO-INJECTER VIRAFERON à la fin de la notice).

Une dose de Viraferon est administrée chaque jour prévu. Viraferon est administré trois fois par semaine, un jour sur deux, par exemple le lundi, mercredi, et vendredi. Les interférons peuvent entraîner une fatigue inhabituelle ; si vous vous injectez ce médicament vous-même ou si vous l'administrez à un enfant ou adolescent, faites-le au moment du coucher.

Respectez toujours la posologie indiquée par votre médecin. Ne dépassez pas la dose recommandée, et prenez Viraferon aussi longtemps que prescrit.

Si vous avez utilisé plus de Viraferon que vous n'auriez dû

Contactez votre médecin ou un professionnel de santé dès que possible.

Si vous oubliez de prendre Viraferon

Si vous injectez vous-même le traitement ou si vous êtes en charge d'un enfant ou adolescent prenant Viraferon en association avec la ribavirine, injectez la dose recommandée dès que vous y pensez et continuez le traitement comme d'habitude. Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre. Si vous devez vous injecter ce produit tous les jours, et que vous oubliez

accidentellement un jour entier de traitement, continuez le traitement à la dose habituelle le jour suivant. Contactez votre médecin ou votre pharmacien si nécessaire.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS

Comme tous les médicaments, Viraferon peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. Bien que tous ces effets indésirables ne soient pas susceptibles de survenir, ils peuvent nécessiter une intervention médicale s'ils surviennent.

Certaines personnes se sont senties déprimées en prenant Viraferon seul ou en association avec la ribavirine, et dans certains cas, ont eu des idées suicidaires ou un comportement agressif (parfois dirigé contre autrui). Quelques patients ont fait des tentatives de suicide. Consultez immédiatement, si vous remarquez que vous déprimez ou avez des idées suicidaires ou changez de comportement. Vous pouvez demander à un membre de votre famille ou de votre entourage proche de vous aider à rester attentif à l'apparition de signes de dépression ou de changement dans votre comportement.

Utilisation chez les enfants et adolescents : les enfants et les adolescents sont particulièrement susceptibles de développer une dépression lors du traitement par Viraferon en association avec la ribavirine. Contactez immédiatement votre médecin ou ayez recours à un traitement d'urgence s'ils ont des comportements inhabituels, se sentent déprimés, ou ont envie de se faire mal ou faire mal à d'autres personnes.

Si l'un des effets indésirables suivants survient, arrêtez de prendre Viraferon et prévenez immédiatement votre médecin ou allez au service des urgences de votre hôpital le plus proche :

- gonflement des mains, des pieds, des chevilles, du visage, des lèvres, de la bouche, de la gorge qui peuvent vous gêner pour avaler ou respirer ; urticaire ; malaise.

Ce sont tous des effets indésirables très sérieux. Si vous les observez, vous pouvez avoir eu une réaction allergique sérieuse à Viraferon. Vous pouvez avoir besoin d'une surveillance médicale urgente ou d'une hospitalisation. Ces effets indésirables très sérieux sont très rares.

Consultez immédiatement votre médecin si l'un des effets indésirables suivants apparaît :

- douleur à la poitrine ou toux sévère et persistante ; battements irréguliers ou rapides du cœur ; souffle diminué, confusion, difficulté à rester vigilant, sensation de picotement ou d'engourdissement ou douleur aux mains ou aux pieds ; crise d'épilepsie (convulsions) ; troubles du sommeil, de la pensée ou de la concentration, état mental altéré ; idées suicidaires, tentative de suicide, changement de comportement ou comportement agressif (parfois dirigé contre autrui), hallucinations ; douleur sévère à l'estomac ; selles noires ou à l'aspect de goudron ; sang dans les selles ou les urines, saignement sévère du nez ; teint cireux, quantité élevée de sucre dans le sang, fièvre ou frissons débutant après quelques semaines de traitement, douleur dans le bas du dos ou sur le côté, miction difficile, problèmes d'yeux, de vue ou d'audition, perte d'audition, rougeur douloureuse ou intense de votre peau ou de vos muqueuses.

Ils peuvent constituer des effets indésirables sérieux nécessitant une surveillance médicale d'urgence. Votre médecin vérifiera votre sang pour s'assurer que la numération de vos cellules sanguines blanches (cellules qui luttent contre l'infection), cellules sanguines rouges (cellules qui transportent le fer et l'oxygène), plaquettes (cellules pour la coagulation sanguine) et des autres valeurs de laboratoire sont dans des limites acceptables.

Au début du traitement avec Viraferon, vous pouvez avoir une réaction pseudo-grippale, avec fièvre, fatigue, mal de tête, douleur musculaire, douleur aux articulations et tremblements/frissons. Votre médecin peut vous recommander de prendre du paracétamol si vous avez ces symptômes.

Les autres effets indésirables susceptibles de survenir comprennent :

Effets indésirables très fréquemment rapportés (au moins 1 patient sur 10) :

douleur, gonflement et rougeur ou lésions de la peau au point d'injection, perte de cheveux, étourdissements, changements de l'appétit, douleurs abdominales ou à l'estomac, diarrhées, nausées (mal au cœur), infection virale, dépression, instabilité émotionnelle, insomnie, anxiété, gorge douloureuse et douleur à la déglutition, fatigue, tremblements/frissons, fièvre, réaction pseudo-grippal, sensation d'inconfort général, maux de tête, perte de poids, vomissement, irritabilité, faiblesse, changements d'humeur, toux (parfois sévère), souffle court, démangeaisons, peau sèche, rash, douleur musculaire brutale et sévère, douleur aux articulations, douleur musculo-squelettique, changements des résultats d'analyses de sang dont une diminution du nombre de globules blancs. Quelques enfants et adolescents ont eu une diminution de leur croissance (taille et poids).

Effets indésirables fréquemment rapportés (au moins 1 patient sur 100, mais moins d'1 patient sur 10) :

soif, déshydratation, pression sanguine haute, migraines, ganglions gonflés, bouffées de chaleur, troubles menstruels, désir sexuel diminué, problèmes vaginaux, seins douloureux, douleur aux testicules, problèmes de thyroïde, rougeur des gencives, sécheresse de la bouche, bouche ou langue rouge ou douloureuse, douleur dentaire ou troubles dentaires, *herpes simplex* (boutons de fièvre), changement du goût, estomac dérangé, dyspepsie (brûlures d'estomac), constipation, hypertrophie du foie (problèmes de foie, parfois sévères), selles molles, incontinence nocturne chez l'enfant, inflammation des sinus, bronchite, douleur de l'œil, problème de canal lacrymal, conjonctivite (« œil rose »), agitation, somnolence, somnambulisme, problèmes de comportement, nervosité, nez bouché ou qui coule, éternuements, respiration rapide, pâleur ou rougeur de la peau, ecchymose, doigts et orteils très sensibles au froid, problèmes de peau ou des ongles, psoriasis (nouveau ou aggravation), augmentation de la sudation, envie plus fréquente d'uriner, légers tremblements, sensibilité du toucher diminuée, arthrite.

Effets indésirables rarement rapportés (au moins 1 patient sur 10.000, mais moins d'1 patient sur 1.000) :

pneumonie

Effets indésirables très rarement rapportés (moins d'1 patient sur 10.000) :

pression sanguine basse, visage bouffi, diabète, crampes dans les jambes, douleur du dos, problèmes rénaux, lésions nerveuses, saignement des gencives, anémie aplasique. Il a été rapporté des réductions ou des arrêts de la production des globules rouges par l'organisme. Il en résulte des anémies sévères dont les symptômes peuvent inclure une fatigue inhabituelle et un manque d'énergie.

Des cas de sarcoïdose (maladie caractérisée par une fièvre persistante, une perte de poids, une douleur et une inflammation des articulations, des lésions cutanées et une augmentation du volume des ganglions) ont été très rarement rapportés. De très rares cas de perte de conscience ont été rapportés, la plupart du temps chez des personnes âgées traitées à des doses élevées. Des cas d'attaque (événements cérébraux) ont été rapportés. Contactez immédiatement votre médecin en cas d'apparition d'un de ces symptômes.

Des affections parodontales (touchant les gencives) et dentaires, un état mental altéré, une perte de conscience, des réactions d'hypersensibilité aiguë incluant urticaire, angio-œdème (gonflement des mains, des pieds, des chevilles, du visage, des lèvres, de la bouche ou de la gorge pouvant entraîner une difficulté à avaler ou respirer), une bronchoconstriction et une anaphylaxie (réaction allergique sévère touchant le corps entier) ont été rapportés, mais leur fréquence est indéterminée.

Par ailleurs, un syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (maladie auto-immune inflammatoire touchant les yeux, la peau et les membranes des oreilles, du cerveau et de la moelle épinière) a été rapporté avec l'utilisation de Viraferon.

D'autres effets indésirables non listés ci-dessus peuvent également survenir chez certains patients. Si vous ressentez un des effets mentionnés comme graves ou si vous présentez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

5. COMMENT CONSERVER VIRAFERON

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

Ne pas congeler.

Pour des voyages de courte durée et avant utilisation, le produit non reconstitué peut être conservé en dehors du réfrigérateur à une température ne dépassant pas +25°C pendant une période ne dépassant pas 4 semaines. Si le produit n'est pas utilisé pendant cette période de quatre semaines, il doit être détruit.

La solution doit être utilisée immédiatement après reconstitution. Si elle n'est pas utilisée immédiatement, elle doit être conservée entre 2°C et 8°C au réfrigérateur et utilisée dans les 24 heures.

Ne pas utiliser Viraferon après la date de péremption mentionnée sur la boîte.

Ne pas utiliser, si vous remarquez un changement dans l'apparence de Viraferon.

Après prélèvement de la dose, tout produit non utilisé doit être éliminé.

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Que contient Viraferon

- La substance active est l'interféron alfa-2b recombinant, 3 millions d'UI/ml
- Les autres composants sont glycine, phosphate disodique anhydre, phosphate monosodique monohydraté, et solution d'albumine humaine.
- Solvant : eau pour préparations injectables 1 ml/ampoule

Qu'est-ce que Viraferon et contenu de l'emballage extérieur

Viraferon se présente sous la forme d'une poudre et solvant pour solution injectable.

La poudre de couleur blanche à crème est contenue dans un flacon en verre de 2 ml et le solvant limpide et incolore est présenté dans une ampoule de verre de 2 ml.

Viraferon est disponible sous deux présentations différentes :

- Boîte de 1 flacon de poudre pour solution injectable, 1 ampoule d'eau pour préparations injectables, 1 seringue, 2 aiguilles et 1 tampon nettoyant
- Boîte de 6 flacons de poudre pour solution injectable et 6 ampoules d'eau pour préparations injectables

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché :

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

Fabricant :

SP Labo N.V.
Industriepark 30
B-2220 Heist-op-den-Berg
Belgique

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien
Rue de Stalle/Stallestraat 73
B-1180 Bruxelles/Brüssel/Brüssel
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

Luxembourg/Luxemburg
Rue de Stalle 73
B-1180 Bruxelles/Brüssel
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

България
ул. "Проф. Милко Бичев" № 7, ет.3
BG-София 1504
Тел.: +359 2 944 1073

Magyarország
Alkotás u. 53.
H-1123 Budapest
Tel.: +36 1 457-8500

Česká republika
Na Příkopě 25
CZ-110 00 Praha 1
Tel: +420 221771250

Malta
168 Christopher Street
MT-VLT02 Valletta
Tel: + 356-21 23 21 75

Danmark
Lautrupbjerg 2
DK-2750 Ballerup
Tlf: + 45-44 39 50 00

Nederland
Maarssenbroeksedijk 4
NL-3542 DN Utrecht
Tel: + 31-(0)800 778 78 78

Deutschland
Thomas-Dehler-Straße 27
D-81737 München
Tel: + 49-(0)89 627 31-0

Norge
Pb. 398
N-1326 Lysaker
Tlf: + 47 67 16 64 50

Eesti
Järvevana tee 9
EE-11314 Tallinn
Tel: + 372 654 96 86

Österreich
Badener Strasse 23
A-2514 Traiskirchen
Tel: + 43-(0)2252 502-0

Ελλάδα
Αγίου Δημητρίου 63
GR-174 55 Αλιμος
Τηλ.: + 30-210 98 97 300

Polska
Al. Jerozolimskie 195a
PL-02-222 Warszawa
Tel.: + 48-(0)22 478 41 50

España
Km. 36, Ctra. Nacional I
E-28750 San Agustín de Guadalix – Madrid
Tel: + 34-91 848 85 00

Portugal
Rua Aqualva dos Açores 16
P-2735-557 Aqualva-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

Κύπρος

Οδός Αγίου Νικολάου, 8
CY-1055 Λευκωσία
Τηλ: +357-22 757188

Latvija

Bauskas 58a -401
Rīga, LV-1004
Tel: + 371-7 21 38 25

Lietuva

Kęstučio g. 65/40
LT-08124 Vilnius
Tel. + 370 52 101868

Suomi/Finland

PL 3/PB 3
FIN-02201 Espoo/Esbo
Puh/Tel: + 358-(0)20-7570 300

Sverige

Box 6185
S-102 33 Stockholm
Tel: + 46-(0)8 522 21 500

United Kingdom

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW - UK
Tel: + 44-(0)1 707 363 636

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

COMMENT AUTO-INJECTER VIRAFERON

Les instructions suivantes expliquent comment vous injecter vous-même Viraferon. Lisez attentivement les instructions et suivez-les étape par étape. Votre médecin ou son assistant(e) vous apprendront comment injecter vous-même Viraferon. Ne tentez pas de l'injecter vous-même à moins que vous ne soyez sûr d'avoir compris la procédure et les conditions de l'auto-injection.

Préparation

Rassemblez les éléments nécessaires avant de commencer :

- un flacon de Viraferon poudre pour solution injectable ;
- une ampoule de solvant pour Viraferon (eau pour préparations injectables 1 ml) ;
- une seringue de 2 ml ;
- une aiguille longue (par exemple 0,8 x 40 mm [gauge 21 1,5 inch]) utilisée pour ajouter l'eau pour préparations injectables dans le flacon de poudre de Viraferon ;
- une aiguille courte (par exemple 0,3 x 13 mm [gauge 30 0,5 inch]) pour l'injection sous-cutanée ;
- un tampon nettoyant.

Lavez-vous soigneusement les mains.

Reconstitution de Viraferon poudre pour solution injectable

Retirez la capsule protectrice du flacon de Viraferon. Nettoyez la partie supérieure du bouchon en caoutchouc du flacon avec un tampon nettoyant. Vous pouvez conserver le tampon pour nettoyer la surface de la peau où vous injecterez la dose. Retirez la seringue de son enveloppe. Ne touchez pas l'extrémité de la seringue. Prenez l'aiguille longue et fixez-la fermement à l'extrémité de la seringue. Retirez la protection de l'aiguille sans toucher l'aiguille et gardez la seringue avec l'aiguille dans votre main. Tapotez doucement le haut de l'ampoule de solvant pour vous assurer que tout le liquide se situe dans le fond de l'ampoule. Cassez le haut de l'ampoule de solvant. Insérez l'aiguille dans l'ampoule de solvant et prélevez la quantité totale de solvant.

Pour préparer la solution de Viraferon, insérez l'aiguille au travers du bouchon en caoutchouc du flacon de Viraferon et placez doucement l'extrémité de l'aiguille contre la paroi de verre du flacon sans toucher la partie supérieure nettoyée du flacon avec vos mains.

Injectez lentement le diluant, en dirigeant le jet de liquide vers la paroi en verre du flacon afin d'éviter la production de bulles d'air. Ne dirigez pas le jet sur la poudre blanche au fond du flacon. Pour dissoudre le contenu blanc, faire tourner le flacon de Viraferon avec un faible mouvement rotatoire en laissant l'aiguille de la seringue dans le flacon, jusqu'à ce que le contenu soit complètement dissout. Ne pas agiter. Si des bulles d'air se forment, attendez que la solution soit reposée et que toutes les bulles aient remonté à la surface de la solution et disparu avant de prélever votre dose du flacon. La solution doit être utilisée immédiatement après reconstitution. Si elle n'est pas utilisée immédiatement, elle doit être conservée entre 2°C et 8°C au réfrigérateur et utilisée dans les 24 heures.

Mesure de la dose de Viraferon issue de la poudre pour solution injectable reconstituée

Retournez le flacon et la seringue à l'aide d'une main. Assurez-vous que l'extrémité de l'aiguille se trouve dans la solution reconstituée de Viraferon. Votre autre main est libre pour faire bouger le piston. Tirez doucement le piston vers le bas pour prélever la dose correcte dans la seringue comme prescrit par votre médecin.

Tenez la seringue avec l'aiguille dans le flacon pointée vers le haut, retirez la seringue de l'aiguille longue en laissant l'aiguille dans le flacon et sans toucher l'extrémité de la seringue. Prenez l'aiguille courte et fixez-la fermement à l'extrémité de la seringue. Retirez le capuchon protecteur de l'aiguille de la seringue, et vérifiez l'absence de bulles d'air dans la seringue. Si vous voyez des bulles, repoussez légèrement le piston ; tapotez doucement la seringue, avec l'aiguille pointée vers le haut, jusqu'à ce que les bulles disparaissent. Poussez doucement sur le piston jusqu'à la dose correcte. Remplacez le capuchon protecteur de l'aiguille et placez la seringue avec l'aiguille sur une surface plate.

Assurez-vous que la solution est à température ambiante ne dépassant pas 25°C. Si la solution est froide, réchauffez la seringue entre vos paumes. Examinez la solution reconstituée avant l'administration : elle doit être limpide et incolore. Ne l'utilisez pas si un jaunissement ou des particules sont présents. Vous êtes maintenant prêt pour injecter la dose.

Injection de la solution

Choisissez le site d'injection. Les meilleurs endroits pour l'injection sont les tissus avec une couche grasseuse entre la peau et le muscle : cuisse, surface extérieure de la partie supérieure du bras (vous pouvez avoir besoin de l'aide d'une autre personne pour utiliser cet endroit), l'abdomen (à l'exception du nombril ou de la taille). Si vous êtes particulièrement maigre, utilisez seulement la cuisse ou la surface extérieure du bras pour l'injection. Changez de site d'injection à chaque fois.

Nettoyez et désinfectez la peau où l'injection doit être faite. Attendez que la surface soit sèche. Retirez le capuchon protecteur de l'aiguille.

A l'aide d'une main, pincez un pli de peau molle. Avec l'autre main, tenez la seringue comme vous le feriez avec un crayon. Insérez l'aiguille dans le pli de la peau selon un angle de 45° à 90°. Injectez la solution en poussant doucement le piston jusqu'au bout.

Retirez l'aiguille de la peau. Appuyez sur le site d'injection avec une petite bande ou une gaze stérile si nécessaire pendant quelques secondes. Ne massez pas le site d'injection. Si cela saigne, couvrir avec un pansement adhésif.

Le flacon, l'ampoule et le reste du matériel pour injection à usage unique doivent être éliminés. Placez avec précaution la seringue et les aiguilles dans un récipient fermé.

Ce médicament n'est plus autorisé

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Viraferon 5 millions d'UI/ml poudre et solvant pour solution injectable Interféron alfa-2b

Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant d'utiliser ce médicament.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques, cela pourrait lui être nocif.
- Si l'un des effets indésirables devient grave ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien.

Dans cette notice :

1. Qu'est-ce que Viraferon et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Viraferon
3. Comment utiliser Viraferon
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Viraferon
6. Informations supplémentaires

1. QU'EST-CE QUE VIRAFERON ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISÉ

Viraferon (interféron alfa-2b) modifie la réponse du système immunitaire de l'organisme pour faciliter la lutte contre les infections et les maladies sévères. Viraferon est utilisé pour traiter les adultes atteints d'hépatites chroniques B ou C, qui sont des infections virales du foie.

Viraferon est utilisé en association avec la ribavirine chez les enfants de 3 ans et plus et adolescents, non préalablement traités pour l'hépatite C chronique.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT D'UTILISER VIRAFERON

N'utilisez jamais Viraferon

- si vous êtes allergique (hypersensible) à l'interféron ou à l'un des autres composants contenus dans Viraferon
- si vous avez une maladie cardiaque sévère
- si vous avez un mauvais fonctionnement des reins ou du foie
- si vous avez une maladie du foie avancée décompensée (non contrôlée)
- si vous avez une hépatite et avez été récemment traité par des médicaments qui dépriment le système immunitaire (autres que les traitements de courte durée avec des médicaments de type cortisone)
- si vous avez des antécédents de convulsions
- si vous avez une maladie auto-immune, ou avez eu une transplantation d'organe et prenez un médicament qui déprime votre système immunitaire (votre système immunitaire contribue à vous protéger contre l'infection)
- si vous avez une maladie de la thyroïde non adéquatement contrôlée

Enfants et adolescents :

- si vous avez eu des problèmes nerveux ou mentaux sérieux, tels qu'une dépression sévère ou des idées de suicide.

Faites attention avec Viraferon

- si vous êtes enceinte ou souhaitez le devenir (voir Grossesse).

- si vous avez eu une affection nerveuse ou mentale sévère. L'utilisation de l'interféron alfa-2b chez les enfants et les adolescents présentant ou ayant des antécédents de troubles psychiatriques sévères est contre-indiquée (voir « N'utilisez jamais Viraferon »).
- si vous avez déjà souffert de dépression ou développé des symptômes associés à une dépression (i.e. sensations de mélancolie, de découragement, etc.) pendant le traitement avec Viraferon (voir rubrique 4).
- si vous avez un psoriasis, il peut s'aggraver pendant le traitement avec Viraferon.
- lorsque vous recevez Viraferon, vous pouvez temporairement être plus sensible aux infections. Consultez votre médecin si vous pensez que vous êtes en train de contracter une infection.
- si vous développez des symptômes comme ceux du rhume ou d'une autre affection respiratoire, tels que la fièvre, la toux ou une difficulté à respirer, prévenez votre médecin.
- si vous constatez un saignement inhabituel ou des bleus, informez-en immédiatement votre médecin.
- si vous développez des symptômes de réaction allergique sévère (tels que difficulté respiratoire, respiration sifflante ou urticaire) pendant le traitement, prévenez immédiatement votre médecin.
- si vous êtes également traité pour votre infection VIH, voir **Utilisation d'autres médicaments**.
- si vous avez reçu une greffe d'organe, de rein ou de foie, le traitement par interféron peut augmenter le risque de rejet. Informez-en votre médecin.

Des affections des dents et des gencives, pouvant entraîner un déchaussement des dents, ont été rapportées chez des patients recevant un traitement par Viraferon en association avec la ribavirine. De plus, lors d'un traitement à long terme par Viraferon en association avec la ribavirine, une bouche sèche pourrait avoir un effet néfaste sur les dents et la bouche. Vous devez vous brosser soigneusement les dents deux fois par jour et avoir des consultations dentaires régulières. De plus, certains patients peuvent vomir. Dans ce cas, assurez-vous de vous rincer soigneusement la bouche après le vomissement.

Au cours d'un traitement d'un an, des enfants n'ont pas grandi ou n'ont pas grossi autant que prévu. Cependant, lors de la période de suivi de 6 mois après traitement, la croissance est généralement redevenue normale bien qu'un faible nombre d'enfants et adolescents n'ait pas retrouvé, dans la première année suivant la fin du traitement, la taille ou le poids correspondant à leur courbe de croissance avant traitement.

Prévenez votre médecin si vous avez eu une crise cardiaque ou un problème cardiaque ; si vous avez des antécédents de problèmes respiratoires ou de pneumonie, des problèmes de coagulation du sang, de maladie du foie, de thyroïde, du diabète ou une pression sanguine faible ou haute.

Prévenez votre médecin si vous avez déjà été traité pour dépression ou pour tout autre désordre psychiatrique ; confusion ; perte de connaissance, idées suicidaires ou tentative de suicide.

Assurez-vous de prévenir votre médecin si vous prenez la plante médicinale chinoise shosaikoto.

Utilisation d'autres médicaments

Viraferon accentuera les effets des substances qui dépriment votre système nerveux, pouvant entraîner une somnolence. Par conséquent, demandez conseil à votre médecin ou votre pharmacien avant de boire des boissons alcoolisées, ou de prendre des médicaments pour dormir, des sédatifs ou des médicaments puissants contre la douleur.

Veillez dire à votre médecin si vous prenez de la théophylline ou de l'aminophylline pour l'asthme, et si vous prenez ou avez pris récemment tout autre médicament, même s'il s'agit d'un médicament obtenu sans ordonnance, car la dose de certains médicaments peut nécessiter un ajustement pendant votre traitement par Viraferon.

Patients ayant également une infection VIH : L'acidose lactique et la détérioration de la fonction hépatique sont des effets indésirables associés à un Traitement Anti-Rétroviral Hautement Actif (HAART), un des traitements du VIH. Si vous recevez un Traitement Anti-Rétroviral Hautement Actif (HAART), l'association Viraferon et ribavirine peut augmenter votre risque d'acidose lactique et d'insuffisance hépatique. Votre médecin surveillera particulièrement ces signes et symptômes

(assurez-vous d'avoir également lu la notice de la ribavirine). De plus, les patients traités par l'association Viraferon et ribavirine et par la zidovudine peuvent présenter un risque augmenté de développer une anémie (faible nombre de cellules sanguines rouges).

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Aliments et boissons

Pendant votre traitement par Viraferon, votre médecin peut vous demander de boire beaucoup pour éviter une baisse de tension artérielle.

Grossesse et allaitement

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament. Dans les études chez l'animal en gestation, les interférons ont quelquefois entraîné des avortements spontanés. Le risque chez la femme enceinte n'est pas connu.

Lorsque Viraferon est utilisé en association avec la ribavirine, les patients et les patientes doivent prendre des précautions particulières lors de leurs rapports sexuels afin d'éviter la survenue d'une grossesse, car la ribavirine peut entraîner de graves malformations chez l'enfant à naître :

- si vous êtes une **fil**le ou une **femme** en âge d'avoir des enfants, traitée par Viraferon en association à la ribavirine, vous devez avoir un test de grossesse négatif avant le début du traitement, tous les mois pendant la durée du traitement et pendant les 4 mois suivant son arrêt. Vous et votre partenaire devez chacun utiliser une méthode de contraception efficace pendant toute la durée de votre traitement et pendant les 4 mois suivant son arrêt. Vous pouvez en discuter avec votre médecin.

- si vous êtes un **homme** traité par Viraferon en association à la ribavirine, vous ne devez pas avoir de rapports sexuels non protégés par préservatif avec une femme enceinte. Ceci diminuera le risque d'exposition de votre partenaire à la ribavirine. Si votre partenaire féminine n'est pas actuellement enceinte mais en âge d'avoir des enfants, elle doit effectuer un test de grossesse tous les mois pendant la durée de votre traitement et pendant les 7 mois suivant son arrêt. Vous pouvez en discuter avec votre médecin. Si vous êtes un homme, vous et votre partenaire devez chacun utiliser une méthode de contraception efficace pendant toute la durée de votre traitement et pendant les 7 mois suivant son arrêt. Vous pouvez en discuter avec votre médecin.

Par conséquent, n'allaitez pas votre enfant si vous êtes traitée par Viraferon.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Il est déconseillé de conduire ou d'utiliser certaines machines si vous devenez somnolent, fatigué, ou confus à cause de ce médicament.

Informations importantes concernant certains composants de Viraferon

Votre médecin peut vous recommander une vaccination contre les hépatites A et B si vous recevez de façon régulière/répétée de l'albumine dérivée de plasma humain.

Ce médicament contient une solution d'albumine humaine comme excipient. Lorsque des médicaments sont fabriqués à partir de sang ou de plasma humain, certaines mesures sont mises en place afin de prévenir la transmission des infections chez les patients.

Elles comportent une stricte sélection des donneurs de sang et de plasma afin de s'assurer de l'exclusion de ceux risquant d'être porteurs d'infections, et le dépistage de marqueurs viraux/infectieux sur chaque don et chaque mélange de plasma. Au cours du traitement du sang ou du plasma, les fabricants de ces produits incluent également des étapes pouvant inactiver ou éliminer les virus. Malgré ces mesures, la possibilité de transmettre une infection lors de l'administration de médicaments préparés à partir de sang ou de plasma humain ne peut pas être totalement exclue. Ceci s'applique également aux virus inconnus ou émergents ou à d'autres types d'infections.

Il n'y a aucun cas d'infection virale avec de l'albumine fabriquée selon un procédé bien établi, conformément aux spécifications de la Pharmacopée Européenne.

Chaque fois que vous recevez une dose de Viraferon, il est fortement recommandé de noter le nom et le numéro de lot du produit afin de conserver un suivi des lots utilisés.

3. COMMENT UTILISER VIRAFERON

Votre médecin a prescrit Viraferon spécifiquement pour vous et votre état actuel ; ne partagez ce médicament avec personne d'autre.

Votre médecin a déterminé la dose exacte de Viraferon à administrer en fonction de vos besoins personnels. La dose pourra varier selon la maladie traitée.

Si vous injectez vous-même Viraferon, assurez-vous que la dose qui vous a été prescrite est réellement indiquée sur l'emballage du médicament que vous recevez. Les posologies exprimées en administration 3 fois par semaine sont à prendre de préférence un jour sur deux.

La dose initiale habituelle pour chaque état est présentée ci-dessous ; cependant, les doses individuelles peuvent varier, et le médecin peut changer votre dose en fonction de vos besoins spécifiques :

Hépatite B chronique : 5 à 10 millions d'UI 3 fois par semaine (un jour sur deux) injectés par voie sous-cutanée (sous la peau).

Hépatite C chronique : *Adultes* - 3 millions d'UI 3 fois par semaine (un jour sur deux) injectés par voie sous-cutanée (sous la peau) en association avec la ribavirine ou seul. *Enfants âgés de 3 ans et plus et adolescents* - 3 millions d'UI/m² 3 fois par semaine (un jour sur deux) injectés par voie sous-cutanée (sous la peau) en association avec la ribavirine (voir également la notice de la ribavirine).

Votre médecin peut prescrire une dose différente de Viraferon, seul ou en association avec d'autres médicaments (par exemple : ribavirine). Si Viraferon vous a été prescrit en association avec un autre médicament, pour plus d'information reportez-vous à la notice d'utilisation de ce médicament. Votre médecin déterminera le schéma posologique exact en fonction de vos besoins. Si vous avez l'impression que l'effet de Viraferon est trop fort ou trop faible, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

Voie sous-cutanée :

Viraferon est habituellement destiné à la voie sous-cutanée. Cela signifie que Viraferon est injecté à l'aide d'une aiguille courte dans le tissu graisseux juste sous la peau. Si vous vous injectez ce médicament vous-même ou si vous l'administrez à un enfant ou adolescent, on vous apprendra comment préparer et administrer l'injection. Des instructions détaillées pour l'administration par voie sous-cutanée sont fournies dans cette notice (voir COMMENT AUTO-INJECTER VIRAFERON à la fin de la notice).

Une dose de Viraferon est administrée chaque jour prévu. Viraferon est administré trois fois par semaine, un jour sur deux, par exemple le lundi, mercredi, et vendredi. Les interférons peuvent entraîner une fatigue inhabituelle ; si vous vous injectez ce médicament vous-même ou si vous l'administrez à un enfant ou adolescent, faites-le au moment du coucher.

Respectez toujours la posologie indiquée par votre médecin. Ne dépassez pas la dose recommandée, et prenez Viraferon aussi longtemps que prescrit.

Si vous avez utilisé plus de Viraferon que vous n'auriez dû

Contactez votre médecin ou un professionnel de santé dès que possible.

Si vous oubliez de prendre Viraferon

Si vous injectez vous-même le traitement ou si vous êtes en charge d'un enfant ou adolescent prenant Viraferon en association avec la ribavirine, injectez la dose recommandée dès que vous y pensez et continuez le traitement comme d'habitude. Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre. Si vous devez vous injecter ce produit tous les jours, et que vous oubliez

accidentellement un jour entier de traitement, continuez le traitement à la dose habituelle le jour suivant. Contactez votre médecin ou votre pharmacien si nécessaire.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS

Comme tous les médicaments, Viraferon peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. Bien que tous ces effets indésirables ne soient pas susceptibles de survenir, ils peuvent nécessiter une intervention médicale s'ils surviennent.

Certaines personnes se sont senties déprimées en prenant Viraferon seul ou en association avec la ribavirine, et dans certains cas, ont eu des idées suicidaires ou un comportement agressif (parfois dirigé contre autrui). Quelques patients ont fait des tentatives de suicide. Consultez immédiatement, si vous remarquez que vous déprimez ou avez des idées suicidaires ou changez de comportement. Vous pouvez demander à un membre de votre famille ou de votre entourage proche de vous aider à rester attentif à l'apparition de signes de dépression ou de changement dans votre comportement.

Utilisation chez les enfants et adolescents : les enfants et les adolescents sont particulièrement susceptibles de développer une dépression lors du traitement par Viraferon en association avec la ribavirine. Contactez immédiatement votre médecin ou ayez recours à un traitement d'urgence s'ils ont des comportements inhabituels, se sentent déprimés, ou ont envie de se faire mal ou faire mal à d'autres personnes.

Si l'un des effets indésirables suivants survient, arrêtez de prendre Viraferon et prévenez immédiatement votre médecin ou allez au service des urgences de votre hôpital le plus proche :

- gonflement des mains, des pieds, des chevilles, du visage, des lèvres, de la bouche, de la gorge qui peuvent vous gêner pour avaler ou respirer ; urticaire ; malaise.

Ce sont tous des effets indésirables très sérieux. Si vous les observez, vous pouvez avoir eu une réaction allergique sérieuse à Viraferon. Vous pouvez avoir besoin d'une surveillance médicale urgente ou d'une hospitalisation. Ces effets indésirables très sérieux sont très rares.

Consultez immédiatement votre médecin si l'un des effets indésirables suivants apparaît :

- douleur à la poitrine ou toux sévère et persistante ; battements irréguliers ou rapides du cœur ; souffle diminué, confusion, difficulté à rester vigilant, sensation de picotement ou d'engourdissement ou douleur aux mains ou aux pieds ; crise d'épilepsie (convulsions) ; troubles du sommeil, de la pensée ou de la concentration, état mental altéré ; idées suicidaires, tentative de suicide, changement de comportement ou comportement agressif (parfois dirigé contre autrui), hallucinations ; douleur sévère à l'estomac ; selles noires ou à l'aspect de goudron ; sang dans les selles ou les urines, saignement sévère du nez ; teint cireux, quantité élevée de sucre dans le sang, fièvre ou frissons débutant après quelques semaines de traitement, douleur dans le bas du dos ou sur le côté, miction difficile, problèmes d'yeux, de vue ou d'audition, perte d'audition, rougeur douloureuse ou intense de votre peau ou de vos muqueuses.

Ils peuvent constituer des effets indésirables sérieux nécessitant une surveillance médicale d'urgence. Votre médecin vérifiera votre sang pour s'assurer que la numération de vos cellules sanguines blanches (cellules qui luttent contre l'infection), cellules sanguines rouges (cellules qui transportent le fer et l'oxygène), plaquettes (cellules pour la coagulation sanguine) et des autres valeurs de laboratoire sont dans des limites acceptables.

Au début du traitement avec Viraferon, vous pouvez avoir une réaction pseudo-grippale, avec fièvre, fatigue, mal de tête, douleur musculaire, douleur aux articulations et tremblements/frissons. Votre médecin peut vous recommander de prendre du paracétamol si vous avez ces symptômes.

Les autres effets indésirables susceptibles de survenir comprennent :

Effets indésirables très fréquemment rapportés (au moins 1 patient sur 10) :

douleur, gonflement et rougeur ou lésions de la peau au point d'injection, perte de cheveux, étourdissements, changements de l'appétit, douleurs abdominales ou à l'estomac, diarrhées, nausées (mal au cœur), infection virale, dépression, instabilité émotionnelle, insomnie, anxiété, gorge douloureuse et douleur à la déglutition, fatigue, tremblements/frissons, fièvre, réaction pseudo-grippal, sensation d'inconfort général, maux de tête, perte de poids, vomissement, irritabilité, faiblesse, changements d'humeur, toux (parfois sévère), souffle court, démangeaisons, peau sèche, rash, douleur musculaire brutale et sévère, douleur aux articulations, douleur musculo-squelettique, changements des résultats d'analyses de sang dont une diminution du nombre de globules blancs. Quelques enfants et adolescents ont eu une diminution de leur croissance (taille et poids).

Effets indésirables fréquemment rapportés (au moins 1 patient sur 100, mais moins d'1 patient sur 10) :

soif, déshydratation, pression sanguine haute, migraines, ganglions gonflés, bouffées de chaleur, troubles menstruels, désir sexuel diminué, problèmes vaginaux, seins douloureux, douleur aux testicules, problèmes de thyroïde, rougeur des gencives, sécheresse de la bouche, bouche ou langue rouge ou douloureuse, douleur dentaire ou troubles dentaires, *herpes simplex* (boutons de fièvre), changement du goût, estomac dérangé, dyspepsie (brûlures d'estomac), constipation, hypertrophie du foie (problèmes de foie, parfois sévères), selles molles, incontinence nocturne chez l'enfant, inflammation des sinus, bronchite, douleur de l'œil, problème de canal lacrymal, conjonctivite (« œil rose »), agitation, somnolence, somnambulisme, problèmes de comportement, nervosité, nez bouché ou qui coule, éternuements, respiration rapide, pâleur ou rougeur de la peau, ecchymose, doigts et orteils très sensibles au froid, problèmes de peau ou des ongles, psoriasis (nouveau ou aggravation), augmentation de la sudation, envie plus fréquente d'uriner, légers tremblements, sensibilité du toucher diminuée, arthrite.

Effets indésirables rarement rapportés (au moins 1 patient sur 10.000, mais moins d'1 patient sur 1.000) :

pneumonie

Effets indésirables très rarement rapportés (moins d'1 patient sur 10.000) :

pression sanguine basse, visage bouffi, diabète, crampes dans les jambes, douleur du dos, problèmes rénaux, lésions nerveuses, saignement des gencives, anémie aplasique. Il a été rapporté des réductions ou des arrêts de la production des globules rouges par l'organisme. Il en résulte des anémies sévères dont les symptômes peuvent inclure une fatigue inhabituelle et un manque d'énergie.

Des cas de sarcoïdose (maladie caractérisée par une fièvre persistante, une perte de poids, une douleur et une inflammation des articulations, des lésions cutanées et une augmentation du volume des ganglions) ont été très rarement rapportés. De très rares cas de perte de conscience ont été rapportés, la plupart du temps chez des personnes âgées traitées à des doses élevées. Des cas d'attaque (événements cérébraux) ont été rapportés. Contactez immédiatement votre médecin en cas d'apparition d'un de ces symptômes.

Des affections parodontales (touchant les gencives) et dentaires, un état mental altéré, une perte de conscience, des réactions d'hypersensibilité aiguë incluant urticaire, angio-œdème (gonflement des mains, des pieds, des chevilles, du visage, des lèvres, de la bouche ou de la gorge pouvant entraîner une difficulté à avaler ou respirer), une bronchoconstriction et une anaphylaxie (réaction allergique sévère touchant le corps entier) ont été rapportés, mais leur fréquence est indéterminée.

Par ailleurs, un syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (maladie auto-immune inflammatoire touchant les yeux, la peau et les membranes des oreilles, du cerveau et de la moelle épinière) a été rapporté avec l'utilisation de Viraferon.

D'autres effets indésirables non listés ci-dessus peuvent également survenir chez certains patients. Si vous ressentez un des effets mentionnés comme graves ou si vous présentez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

5. COMMENT CONSERVER VIRAFERON

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

Ne pas congeler.

Pour des voyages de courte durée et avant utilisation, le produit non reconstitué peut être conservé en dehors du réfrigérateur à une température ne dépassant pas 25°C pendant une période ne dépassant pas 4 semaines. Si le produit n'est pas utilisé pendant cette période de quatre semaines, il doit être détruit.

La solution doit être utilisée immédiatement après reconstitution. Si elle n'est pas utilisée immédiatement, elle doit être conservée entre 2°C et 8°C au réfrigérateur et utilisée dans les 24 heures.

Ne pas utiliser Viraferon après la date de péremption mentionnée sur la boîte.

Ne pas utiliser, si vous remarquez un changement dans l'apparence de Viraferon.

Après prélèvement de la dose, tout produit non utilisé doit être éliminé.

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Que contient Viraferon

- La substance active est l'interféron alfa-2b recombinant, 5 millions d'UI/ml
- Les autres composants sont glycine, phosphate disodique anhydre, phosphate monosodique monohydraté, et solution d'albumine humaine
- Solvant : eau pour préparations injectables 1 ml/ampoule

Qu'est-ce que Viraferon et contenu de l'emballage extérieur

Viraferon se présente sous la forme d'une poudre et solvant pour solution injectable.

La poudre de couleur blanche à crème est contenue dans un flacon en verre de 2 ml et le solvant limpide et incolore est présenté dans une ampoule de verre de 2 ml.

Viraferon est disponible sous deux présentations différentes :

- Boîte de 1 flacon de poudre pour solution injectable, 1 ampoule d'eau pour préparations injectables, 1 seringue, 2 aiguilles et 1 tampon nettoyant
- Boîte de 6 flacons de poudre pour solution injectable et 6 ampoules d'eau pour préparations injectables

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché :

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

Fabricant :

SP Labo N.V.
Industriepark 30
B-2220 Heist-op-den-Berg
Belgique

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien
Rue de Stalle/Stallestraat 73
B-1180 Bruxelles/Brüssel/Brüssel
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

Luxembourg/Luxemburg
Rue de Stalle 73
B-1180 Bruxelles/Brüssel
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

България
ул. "Проф. Милко Бичев" № 7, ет.3
BG-София 1504
Тел.: +359 2 944 1073

Magyarország
Alkotás u. 53.
H-1123 Budapest
Tel.: +36 1 457-8500

Česká republika
Na Příkopě 25
CZ-110 00 Praha 1
Tel: +420 221771250

Malta
168 Christopher Street
MT-VLT02 Valletta
Tel: + 356-21 23 21 75

Danmark
Lautrupbjerg 2
DK-2750 Ballerup
Tlf: + 45-44 39 50 00

Nederland
Maarssenbroeksedijk 4
NL-3542 DN Utrecht
Tel: + 31-(0)800 778 78 78

Deutschland
Thomas-Dehler-Straße 27
D-81737 München
Tel: + 49-(0)89 627 31-0

Norge
Pb. 398
N-1326 Lysaker
Tlf: + 47 67 16 64 50

Eesti
Järvevana tee 9
EE-11314 Tallinn
Tel: + 372 654 96 86

Österreich
Badener Strasse 23
A-2514 Traiskirchen
Tel: + 43-(0)2252 502-0

Ελλάδα
Αγίου Δημητρίου 63
GR-174 55 Αλιμος
Τηλ.: + 30-210 98 97 300

Polska
Al. Jerozolimskie 195a
PL-02-222 Warszawa
Tel.: + 48-(0)22 478 41 50

España
Km. 36, Ctra. Nacional I
E-28750 San Agustín de Guadalix – Madrid
Tel: + 34-91 848 85 00

Portugal
Rua Aqualva dos Açores 16
P-2735-557 Aqualva-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

Κύπρος

Οδός Αγίου Νικολάου, 8
CY-1055 Λευκωσία
Τηλ: +357-22 757188

Latvija

Bauskas 58a -401
Rīga, LV-1004
Tel: + 371-7 21 38 25

Lietuva

Kęstučio g. 65/40
LT-08124 Vilnius
Tel. + 370 52 101868

Suomi/Finland

PL 3/PB 3
FIN-02201 Espoo/Esbo
Puh/Tel: + 358-(0)20-7570 300

Sverige

Box 6185
S-102 33 Stockholm
Tel: + 46-(0)8 522 21 500

United Kingdom

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW - UK
Tel: + 44-(0)1 707 363 636

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

COMMENT AUTO-INJECTER VIRAFERON

Les instructions suivantes expliquent comment vous injecter vous-même Viraferon. Lisez attentivement les instructions et suivez-les étape par étape. Votre médecin ou son assistant(e) vous apprendront comment injecter vous-même Viraferon. Ne tentez pas de l'injecter vous-même à moins que vous ne soyez sûr d'avoir compris la procédure et les conditions de l'auto-injection.

Préparation

Rassemblez les éléments nécessaires avant de commencer :

- un flacon de Viraferon poudre pour solution injectable ;
- une ampoule de solvant pour Viraferon (eau pour préparations injectables 1 ml) ;
- une seringue de 2 ml ;
- une aiguille longue (par exemple 0,8 x 40 mm [gauge 21 1,5 inch]) utilisée pour ajouter l'eau pour préparations injectables dans le flacon de poudre de Viraferon ;
- une aiguille courte (par exemple 0,3 x 13 mm [gauge 30 0,5 inch]) pour l'injection sous-cutanée ;
- un tampon nettoyant.

Lavez-vous soigneusement les mains.

Reconstitution de Viraferon poudre pour solution injectable

Retirez la capsule protectrice du flacon de Viraferon. Nettoyez la partie supérieure du bouchon en caoutchouc du flacon avec un tampon nettoyant. Vous pouvez conserver le tampon pour nettoyer la surface de la peau où vous injecterez la dose. Retirez la seringue de son enveloppe. Ne touchez pas l'extrémité de la seringue. Prenez l'aiguille longue et fixez-la fermement à l'extrémité de la seringue. Retirez la protection de l'aiguille sans toucher l'aiguille et gardez la seringue avec l'aiguille dans votre main. Tapotez doucement le haut de l'ampoule de solvant pour vous assurer que tout le liquide se situe dans le fond de l'ampoule. Cassez le haut de l'ampoule de solvant. Insérez l'aiguille dans l'ampoule de solvant et prélevez la quantité totale de solvant.

Pour préparer la solution de Viraferon, insérez l'aiguille au travers du bouchon en caoutchouc du flacon de Viraferon et placez doucement l'extrémité de l'aiguille contre la paroi de verre du flacon sans toucher la partie supérieure nettoyée du flacon avec vos mains.

Injectez lentement le diluant, en dirigeant le jet de liquide vers la paroi en verre du flacon afin d'éviter la production de bulles d'air. Ne dirigez pas le jet sur la poudre blanche au fond du flacon. Pour dissoudre le contenu blanc, faire tourner le flacon de Viraferon avec un faible mouvement rotatoire en laissant l'aiguille de la seringue dans le flacon, jusqu'à ce que le contenu soit complètement dissout. Ne pas agiter. Si des bulles d'air se forment, attendez que la solution soit reposée et que toutes les bulles aient remonté à la surface de la solution et disparu avant de prélever votre dose du flacon. La solution doit être utilisée immédiatement après reconstitution. Si elle n'est pas utilisée immédiatement, elle doit être conservée entre 2°C et 8°C au réfrigérateur et utilisée dans les 24 heures.

Mesure de la dose de Viraferon issue de la poudre pour solution injectable reconstituée

Retournez le flacon et la seringue à l'aide d'une main. Assurez-vous que l'extrémité de l'aiguille se trouve dans la solution reconstituée de Viraferon. Votre autre main est libre pour faire bouger le piston. Tirez doucement le piston vers le bas pour prélever la dose correcte dans la seringue comme prescrit par votre médecin.

Tenez la seringue avec l'aiguille dans le flacon pointée vers le haut, retirez la seringue de l'aiguille longue en laissant l'aiguille dans le flacon et sans toucher l'extrémité de la seringue. Prenez l'aiguille courte et fixez-la fermement à l'extrémité de la seringue. Retirez le capuchon protecteur de l'aiguille de la seringue, et vérifiez l'absence de bulles d'air dans la seringue. Si vous voyez des bulles, repoussez légèrement le piston ; tapotez doucement la seringue, avec l'aiguille pointée vers le haut, jusqu'à ce que les bulles disparaissent. Poussez doucement sur le piston jusqu'à la dose correcte. Remplacez le capuchon protecteur de l'aiguille et placez la seringue avec l'aiguille sur une surface plate.

Assurez-vous que la solution est à température ambiante ne dépassant pas 25°C. Si la solution est froide, réchauffez la seringue entre vos paumes. Examinez la solution reconstituée avant l'administration : elle doit être limpide et incolore. Ne l'utilisez pas si un jaunissement ou des particules sont présents. Vous êtes maintenant prêt pour injecter la dose.

Injection de la solution

Choisissez le site d'injection. Les meilleurs endroits pour l'injection sont les tissus avec une couche grasseuse entre la peau et le muscle : cuisse, surface extérieure de la partie supérieure du bras (vous pouvez avoir besoin de l'aide d'une autre personne pour utiliser cet endroit), l'abdomen (à l'exception du nombril ou de la taille). Si vous êtes particulièrement maigre, utilisez seulement la cuisse ou la surface extérieure du bras pour l'injection. Changez de site d'injection à chaque fois.

Nettoyez et désinfectez la peau où l'injection doit être faite. Attendez que la surface soit sèche. Retirez le capuchon protecteur de l'aiguille.

A l'aide d'une main, pincez un pli de peau molle. Avec l'autre main, tenez la seringue comme vous le feriez avec un crayon. Insérez l'aiguille dans le pli de la peau selon un angle de 45° à 90°. Injectez la solution en poussant doucement le piston jusqu'au bout.

Retirez l'aiguille de la peau. Appuyez sur le site d'injection avec une petite bande ou une gaze stérile si nécessaire pendant quelques secondes. Ne massez pas le site d'injection. Si cela saigne, couvrir avec un pansement adhésif.

Le flacon, l'ampoule et le reste du matériel pour injection à usage unique doivent être éliminés. Placez avec précaution la seringue et les aiguilles dans un récipient fermé.

Ce médicament n'est plus autorisé

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Viraferon 10 millions d'UI/ml poudre et solvant pour solution injectable Interféron alfa-2b

Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant d'utiliser ce médicament.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques, cela pourrait lui être nocif.
- Si l'un des effets indésirables devient grave ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien.

Dans cette notice :

1. Qu'est-ce que Viraferon et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Viraferon
3. Comment utiliser Viraferon
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Viraferon
6. Informations supplémentaires

1. QU'EST-CE QUE VIRAFERON ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISÉ

Viraferon (interféron alfa-2b) modifie la réponse du système immunitaire de l'organisme pour faciliter la lutte contre les infections et les maladies sévères. Viraferon est utilisé pour traiter les adultes atteints d'hépatites chroniques B ou C, qui sont des infections virales du foie.

Viraferon est utilisé en association avec la ribavirine chez les enfants de 3 ans et plus et adolescents, non préalablement traités pour l'hépatite C chronique.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT D'UTILISER VIRAFERON

N'utilisez jamais Viraferon

- si vous êtes allergique (hypersensible) à l'interféron ou à l'un des autres composants contenus dans Viraferon
- si vous avez une maladie cardiaque sévère
- si vous avez un mauvais fonctionnement des reins ou du foie
- si vous avez une maladie du foie avancée décompensée (non contrôlée)
- si vous avez une hépatite et avez été récemment traité par des médicaments qui dépriment le système immunitaire (autres que les traitements de courte durée avec des médicaments de type cortisone)
- si vous avez des antécédents de convulsions
- si vous avez une maladie auto-immune, ou avez eu une transplantation d'organe et prenez un médicament qui déprime votre système immunitaire (votre système immunitaire contribue à vous protéger contre l'infection)
- si vous avez une maladie de la thyroïde non adéquatement contrôlée

Enfants et adolescents :

- si vous avez eu des problèmes nerveux ou mentaux sérieux, tels qu'une dépression sévère ou des idées de suicide.

Faites attention avec Viraferon

- si vous êtes enceinte ou souhaitez le devenir (voir Grossesse).

- si vous avez eu une affection nerveuse ou mentale sévère. L'utilisation de l'interféron alfa-2b chez les enfants et les adolescents présentant ou ayant des antécédents de troubles psychiatriques sévères est contre-indiquée (voir « N'utilisez jamais Viraferon »).
- si vous avez déjà souffert de dépression ou développé des symptômes associés à une dépression (i.e. sensations de mélancolie, de découragement, etc.) pendant le traitement avec Viraferon (voir rubrique 4).
- si vous avez un psoriasis, il peut s'aggraver pendant le traitement avec Viraferon.
- lorsque vous recevez Viraferon, vous pouvez temporairement être plus sensible aux infections. Consultez votre médecin si vous pensez que vous êtes en train de contracter une infection.
- si vous développez des symptômes comme ceux du rhume ou d'une autre affection respiratoire, tels que la fièvre, la toux ou une difficulté à respirer, prévenez votre médecin.
- si vous constatez un saignement inhabituel ou des bleus, informez-en immédiatement votre médecin.
- si vous développez des symptômes de réaction allergique sévère (tels que difficulté respiratoire, respiration sifflante ou urticaire) pendant le traitement, prévenez immédiatement votre médecin.
- si vous êtes également traité pour votre infection VIH, voir **Utilisation d'autres médicaments**.
- si vous avez reçu une greffe d'organe, de rein ou de foie, le traitement par interféron peut augmenter le risque de rejet. Informez-en votre médecin.

Des affections des dents et des gencives, pouvant entraîner un déchaussement des dents, ont été rapportées chez des patients recevant un traitement par Viraferon en association avec la ribavirine. De plus, lors d'un traitement à long terme par Viraferon en association avec la ribavirine, une bouche sèche pourrait avoir un effet néfaste sur les dents et la bouche. Vous devez vous brosser soigneusement les dents deux fois par jour et avoir des consultations dentaires régulières. De plus, certains patients peuvent vomir. Dans ce cas, assurez-vous de vous rincer soigneusement la bouche après le vomissement.

Au cours d'un traitement d'un an, des enfants n'ont pas grandi ou n'ont pas grossi autant que prévu. Cependant, lors de la période de suivi de 6 mois après traitement, la croissance est généralement redevenue normale bien qu'un faible nombre d'enfants et adolescents n'ait pas retrouvé, dans la première année suivant la fin du traitement, la taille ou le poids correspondant à leur courbe de croissance avant traitement.

Prévenez votre médecin si vous avez eu une crise cardiaque ou un problème cardiaque ; si vous avez des antécédents de problèmes respiratoires ou de pneumonie, des problèmes de coagulation du sang, de maladie du foie, de thyroïde, du diabète ou une pression sanguine faible ou haute.

Prévenez votre médecin si vous avez déjà été traité pour dépression ou pour tout autre désordre psychiatrique ; confusion ; perte de connaissance, idées suicidaires ou tentative de suicide.

Assurez-vous de prévenir votre médecin si vous prenez la plante médicinale chinoise shosaikoto.

Utilisation d'autres médicaments

Viraferon accentuera les effets des substances qui dépriment votre système nerveux, pouvant entraîner une somnolence. Par conséquent, demandez conseil à votre médecin ou votre pharmacien avant de boire des boissons alcoolisées, ou de prendre des médicaments pour dormir, des sédatifs ou des médicaments puissants contre la douleur.

Veillez dire à votre médecin si vous prenez de la théophylline ou de l'aminophylline pour l'asthme, et si vous prenez ou avez pris récemment tout autre médicament, même s'il s'agit d'un médicament obtenu sans ordonnance, car la dose de certains médicaments peut nécessiter un ajustement pendant votre traitement par Viraferon.

Patients ayant également une infection VIH : L'acidose lactique et la détérioration de la fonction hépatique sont des effets indésirables associés à un Traitement Anti-Rétroviral Hautement Actif (HAART), un des traitements du VIH. Si vous recevez un Traitement Anti-Rétroviral Hautement Actif (HAART), l'association Viraferon et ribavirine peut augmenter votre risque d'acidose lactique et d'insuffisance hépatique. Votre médecin surveillera particulièrement ces signes et symptômes

(assurez-vous d'avoir également lu la notice de la ribavirine). De plus, les patients traités par l'association Viraferon et ribavirine et par la zidovudine peuvent présenter un risque augmenté de développer une anémie (faible nombre de cellules sanguines rouges).

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Aliments et boissons

Pendant votre traitement par Viraferon, votre médecin peut vous demander de boire beaucoup pour éviter une baisse de tension artérielle.

Grossesse et allaitement

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament. Dans les études chez l'animal en gestation, les interférons ont quelquefois entraîné des avortements spontanés. Le risque chez la femme enceinte n'est pas connu.

Lorsque Viraferon est utilisé en association avec la ribavirine, les patients et les patientes doivent prendre des précautions particulières lors de leurs rapports sexuels afin d'éviter la survenue d'une grossesse, car la ribavirine peut entraîner de graves malformations chez l'enfant à naître :

- si vous êtes une **fil**le ou une **femme** en âge d'avoir des enfants, traitée par Viraferon en association à la ribavirine, vous devez avoir un test de grossesse négatif avant le début du traitement, tous les mois pendant la durée du traitement et pendant les 4 mois suivant son arrêt. Vous et votre partenaire devez chacun utiliser une méthode de contraception efficace pendant toute la durée de votre traitement et pendant les 4 mois suivant son arrêt. Vous pouvez en discuter avec votre médecin.

- si vous êtes un **homme** traité par Viraferon en association à la ribavirine, vous ne devez pas avoir de rapports sexuels non protégés par préservatif avec une femme enceinte. Ceci diminuera le risque d'exposition de votre partenaire à la ribavirine. Si votre partenaire féminine n'est pas actuellement enceinte mais en âge d'avoir des enfants, elle doit effectuer un test de grossesse tous les mois pendant la durée de votre traitement et pendant les 7 mois suivant son arrêt. Vous pouvez en discuter avec votre médecin. Si vous êtes un homme, vous et votre partenaire devez chacun utiliser une méthode de contraception efficace pendant toute la durée de votre traitement et pendant les 7 mois suivant son arrêt. Vous pouvez en discuter avec votre médecin.

Par conséquent, n'allaitez pas votre enfant si vous êtes traitée par Viraferon.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Il est déconseillé de conduire ou d'utiliser certaines machines si vous devenez somnolent, fatigué, ou confus à cause de ce médicament.

Informations importantes concernant certains composants de Viraferon

Votre médecin peut vous recommander une vaccination contre les hépatites A et B si vous recevez de façon régulière/répétée de l'albumine dérivée de plasma humain.

Ce médicament contient une solution d'albumine humaine comme excipient. Lorsque des médicaments sont fabriqués à partir de sang ou de plasma humain, certaines mesures sont mises en place afin de prévenir la transmission des infections chez les patients.

Elles comportent une stricte sélection des donneurs de sang et de plasma afin de s'assurer de l'exclusion de ceux risquant d'être porteurs d'infections, et le dépistage de marqueurs viraux/infectieux sur chaque don et chaque mélange de plasma. Au cours du traitement du sang ou du plasma, les fabricants de ces produits incluent également des étapes pouvant inactiver ou éliminer les virus. Malgré ces mesures, la possibilité de transmettre une infection lors de l'administration de médicaments préparés à partir de sang ou de plasma humain ne peut pas être totalement exclue. Ceci s'applique également aux virus inconnus ou émergents ou à d'autres types d'infections.

Il n'y a aucun cas d'infection virale avec de l'albumine fabriquée selon un procédé bien établi, conformément aux spécifications de la Pharmacopée Européenne.

Chaque fois que vous recevez une dose de Viraferon, il est fortement recommandé de noter le nom et le numéro de lot du produit afin de conserver un suivi des lots utilisés.

3. COMMENT UTILISER VIRAFERON

Votre médecin a prescrit Viraferon spécifiquement pour vous et votre état actuel ; ne partagez ce médicament avec personne d'autre.

Votre médecin a déterminé la dose exacte de Viraferon à administrer en fonction de vos besoins personnels. La dose pourra varier selon la maladie traitée.

Si vous injectez vous-même Viraferon, assurez-vous que la dose qui vous a été prescrite est réellement indiquée sur l'emballage du médicament que vous recevez. Les posologies exprimées en administration 3 fois par semaine sont à prendre de préférence un jour sur deux.

La dose initiale habituelle pour chaque état est présentée ci-dessous ; cependant, les doses individuelles peuvent varier, et le médecin peut changer votre dose en fonction de vos besoins spécifiques :

Hépatite B chronique : 5 à 10 millions d'UI 3 fois par semaine (un jour sur deux) injectés par voie sous-cutanée (sous la peau).

Hépatite C chronique : *Adultes* - 3 millions d'UI 3 fois par semaine (un jour sur deux) injectés par voie sous-cutanée (sous la peau) en association avec la ribavirine ou seul. *Enfants âgés de 3 ans et plus et adolescents* - 3 millions d'UI/m² 3 fois par semaine (un jour sur deux) injectés par voie sous-cutanée (sous la peau) en association avec la ribavirine (voir également la notice de la ribavirine).

Votre médecin peut prescrire une dose différente de Viraferon, seul ou en association avec d'autres médicaments (par exemple : ribavirine). Si Viraferon vous a été prescrit en association avec un autre médicament, pour plus d'information reportez-vous à la notice d'utilisation de ce médicament. Votre médecin déterminera le schéma posologique exact en fonction de vos besoins. Si vous avez l'impression que l'effet de Viraferon est trop fort ou trop faible, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

Voie sous-cutanée :

Viraferon est habituellement destiné à la voie sous-cutanée. Cela signifie que Viraferon est injecté à l'aide d'une aiguille courte dans le tissu graisseux juste sous la peau. Si vous vous injectez ce médicament vous-même ou si vous l'administrez à un enfant ou adolescent, on vous apprendra comment préparer et administrer l'injection. Des instructions détaillées pour l'administration par voie sous-cutanée sont fournies dans cette notice (voir COMMENT AUTO-INJECTER VIRAFERON à la fin de la notice).

Une dose de Viraferon est administrée chaque jour prévu. Viraferon est administré trois fois par semaine, un jour sur deux, par exemple le lundi, mercredi, et vendredi. Les interférons peuvent entraîner une fatigue inhabituelle ; si vous vous injectez ce médicament vous-même ou si vous l'administrez à un enfant ou adolescent, faites-le au moment du coucher.

Respectez toujours la posologie indiquée par votre médecin. Ne dépassez pas la dose recommandée, et prenez Viraferon aussi longtemps que prescrit.

Si vous avez utilisé plus de Viraferon que vous n'auriez dû

Contactez votre médecin ou un professionnel de santé dès que possible.

Si vous oubliez de prendre Viraferon

Si vous injectez vous-même le traitement ou si vous êtes en charge d'un enfant ou adolescent prenant Viraferon en association avec la ribavirine, injectez la dose recommandée dès que vous y pensez et continuez le traitement comme d'habitude. Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre. Si vous devez vous injecter ce produit tous les jours, et que vous oubliez

accidentellement un jour entier de traitement, continuez le traitement à la dose habituelle le jour suivant. Contactez votre médecin ou votre pharmacien si nécessaire.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS

Comme tous les médicaments, Viraferon peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. Bien que tous ces effets indésirables ne soient pas susceptibles de survenir, ils peuvent nécessiter une intervention médicale s'ils surviennent.

Certaines personnes se sont senties déprimées en prenant Viraferon seul ou en association avec la ribavirine, et dans certains cas, ont eu des idées suicidaires ou un comportement agressif (parfois dirigé contre autrui). Quelques patients ont fait des tentatives de suicide. Consultez immédiatement, si vous remarquez que vous déprimez ou avez des idées suicidaires ou changez de comportement. Vous pouvez demander à un membre de votre famille ou de votre entourage proche de vous aider à rester attentif à l'apparition de signes de dépression ou de changement dans votre comportement.

Utilisation chez les enfants et adolescents : les enfants et les adolescents sont particulièrement susceptibles de développer une dépression lors du traitement par Viraferon en association avec la ribavirine. Contactez immédiatement votre médecin ou ayez recours à un traitement d'urgence s'ils ont des comportements inhabituels, se sentent déprimés, ou ont envie de se faire mal ou faire mal à d'autres personnes.

Si l'un des effets indésirables suivants survient, arrêtez de prendre Viraferon et prévenez immédiatement votre médecin ou allez au service des urgences de votre hôpital le plus proche :

- gonflement des mains, des pieds, des chevilles, du visage, des lèvres, de la bouche, de la gorge qui peuvent vous gêner pour avaler ou respirer ; urticaire ; malaise.

Ce sont tous des effets indésirables très sérieux. Si vous les observez, vous pouvez avoir eu une réaction allergique sérieuse à Viraferon. Vous pouvez avoir besoin d'une surveillance médicale urgente ou d'une hospitalisation. Ces effets indésirables très sérieux sont très rares.

Consultez immédiatement votre médecin si l'un des effets indésirables suivants apparaît :

- douleur à la poitrine ou toux sévère et persistante ; battements irréguliers ou rapides du cœur ; souffle diminué, confusion, difficulté à rester vigilant, sensation de picotement ou d'engourdissement ou douleur aux mains ou aux pieds ; crise d'épilepsie (convulsions) ; troubles du sommeil, de la pensée ou de la concentration, état mental altéré ; idées suicidaires, tentative de suicide, changement de comportement ou comportement agressif (parfois dirigé contre autrui), hallucinations ; douleur sévère à l'estomac ; selles noires ou à l'aspect de goudron ; sang dans les selles ou les urines, saignement sévère du nez ; teint cireux, quantité élevée de sucre dans le sang, fièvre ou frissons débutant après quelques semaines de traitement, douleur dans le bas du dos ou sur le côté, miction difficile, problèmes d'yeux, de vue ou d'audition, perte d'audition, rougeur douloureuse ou intense de votre peau ou de vos muqueuses.

Ils peuvent constituer des effets indésirables sérieux nécessitant une surveillance médicale d'urgence. Votre médecin vérifiera votre sang pour s'assurer que la numération de vos cellules sanguines blanches (cellules qui luttent contre l'infection), cellules sanguines rouges (cellules qui transportent le fer et l'oxygène), plaquettes (cellules pour la coagulation sanguine) et des autres valeurs de laboratoire sont dans des limites acceptables.

Au début du traitement avec Viraferon, vous pouvez avoir une réaction pseudo-grippale, avec fièvre, fatigue, mal de tête, douleur musculaire, douleur aux articulations et tremblements/frissons. Votre médecin peut vous recommander de prendre du paracétamol si vous avez ces symptômes.

Les autres effets indésirables susceptibles de survenir comprennent :

Effets indésirables très fréquemment rapportés (au moins 1 patient sur 10) :

douleur, gonflement et rougeur ou lésions de la peau au point d'injection, perte de cheveux, étourdissements, changements de l'appétit, douleurs abdominales ou à l'estomac, diarrhées, nausées (mal au cœur), infection virale, dépression, instabilité émotionnelle, insomnie, anxiété, gorge douloureuse et douleur à la déglutition, fatigue, tremblements/frissons, fièvre, réaction pseudo-grippal, sensation d'inconfort général, maux de tête, perte de poids, vomissement, irritabilité, faiblesse, changements d'humeur, toux (parfois sévère), souffle court, démangeaisons, peau sèche, rash, douleur musculaire brutale et sévère, douleur aux articulations, douleur musculo-squelettique, changements des résultats d'analyses de sang dont une diminution du nombre de globules blancs. Quelques enfants et adolescents ont eu une diminution de leur croissance (taille et poids).

Effets indésirables fréquemment rapportés (au moins 1 patient sur 100, mais moins d'1 patient sur 10) :

soif, déshydratation, pression sanguine haute, migraines, ganglions gonflés, bouffées de chaleur, troubles menstruels, désir sexuel diminué, problèmes vaginaux, seins douloureux, douleur aux testicules, problèmes de thyroïde, rougeur des gencives, sécheresse de la bouche, bouche ou langue rouge ou douloureuse, douleur dentaire ou troubles dentaires, *herpes simplex* (boutons de fièvre), changement du goût, estomac dérangé, dyspepsie (brûlures d'estomac), constipation, hypertrophie du foie (problèmes de foie, parfois sévères), selles molles, incontinence nocturne chez l'enfant, inflammation des sinus, bronchite, douleur de l'œil, problème de canal lacrymal, conjonctivite (« œil rose »), agitation, somnolence, somnambulisme, problèmes de comportement, nervosité, nez bouché ou qui coule, éternuements, respiration rapide, pâleur ou rougeur de la peau, ecchymose, doigts et orteils très sensibles au froid, problèmes de peau ou des ongles, psoriasis (nouveau ou aggravation), augmentation de la sudation, envie plus fréquente d'uriner, légers tremblements, sensibilité du toucher diminuée, arthrite.

Effets indésirables rarement rapportés (au moins 1 patient sur 10.000, mais moins d'1 patient sur 1.000) :

pneumonie

Effets indésirables très rarement rapportés (moins d'1 patient sur 10.000) :

pression sanguine basse, visage bouffi, diabète, crampes dans les jambes, douleur du dos, problèmes rénaux, lésions nerveuses, saignement des gencives, anémie aplasique. Il a été rapporté des réductions ou des arrêts de la production des globules rouges par l'organisme. Il en résulte des anémies sévères dont les symptômes peuvent inclure une fatigue inhabituelle et un manque d'énergie.

Des cas de sarcoïdose (maladie caractérisée par une fièvre persistante, une perte de poids, une douleur et une inflammation des articulations, des lésions cutanées et une augmentation du volume des ganglions) ont été très rarement rapportés. De très rares cas de perte de conscience ont été rapportés, la plupart du temps chez des personnes âgées traitées à des doses élevées. Des cas d'attaque (événements cérébraux) ont été rapportés. Contactez immédiatement votre médecin en cas d'apparition d'un de ces symptômes.

Des affections parodontales (touchant les gencives) et dentaires, un état mental altéré, une perte de conscience, des réactions d'hypersensibilité aiguë incluant urticaire, angio-œdème (gonflement des mains, des pieds, des chevilles, du visage, des lèvres, de la bouche ou de la gorge pouvant entraîner une difficulté à avaler ou respirer), une bronchoconstriction et une anaphylaxie (réaction allergique sévère touchant le corps entier) ont été rapportés, mais leur fréquence est indéterminée.

Par ailleurs, un syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (maladie auto-immune inflammatoire touchant les yeux, la peau et les membranes des oreilles, du cerveau et de la moelle épinière) a été rapporté avec l'utilisation de Viraferon.

D'autres effets indésirables non listés ci-dessus peuvent également survenir chez certains patients. Si vous ressentez un des effets mentionnés comme graves ou si vous présentez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

5. COMMENT CONSERVER VIRAFERON

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

Ne pas congeler.

Pour des voyages de courte durée et avant utilisation, le produit non reconstitué peut être conservé en dehors du réfrigérateur à une température ne dépassant pas +25°C pendant une période ne dépassant pas 4 semaines. Si le produit n'est pas utilisé pendant cette période de quatre semaines, il doit être détruit.

La solution doit être utilisée immédiatement après reconstitution. Si elle n'est pas utilisée immédiatement, elle doit être conservée entre 2°C et 8°C au réfrigérateur et utilisée dans les 24 heures.

Ne pas utiliser Viraferon après la date de péremption mentionnée sur la boîte.

Ne pas utiliser, si vous remarquez un changement dans l'apparence de Viraferon.

Après prélèvement de la dose, tout produit non utilisé doit être éliminé.

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Que contient Viraferon

- La substance active est l'interféron alfa-2b recombinant, 10 millions d'UI/ml.
- Les autres composants sont glycine, phosphate disodique anhydre, phosphate monosodique monohydraté, et solution d'albumine humaine.
- Solvant : eau pour préparations injectables 1 ml/ampoule

Qu'est-ce que Viraferon et contenu de l'emballage extérieur

Viraferon se présente sous la forme d'une poudre et solvant pour solution injectable

La poudre de couleur blanche à crème est contenue dans un flacon en verre de 2 ml et le solvant limpide et incolore est présenté dans une ampoule de verre de 2 ml.

Viraferon est disponible sous trois présentations différentes :

- Boîte de 1 flacon de poudre pour solution injectable, 1 ampoule d'eau pour préparations injectables, 1 seringue, 2 aiguilles et 1 tampon nettoyant
- Boîte de 6 flacons de poudre pour solution injectable ou pour perfusion, 6 ampoules d'eau pour préparations injectables
- Boîte de 10 flacons de poudre pour solution injectable, 10 ampoules d'eau pour préparations injectables, 10 seringues, 20 aiguilles et 10 tampons nettoyants

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché :

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

Fabricant :

SP Labo N.V.
Industriepark 30
B-2220 Heist-op-den-Berg
Belgique

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien
Rue de Stalle/Stallestraat 73
B-1180 Bruxelles/Brüssel/Brüssel
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

Luxembourg/Luxemburg
Rue de Stalle 73
B-1180 Bruxelles/Brüssel
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

България
ул. "Проф. Милко Бичев" № 7, ет.3
BG-София 1504
Тел.: +359 2 944 1073

Magyarország
Alkotás u. 53.
H-1123 Budapest
Tel.: +36 1 457-8500

Česká republika
Na Příkopě 25
CZ-110 00 Praha 1
Tel: +420 221771250

Malta
168 Christopher Street
MT-VLT02 Valletta
Tel: + 356-21 23 21 75

Danmark
Lautrupbjerg 2
DK-2750 Ballerup
Tlf: + 45-44 39 50 00

Nederland
Maarssenbroeksedijk 4
NL-3542 DN Utrecht
Tel: + 31-(0)800 778 78 78

Deutschland
Thomas-Dehler-Straße 27
D-81737 München
Tel: + 49-(0)89 627 31-0

Norge
Pb. 398
N-1326 Lysaker
Tlf: + 47 67 16 64 50

Eesti
Järvevana tee 9
EE-11314 Tallinn
Tel: + 372 654 96 86

Österreich
Badener Strasse 23
A-2514 Traiskirchen
Tel: + 43-(0)2252 502-0

Ελλάδα
Αγίου Δημητρίου 63
GR-174 55 Αλιμος
Τηλ.: + 30-210 98 97 300

Polska
Al. Jerozolimskie 195a
PL-02-222 Warszawa
Tel.: + 48-(0)22 478 41 50

España
Km. 36, Ctra. Nacional I
E-28750 San Agustín de Guadalix – Madrid
Tel: + 34-91 848 85 00

Portugal
Rua Aqualva dos Açores 16
P-2735-557 Aqualva-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

Κύπρος

Οδός Αγίου Νικολάου, 8
CY-1055 Λευκωσία
Τηλ: +357-22 757188

Latvija

Bauskas 58a -401
Rīga, LV-1004
Tel: + 371-7 21 38 25

Lietuva

Kęstučio g. 65/40
LT-08124 Vilnius
Tel. + 370 52 101868

Suomi/Finland

PL 3/PB 3
FIN-02201 Espoo/Esbo
Puh/Tel: + 358-(0)20-7570 300

Sverige

Box 6185
S-102 33 Stockholm
Tel: + 46-(0)8 522 21 500

United Kingdom

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW - UK
Tel: + 44-(0)1 707 363 636

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

COMMENT AUTO-INJECTER VIRAFERON

Les instructions suivantes expliquent comment vous injecter vous-même Viraferon. Lisez attentivement les instructions et suivez-les étape par étape. Votre médecin ou son assistant(e) vous apprendront comment injecter vous-même Viraferon. Ne tentez pas de l'injecter vous-même à moins que vous ne soyez sûr d'avoir compris la procédure et les conditions de l'auto-injection.

Préparation

Rassemblez les éléments nécessaires avant de commencer :

- un flacon de Viraferon poudre pour solution injectable ;
- une ampoule de solvant pour Viraferon (eau pour préparations injectables 1 ml) ;
- une seringue de 2 ml ;
- une aiguille longue (par exemple 0,8 x 40 mm [gauge 21 1,5 inch]) utilisée pour ajouter l'eau pour préparations injectables dans le flacon de poudre de Viraferon ;
- une aiguille courte (par exemple 0,3 x 13 mm [gauge 30 0,5 inch]) pour l'injection sous-cutanée ;
- un tampon nettoyant.

Lavez-vous soigneusement les mains.

Reconstitution de Viraferon poudre pour solution injectable

Retirez la capsule protectrice du flacon de Viraferon. Nettoyez la partie supérieure du bouchon en caoutchouc du flacon avec un tampon nettoyant. Vous pouvez conserver le tampon pour nettoyer la surface de la peau où vous injecterez la dose. Retirez la seringue de son enveloppe. Ne touchez pas l'extrémité de la seringue. Prenez l'aiguille longue et fixez-la fermement à l'extrémité de la seringue. Retirez la protection de l'aiguille sans toucher l'aiguille et gardez la seringue avec l'aiguille dans votre main. Tapotez doucement le haut de l'ampoule de solvant pour vous assurer que tout le liquide se situe dans le fond de l'ampoule. Cassez le haut de l'ampoule de solvant. Insérez l'aiguille dans l'ampoule de solvant et prélevez la quantité totale de solvant.

Pour préparer la solution de Viraferon, insérez l'aiguille au travers du bouchon en caoutchouc du flacon de Viraferon et placez doucement l'extrémité de l'aiguille contre la paroi de verre du flacon sans toucher la partie supérieure nettoyée du flacon avec vos mains.

Injectez lentement le diluant, en dirigeant le jet de liquide vers la paroi en verre du flacon afin d'éviter la production de bulles d'air. Ne dirigez pas le jet sur la poudre blanche au fond du flacon. Pour dissoudre le contenu blanc, faire tourner le flacon de Viraferon avec un faible mouvement rotatoire en laissant l'aiguille de la seringue dans le flacon, jusqu'à ce que le contenu soit complètement dissout. Ne pas agiter. Si des bulles d'air se forment, attendez que la solution soit reposée et que toutes les bulles aient remonté à la surface de la solution et disparu avant de prélever votre dose du flacon. La solution doit être utilisée immédiatement après reconstitution. Si elle n'est pas utilisée immédiatement, elle doit être conservée entre 2°C et 8°C au réfrigérateur et utilisée dans les 24 heures.

Mesure de la dose de Viraferon issue de la poudre pour solution injectable reconstituée

Retournez le flacon et la seringue à l'aide d'une main. Assurez-vous que l'extrémité de l'aiguille se trouve dans la solution reconstituée de Viraferon. Votre autre main est libre pour faire bouger le piston. Tirez doucement le piston vers le bas pour prélever la dose correcte dans la seringue comme prescrit par votre médecin.

Tenez la seringue avec l'aiguille dans le flacon pointée vers le haut, retirez la seringue de l'aiguille longue en laissant l'aiguille dans le flacon et sans toucher l'extrémité de la seringue. Prenez l'aiguille courte et fixez-la fermement à l'extrémité de la seringue. Retirez le capuchon protecteur de l'aiguille de la seringue, et vérifiez l'absence de bulles d'air dans la seringue. Si vous voyez des bulles, repoussez légèrement le piston ; tapotez doucement la seringue, avec l'aiguille pointée vers le haut, jusqu'à ce que les bulles disparaissent. Poussez doucement sur le piston jusqu'à la dose correcte. Remplacez le capuchon protecteur de l'aiguille et placez la seringue avec l'aiguille sur une surface plate.

Assurez-vous que la solution est à température ambiante ne dépassant pas 25°C. Si la solution est froide, réchauffez la seringue entre vos paumes. Examinez la solution reconstituée avant l'administration : elle doit être limpide et incolore. Ne l'utiliser pas si un jaunissement ou des particules sont présents. Vous êtes maintenant prêt pour injecter la dose.

Injection de la solution

Choisissez le site d'injection. Les meilleurs endroits pour l'injection sont les tissus avec une couche grasseuse entre la peau et le muscle : cuisse, surface extérieure de la partie supérieure du bras (vous pouvez avoir besoin de l'aide d'une autre personne pour utiliser cet endroit), l'abdomen (à l'exception du nombril ou de la taille). Si vous êtes particulièrement maigre, utilisez seulement la cuisse ou la surface extérieure du bras pour l'injection. Changez de site d'injection à chaque fois.

Nettoyez et désinfectez la peau où l'injection doit être faite. Attendez que la surface soit sèche. Retirez le capuchon protecteur de l'aiguille.

A l'aide d'une main, pincez un pli de peau molle. Avec l'autre main, tenez la seringue comme vous le feriez avec un crayon. Insérez l'aiguille dans le pli de la peau selon un angle de 45° à 90°. Injectez la solution en poussant doucement le piston jusqu'au bout.

Retirez l'aiguille de la peau. Appuyez sur le site d'injection avec une petite bande ou une gaze stérile si nécessaire pendant quelques secondes. Ne massez pas le site d'injection. Si cela saigne, couvrir avec un pansement adhésif.

Le flacon, l'ampoule et le reste du matériel pour injection à usage unique doivent être éliminés. Placez avec précaution la seringue et les aiguilles dans un récipient fermé.

Ce médicament n'est plus autorisé

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Viraferon 3 millions d'UI/0,5 ml solution injectable Interféron alfa-2b

Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant d'utiliser ce médicament.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques, cela pourrait lui être nocif.
- Si l'un des effets indésirables devient grave ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien.

Dans cette notice :

1. Qu'est-ce que Viraferon et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Viraferon
3. Comment utiliser Viraferon
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Viraferon
6. Informations supplémentaires

1. QU'EST-CE QUE VIRAFERON ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISÉ

Viraferon (interféron alfa-2b) modifie la réponse du système immunitaire de l'organisme pour faciliter la lutte contre les infections et les maladies sévères. Viraferon est utilisé pour traiter les adultes atteints d'hépatites chroniques B ou C, qui sont des infections virales du foie.

Viraferon est utilisé en association avec la ribavirine chez les enfants de 3 ans et plus et adolescents, non préalablement traités pour l'hépatite C chronique.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT D'UTILISER VIRAFERON

N'utilisez jamais Viraferon

- si vous êtes allergique (hypersensible) à l'interféron ou à l'un des autres composants contenus dans Viraferon
- si vous avez une maladie cardiaque sévère
- si vous avez un mauvais fonctionnement des reins ou du foie
- si vous avez une maladie du foie avancée décompensée (non contrôlée)
- si vous avez une hépatite et avez été récemment traité par des médicaments qui dépriment le système immunitaire (autres que les traitements de courte durée avec des médicaments de type cortisone)
- si vous avez des antécédents de convulsions
- si vous avez une maladie auto-immune, ou avez eu une transplantation d'organe et prenez un médicament qui déprime votre système immunitaire (votre système immunitaire contribue à vous protéger contre l'infection)
- si vous avez une maladie de la thyroïde non adéquatement contrôlée

Enfants et adolescents :

- si vous avez eu des problèmes nerveux ou mentaux sérieux, tels qu'une dépression sévère ou des idées de suicide.

Faites attention avec Viraferon

- si vous êtes enceinte ou souhaitez le devenir (voir Grossesse).

- si vous avez eu une affection nerveuse ou mentale sévère. L'utilisation de l'interféron alfa-2b chez les enfants et les adolescents présentant ou ayant des antécédents de troubles psychiatriques sévères est contre-indiquée (voir « N'utilisez jamais Viraferon »).
- si vous avez déjà souffert de dépression ou développé des symptômes associés à une dépression (i.e. sensations de mélancolie, de découragement, etc.) pendant le traitement avec Viraferon (voir rubrique 4).
- si vous avez un psoriasis, il peut s'aggraver pendant le traitement avec Viraferon.
- lorsque vous recevez Viraferon, vous pouvez temporairement être plus sensible aux infections. Consultez votre médecin si vous pensez que vous êtes en train de contracter une infection.
- si vous développez des symptômes comme ceux du rhume ou d'une autre affection respiratoire, tels que la fièvre, la toux ou une difficulté à respirer, prévenez votre médecin.
- si vous constatez un saignement inhabituel ou des bleus, informez-en immédiatement votre médecin.
- si vous développez des symptômes de réaction allergique sévère (tels que difficulté respiratoire, respiration sifflante ou urticaire) pendant le traitement, prévenez immédiatement votre médecin.
- si vous êtes également traité pour votre infection VIH, voir **Utilisation d'autres médicaments**.
- si vous avez reçu une greffe d'organe, de rein ou de foie, le traitement par interféron peut augmenter le risque de rejet. Informez-en votre médecin.

Des affections des dents et des gencives, pouvant entraîner un déchaussement des dents, ont été rapportées chez des patients recevant un traitement par Viraferon en association avec la ribavirine. De plus, lors d'un traitement à long terme par Viraferon en association avec la ribavirine, une bouche sèche pourrait avoir un effet néfaste sur les dents et la bouche. Vous devez vous brosser soigneusement les dents deux fois par jour et avoir des consultations dentaires régulières. De plus, certains patients peuvent vomir. Dans ce cas, assurez-vous de vous rincer soigneusement la bouche après le vomissement.

Au cours d'un traitement d'un an, des enfants n'ont pas grandi ou n'ont pas grossi autant que prévu. Cependant, lors de la période de suivi de 6 mois après traitement, la croissance est généralement redevenue normale bien qu'un faible nombre d'enfants et adolescents n'ait pas retrouvé, dans la première année suivant la fin du traitement, la taille ou le poids correspondant à leur courbe de croissance avant traitement.

Prévenez votre médecin si vous avez eu une crise cardiaque ou un problème cardiaque ; si vous avez des antécédents de problèmes respiratoires ou de pneumonie, des problèmes de coagulation du sang, de maladie du foie, de thyroïde, du diabète ou une pression sanguine faible ou haute.

Prévenez votre médecin si vous avez déjà été traité pour dépression ou pour tout autre désordre psychiatrique ; confusion ; perte de connaissance, idées suicidaires ou tentative de suicide.

Assurez-vous de prévenir votre médecin si vous prenez la plante médicinale chinoise shosaikoto.

Utilisation d'autres médicaments

Viraferon accentuera les effets des substances qui dépriment votre système nerveux, pouvant entraîner une somnolence. Par conséquent, demandez conseil à votre médecin ou votre pharmacien avant de boire des boissons alcoolisées, ou de prendre des médicaments pour dormir, des sédatifs ou des médicaments puissants contre la douleur.

Veillez dire à votre médecin si vous prenez de la théophylline ou de l'aminophylline pour l'asthme, et si vous prenez ou avez pris récemment tout autre médicament, même s'il s'agit d'un médicament obtenu sans ordonnance, car la dose de certains médicaments peut nécessiter un ajustement pendant votre traitement par Viraferon.

Patients ayant également une infection VIH : L'acidose lactique et la détérioration de la fonction hépatique sont des effets indésirables associés à un Traitement Anti-Rétroviral Hautement Actif (HAART), un des traitements du VIH. Si vous recevez un Traitement Anti-Rétroviral Hautement Actif (HAART), l'association Viraferon et ribavirine peut augmenter votre risque d'acidose lactique et d'insuffisance hépatique. Votre médecin surveillera particulièrement ces signes et symptômes

(assurez-vous d'avoir également lu la notice de la ribavirine). De plus, les patients traités par l'association Viraferon et ribavirine et par la zidovudine peuvent présenter un risque augmenté de développer une anémie (faible nombre de cellules sanguines rouges).

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Aliments et boissons

Pendant votre traitement par Viraferon, votre médecin peut vous demander de boire beaucoup pour éviter une baisse de tension artérielle.

Grossesse et allaitement

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament. Dans les études chez l'animal en gestation, les interférons ont quelquefois entraîné des avortements spontanés. Le risque chez la femme enceinte n'est pas connu.

Lorsque Viraferon est utilisé en association avec la ribavirine, les patients et les patientes doivent prendre des précautions particulières lors de leurs rapports sexuels afin d'éviter la survenue d'une grossesse, car la ribavirine peut entraîner de graves malformations chez l'enfant à naître :

- si vous êtes une **fil**le ou une **femme** en âge d'avoir des enfants, traitée par Viraferon en association à la ribavirine, vous devez avoir un test de grossesse négatif avant le début du traitement, tous les mois pendant la durée du traitement et pendant les 4 mois suivant son arrêt. Vous et votre partenaire devez chacun utiliser une méthode de contraception efficace pendant toute la durée de votre traitement et pendant les 4 mois suivant son arrêt. Vous pouvez en discuter avec votre médecin.

- si vous êtes un **homme** traité par Viraferon en association à la ribavirine, vous ne devez pas avoir de rapports sexuels non protégés par préservatif avec une femme enceinte. Ceci diminuera le risque d'exposition de votre partenaire à la ribavirine. Si votre partenaire féminine n'est pas actuellement enceinte mais en âge d'avoir des enfants, elle doit effectuer un test de grossesse tous les mois pendant la durée de votre traitement et pendant les 7 mois suivant son arrêt. Vous pouvez en discuter avec votre médecin. Si vous êtes un homme, vous et votre partenaire devez chacun utiliser une méthode de contraception efficace pendant toute la durée de votre traitement et pendant les 7 mois suivant son arrêt. Vous pouvez en discuter avec votre médecin.

Par conséquent, n'allaitez pas votre enfant si vous êtes traitée par Viraferon.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Il est déconseillé de conduire ou d'utiliser certaines machines si vous devenez somnolent, fatigué, ou confus à cause de ce médicament.

3. COMMENT UTILISER VIRAFERON

Votre médecin a prescrit Viraferon spécifiquement pour vous et votre état actuel ; ne partagez ce médicament avec personne d'autre.

Votre médecin a déterminé la dose exacte de Viraferon à administrer en fonction de vos besoins personnels. La dose pourra varier selon la maladie traitée.

Si vous injectez vous-même Viraferon, assurez-vous que la dose qui vous a été prescrite est réellement indiquée sur l'emballage du médicament que vous recevez. Les posologies exprimées en administration 3 fois par semaine sont à prendre de préférence un jour sur deux.

La dose initiale habituelle pour chaque état est présentée ci-dessous ; cependant, les doses individuelles peuvent varier, et le médecin peut changer votre dose en fonction de vos besoins spécifiques :

Hépatite B chronique : 5 à 10 millions d'UI 3 fois par semaine (un jour sur deux) injectés par voie sous-cutanée (sous la peau).

Hépatite C chronique : *Adultes* - 3 millions d'UI 3 fois par semaine (un jour sur deux) injectés par voie sous-cutanée (sous la peau) en association avec la ribavirine ou seul. *Enfants âgés de 3 ans et plus et adolescents* - 3 millions d'UI/m² 3 fois par semaine (un jour sur deux) injectés par voie sous-cutanée (sous la peau) en association avec la ribavirine (voir également la notice de la ribavirine).

Votre médecin peut prescrire une dose différente de Viraferon, seul ou en association avec d'autres médicaments (par exemple : ribavirine). Si Viraferon vous a été prescrit en association avec un autre médicament, pour plus d'information reportez-vous à la notice d'utilisation de ce médicament. Votre médecin déterminera le schéma posologique exact en fonction de vos besoins. Si vous avez l'impression que l'effet de Viraferon est trop fort ou trop faible, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

Voie sous-cutanée :

Viraferon est habituellement destiné à la voie sous-cutanée. Cela signifie que Viraferon est injecté à l'aide d'une aiguille courte dans le tissu graisseux juste sous la peau. Si vous vous injectez ce médicament vous-même ou si vous l'administrez à un enfant ou adolescent, on vous apprendra comment préparer et administrer l'injection. Des instructions détaillées pour l'administration par voie sous-cutanée sont fournies dans cette notice (voir COMMENT AUTO-INJECTER VIRAFERON à la fin de la notice).

Une dose de Viraferon est administrée chaque jour prévu. Viraferon est administré trois fois par semaine, un jour sur deux, par exemple le lundi, mercredi, et vendredi. Les interférons peuvent entraîner une fatigue inhabituelle ; si vous vous injectez ce médicament vous-même ou si vous l'administrez à un enfant ou adolescent, faites-le au moment du coucher.

Respectez toujours la posologie indiquée par votre médecin. Ne dépassez pas la dose recommandée, et prenez Viraferon aussi longtemps que prescrit.

Si vous avez utilisé plus de Viraferon que vous n'auriez dû

Contactez votre médecin ou un professionnel de santé dès que possible.

Si vous oubliez de prendre Viraferon

Si vous injectez vous-même le traitement ou si vous êtes en charge d'un enfant ou adolescent prenant Viraferon en association avec la ribavirine, injectez la dose recommandée dès que vous y pensez et continuez le traitement comme d'habitude. Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre. Si vous devez vous injecter ce produit tous les jours, et que vous oubliez accidentellement un jour entier de traitement, continuez le traitement à la dose habituelle le jour suivant. Contactez votre médecin ou votre pharmacien si nécessaire.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS

Comme tous les médicaments, Viraferon peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. Bien que tous ces effets indésirables ne soient pas susceptibles de survenir, ils peuvent nécessiter une intervention médicale s'ils surviennent.

Certaines personnes se sont senties déprimées en prenant Viraferon seul ou en association avec la ribavirine, et dans certains cas, ont eu des idées suicidaires ou un comportement agressif (parfois dirigé contre autrui). Quelques patients ont fait des tentatives de suicide. Consultez immédiatement, si vous remarquez que vous déprimez ou avez des idées suicidaires ou changez de comportement. Vous pouvez demander à un membre de votre famille ou de votre entourage proche de vous aider à rester attentif à l'apparition de signes de dépression ou de changement dans votre comportement.

Utilisation chez les enfants et adolescents : les enfants et les adolescents sont particulièrement susceptibles de développer une dépression lors du traitement par Viraferon en association avec la ribavirine. Contactez immédiatement votre médecin ou ayez recours à un traitement d'urgence s'ils

ont des comportements inhabituels, se sentent déprimés, ou ont envie de se faire mal ou faire mal à d'autres personnes.

Si l'un des effets indésirables suivants survient, arrêtez de prendre Viraferon et prévenez immédiatement votre médecin ou allez au service des urgences de votre hôpital le plus proche :

- gonflement des mains, des pieds, des chevilles, du visage, des lèvres, de la bouche, de la gorge qui peuvent vous gêner pour avaler ou respirer ; urticaire ; malaise.

Ce sont tous des effets indésirables très sérieux. Si vous les observez, vous pouvez avoir eu une réaction allergique sérieuse à Viraferon. Vous pouvez avoir besoin d'une surveillance médicale urgente ou d'une hospitalisation. Ces effets indésirables très sérieux sont très rares.

Consultez immédiatement votre médecin si l'un des effets indésirables suivants apparaît :

- douleur à la poitrine ou toux sévère et persistante ; battements irréguliers ou rapides du cœur ; souffle diminué, confusion, difficulté à rester vigilant, sensation de picotement ou d'engourdissement ou douleur aux mains ou aux pieds ; crise d'épilepsie (convulsions) ; troubles du sommeil, de la pensée ou de la concentration, état mental altéré ; idées suicidaires, tentative de suicide, changement de comportement ou comportement agressif (parfois dirigé contre autrui), hallucinations ; douleur sévère à l'estomac ; selles noires ou à l'aspect de goudron ; sang dans les selles ou les urines, saignement sévère du nez ; teint cireux, quantité élevée de sucre dans le sang, fièvre ou frissons débutant après quelques semaines de traitement, douleur dans le bas du dos ou sur le côté, miction difficile, problèmes d'yeux, de vue ou d'audition, perte d'audition, rougeur douloureuse ou intense de votre peau ou de vos muqueuses.

Ils peuvent constituer des effets indésirables sérieux nécessitant une surveillance médicale d'urgence. Votre médecin vérifiera votre sang pour s'assurer que la numération de vos cellules sanguines blanches (cellules qui luttent contre l'infection), cellules sanguines rouges (cellules qui transportent le fer et l'oxygène), plaquettes (cellules pour la coagulation sanguine) et des autres valeurs de laboratoire sont dans des limites acceptables.

Au début du traitement avec Viraferon, vous pouvez avoir une réaction pseudo-grippale, avec fièvre, fatigue, mal de tête, douleur musculaire, douleur aux articulations et tremblements/frissons. Votre médecin peut vous recommander de prendre du paracétamol si vous avez ces symptômes.

Les autres effets indésirables susceptibles de survenir comprennent :

Effets indésirables très fréquemment rapportés (au moins 1 patient sur 10) :

douleur, gonflement et rougeur ou lésions de la peau au point d'injection, perte de cheveux, étourdissements, changements de l'appétit, douleurs abdominales ou à l'estomac, diarrhées, nausées (mal au cœur), infection virale, dépression, instabilité émotionnelle, insomnie, anxiété, gorge douloureuse et douleur à la déglutition, fatigue, tremblements/frissons, fièvre, réaction pseudo-grippal, sensation d'inconfort général, maux de tête, perte de poids, vomissement, irritabilité, faiblesse, changements d'humeur, toux (parfois sévère), souffle court, démangeaisons, peau sèche, rash, douleur musculaire brutale et sévère, douleur aux articulations, douleur musculo-squelettique, changements des résultats d'analyses de sang dont une diminution du nombre de globules blancs. Quelques enfants et adolescents ont eu une diminution de leur croissance (taille et poids).

Effets indésirables fréquemment rapportés (au moins 1 patient sur 100, mais moins d'1 patient sur 10) :

soif, déshydratation, pression sanguine haute, migraines, ganglions gonflés, bouffées de chaleur, troubles menstruels, désir sexuel diminué, problèmes vaginaux, seins douloureux, douleur aux testicules, problèmes de thyroïde, rougeur des gencives, sécheresse de la bouche, bouche ou langue rouge ou douloureuse, douleur dentaire ou troubles dentaires, *herpes simplex* (boutons de fièvre), changement du goût, estomac dérangé, dyspepsie (brûlures d'estomac), constipation, hypertrophie du foie (problèmes de foie, parfois sévères), selles molles, incontinence nocturne chez l'enfant, inflammation des sinus, bronchite, douleur de l'œil, problème de canal lacrymal, conjonctivite (« œil rose »), agitation, somnolence, somnambulisme, problèmes de comportement, nervosité, nez bouché ou qui coule, éternuements, respiration rapide, pâleur ou rougeur de la peau, ecchymose, doigts et

orteils très sensibles au froid, problèmes de peau ou des ongles, psoriasis (nouveau ou aggravation), augmentation de la sudation, envie plus fréquente d'uriner, légers tremblements, sensibilité du toucher diminuée, arthrite.

Effets indésirables rarement rapportés (au moins 1 patient sur 10.000, mais moins d'1 patient sur 1.000) :
pneumonie

Effets indésirables très rarement rapportés (moins d'1 patient sur 10.000) :
pression sanguine basse, visage bouffi, diabète, crampes dans les jambes, douleur du dos, problèmes rénaux, lésions nerveuses, saignement des gencives, anémie aplasique. Il a été rapporté des réductions ou des arrêts de la production des globules rouges par l'organisme. Il en résulte des anémies sévères dont les symptômes peuvent inclure une fatigue inhabituelle et un manque d'énergie.

Des cas de sarcoïdose (maladie caractérisée par une fièvre persistante, une perte de poids, une douleur et une inflammation des articulations, des lésions cutanées et une augmentation du volume des ganglions) ont été très rarement rapportés. De très rares cas de perte de conscience ont été rapportés, la plupart du temps chez des personnes âgées traitées à des doses élevées. Des cas d'attaque (événements cérébraux) ont été rapportés. Contactez immédiatement votre médecin en cas d'apparition d'un de ces symptômes.

Des affections parodontales (touchant les gencives) et dentaires, un état mental altéré, une perte de conscience, des réactions d'hypersensibilité aiguë incluant urticaire, angio-œdème (gonflement des mains, des pieds, des chevilles, du visage, des lèvres, de la bouche ou de la gorge pouvant entraîner une difficulté à avaler ou respirer), une bronchoconstriction et une anaphylaxie (réaction allergique sévère touchant le corps entier) ont été rapportés, mais leur fréquence est indéterminée.

Par ailleurs, un syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (maladie auto-immune inflammatoire touchant les yeux, la peau et les membranes des oreilles, du cerveau et de la moelle épinière) a été rapporté avec l'utilisation de Viraferon.

D'autres effets indésirables non listés ci-dessus peuvent également survenir chez certains patients. Si vous ressentez un des effets mentionnés comme graves ou si vous présentez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

5. COMMENT CONSERVER VIRAFERON

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

Ne pas congeler.

Pour des voyages de courte durée et avant utilisation, la solution peut être conservée en dehors du réfrigérateur à une température ne dépassant pas 25°C pendant une période ne dépassant pas 7 jours. Viraferon peut être remis au réfrigérateur à tout moment au cours de cette période de sept jours. Si le produit n'est pas utilisé pendant cette période de sept jours, il doit être détruit.

Ne pas utiliser Viraferon après la date de péremption mentionnée sur la boîte.

Ne pas utiliser, si vous remarquez un changement dans l'apparence de Viraferon.

Après prélèvement de la dose, tout produit non utilisé doit être éliminé.

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Que contient Viraferon

- La substance active est l'interféron alfa-2b recombinant, 3 millions d'UI dans un flacon à usage unique
- Les autres composants sont phosphate disodique anhydre, phosphate monosodique monohydraté, édétate disodique, chlorure de sodium, métacrésol, polysorbate 80 et eau pour préparations injectables.

Qu'est-ce que Viraferon et contenu de l'emballage extérieur

Viraferon se présente sous la forme d'une solution injectable
La solution limpide et incolore est contenue dans un flacon en verre avec 1 seringue à injection, 1 aiguille à injection et 1 tampon nettoyant. Boîte de 1, 6 ou 12. Flacon seul également disponible.
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation :

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

Fabricant :

SP Labo N.V.
Industriepark 30
B-2220 Heist-op-den-Berg
Belgique

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

Rue de Stalle/Stallestraat 73
B-1180 Bruxelles/Brüssel/Brüssel
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

Luxembourg/Luxemburg

Rue de Stalle 73
B-1180 Bruxelles/Brüssel
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

България

ул. "Проф. Милко Бичев" № 7, ет.3
BG-София 1504
Тел.: +359 2 944 1073

Magyarország

Alkotás u. 53.
H-1123 Budapest
Tel.: +36 1 457-8500

Česká republika

Na Příkopě 25
CZ-110 00 Praha 1
Tel: +420 221771250

Malta

168 Christopher Street
MT-VLT02 Valletta
Tel: + 356-21 23 21 75

Danmark

Lautrupbjerg 2
DK-2750 Ballerup
Tlf: + 45-44 39 50 00

Nederland

Maarssenbroeksedijk 4
NL-3542 DN Utrecht
Tel: + 31-(0)800 778 78 78

Deutschland

Thomas-Dehler-Straße 27
D-81737 München
Tel: + 49-(0)89 627 31-0

Norge

Pb. 398
N-1326 Lysaker
Tlf: + 47 67 16 64 50

Eesti

Järvevana tee 9
EE-11314 Tallinn
Tel: + 372 654 96 86

Österreich

Badener Strasse 23
A-2514 Traiskirchen
Tel: + 43-(0)2252 502-0

Ελλάδα

Αγίου Δημητρίου 63
GR-174 55 Αλιμος

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 Aqualva dos Açores 16
P-2735-557 Aqualva-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

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>

COMMENT AUTO-INJECTER VIRAFERON

Les instructions suivantes expliquent comment vous injecter vous-même Viraferon. Lisez attentivement les instructions et suivez-les étape par étape. Votre médecin ou son assistant(e) vous apprendront comment injecter vous-même Viraferon. Ne tentez pas de l'injecter vous-même à moins que vous ne soyez sûr d'avoir compris la procédure et les conditions de l'auto-injection.

Préparation

Rassemblez les éléments nécessaires avant de commencer :

- un flacon de Viraferon solution injectable ;
- une seringue de 1 ml;
- une aiguille pour l'injection sous-cutanée (par exemple 0,4 x 13 mm [27 gauge 0,5 inch]) ;
- un tampon nettoyant.

Lavez-vous soigneusement les mains.

Mesure de la dose de Viraferon

Retirez la capsule du flacon. S'il s'agit d'un flacon multidose, vous aurez seulement à retirer la capsule du flacon au moment de la préparation de la première dose. Nettoyez le bouchon en caoutchouc en haut du flacon contenant la solution de Viraferon avec un tampon nettoyant. Retirez la seringue de son enveloppe. Ne touchez pas l'extrémité de la seringue. Prenez l'aiguille et fixez-la fermement à l'extrémité de la seringue. Retirez le capuchon protecteur de l'aiguille sans toucher l'aiguille, et remplissez la seringue d'air en tirant sur le piston jusqu'au niveau représentant votre dose comme prescrit par votre médecin. Maintenez le flacon de Viraferon en position verticale sans toucher l'extrémité nettoyée du flacon avec vos mains. Insérez l'aiguille dans le flacon contenant la solution de Viraferon et injectez l'air dans le flacon.

Retournez le flacon et la seringue à l'aide d'une main. Assurez-vous que l'extrémité de la seringue se trouve dans la solution de Viraferon. Votre autre main est libre pour faire bouger le piston. Tirez doucement le piston vers le bas pour prélever la dose correcte dans la seringue comme prescrit par votre médecin.

Retirez l'aiguille du flacon et vérifiez l'absence de bulles d'air dans la seringue. Si vous voyez des bulles, repoussez légèrement le piston ; tapotez doucement la seringue, avec l'aiguille pointée vers le haut, jusqu'à ce que les bulles disparaissent. Poussez doucement sur le piston jusqu'à la dose correcte. Remplacez le capuchon protecteur de l'aiguille et placez la seringue avec l'aiguille sur une surface plate.

Assurez-vous que la solution est à température ambiante ne dépassant pas 25°C. Si la solution est froide, réchauffez la seringue entre vos paumes. Examinez la solution avant l'administration : elle doit être limpide et incolore. Ne l'utilisez pas si un jaunissement ou des particules sont présents. Vous êtes maintenant prêt pour injecter la dose.

Injection de la solution

Choisissez le site d'injection. Les meilleurs endroits pour l'injection sont les tissus avec une couche grasseuse entre la peau et le muscle : cuisse, surface extérieure de la partie supérieure du bras (vous pouvez avoir besoin de l'aide d'une autre personne pour utiliser cet endroit), l'abdomen (à l'exception du nombril ou de la taille). Si vous êtes particulièrement maigre, utilisez seulement la cuisse ou la surface extérieure du bras pour l'injection.

Changez de site d'injection à chaque fois.

Nettoyez et désinfectez la peau où l'injection doit être faite. Attendez que la surface soit sèche. Retirez le capuchon protecteur de l'aiguille.

A l'aide d'une main, pincez un pli de peau molle. Avec l'autre main, tenez la seringue comme vous le feriez avec un crayon. Insérez l'aiguille dans le pli de la peau selon un angle de 45° à 90°. Injectez la solution en poussant doucement le piston jusqu'au bout. Retirez l'aiguille de la peau. Appuyez sur le site d'injection avec une petite bande ou une gaze stérile si nécessaire pendant quelques secondes. Ne massez pas le site d'injection. Si cela saigne, couvrez avec un pansement adhésif.

Le flacon et le reste du matériel pour injection à usage unique doivent être éliminés. Placez avec précaution la seringue et l'aiguille dans un récipient fermé. Pour les flacons multidose, remplacez le flacon dans le réfrigérateur.

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Viraferon 5 millions d'UI/0,5 ml solution injectable Interféron alfa-2b

Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant d'utiliser ce médicament.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques, cela pourrait lui être nocif.
- Si l'un des effets indésirables devient grave ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien.

Dans cette notice :

1. Qu'est-ce que Viraferon et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Viraferon
3. Comment utiliser Viraferon
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Viraferon
6. Informations supplémentaires

1. QU'EST-CE QUE VIRAFERON ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISÉ

Viraferon (interféron alfa-2b) modifie la réponse du système immunitaire de l'organisme pour faciliter la lutte contre les infections et les maladies sévères. Viraferon est utilisé pour traiter les adultes atteints d'hépatites chroniques B ou C, qui sont des infections virales du foie.

Viraferon est utilisé en association avec la ribavirine chez les enfants de 3 ans et plus et adolescents, non préalablement traités pour l'hépatite C chronique.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT D'UTILISER VIRAFERON

N'utilisez jamais Viraferon

- si vous êtes allergique (hypersensible) à l'interféron ou à l'un des autres composants contenus dans Viraferon
- si vous avez une maladie cardiaque sévère
- si vous avez un mauvais fonctionnement des reins ou du foie
- si vous avez une maladie du foie avancée décompensée (non contrôlée)
- si vous avez une hépatite et avez été récemment traité par des médicaments qui dépriment le système immunitaire (autres que les traitements de courte durée avec des médicaments de type cortisone)
- si vous avez des antécédents de convulsions
- si vous avez une maladie auto-immune, ou avez eu une transplantation d'organe et prenez un médicament qui déprime votre système immunitaire (votre système immunitaire contribue à vous protéger contre l'infection)
- si vous avez une maladie de la thyroïde non adéquatement contrôlée

Enfants et adolescents :

- si vous avez eu des problèmes nerveux ou mentaux sérieux, tels qu'une dépression sévère ou des idées de suicide.

Faites attention avec Viraferon

- si vous êtes enceinte ou souhaitez le devenir (voir Grossesse).

- si vous avez eu une affection nerveuse ou mentale sévère. L'utilisation de l'interféron alfa-2b chez les enfants et les adolescents présentant ou ayant des antécédents de troubles psychiatriques sévères est contre-indiquée (voir « N'utilisez jamais Viraferon »).
- si vous avez déjà souffert de dépression ou développé des symptômes associés à une dépression (i.e. sensations de mélancolie, de découragement, etc.) pendant le traitement avec Viraferon (voir rubrique 4).
- si vous avez un psoriasis, il peut s'aggraver pendant le traitement avec Viraferon.
- lorsque vous recevez Viraferon, vous pouvez temporairement être plus sensible aux infections. Consultez votre médecin si vous pensez que vous êtes en train de contracter une infection.
- si vous développez des symptômes comme ceux du rhume ou d'une autre affection respiratoire, tels que la fièvre, la toux ou une difficulté à respirer, prévenez votre médecin.
- si vous constatez un saignement inhabituel ou des bleus, informez-en immédiatement votre médecin.
- si vous développez des symptômes de réaction allergique sévère (tels que difficulté respiratoire, respiration sifflante ou urticaire) pendant le traitement, prévenez immédiatement votre médecin.
- si vous êtes également traité pour votre infection VIH, voir **Utilisation d'autres médicaments**.
- si vous avez reçu une greffe d'organe, de rein ou de foie, le traitement par interféron peut augmenter le risque de rejet. Informez-en votre médecin.

Des affections des dents et des gencives, pouvant entraîner un déchaussement des dents, ont été rapportées chez des patients recevant un traitement par Viraferon en association avec la ribavirine. De plus, lors d'un traitement à long terme par Viraferon en association avec la ribavirine, une bouche sèche pourrait avoir un effet néfaste sur les dents et la bouche. Vous devez vous brosser soigneusement les dents deux fois par jour et avoir des consultations dentaires régulières. De plus, certains patients peuvent vomir. Dans ce cas, assurez-vous de vous rincer soigneusement la bouche après le vomissement.

Au cours d'un traitement d'un an, des enfants n'ont pas grandi ou n'ont pas grossi autant que prévu. Cependant, lors de la période de suivi de 6 mois après traitement, la croissance est généralement redevenue normale bien qu'un faible nombre d'enfants et adolescents n'ait pas retrouvé, dans la première année suivant la fin du traitement, la taille ou le poids correspondant à leur courbe de croissance avant traitement.

Prévenez votre médecin si vous avez eu une crise cardiaque ou un problème cardiaque ; si vous avez des antécédents de problèmes respiratoires ou de pneumonie, des problèmes de coagulation du sang, de maladie du foie, de thyroïde, du diabète ou une pression sanguine faible ou haute.

Prévenez votre médecin si vous avez déjà été traité pour dépression ou pour tout autre désordre psychiatrique ; confusion ; perte de connaissance, idées suicidaires ou tentative de suicide.

Assurez-vous de prévenir votre médecin si vous prenez la plante médicinale chinoise shosaikoto.

Utilisation d'autres médicaments

Viraferon accentuera les effets des substances qui dépriment votre système nerveux, pouvant entraîner une somnolence. Par conséquent, demandez conseil à votre médecin ou votre pharmacien avant de boire des boissons alcoolisées, ou de prendre des médicaments pour dormir, des sédatifs ou des médicaments puissants contre la douleur.

Veillez dire à votre médecin si vous prenez de la théophylline ou de l'aminophylline pour l'asthme, et si vous prenez ou avez pris récemment tout autre médicament, même s'il s'agit d'un médicament obtenu sans ordonnance, car la dose de certains médicaments peut nécessiter un ajustement pendant votre traitement par Viraferon.

Patients ayant également une infection VIH : L'acidose lactique et la détérioration de la fonction hépatique sont des effets indésirables associés à un Traitement Anti-Rétroviral Hautement Actif (HAART), un des traitements du VIH. Si vous recevez un Traitement Anti-Rétroviral Hautement Actif (HAART), l'association Viraferon et ribavirine peut augmenter votre risque d'acidose lactique et d'insuffisance hépatique. Votre médecin surveillera particulièrement ces signes et symptômes

(assurez-vous d'avoir également lu la notice de la ribavirine). De plus, les patients traités par l'association Viraferon et ribavirine et par la zidovudine peuvent présenter un risque augmenté de développer une anémie (faible nombre de cellules sanguines rouges).

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Aliments et boissons

Pendant votre traitement par Viraferon, votre médecin peut vous demander de boire beaucoup pour éviter une baisse de tension artérielle.

Grossesse et allaitement

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament. Dans les études chez l'animal en gestation, les interférons ont quelquefois entraîné des avortements spontanés. Le risque chez la femme enceinte n'est pas connu.

Lorsque Viraferon est utilisé en association avec la ribavirine, les patients et les patientes doivent prendre des précautions particulières lors de leurs rapports sexuels afin d'éviter la survenue d'une grossesse, car la ribavirine peut entraîner de graves malformations chez l'enfant à naître :

- si vous êtes une **fil**le ou une **femme** en âge d'avoir des enfants, traitée par Viraferon en association à la ribavirine, vous devez avoir un test de grossesse négatif avant le début du traitement, tous les mois pendant la durée du traitement et pendant les 4 mois suivant son arrêt. Vous et votre partenaire devez chacun utiliser une méthode de contraception efficace pendant toute la durée de votre traitement et pendant les 4 mois suivant son arrêt. Vous pouvez en discuter avec votre médecin.

- si vous êtes un **homme** traité par Viraferon en association à la ribavirine, vous ne devez pas avoir de rapports sexuels non protégés par préservatif avec une femme enceinte. Ceci diminuera le risque d'exposition de votre partenaire à la ribavirine. Si votre partenaire féminine n'est pas actuellement enceinte mais en âge d'avoir des enfants, elle doit effectuer un test de grossesse tous les mois pendant la durée de votre traitement et pendant les 7 mois suivant son arrêt. Vous pouvez en discuter avec votre médecin. Si vous êtes un homme, vous et votre partenaire devez chacun utiliser une méthode de contraception efficace pendant toute la durée de votre traitement et pendant les 7 mois suivant son arrêt. Vous pouvez en discuter avec votre médecin.

Par conséquent, n'allaitez pas votre enfant si vous êtes traitée par Viraferon.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Il est déconseillé de conduire ou d'utiliser certaines machines si vous devenez somnolent, fatigué, ou confus à cause de ce médicament.

3. COMMENT UTILISER VIRAFERON

Votre médecin a prescrit Viraferon spécifiquement pour vous et votre état actuel ; ne partagez ce médicament avec personne d'autre.

Votre médecin a déterminé la dose exacte de Viraferon à administrer en fonction de vos besoins personnels. La dose pourra varier selon la maladie traitée.

Si vous injectez vous-même Viraferon, assurez-vous que la dose qui vous a été prescrite est réellement indiquée sur l'emballage du médicament que vous recevez. Les posologies exprimées en administration 3 fois par semaine sont à prendre de préférence un jour sur deux.

La dose initiale habituelle pour chaque état est présentée ci-dessous ; cependant, les doses individuelles peuvent varier, et le médecin peut changer votre dose en fonction de vos besoins spécifiques :

Hépatite B chronique : 5 à 10 millions d'UI 3 fois par semaine (un jour sur deux) injectés par voie sous-cutanée (sous la peau).

Hépatite C chronique : *Adultes* - 3 millions d'UI 3 fois par semaine (un jour sur deux) injectés par voie sous-cutanée (sous la peau) en association avec la ribavirine ou seul. *Enfants âgés de 3 ans et plus et adolescents* - 3 millions d'UI/m² 3 fois par semaine (un jour sur deux) injectés par voie sous-cutanée (sous la peau) en association avec la ribavirine (voir également la notice de la ribavirine).

Votre médecin peut prescrire une dose différente de Viraferon, seul ou en association avec d'autres médicaments (par exemple : ribavirine). Si Viraferon vous a été prescrit en association avec un autre médicament, pour plus d'information reportez-vous à la notice d'utilisation de ce médicament. Votre médecin déterminera le schéma posologique exact en fonction de vos besoins. Si vous avez l'impression que l'effet de Viraferon est trop fort ou trop faible, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

Voie sous-cutanée :

Viraferon est habituellement destiné à la voie sous-cutanée. Cela signifie que Viraferon est injecté à l'aide d'une aiguille courte dans le tissu graisseux juste sous la peau. Si vous vous injectez ce médicament vous-même ou si vous l'administrez à un enfant ou adolescent, on vous apprendra comment préparer et administrer l'injection. Des instructions détaillées pour l'administration par voie sous-cutanée sont fournies dans cette notice (voir COMMENT AUTO-INJECTER VIRAFERON à la fin de la notice).

Une dose de Viraferon est administrée chaque jour prévu. Viraferon est administré trois fois par semaine, un jour sur deux, par exemple le lundi, mercredi, et vendredi. Les interférons peuvent entraîner une fatigue inhabituelle ; si vous vous injectez ce médicament vous-même ou si vous l'administrez à un enfant ou adolescent, faites-le au moment du coucher.

Respectez toujours la posologie indiquée par votre médecin. Ne dépassez pas la dose recommandée, et prenez Viraferon aussi longtemps que prescrit.

Si vous avez utilisé plus de Viraferon que vous n'auriez dû

Contactez votre médecin ou un professionnel de santé dès que possible.

Si vous oubliez de prendre Viraferon

Si vous injectez vous-même le traitement ou si vous êtes en charge d'un enfant ou adolescent prenant Viraferon en association avec la ribavirine, injectez la dose recommandée dès que vous y pensez et continuez le traitement comme d'habitude. Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre. Si vous devez vous injecter ce produit tous les jours, et que vous oubliez accidentellement un jour entier de traitement, continuez le traitement à la dose habituelle le jour suivant. Contactez votre médecin ou votre pharmacien si nécessaire.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS

Comme tous les médicaments, Viraferon peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. Bien que tous ces effets indésirables ne soient pas susceptibles de survenir, ils peuvent nécessiter une intervention médicale s'ils surviennent.

Certaines personnes se sont senties déprimées en prenant Viraferon seul ou en association avec la ribavirine, et dans certains cas, ont eu des idées suicidaires ou un comportement agressif (parfois dirigé contre autrui). Quelques patients ont fait des tentatives de suicide. Consultez immédiatement, si vous remarquez que vous déprimez ou avez des idées suicidaires ou changez de comportement. Vous pouvez demander à un membre de votre famille ou de votre entourage proche de vous aider à rester attentif à l'apparition de signes de dépression ou de changement dans votre comportement.

Utilisation chez les enfants et adolescents : les enfants et les adolescents sont particulièrement susceptibles de développer une dépression lors du traitement par Viraferon en association avec la ribavirine. Contactez immédiatement votre médecin ou ayez recours à un traitement d'urgence s'ils

ont des comportements inhabituels, se sentent déprimés, ou ont envie de se faire mal ou faire mal à d'autres personnes.

Si l'un des effets indésirables suivants survient, arrêtez de prendre Viraferon et prévenez immédiatement votre médecin ou allez au service des urgences de votre hôpital le plus proche :

- gonflement des mains, des pieds, des chevilles, du visage, des lèvres, de la bouche, de la gorge qui peuvent vous gêner pour avaler ou respirer ; urticaire ; malaise.

Ce sont tous des effets indésirables très sérieux. Si vous les observez, vous pouvez avoir eu une réaction allergique sérieuse à Viraferon. Vous pouvez avoir besoin d'une surveillance médicale urgente ou d'une hospitalisation. Ces effets indésirables très sérieux sont très rares.

Consultez immédiatement votre médecin si l'un des effets indésirables suivants apparaît :

- douleur à la poitrine ou toux sévère et persistante ; battements irréguliers ou rapides du cœur ; souffle diminué, confusion, difficulté à rester vigilant, sensation de picotement ou d'engourdissement ou douleur aux mains ou aux pieds ; crise d'épilepsie (convulsions) ; troubles du sommeil, de la pensée ou de la concentration, état mental altéré ; idées suicidaires, tentative de suicide, changement de comportement ou comportement agressif (parfois dirigé contre autrui), hallucinations ; douleur sévère à l'estomac ; selles noires ou à l'aspect de goudron ; sang dans les selles ou les urines, saignement sévère du nez ; teint cireux, quantité élevée de sucre dans le sang, fièvre ou frissons débutant après quelques semaines de traitement, douleur dans le bas du dos ou sur le côté, miction difficile, problèmes d'yeux, de vue ou d'audition, perte d'audition, rougeur douloureuse ou intense de votre peau ou de vos muqueuses.

Ils peuvent constituer des effets indésirables sérieux nécessitant une surveillance médicale d'urgence. Votre médecin vérifiera votre sang pour s'assurer que la numération de vos cellules sanguines blanches (cellules qui luttent contre l'infection), cellules sanguines rouges (cellules qui transportent le fer et l'oxygène), plaquettes (cellules pour la coagulation sanguine) et des autres valeurs de laboratoire sont dans des limites acceptables.

Au début du traitement avec Viraferon, vous pouvez avoir une réaction pseudo-grippale, avec fièvre, fatigue, mal de tête, douleur musculaire, douleur aux articulations et tremblements/frissons. Votre médecin peut vous recommander de prendre du paracétamol si vous avez ces symptômes.

Les autres effets indésirables susceptibles de survenir comprennent :

Effets indésirables très fréquemment rapportés (au moins 1 patient sur 10) :

douleur, gonflement et rougeur ou lésions de la peau au point d'injection, perte de cheveux, étourdissements, changements de l'appétit, douleurs abdominales ou à l'estomac, diarrhées, nausées (mal au cœur), infection virale, dépression, instabilité émotionnelle, insomnie, anxiété, gorge douloureuse et douleur à la déglutition, fatigue, tremblements/frissons, fièvre, réaction pseudo-grippal, sensation d'inconfort général, maux de tête, perte de poids, vomissement, irritabilité, faiblesse, changements d'humeur, toux (parfois sévère), souffle court, démangeaisons, peau sèche, rash, douleur musculaire brutale et sévère, douleur aux articulations, douleur musculo-squelettique, changements des résultats d'analyses de sang dont une diminution du nombre de globules blancs. Quelques enfants et adolescents ont eu une diminution de leur croissance (taille et poids).

Effets indésirables fréquemment rapportés (au moins 1 patient sur 100, mais moins d'1 patient sur 10) :

soif, déshydratation, pression sanguine haute, migraines, ganglions gonflés, bouffées de chaleur, troubles menstruels, désir sexuel diminué, problèmes vaginaux, seins douloureux, douleur aux testicules, problèmes de thyroïde, rougeur des gencives, sécheresse de la bouche, bouche ou langue rouge ou douloureuse, douleur dentaire ou troubles dentaires, *herpes simplex* (boutons de fièvre), changement du goût, estomac dérangé, dyspepsie (brûlures d'estomac), constipation, hypertrophie du foie (problèmes de foie, parfois sévères), selles molles, incontinence nocturne chez l'enfant, inflammation des sinus, bronchite, douleur de l'œil, problème de canal lacrymal, conjonctivite (« œil rose »), agitation, somnolence, somnambulisme, problèmes de comportement, nervosité, nez bouché ou qui coule, éternuements, respiration rapide, pâleur ou rougeur de la peau, ecchymose, doigts et

orteils très sensibles au froid, problèmes de peau ou des ongles, psoriasis (nouveau ou aggravation), augmentation de la sudation, envie plus fréquente d'uriner, légers tremblements, sensibilité du toucher diminuée, arthrite.

Effets indésirables rarement rapportés (au moins 1 patient sur 10.000, mais moins d'1 patient sur 1.000) :
pneumonie

Effets indésirables très rarement rapportés (moins d'1 patient sur 10.000) :
pression sanguine basse, visage bouffi, diabète, crampes dans les jambes, douleur du dos, problèmes rénaux, lésions nerveuses, saignement des gencives, anémie aplasique. Il a été rapporté des réductions ou des arrêts de la production des globules rouges par l'organisme. Il en résulte des anémies sévères dont les symptômes peuvent inclure une fatigue inhabituelle et un manque d'énergie.

Des cas de sarcoïdose (maladie caractérisée par une fièvre persistante, une perte de poids, une douleur et une inflammation des articulations, des lésions cutanées et une augmentation du volume des ganglions) ont été très rarement rapportés. De très rares cas de perte de conscience ont été rapportés, la plupart du temps chez des personnes âgées traitées à des doses élevées. Des cas d'attaque (événements cérébraux) ont été rapportés. Contactez immédiatement votre médecin en cas d'apparition d'un de ces symptômes.

Des affections parodontales (touchant les gencives) et dentaires, un état mental altéré, une perte de conscience, des réactions d'hypersensibilité aiguë incluant urticaire, angio-œdème (gonflement des mains, des pieds, des chevilles, du visage, des lèvres, de la bouche ou de la gorge pouvant entraîner une difficulté à avaler ou respirer), une bronchoconstriction et une anaphylaxie (réaction allergique sévère touchant le corps entier) ont été rapportés, mais leur fréquence est indéterminée.

Par ailleurs, un syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (maladie auto-immune inflammatoire touchant les yeux, la peau et les membranes des oreilles, du cerveau et de la moelle épinière) a été rapporté avec l'utilisation de Viraferon.

D'autres effets indésirables non listés ci-dessus peuvent également survenir chez certains patients. Si vous ressentez un des effets mentionnés comme graves ou si vous présentez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

5. COMMENT CONSERVER VIRAFERON

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

Ne pas congeler.

Pour des voyages de courte durée et avant utilisation, la solution peut être conservée en dehors du réfrigérateur à une température ne dépassant pas 25°C pendant une période ne dépassant pas 7 jours. Viraferon peut être remis au réfrigérateur à tout moment au cours de cette période de sept jours. Si le produit n'est pas utilisé pendant cette période de sept jours, il doit être détruit.

Ne pas utiliser Viraferon après la date de péremption mentionnée sur la boîte.

Ne pas utiliser, si vous remarquez un changement dans l'apparence de Viraferon.

Après prélèvement de la dose, tout produit non utilisé doit être éliminé.

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Que contient Viraferon

- La substance active est l'interféron alfa-2b recombinant, 5 millions d'UI dans un flacon à usage unique
- Les autres composants sont phosphate disodique anhydre, phosphate monosodique monohydraté, édétate disodique, chlorure de sodium, métacrésol, polysorbate 80 et eau pour préparations injectables.

Qu'est-ce que Viraferon et contenu de l'emballage extérieur

Viraferon se présente sous la forme d'une solution injectable
La solution limpide et incolore est contenue dans un flacon en verre avec 1 seringue à injection, 1 aiguille à injection et 1 tampon nettoyant. Boîte de 1, 6 ou 12. Flacon seul également disponible.
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché :	Fabricant :
SP Europe	SP Labo N.V.
73, rue de Stalle	Industriepark 30
B-1180 Bruxelles	B-2220 Heist-op-den-Berg
Belgique	Belgique

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien
Rue de Stalle/Stallestraat 73
B-1180 Bruxelles/Brüssel/Brüssel
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

Luxembourg/Luxemburg
Rue de Stalle 73
B-1180 Bruxelles/Brüssel
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

България
ул. "Проф. Милко Бичев" № 7, ет.3
BG-София 1504
Тел.: +359 2 944 1073

Magyarország
Alkotás u. 53.
H-1123 Budapest
Tel.: +36 1 457-8500

Česká republika
Na Příkopě 25
CZ-110 00 Praha 1
Tel: +420 221771250

Malta
168 Christopher Street
MT-VLT02 Valletta
Tel: + 356-21 23 21 75

Danmark
Lautrupbjerg 2
DK-2750 Ballerup
Tlf: + 45-44 39 50 00

Nederland
Maarssenbroeksedijk 4
NL-3542 DN Utrecht
Tel: + 31-(0)800 778 78 78

Deutschland
Thomas-Dehler-Straße 27
D-81737 München
Tel: + 49-(0)89 627 31-0

Norge
Pb. 398
N-1326 Lysaker
Tlf: + 47 67 16 64 50

Eesti
Järvevana tee 9
EE-11314 Tallinn
Tel: + 372 654 96 86

Österreich
Badener Strasse 23
A-2514 Traiskirchen
Tel: + 43-(0)2252 502-0

Ελλάδα
Αγίου Δημητρίου 63
GR-174 55 Αλιμος

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

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

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>

COMMENT AUTO-INJECTER VIRAFERON

Les instructions suivantes expliquent comment vous injecter vous-même Viraferon. Lisez attentivement les instructions et suivez-les étape par étape. Votre médecin ou son assistant(e) vous apprendront comment injecter vous-même Viraferon. Ne tentez pas de l'injecter vous-même à moins que vous ne soyez sûr d'avoir compris la procédure et les conditions de l'auto-injection.

Préparation

Rassemblez les éléments nécessaires avant de commencer :

- un flacon de Viraferon solution injectable ;
- une seringue de 1 ml;
- une aiguille pour l'injection sous-cutanée (par exemple 0,4 x 13 mm [27 gauge 0,5 inch]) ;
- un tampon nettoyant.

Lavez-vous soigneusement les mains.

Mesure de la dose de Viraferon

Retirez la capsule du flacon. S'il s'agit d'un flacon multidose, vous aurez seulement à retirer la capsule du flacon au moment de la préparation de la première dose. Nettoyez le bouchon en caoutchouc en haut du flacon contenant la solution de Viraferon avec un tampon nettoyant. Retirez la seringue de son enveloppe. Ne touchez pas l'extrémité de la seringue. Prenez l'aiguille et fixez-la fermement à l'extrémité de la seringue. Retirez le capuchon protecteur de l'aiguille sans toucher l'aiguille, et remplissez la seringue d'air en tirant sur le piston jusqu'au niveau représentant votre dose comme prescrit par votre médecin. Maintenez le flacon de Viraferon en position verticale sans toucher l'extrémité nettoyée du flacon avec vos mains. Insérez l'aiguille dans le flacon contenant la solution de Viraferon et injectez l'air dans le flacon.

Retournez le flacon et la seringue à l'aide d'une main. Assurez-vous que l'extrémité de la seringue se trouve dans la solution de Viraferon. Votre autre main est libre pour faire bouger le piston. Tirez doucement le piston vers le bas pour prélever la dose correcte dans la seringue comme prescrit par votre médecin.

Retirez l'aiguille du flacon et vérifiez l'absence de bulles d'air dans la seringue. Si vous voyez des bulles, repoussez légèrement le piston ; tapotez doucement la seringue, avec l'aiguille pointée vers le haut, jusqu'à ce que les bulles disparaissent. Poussez doucement sur le piston jusqu'à la dose correcte. Remplacez le capuchon protecteur de l'aiguille et placez la seringue avec l'aiguille sur une surface plate.

Assurez-vous que la solution est à température ambiante ne dépassant pas 25°C. Si la solution est froide, réchauffez la seringue entre vos paumes. Examinez la solution avant l'administration : elle doit être limpide et incolore. Ne l'utilisez pas si un jaunissement ou des particules sont présents. Vous êtes maintenant prêt pour injecter la dose.

Injection de la solution

Choisissez le site d'injection. Les meilleurs endroits pour l'injection sont les tissus avec une couche grasseuse entre la peau et le muscle : cuisse, surface extérieure de la partie supérieure du bras (vous pouvez avoir besoin de l'aide d'une autre personne pour utiliser cet endroit), l'abdomen (à l'exception du nombril ou de la taille). Si vous êtes particulièrement maigre, utilisez seulement la cuisse ou la surface extérieure du bras pour l'injection.

Changez de site d'injection à chaque fois.

Nettoyez et désinfectez la peau où l'injection doit être faite. Attendez que la surface soit sèche. Retirez le capuchon protecteur de l'aiguille.

A l'aide d'une main, pincez un pli de peau molle. Avec l'autre main, tenez la seringue comme vous le feriez avec un crayon. Insérez l'aiguille dans le pli de la peau selon un angle de 45° à 90°. Injectez la solution en poussant doucement le piston jusqu'au bout. Retirez l'aiguille de la peau. Appuyez sur le site d'injection avec une petite bande ou une gaze stérile si nécessaire pendant quelques secondes. Ne massez pas le site d'injection. Si cela saigne, couvrez avec un pansement adhésif.

Le flacon et le reste du matériel pour injection à usage unique doivent être éliminés. Placez avec précaution la seringue et l'aiguille dans un récipient fermé. Pour les flacons multidose, remplacez le flacon dans le réfrigérateur.

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Viraferon 10 millions d'UI/ml solution injectable Interféron alfa-2b

Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant d'utiliser ce médicament.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques, cela pourrait lui être nocif.
- Si l'un des effets indésirables devient grave ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien.

Dans cette notice :

1. Qu'est-ce que Viraferon et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Viraferon
3. Comment utiliser Viraferon
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Viraferon
6. Informations supplémentaires

1. QU'EST-CE QUE VIRAFERON ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISÉ

Viraferon (interféron alfa-2b) modifie la réponse du système immunitaire de l'organisme pour faciliter la lutte contre les infections et les maladies sévères. Viraferon est utilisé pour traiter les adultes atteints d'hépatites chroniques B ou C, qui sont des infections virales du foie.

Viraferon est utilisé en association avec la ribavirine chez les enfants de 3 ans et plus et adolescents, non préalablement traités pour l'hépatite C chronique.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT D'UTILISER VIRAFERON

N'utilisez jamais Viraferon

- si vous êtes allergique (hypersensible) à l'interféron ou à l'un des autres composants contenus dans Viraferon
- si vous avez une maladie cardiaque sévère
- si vous avez un mauvais fonctionnement des reins ou du foie
- si vous avez une maladie du foie avancée décompensée (non contrôlée)
- si vous avez une hépatite et avez été récemment traité par des médicaments qui dépriment le système immunitaire (autres que les traitements de courte durée avec des médicaments de type cortisone)
- si vous avez des antécédents de convulsions
- si vous avez une maladie auto-immune, ou avez eu une transplantation d'organe et prenez un médicament qui déprime votre système immunitaire (votre système immunitaire contribue à vous protéger contre l'infection)
- si vous avez une maladie de la thyroïde non adéquatement contrôlée

Enfants et adolescents :

- si vous avez eu des problèmes nerveux ou mentaux sérieux, tels qu'une dépression sévère ou des idées de suicide.

Faites attention avec Viraferon

- si vous êtes enceinte ou souhaitez le devenir (voir Grossesse).

- si vous avez eu une affection nerveuse ou mentale sévère. L'utilisation de l'interféron alfa-2b chez les enfants et les adolescents présentant ou ayant des antécédents de troubles psychiatriques sévères est contre-indiquée (voir « N'utilisez jamais Viraferon »).
- si vous avez déjà souffert de dépression ou développé des symptômes associés à une dépression (i.e. sensations de mélancolie, de découragement, etc.) pendant le traitement avec Viraferon (voir rubrique 4).
- si vous avez un psoriasis, il peut s'aggraver pendant le traitement avec Viraferon.
- lorsque vous recevez Viraferon, vous pouvez temporairement être plus sensible aux infections. Consultez votre médecin si vous pensez que vous êtes en train de contracter une infection.
- si vous développez des symptômes comme ceux du rhume ou d'une autre affection respiratoire, tels que la fièvre, la toux ou une difficulté à respirer, prévenez votre médecin.
- si vous constatez un saignement inhabituel ou des bleus, informez-en immédiatement votre médecin.
- si vous développez des symptômes de réaction allergique sévère (tels que difficulté respiratoire, respiration sifflante ou urticaire) pendant le traitement, prévenez immédiatement votre médecin.
- si vous êtes également traité pour votre infection VIH, voir **Utilisation d'autres médicaments**.
- si vous avez reçu une greffe d'organe, de rein ou de foie, le traitement par interféron peut augmenter le risque de rejet. Informez-en votre médecin.

Des affections des dents et des gencives, pouvant entraîner un déchaussement des dents, ont été rapportées chez des patients recevant un traitement par Viraferon en association avec la ribavirine. De plus, lors d'un traitement à long terme par Viraferon en association avec la ribavirine, une bouche sèche pourrait avoir un effet néfaste sur les dents et la bouche. Vous devez vous brosser soigneusement les dents deux fois par jour et avoir des consultations dentaires régulières. De plus, certains patients peuvent vomir. Dans ce cas, assurez-vous de vous rincer soigneusement la bouche après le vomissement.

Au cours d'un traitement d'un an, des enfants n'ont pas grandi ou n'ont pas grossi autant que prévu. Cependant, lors de la période de suivi de 6 mois après traitement, la croissance est généralement redevenue normale bien qu'un faible nombre d'enfants et adolescents n'ait pas retrouvé, dans la première année suivant la fin du traitement, la taille ou le poids correspondant à leur courbe de croissance avant traitement.

Prévenez votre médecin si vous avez eu une crise cardiaque ou un problème cardiaque ; si vous avez des antécédents de problèmes respiratoires ou de pneumonie, des problèmes de coagulation du sang, de maladie du foie, de thyroïde, du diabète ou une pression sanguine faible ou haute.

Prévenez votre médecin si vous avez déjà été traité pour dépression ou pour tout autre désordre psychiatrique ; confusion ; perte de connaissance, idées suicidaires ou tentative de suicide.

Assurez-vous de prévenir votre médecin si vous prenez la plante médicinale chinoise shosaikoto.

Utilisation d'autres médicaments

Viraferon accentuera les effets des substances qui dépriment votre système nerveux, pouvant entraîner une somnolence. Par conséquent, demandez conseil à votre médecin ou votre pharmacien avant de boire des boissons alcoolisées, ou de prendre des médicaments pour dormir, des sédatifs ou des médicaments puissants contre la douleur.

Veillez dire à votre médecin si vous prenez de la théophylline ou de l'aminophylline pour l'asthme, et si vous prenez ou avez pris récemment tout autre médicament, même s'il s'agit d'un médicament obtenu sans ordonnance, car la dose de certains médicaments peut nécessiter un ajustement pendant votre traitement par Viraferon.

Patients ayant également une infection VIH : L'acidose lactique et la détérioration de la fonction hépatique sont des effets indésirables associés à un Traitement Anti-Rétroviral Hautement Actif (HAART), un des traitements du VIH. Si vous recevez un Traitement Anti-Rétroviral Hautement Actif (HAART), l'association Viraferon et ribavirine peut augmenter votre risque d'acidose lactique et d'insuffisance hépatique. Votre médecin surveillera particulièrement ces signes et symptômes

(assurez-vous d'avoir également lu la notice de la ribavirine). De plus, les patients traités par l'association Viraferon et ribavirine et par la zidovudine peuvent présenter un risque augmenté de développer une anémie (faible nombre de cellules sanguines rouges).

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Aliments et boissons

Pendant votre traitement par Viraferon, votre médecin peut vous demander de boire beaucoup pour éviter une baisse de tension artérielle.

Grossesse et allaitement

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament. Dans les études chez l'animal en gestation, les interférons ont quelquefois entraîné des avortements spontanés. Le risque chez la femme enceinte n'est pas connu.

Lorsque Viraferon est utilisé en association avec la ribavirine, les patients et les patientes doivent prendre des précautions particulières lors de leurs rapports sexuels afin d'éviter la survenue d'une grossesse, car la ribavirine peut entraîner de graves malformations chez l'enfant à naître :

- si vous êtes une **fil**le ou une **femme** en âge d'avoir des enfants, traitée par Viraferon en association à la ribavirine, vous devez avoir un test de grossesse négatif avant le début du traitement, tous les mois pendant la durée du traitement et pendant les 4 mois suivant son arrêt. Vous et votre partenaire devez chacun utiliser une méthode de contraception efficace pendant toute la durée de votre traitement et pendant les 4 mois suivant son arrêt. Vous pouvez en discuter avec votre médecin.

- si vous êtes un **homme** traité par Viraferon en association à la ribavirine, vous ne devez pas avoir de rapports sexuels non protégés par préservatif avec une femme enceinte. Ceci diminuera le risque d'exposition de votre partenaire à la ribavirine. Si votre partenaire féminine n'est pas actuellement enceinte mais en âge d'avoir des enfants, elle doit effectuer un test de grossesse tous les mois pendant la durée de votre traitement et pendant les 7 mois suivant son arrêt. Vous pouvez en discuter avec votre médecin. Si vous êtes un homme, vous et votre partenaire devez chacun utiliser une méthode de contraception efficace pendant toute la durée de votre traitement et pendant les 7 mois suivant son arrêt. Vous pouvez en discuter avec votre médecin.

Par conséquent, n'allaitez pas votre enfant si vous êtes traitée par Viraferon.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Il est déconseillé de conduire ou d'utiliser certaines machines si vous devenez somnolent, fatigué, ou confus à cause de ce médicament.

3. COMMENT UTILISER VIRAFERON

Votre médecin a prescrit Viraferon spécifiquement pour vous et votre état actuel ; ne partagez ce médicament avec personne d'autre.

Votre médecin a déterminé la dose exacte de Viraferon à administrer en fonction de vos besoins personnels. La dose pourra varier selon la maladie traitée.

Si vous injectez vous-même Viraferon, assurez-vous que la dose qui vous a été prescrite est réellement indiquée sur l'emballage du médicament que vous recevez. Les posologies exprimées en administration 3 fois par semaine sont à prendre de préférence un jour sur deux.

La dose initiale habituelle pour chaque état est présentée ci-dessous ; cependant, les doses individuelles peuvent varier, et le médecin peut changer votre dose en fonction de vos besoins spécifiques :

Hépatite B chronique : 5 à 10 millions d'UI 3 fois par semaine (un jour sur deux) injectés par voie sous-cutanée (sous la peau).

Hépatite C chronique : *Adultes* - 3 millions d'UI 3 fois par semaine (un jour sur deux) injectés par voie sous-cutanée (sous la peau) en association avec la ribavirine ou seul. *Enfants âgés de 3 ans et plus et adolescents* - 3 millions d'UI/m² 3 fois par semaine (un jour sur deux) injectés par voie sous-cutanée (sous la peau) en association avec la ribavirine (voir également la notice de la ribavirine).

Votre médecin peut prescrire une dose différente de Viraferon, seul ou en association avec d'autres médicaments (par exemple : ribavirine). Si Viraferon vous a été prescrit en association avec un autre médicament, pour plus d'information reportez-vous à la notice d'utilisation de ce médicament. Votre médecin déterminera le schéma posologique exact en fonction de vos besoins. Si vous avez l'impression que l'effet de Viraferon est trop fort ou trop faible, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

Voie sous-cutanée :

Viraferon est habituellement destiné à la voie sous-cutanée. Cela signifie que Viraferon est injecté à l'aide d'une aiguille courte dans le tissu graisseux juste sous la peau. Si vous vous injectez ce médicament vous-même ou si vous l'administrez à un enfant ou adolescent, on vous apprendra comment préparer et administrer l'injection. Des instructions détaillées pour l'administration par voie sous-cutanée sont fournies dans cette notice (voir COMMENT AUTO-INJECTER VIRAFERON à la fin de la notice).

Une dose de Viraferon est administrée chaque jour prévu. Viraferon est administré trois fois par semaine, un jour sur deux, par exemple le lundi, mercredi, et vendredi. Les interférons peuvent entraîner une fatigue inhabituelle ; si vous vous injectez ce médicament vous-même ou si vous l'administrez à un enfant ou adolescent, faites-le au moment du coucher.

Respectez toujours la posologie indiquée par votre médecin. Ne dépassez pas la dose recommandée, et prenez Viraferon aussi longtemps que prescrit.

Si vous avez utilisé plus de Viraferon que vous n'auriez dû

Contactez votre médecin ou un professionnel de santé dès que possible.

Si vous oubliez de prendre Viraferon

Si vous injectez vous-même le traitement ou si vous êtes en charge d'un enfant ou adolescent prenant Viraferon en association avec la ribavirine, injectez la dose recommandée dès que vous y pensez et continuez le traitement comme d'habitude. Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre. Si vous devez vous injecter ce produit tous les jours, et que vous oubliez accidentellement un jour entier de traitement, continuez le traitement à la dose habituelle le jour suivant. Contactez votre médecin ou votre pharmacien si nécessaire.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS

Comme tous les médicaments, Viraferon peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. Bien que tous ces effets indésirables ne soient pas susceptibles de survenir, ils peuvent nécessiter une intervention médicale s'ils surviennent.

Certaines personnes se sont senties déprimées en prenant Viraferon seul ou en association avec la ribavirine, et dans certains cas, ont eu des idées suicidaires ou un comportement agressif (parfois dirigé contre autrui). Quelques patients ont fait des tentatives de suicide. Consultez immédiatement, si vous remarquez que vous déprimez ou avez des idées suicidaires ou changez de comportement. Vous pouvez demander à un membre de votre famille ou de votre entourage proche de vous aider à rester attentif à l'apparition de signes de dépression ou de changement dans votre comportement.

Utilisation chez les enfants et adolescents : les enfants et les adolescents sont particulièrement susceptibles de développer une dépression lors du traitement par Viraferon en association avec la ribavirine. Contactez immédiatement votre médecin ou ayez recours à un traitement d'urgence s'ils

ont des comportements inhabituels, se sentent déprimés, ou ont envie de se faire mal ou faire mal à d'autres personnes.

Si l'un des effets indésirables suivants survient, arrêtez de prendre Viraferon et prévenez immédiatement votre médecin ou allez au service des urgences de votre hôpital le plus proche :

- gonflement des mains, des pieds, des chevilles, du visage, des lèvres, de la bouche, de la gorge qui peuvent vous gêner pour avaler ou respirer ; urticaire ; malaise.

Ce sont tous des effets indésirables très sérieux. Si vous les observez, vous pouvez avoir eu une réaction allergique sérieuse à Viraferon. Vous pouvez avoir besoin d'une surveillance médicale urgente ou d'une hospitalisation. Ces effets indésirables très sérieux sont très rares.

Consultez immédiatement votre médecin si l'un des effets indésirables suivants apparaît :

- douleur à la poitrine ou toux sévère et persistante ; battements irréguliers ou rapides du cœur ; souffle diminué, confusion, difficulté à rester vigilant, sensation de picotement ou d'engourdissement ou douleur aux mains ou aux pieds ; crise d'épilepsie (convulsions) ; troubles du sommeil, de la pensée ou de la concentration, état mental altéré ; idées suicidaires, tentative de suicide, changement de comportement ou comportement agressif (parfois dirigé contre autrui), hallucinations ; douleur sévère à l'estomac ; selles noires ou à l'aspect de goudron ; sang dans les selles ou les urines, saignement sévère du nez ; teint cireux, quantité élevée de sucre dans le sang, fièvre ou frissons débutant après quelques semaines de traitement, douleur dans le bas du dos ou sur le côté, miction difficile, problèmes d'yeux, de vue ou d'audition, perte d'audition, rougeur douloureuse ou intense de votre peau ou de vos muqueuses.

Ils peuvent constituer des effets indésirables sérieux nécessitant une surveillance médicale d'urgence. Votre médecin vérifiera votre sang pour s'assurer que la numération de vos cellules sanguines blanches (cellules qui luttent contre l'infection), cellules sanguines rouges (cellules qui transportent le fer et l'oxygène), plaquettes (cellules pour la coagulation sanguine) et des autres valeurs de laboratoire sont dans des limites acceptables.

Au début du traitement avec Viraferon, vous pouvez avoir une réaction pseudo-grippale, avec fièvre, fatigue, mal de tête, douleur musculaire, douleur aux articulations et tremblements/frissons. Votre médecin peut vous recommander de prendre du paracétamol si vous avez ces symptômes.

Les autres effets indésirables susceptibles de survenir comprennent :

Effets indésirables très fréquemment rapportés (au moins 1 patient sur 10) :

douleur, gonflement et rougeur ou lésions de la peau au point d'injection, perte de cheveux, étourdissements, changements de l'appétit, douleurs abdominales ou à l'estomac, diarrhées, nausées (mal au cœur), infection virale, dépression, instabilité émotionnelle, insomnie, anxiété, gorge douloureuse et douleur à la déglutition, fatigue, tremblements/frissons, fièvre, réaction pseudo-grippal, sensation d'inconfort général, maux de tête, perte de poids, vomissement, irritabilité, faiblesse, changements d'humeur, toux (parfois sévère), souffle court, démangeaisons, peau sèche, rash, douleur musculaire brutale et sévère, douleur aux articulations, douleur musculo-squelettique changements des résultats d'analyses de sang dont une diminution du nombre de globules blancs. Quelques enfants et adolescents ont eu une diminution de leur croissance (taille et poids).

Effets indésirables fréquemment rapportés (au moins 1 patient sur 100, mais moins d'1 patient sur 10) :

soif, déshydratation, pression sanguine haute, migraines, ganglions gonflés, bouffées de chaleur, troubles menstruels, désir sexuel diminué, problèmes vaginaux, seins douloureux, douleur aux testicules, problèmes de thyroïde, rougeur des gencives, sécheresse de la bouche, bouche ou langue rouge ou douloureuse, douleur dentaire ou troubles dentaires, *herpes simplex* (boutons de fièvre), changement du goût, estomac dérangé, dyspepsie (brûlures d'estomac), constipation, hypertrophie du foie (problèmes de foie, parfois sévères), selles molles, incontinence nocturne chez l'enfant, inflammation des sinus, bronchite, douleur de l'œil, problème de canal lacrymal, conjonctivite (« œil rose »), agitation, somnolence, somnambulisme, problèmes de comportement, nervosité, nez bouché ou qui coule, éternuements, respiration rapide, pâleur ou rougeur de la peau, ecchymose, doigts et

orteils très sensibles au froid, problèmes de peau ou des ongles, psoriasis (nouveau ou aggravation), augmentation de la sudation, envie plus fréquente d'uriner, légers tremblements, sensibilité du toucher diminuée, arthrite.

Effets indésirables rarement rapportés (au moins 1 patient sur 10.000, mais moins d'1 patient sur 1.000) :
pneumonie

Effets indésirables très rarement rapportés (moins d'1 patient sur 10.000) :
pression sanguine basse, visage bouffi, diabète, crampes dans les jambes, douleur du dos, problèmes rénaux, lésions nerveuses, saignement des gencives, anémie aplasique. Il a été rapporté des réductions ou des arrêts de la production des globules rouges par l'organisme. Il en résulte des anémies sévères dont les symptômes peuvent inclure une fatigue inhabituelle et un manque d'énergie.

Des cas de sarcoïdose (maladie caractérisée par une fièvre persistante, une perte de poids, une douleur et une inflammation des articulations, des lésions cutanées et une augmentation du volume des ganglions) ont été très rarement rapportés. De très rares cas de perte de conscience ont été rapportés, la plupart du temps chez des personnes âgées traitées à des doses élevées. Des cas d'attaque (événements cérébraux) ont été rapportés. Contactez immédiatement votre médecin en cas d'apparition d'un de ces symptômes.

Des affections parodontales (touchant les gencives) et dentaires, un état mental altéré, une perte de conscience, des réactions d'hypersensibilité aiguë incluant urticaire, angio-œdème (gonflement des mains, des pieds, des chevilles, du visage, des lèvres, de la bouche ou de la gorge pouvant entraîner une difficulté à avaler ou respirer), une bronchoconstriction et une anaphylaxie (réaction allergique sévère touchant le corps entier) ont été rapportés, mais leur fréquence est indéterminée.

Par ailleurs, un syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (maladie auto-immune inflammatoire touchant les yeux, la peau et les membranes des oreilles, du cerveau et de la moelle épinière) a été rapporté avec l'utilisation de Viraferon.

D'autres effets indésirables non listés ci-dessus peuvent également survenir chez certains patients. Si vous ressentez un des effets mentionnés comme graves ou si vous présentez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

5. COMMENT CONSERVER VIRAFERON

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

Ne pas congeler.

Pour des voyages de courte durée et avant utilisation, la solution peut être conservée en dehors du réfrigérateur à une température ne dépassant pas 25°C pendant une période ne dépassant pas 7 jours. Viraferon peut être remis au réfrigérateur à tout moment au cours de cette période de sept jours. Si le produit n'est pas utilisé pendant cette période de sept jours, il doit être détruit.

Ne pas utiliser Viraferon après la date de péremption mentionnée sur la boîte.

Ne pas utiliser, si vous remarquez un changement dans l'apparence de Viraferon.

Après prélèvement de la dose, tout produit non utilisé doit être éliminé.

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Que contient Viraferon

- La substance active est l'interféron alfa-2b recombinant, 10 millions d'UI dans un flacon à usage unique
- Les autres composants sont phosphate disodique anhydre, phosphate monosodique monohydraté, édétate disodique, chlorure de sodium, métacrésol, polysorbate 80 et eau pour préparations injectables.

Qu'est-ce que Viraferon et contenu de l'emballage extérieur

Viraferon se présente sous la forme d'une solution injectable
La solution limpide et incolore est contenue dans un flacon en verre avec 1 seringue à injection, 1 aiguille à injection et 1 tampon nettoyant. Boîte de 1, 6 ou 12. Flacon seul également disponible. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché :	Fabricant :
SP Europe	SP Labo N.V.
73, rue de Stalle	Industriepark 30
B-1180 Bruxelles	B-2220 Heist-op-den-Berg
Belgique	Belgique

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien
Rue de Stalle/Stallestraat 73
B-1180 Bruxelles/Brüssel/Brüssel
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

Luxembourg/Luxemburg
Rue de Stalle 73
B-1180 Bruxelles/Brüssel
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

България
ул. "Проф. Милко Бичев" № 7, ет.3
BG-София 1504
Тел.: +359 2 944 1073

Magyarország
Alkotás u. 53.
H-1123 Budapest
Tel.: +36 1 457-8500

Česká republika
Na Příkopě 25
CZ-110 00 Praha 1
Tel: +420 221771250

Malta
168 Christopher Street
MT-VLT02 Valletta
Tel: + 356-21 23 21 75

Danmark
Lautrupbjerg 2
DK-2750 Ballerup
Tlf: + 45-44 39 50 00

Nederland
Maarssenbroeksedijk 4
NL-3542 DN Utrecht
Tel: + 31-(0)800 778 78 78

Deutschland
Thomas-Dehler-Straße 27
D-81737 München
Tel: + 49-(0)89 627 31-0

Norge
Pb. 398
N-1326 Lysaker
Tlf: + 47 67 16 64 50

Eesti
Järvevana tee 9
EE-11314 Tallinn
Tel: + 372 654 96 86

Österreich
Badener Strasse 23
A-2514 Traiskirchen
Tel: + 43-(0)2252 502-0

Ελλάδα
Αγίου Δημητρίου 63
GR-174 55 Αλιμος

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 Aqualva dos Açores 16
P-2735-557 Aqualva-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

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>

COMMENT AUTO-INJECTER VIRAFERON

Les instructions suivantes expliquent comment vous injecter vous-même Viraferon. Lisez attentivement les instructions et suivez-les étape par étape. Votre médecin ou son assistant(e) vous apprendront comment injecter vous-même Viraferon. Ne tentez pas de l'injecter vous-même à moins que vous ne soyez sûr d'avoir compris la procédure et les conditions de l'auto-injection.

Préparation

Rassemblez les éléments nécessaires avant de commencer :

- un flacon de Viraferon solution injectable ;
- une seringue de 2 ml;
- une aiguille pour l'injection sous-cutanée (par exemple 0,4 x 13 mm [27 gauge 0,5 inch]) ;
- un tampon nettoyant.

Lavez-vous soigneusement les mains.

Mesure de la dose de Viraferon

Retirez la capsule du flacon. S'il s'agit d'un flacon multidose, vous aurez seulement à retirer la capsule du flacon au moment de la préparation de la première dose. Nettoyez le bouchon en caoutchouc en haut du flacon contenant la solution de Viraferon avec un tampon nettoyant. Retirez la seringue de son enveloppe. Ne touchez pas l'extrémité de la seringue. Prenez l'aiguille et fixez-la fermement à l'extrémité de la seringue. Retirez le capuchon protecteur de l'aiguille sans toucher l'aiguille, et remplissez la seringue d'air en tirant sur le piston jusqu'au niveau représentant votre dose comme prescrit par votre médecin. Maintenez le flacon de Viraferon en position verticale sans toucher l'extrémité nettoyée du flacon avec vos mains. Insérez l'aiguille dans le flacon contenant la solution de Viraferon et injectez l'air dans le flacon.

Retournez le flacon et la seringue à l'aide d'une main. Assurez-vous que l'extrémité de la seringue se trouve dans la solution de Viraferon. Votre autre main est libre pour faire bouger le piston. Tirez doucement le piston vers le bas pour prélever la dose correcte dans la seringue comme prescrit par votre médecin.

Retirez l'aiguille du flacon et vérifiez l'absence de bulles d'air dans la seringue. Si vous voyez des bulles, repoussez légèrement le piston ; tapotez doucement la seringue, avec l'aiguille pointée vers le haut, jusqu'à ce que les bulles disparaissent. Poussez doucement sur le piston jusqu'à la dose correcte. Remplacez le capuchon protecteur de l'aiguille et placez la seringue avec l'aiguille sur une surface plate.

Assurez-vous que la solution est à température ambiante ne dépassant pas 25°C. Si la solution est froide, réchauffez la seringue entre vos paumes. Examinez la solution avant l'administration : elle doit être limpide et incolore. Ne l'utilisez pas si un jaunissement ou des particules sont présents. Vous êtes maintenant prêt pour injecter la dose.

Injection de la solution

Choisissez le site d'injection. Les meilleurs endroits pour l'injection sont les tissus avec une couche grasseuse entre la peau et le muscle : cuisse, surface extérieure de la partie supérieure du bras (vous pouvez avoir besoin de l'aide d'une autre personne pour utiliser cet endroit), l'abdomen (à l'exception du nombril ou de la taille). Si vous êtes particulièrement maigre, utilisez seulement la cuisse ou la surface extérieure du bras pour l'injection.

Changez de site d'injection à chaque fois.

Nettoyez et désinfectez la peau où l'injection doit être faite. Attendez que la surface soit sèche. Retirez le capuchon protecteur de l'aiguille.

A l'aide d'une main, pincez un pli de peau molle. Avec l'autre main, tenez la seringue comme vous le feriez avec un crayon. Insérez l'aiguille dans le pli de la peau selon un angle de 45° à 90°. Injectez la solution en poussant doucement le piston jusqu'au bout. Retirez l'aiguille de la peau. Appuyez sur le site d'injection avec une petite bande ou une gaze stérile si nécessaire pendant quelques secondes. Ne massez pas le site d'injection. Si cela saigne, couvrez avec un pansement adhésif.

Le flacon et le reste du matériel pour injection à usage unique doivent être éliminés. Placez avec précaution la seringue et l'aiguille dans un récipient fermé. Pour les flacons multidose, remplacez le flacon dans le réfrigérateur.

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Viraferon 18 millions d'UI/3 ml solution injectable Interféron alfa-2b

Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant d'utiliser ce médicament.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques, cela pourrait lui être nocif.
- Si l'un des effets indésirables devient grave ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien.

Dans cette notice :

1. Qu'est-ce que Viraferon et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Viraferon
3. Comment utiliser Viraferon
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Viraferon
6. Informations supplémentaires

1. QU'EST-CE QUE VIRAFERON ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISÉ

Viraferon (interféron alfa-2b) modifie la réponse du système immunitaire de l'organisme pour faciliter la lutte contre les infections et les maladies sévères. Viraferon est utilisé pour traiter les adultes atteints d'hépatites chroniques B ou C, qui sont des infections virales du foie.

Viraferon est utilisé en association avec la ribavirine chez les enfants de 3 ans et plus et adolescents, non préalablement traités pour l'hépatite C chronique.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT D'UTILISER VIRAFERON

N'utilisez jamais Viraferon

- si vous êtes allergique (hypersensible) à l'interféron ou à l'un des autres composants contenus dans Viraferon
- si vous avez une maladie cardiaque sévère
- si vous avez un mauvais fonctionnement des reins ou du foie
- si vous avez une maladie du foie avancée décompensée (non contrôlée)
- si vous avez une hépatite et avez été récemment traité par des médicaments qui dépriment le système immunitaire (autres que les traitements de courte durée avec des médicaments de type cortisone)
- si vous avez des antécédents de convulsions
- si vous avez une maladie auto-immune, ou avez eu une transplantation d'organe et prenez un médicament qui déprime votre système immunitaire (votre système immunitaire contribue à vous protéger contre l'infection)
- si vous avez une maladie de la thyroïde non adéquatement contrôlée

Enfants et adolescents :

- si vous avez eu des problèmes nerveux ou mentaux sérieux, tels qu'une dépression sévère ou des idées de suicide.

Faites attention avec Viraferon

- si vous êtes enceinte ou souhaitez le devenir (voir Grossesse).

- si vous avez eu une affection nerveuse ou mentale sévère. L'utilisation de l'interféron alfa-2b chez les enfants et les adolescents présentant ou ayant des antécédents de troubles psychiatriques sévères est contre-indiquée (voir « N'utilisez jamais Viraferon »).
- si vous avez déjà souffert de dépression ou développé des symptômes associés à une dépression (i.e. sensations de mélancolie, de découragement, etc.) pendant le traitement avec Viraferon (voir rubrique 4).
- si vous avez un psoriasis, il peut s'aggraver pendant le traitement avec Viraferon.
- lorsque vous recevez Viraferon, vous pouvez temporairement être plus sensible aux infections. Consultez votre médecin si vous pensez que vous êtes en train de contracter une infection.
- si vous développez des symptômes comme ceux du rhume ou d'une autre affection respiratoire, tels que la fièvre, la toux ou une difficulté à respirer, prévenez votre médecin.
- si vous constatez un saignement inhabituel ou des bleus, informez-en immédiatement votre médecin.
- si vous développez des symptômes de réaction allergique sévère (tels que difficulté respiratoire, respiration sifflante ou urticaire) pendant le traitement, prévenez immédiatement votre médecin.
- si vous êtes également traité pour votre infection VIH, voir **Utilisation d'autres médicaments**.
- si vous avez reçu une greffe d'organe, de rein ou de foie, le traitement par interféron peut augmenter le risque de rejet. Informez-en votre médecin.

Des affections des dents et des gencives, pouvant entraîner un déchaussement des dents, ont été rapportées chez des patients recevant un traitement par Viraferon en association avec la ribavirine. De plus, lors d'un traitement à long terme par Viraferon en association avec la ribavirine, une bouche sèche pourrait avoir un effet néfaste sur les dents et la bouche. Vous devez vous brosser soigneusement les dents deux fois par jour et avoir des consultations dentaires régulières. De plus, certains patients peuvent vomir. Dans ce cas, assurez-vous de vous rincer soigneusement la bouche après le vomissement.

Au cours d'un traitement d'un an, des enfants n'ont pas grandi ou n'ont pas grossi autant que prévu. Cependant, lors de la période de suivi de 6 mois après traitement, la croissance est généralement redevenue normale bien qu'un faible nombre d'enfants et adolescents n'ait pas retrouvé, dans la première année suivant la fin du traitement, la taille ou le poids correspondant à leur courbe de croissance avant traitement.

Prévenez votre médecin si vous avez eu une crise cardiaque ou un problème cardiaque ; si vous avez des antécédents de problèmes respiratoires ou de pneumonie, des problèmes de coagulation du sang, de maladie du foie, de thyroïde, du diabète ou une pression sanguine faible ou haute.

Prévenez votre médecin si vous avez déjà été traité pour dépression ou pour tout autre désordre psychiatrique ; confusion ; perte de connaissance, idées suicidaires ou tentative de suicide.

Assurez-vous de prévenir votre médecin si vous prenez la plante médicinale chinoise shosaikoto.

Utilisation d'autres médicaments

Viraferon accentuera les effets des substances qui dépriment votre système nerveux, pouvant entraîner une somnolence. Par conséquent, demandez conseil à votre médecin ou votre pharmacien avant de boire des boissons alcoolisées, ou de prendre des médicaments pour dormir, des sédatifs ou des médicaments puissants contre la douleur.

Veillez dire à votre médecin si vous prenez de la théophylline ou de l'aminophylline pour l'asthme, et si vous prenez ou avez pris récemment tout autre médicament, même s'il s'agit d'un médicament obtenu sans ordonnance, car la dose de certains médicaments peut nécessiter un ajustement pendant votre traitement par Viraferon.

Patients ayant également une infection VIH : L'acidose lactique et la détérioration de la fonction hépatique sont des effets indésirables associés à un Traitement Anti-Rétroviral Hautement Actif (HAART), un des traitements du VIH. Si vous recevez un Traitement Anti-Rétroviral Hautement Actif (HAART), l'association Viraferon et ribavirine peut augmenter votre risque d'acidose lactique et d'insuffisance hépatique. Votre médecin surveillera particulièrement ces signes et symptômes

(assurez-vous d'avoir également lu la notice de la ribavirine). De plus, les patients traités par l'association Viraferon et ribavirine et par la zidovudine peuvent présenter un risque augmenté de développer une anémie (faible nombre de cellules sanguines rouges).

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Aliments et boissons

Pendant votre traitement par Viraferon, votre médecin peut vous demander de boire beaucoup pour éviter une baisse de tension artérielle.

Grossesse et allaitement

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament. Dans les études chez l'animal en gestation, les interférons ont quelquefois entraîné des avortements spontanés. Le risque chez la femme enceinte n'est pas connu.

Lorsque Viraferon est utilisé en association avec la ribavirine, les patients et les patientes doivent prendre des précautions particulières lors de leurs rapports sexuels afin d'éviter la survenue d'une grossesse, car la ribavirine peut entraîner de graves malformations chez l'enfant à naître :

- si vous êtes une **fil**le ou une **femme** en âge d'avoir des enfants, traitée par Viraferon en association à la ribavirine, vous devez avoir un test de grossesse négatif avant le début du traitement, tous les mois pendant la durée du traitement et pendant les 4 mois suivant son arrêt. Vous et votre partenaire devez chacun utiliser une méthode de contraception efficace pendant toute la durée de votre traitement et pendant les 4 mois suivant son arrêt. Vous pouvez en discuter avec votre médecin.

- si vous êtes un **homme** traité par Viraferon en association à la ribavirine, vous ne devez pas avoir de rapports sexuels non protégés par préservatif avec une femme enceinte. Ceci diminuera le risque d'exposition de votre partenaire à la ribavirine. Si votre partenaire féminine n'est pas actuellement enceinte mais en âge d'avoir des enfants, elle doit effectuer un test de grossesse tous les mois pendant la durée de votre traitement et pendant les 7 mois suivant son arrêt. Vous pouvez en discuter avec votre médecin. Si vous êtes un homme, vous et votre partenaire devez chacun utiliser une méthode de contraception efficace pendant toute la durée de votre traitement et pendant les 7 mois suivant son arrêt. Vous pouvez en discuter avec votre médecin.

Par conséquent, n'allaitez pas votre enfant si vous êtes traitée par Viraferon.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Il est déconseillé de conduire ou d'utiliser certaines machines si vous devenez somnolent, fatigué, ou confus à cause de ce médicament.

3. COMMENT UTILISER VIRAFERON

Votre médecin a prescrit Viraferon spécifiquement pour vous et votre état actuel ; ne partagez ce médicament avec personne d'autre.

Votre médecin a déterminé la dose exacte de Viraferon à administrer en fonction de vos besoins personnels. La dose pourra varier selon la maladie traitée.

Si vous injectez vous-même Viraferon, assurez-vous que la dose qui vous a été prescrite est réellement indiquée sur l'emballage du médicament que vous recevez. Les posologies exprimées en administration 3 fois par semaine sont à prendre de préférence un jour sur deux.

La dose initiale habituelle pour chaque état est présentée ci-dessous ; cependant, les doses individuelles peuvent varier, et le médecin peut changer votre dose en fonction de vos besoins spécifiques :

Hépatite B chronique : 5 à 10 millions d'UI 3 fois par semaine (un jour sur deux) injectés par voie sous-cutanée (sous la peau).

Hépatite C chronique : *Adultes* - 3 millions d'UI 3 fois par semaine (un jour sur deux) injectés par voie sous-cutanée (sous la peau) en association avec la ribavirine ou seul. *Enfants âgés de 3 ans et plus et adolescents* - 3 millions d'UI/m² 3 fois par semaine (un jour sur deux) injectés par voie sous-cutanée (sous la peau) en association avec la ribavirine (voir également la notice de la ribavirine).

Votre médecin peut prescrire une dose différente de Viraferon, seul ou en association avec d'autres médicaments (par exemple : ribavirine). Si Viraferon vous a été prescrit en association avec un autre médicament, pour plus d'information reportez-vous à la notice d'utilisation de ce médicament. Votre médecin déterminera le schéma posologique exact en fonction de vos besoins. Si vous avez l'impression que l'effet de Viraferon est trop fort ou trop faible, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

Voie sous-cutanée :

Viraferon est habituellement destiné à la voie sous-cutanée. Cela signifie que Viraferon est injecté à l'aide d'une aiguille courte dans le tissu graisseux juste sous la peau. Si vous vous injectez ce médicament vous-même ou si vous l'administrez à un enfant ou adolescent, on vous apprendra comment préparer et administrer l'injection. Des instructions détaillées pour l'administration par voie sous-cutanée sont fournies dans cette notice (voir COMMENT AUTO-INJECTER VIRAFERON à la fin de la notice).

Une dose de Viraferon est administrée chaque jour prévu. Viraferon est administré trois fois par semaine, un jour sur deux, par exemple le lundi, mercredi, et vendredi. Les interférons peuvent entraîner une fatigue inhabituelle ; si vous vous injectez ce médicament vous-même ou si vous l'administrez à un enfant ou adolescent, faites-le au moment du coucher.

Respectez toujours la posologie indiquée par votre médecin. Ne dépassez pas la dose recommandée, et prenez Viraferon aussi longtemps que prescrit.

Si vous avez utilisé plus de Viraferon que vous n'auriez dû

Contactez votre médecin ou un professionnel de santé dès que possible.

Si vous oubliez de prendre Viraferon

Si vous injectez vous-même le traitement ou si vous êtes en charge d'un enfant ou adolescent prenant Viraferon en association avec la ribavirine, injectez la dose recommandée dès que vous y pensez et continuez le traitement comme d'habitude. Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre. Si vous devez vous injecter ce produit tous les jours, et que vous oubliez accidentellement un jour entier de traitement, continuez le traitement à la dose habituelle le jour suivant. Contactez votre médecin ou votre pharmacien si nécessaire.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS

Comme tous les médicaments, Viraferon peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. Bien que tous ces effets indésirables ne soient pas susceptibles de survenir, ils peuvent nécessiter une intervention médicale s'ils surviennent.

Certaines personnes se sont senties déprimées en prenant Viraferon seul ou en association avec la ribavirine, et dans certains cas, ont eu des idées suicidaires ou un comportement agressif (parfois dirigé contre autrui). Quelques patients ont fait des tentatives de suicide. Consultez immédiatement, si vous remarquez que vous déprimez ou avez des idées suicidaires ou changez de comportement. Vous pouvez demander à un membre de votre famille ou de votre entourage proche de vous aider à rester attentif à l'apparition de signes de dépression ou de changement dans votre comportement.

Utilisation chez les enfants et adolescents : les enfants et les adolescents sont particulièrement susceptibles de développer une dépression lors du traitement par Viraferon en association avec la ribavirine. Contactez immédiatement votre médecin ou ayez recours à un traitement d'urgence s'ils

ont des comportements inhabituels, se sentent déprimés, ou ont envie de se faire mal ou faire mal à d'autres personnes.

Si l'un des effets indésirables suivants survient, arrêtez de prendre Viraferon et prévenez immédiatement votre médecin ou allez au service des urgences de votre hôpital le plus proche :

- gonflement des mains, des pieds, des chevilles, du visage, des lèvres, de la bouche, de la gorge qui peuvent vous gêner pour avaler ou respirer ; urticaire ; malaise.

Ce sont tous des effets indésirables très sérieux. Si vous les observez, vous pouvez avoir eu une réaction allergique sérieuse à Viraferon. Vous pouvez avoir besoin d'une surveillance médicale urgente ou d'une hospitalisation. Ces effets indésirables très sérieux sont très rares.

Consultez immédiatement votre médecin si l'un des effets indésirables suivants apparaît :

- douleur à la poitrine ou toux sévère et persistante ; battements irréguliers ou rapides du cœur ; souffle diminué, confusion, difficulté à rester vigilant, sensation de picotement ou d'engourdissement ou douleur aux mains ou aux pieds ; crise d'épilepsie (convulsions) ; troubles du sommeil, de la pensée ou de la concentration, état mental altéré ; idées suicidaires, tentative de suicide, changement de comportement ou comportement agressif (parfois dirigé contre autrui), hallucinations ; douleur sévère à l'estomac ; selles noires ou à l'aspect de goudron ; sang dans les selles ou les urines, saignement sévère du nez ; teint cireux, quantité élevée de sucre dans le sang, fièvre ou frissons débutant après quelques semaines de traitement, douleur dans le bas du dos ou sur le côté, miction difficile, problèmes d'yeux, de vue ou d'audition, perte d'audition, rougeur douloureuse ou intense de votre peau ou de vos muqueuses.

Ils peuvent constituer des effets indésirables sérieux nécessitant une surveillance médicale d'urgence. Votre médecin vérifiera votre sang pour s'assurer que la numération de vos cellules sanguines blanches (cellules qui luttent contre l'infection), cellules sanguines rouges (cellules qui transportent le fer et l'oxygène), plaquettes (cellules pour la coagulation sanguine) et des autres valeurs de laboratoire sont dans des limites acceptables.

Au début du traitement avec Viraferon, vous pouvez avoir une réaction pseudo-grippale, avec fièvre, fatigue, mal de tête, douleur musculaire, douleur aux articulations et tremblements/frissons. Votre médecin peut vous recommander de prendre du paracétamol si vous avez ces symptômes.

Les autres effets indésirables susceptibles de survenir comprennent :

Effets indésirables très fréquemment rapportés (au moins 1 patient sur 10) :

douleur, gonflement et rougeur ou lésions de la peau au point d'injection, perte de cheveux, étourdissements, changements de l'appétit, douleurs abdominales ou à l'estomac, diarrhées, nausées (mal au cœur), infection virale, dépression, instabilité émotionnelle, insomnie, anxiété, gorge douloureuse et douleur à la déglutition, fatigue, tremblements/frissons, fièvre, réaction pseudo-grippal, sensation d'inconfort général, maux de tête, perte de poids, vomissement, irritabilité, faiblesse, changements d'humeur, toux (parfois sévère), souffle court, démangeaisons, peau sèche, rash, douleur musculaire brutale et sévère, douleur aux articulations, douleur musculo-squelettique, changements des résultats d'analyses de sang dont une diminution du nombre de globules blancs. Quelques enfants et adolescents ont eu une diminution de leur croissance (taille et poids).

Effets indésirables fréquemment rapportés (au moins 1 patient sur 100, mais moins d'1 patient sur 10) :

soif, déshydratation, pression sanguine haute, migraines, ganglions gonflés, bouffées de chaleur, troubles menstruels, désir sexuel diminué, problèmes vaginaux, seins douloureux, douleur aux testicules, problèmes de thyroïde, rougeur des gencives, sécheresse de la bouche, bouche ou langue rouge ou douloureuse, douleur dentaire ou troubles dentaires, *herpes simplex* (boutons de fièvre), changement du goût, estomac dérangé, dyspepsie (brûlures d'estomac), constipation, hypertrophie du foie (problèmes de foie, parfois sévères), selles molles, incontinence nocturne chez l'enfant, inflammation des sinus, bronchite, douleur de l'œil, problème de canal lacrymal, conjonctivite (« œil rose »), agitation, somnolence, somnambulisme, problèmes de comportement, nervosité, nez bouché ou qui coule, éternuements, respiration rapide, pâleur ou rougeur de la peau, ecchymose, doigts et

orteils très sensibles au froid, problèmes de peau ou des ongles, psoriasis (nouveau ou aggravation), augmentation de la sudation, envie plus fréquente d'uriner, légers tremblements, sensibilité du toucher diminuée, arthrite.

Effets indésirables rarement rapportés (au moins 1 patient sur 10.000, mais moins d'1 patient sur 1.000) :
pneumonie

Effets indésirables très rarement rapportés (moins d'1 patient sur 10.000) :
pression sanguine basse, visage bouffi, diabète, crampes dans les jambes, douleur du dos, problèmes rénaux, lésions nerveuses, saignement des gencives, anémie aplasique. Il a été rapporté des réductions ou des arrêts de la production des globules rouges par l'organisme. Il en résulte des anémies sévères dont les symptômes peuvent inclure une fatigue inhabituelle et un manque d'énergie.

Des cas de sarcoïdose (maladie caractérisée par une fièvre persistante, une perte de poids, une douleur et une inflammation des articulations, des lésions cutanées et une augmentation du volume des ganglions) ont été très rarement rapportés. De très rares cas de perte de conscience ont été rapportés, la plupart du temps chez des personnes âgées traitées à des doses élevées. Des cas d'attaque (événements cérébraux) ont été rapportés. Contactez immédiatement votre médecin en cas d'apparition d'un de ces symptômes.

Des affections parodontales (touchant les gencives) et dentaires, un état mental altéré, une perte de conscience, des réactions d'hypersensibilité aiguë incluant urticaire, angio-œdème (gonflement des mains, des pieds, des chevilles, du visage, des lèvres, de la bouche ou de la gorge pouvant entraîner une difficulté à avaler ou respirer), une bronchoconstriction et une anaphylaxie (réaction allergique sévère touchant le corps entier) ont été rapportés, mais leur fréquence est indéterminée.

Par ailleurs, un syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (maladie auto-immune inflammatoire touchant les yeux, la peau et les membranes des oreilles, du cerveau et de la moelle épinière) a été rapporté avec l'utilisation de Viraferon.

D'autres effets indésirables non listés ci-dessus peuvent également survenir chez certains patients. Si vous ressentez un des effets mentionnés comme graves ou si vous présentez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

5. COMMENT CONSERVER VIRAFERON

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

Ne pas congeler.

Pour des voyages de courte durée, la solution peut être conservée en dehors du réfrigérateur ou à une température ne dépassant pas 25°C pendant une période avant utilisation ne dépassant pas 7 jours.

Viraferon peut être remis au réfrigérateur à tout moment au cours de cette période de sept jours. Si le produit n'est pas utilisé pendant cette période de sept jours, il doit être détruit.

Une fois ouvert, le produit peut être conservé pendant un maximum de 28 jours entre 2°C et 8°C.

Ne pas utiliser Viraferon après la date de péremption mentionnée sur la boîte.

Ne pas utiliser, si vous remarquez un changement dans l'apparence de Viraferon.

6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Que contient Viraferon

- La substance active est l'interféron alfa-2b recombinant, 18 millions d'UI dans un flacon multidose
- Les autres composants sont phosphate disodique anhydre, phosphate monosodique monohydraté, édétate disodique, chlorure de sodium, métacrésol, polysorbate 80 et eau pour préparations injectables.
- Un ml de solution contient 6 millions d'UI d'interféron alfa-2b.

Qu'est-ce que Viraferon et contenu de l'emballage extérieur

Viraferon se présente sous la forme d'une solution injectable
La solution limpide et incolore est contenue dans un flacon en verre.

Viraferon est disponible sous quatre présentations différentes :

- Boîte de 1 flacon
- Boîte de 1 flacon, 6 seringues, 6 aiguilles et 12 tampons nettoyants
- Boîte de 2 flacons
- Boîte de 12 flacons

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché :	Fabricant :
SP Europe	SP Labo N.V.
73, rue de Stalle	Industriepark 30
B-1180 Bruxelles	B-2220 Heist-op-den-Berg
Belgique	Belgique

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien
Rue de Stalle/Stallestraat 73
B-1180 Bruxelles/Brüssel/Brüssel
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

Luxembourg/Luxemburg
Rue de Stalle 73
B-1180 Bruxelles/Brüssel
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

България
ул. "Проф. Милко Бичев" № 7, ет.3
BG-София 1504
Тел.: +359 2 944 1073

Magyarország
Alkotás u. 53.
H-1123 Budapest
Tel.: +36 1 457-8500

Česká republika
Na Příkopě 25
CZ-110 00 Praha 1
Tel: +420 221771250

Malta
168 Christopher Street
MT-VLT02 Valletta
Tel: + 356-21 23 21 75

Danmark
Lautrupbjerg 2
DK-2750 Ballerup
Tlf: + 45-44 39 50 00

Nederland
Maarssenbroeksedijk 4
NL-3542 DN Utrecht
Tel: + 31-(0)800 778 78 78

Deutschland
Thomas-Dehler-Straße 27
D-81737 München
Tel: + 49-(0)89 627 31-0

Norge
Pb. 398
N-1326 Lysaker
Tlf: + 47 67 16 64 50

Eesti
Järvevana tee 9
EE-11314 Tallinn

Österreich
Badener Strasse 23
A-2514 Traiskirchen

Tel: + 372 654 96 86

Ελλάδα

Αγίου Δημητρίου 63
GR-174 55 Αλμους
Τηλ.: + 30-210 98 97 300

España

Km. 36, Ctra. Nacional I
E-28750 San Agustín de Guadalix – Madrid
Tel: + 34-91 848 85 00

France

92 rue Baudin
F-92300 Levallois-Perret
Tél: + 33-(0)1 41 06 35 00

Ireland

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW
Tel: +44-(0)1 707 363 636

Ísland

Hörgatún 2
IS-210 Garðabær
Sími: + 354 535 70 00

Italia

Via fratelli Cervi snc,
Centro Direzionale Milano Due
Palazzo Borromini
I-20090 Segrate (Milano)
Tel: + 39-02 21018.1

Κύπρος

Οδός Αγίου Νικολάου, 8
CY-1055 Λευκωσία
Τηλ: +357-22 757188

Latvija

Bauskas 58a -401
Rīga, LV-1004
Tel: + 371-7 21 38 25

Lietuva

Kęstučio g. 65/40
LT-08124 Vilnius
Tel. + 370 52 101868

Tel: + 43-(0)2252 502-0

Polska

Al. Jerozolimskie 195a
PL-02-222 Warszawa
Tel.: + 48-(0)22 478 41 50

Portugal

Rua Aqualva dos Açores 16
P-2735-557 Aqualva-Cacém
Tel: +351-21 433 93 00

România

Șos. București-Ploiești, nr. 17-21,
Băneasa Center, et. 8, sector 1
RO-013682 București
Tel: + 40 21 233 35 30

Slovenija

Dunajska 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: + 386 01 3001070

Slovenská republika

Strakova 5
SK-811 01 Bratislava
Tel: + 421 (2) 5920 2712

Suomi/Finland

PL 3/PB 3
FIN-02201 Espoo/Esbo
Puh/Tel: + 358-(0)20-7570 300

Sverige

Box 6185
S-102 33 Stockholm
Tel: + 46-(0)8 522 21 500

United Kingdom

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW - UK
Tel: + 44-(0)1 707 363 636

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>

Ce médicament n'est plus autorisé

COMMENT AUTO-INJECTER VIRAFERON

Les instructions suivantes expliquent comment vous injecter vous-même Viraferon. Lisez attentivement les instructions et suivez-les étape par étape. Votre médecin ou son assistant(e) vous apprendront comment injecter vous-même Viraferon. Ne tentez pas de l'injecter vous-même à moins que vous ne soyez sûr d'avoir compris la procédure et les conditions de l'auto-injection.

Préparation

Rassemblez les éléments nécessaires avant de commencer :

- un flacon de Viraferon solution injectable ;
- une seringue de 1 ml;
- une aiguille pour l'injection sous-cutanée (par exemple 0,4 x 13 mm [27 gauge 0,5 inch]) ;
- un tampon nettoyant.

Lavez-vous soigneusement les mains.

Mesure de la dose de Viraferon

Retirez la capsule du flacon. S'il s'agit d'un flacon multidose, vous aurez seulement à retirer la capsule du flacon au moment de la préparation de la première dose. Nettoyez le bouchon en caoutchouc en haut du flacon contenant la solution de Viraferon avec un tampon nettoyant. Retirez la seringue de son enveloppe. Ne touchez pas l'extrémité de la seringue. Prenez l'aiguille et fixez-la fermement à l'extrémité de la seringue. Retirez le capuchon protecteur de l'aiguille sans toucher l'aiguille, et remplissez la seringue d'air en tirant sur le piston jusqu'au niveau représentant votre dose comme prescrit par votre médecin. Maintenez le flacon de Viraferon en position verticale sans toucher l'extrémité nettoyée du flacon avec vos mains. Insérez l'aiguille dans le flacon contenant la solution de Viraferon et injectez l'air dans le flacon. Retournez le flacon et la seringue à l'aide d'une main. Assurez-vous que l'extrémité de la seringue se trouve dans la solution de Viraferon. Votre autre main est libre pour faire bouger le piston. Tirez doucement le piston vers le bas pour prélever la dose correcte dans la seringue comme prescrit par votre médecin. Retirez l'aiguille du flacon et vérifiez l'absence de bulles d'air dans la seringue. Si vous voyez des bulles, repoussez légèrement le piston ; tapotez doucement la seringue, avec l'aiguille pointée vers le haut, jusqu'à ce que les bulles disparaissent. Poussez doucement sur le piston jusqu'à la dose correcte.

Volume (ml)	Dose correspondante (millions d'UI) en utilisant Viraferon 18 millions d'UI/3 ml solution injectable
0,25	1,5
0,5	3
1	6
1,5	9
2	12
2,5	15
3	18

Remplacez le capuchon protecteur de l'aiguille et placez la seringue avec l'aiguille sur une surface plate.

Assurez-vous que la solution est à température ambiante ne dépassant pas 25°C. Si la solution est froide, réchauffez la seringue entre vos paumes. Examinez la solution avant l'administration : elle doit

être limpide et incolore. Ne l'utilisez pas si un jaunissement ou des particules sont présents. Vous êtes maintenant prêt pour injecter la dose.

Injection de la solution

Choisissez le site d'injection. Les meilleurs endroits pour l'injection sont les tissus avec une couche grasseuse entre la peau et le muscle : cuisse, surface extérieure de la partie supérieure du bras (vous pouvez avoir besoin de l'aide d'une autre personne pour utiliser cet endroit), l'abdomen (à l'exception du nombril ou de la taille). Si vous êtes particulièrement maigre, utilisez seulement la cuisse ou la surface extérieure du bras pour l'injection. Changez de site d'injection à chaque fois.

Nettoyez et désinfectez la peau où l'injection doit être faite. Attendez que la surface soit sèche. Retirez le capuchon protecteur de l'aiguille.

A l'aide d'une main, pincez un pli de peau molle. Avec l'autre main, tenez la seringue comme vous le feriez avec un crayon. Insérez l'aiguille dans le pli de la peau selon un angle de 45° à 90°. Injectez la solution en poussant doucement le piston jusqu'au bout. Retirez l'aiguille de la peau. Appuyez sur le site d'injection avec une petite bande ou une gaze stérile si nécessaire pendant quelques secondes. Ne massez pas le site d'injection. Si cela saigne, couvrir avec un pansement adhésif.

Le flacon et le reste du matériel pour injection à usage unique doivent être éliminés. Placez avec précaution la seringue et l'aiguille dans un récipient fermé. Pour les flacons multidose, replacez le flacon dans le réfrigérateur.

Ce médicament n'est plus autorisé

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Viraferon 25 millions d'UI/2,5 ml solution injectable Interféron alfa-2b

Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant d'utiliser ce médicament.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques, cela pourrait lui être nocif.
- Si l'un des effets indésirables devient grave ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien.

Dans cette notice :

1. Qu'est-ce que Viraferon et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Viraferon
3. Comment utiliser Viraferon
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Viraferon
6. Informations supplémentaires

1. QU'EST-CE QUE VIRAFERON ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISÉ

Viraferon (interféron alfa-2b) modifie la réponse du système immunitaire de l'organisme pour faciliter la lutte contre les infections et les maladies sévères. Viraferon est utilisé pour traiter les adultes atteints d'hépatites chroniques B ou C, qui sont des infections virales du foie.

Viraferon est utilisé en association avec la ribavirine chez les enfants de 3 ans et plus et adolescents, non préalablement traités pour l'hépatite C chronique.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT D'UTILISER VIRAFERON

N'utilisez jamais Viraferon

- si vous êtes allergique (hypersensible) à l'interféron ou à l'un des autres composants contenus dans Viraferon
- si vous avez une maladie cardiaque sévère
- si vous avez un mauvais fonctionnement des reins ou du foie
- si vous avez une maladie du foie avancée décompensée (non contrôlée)
- si vous avez une hépatite et avez été récemment traité par des médicaments qui dépriment le système immunitaire (autres que les traitements de courte durée avec des médicaments de type cortisone)
- si vous avez des antécédents de convulsions
- si vous avez une maladie auto-immune, ou avez eu une transplantation d'organe et prenez un médicament qui déprime votre système immunitaire (votre système immunitaire contribue à vous protéger contre l'infection)
- si vous avez une maladie de la thyroïde non adéquatement contrôlée

Enfants et adolescents :

- si vous avez eu des problèmes nerveux ou mentaux sérieux, tels qu'une dépression sévère ou des idées de suicide.

Faites attention avec Viraferon

- si vous êtes enceinte ou souhaitez le devenir (voir Grossesse).

- si vous avez eu une affection nerveuse ou mentale sévère. L'utilisation de l'interféron alfa-2b chez les enfants et les adolescents présentant ou ayant des antécédents de troubles psychiatriques sévères est contre-indiquée (voir « N'utilisez jamais Viraferon »).
- si vous avez déjà souffert de dépression ou développé des symptômes associés à une dépression (i.e. sensations de mélancolie, de découragement, etc.) pendant le traitement avec Viraferon (voir rubrique 4).
- si vous avez un psoriasis, il peut s'aggraver pendant le traitement avec Viraferon.
- lorsque vous recevez Viraferon, vous pouvez temporairement être plus sensible aux infections. Consultez votre médecin si vous pensez que vous êtes en train de contracter une infection.
- si vous développez des symptômes comme ceux du rhume ou d'une autre affection respiratoire, tels que la fièvre, la toux ou une difficulté à respirer, prévenez votre médecin.
- si vous constatez un saignement inhabituel ou des bleus, informez-en immédiatement votre médecin.
- si vous développez des symptômes de réaction allergique sévère (tels que difficulté respiratoire, respiration sifflante ou urticaire) pendant le traitement, prévenez immédiatement votre médecin.
- si vous êtes également traité pour votre infection VIH, voir **Utilisation d'autres médicaments**.
- si vous avez reçu une greffe d'organe, de rein ou de foie, le traitement par interféron peut augmenter le risque de rejet. Informez-en votre médecin.

Des affections des dents et des gencives, pouvant entraîner un déchaussement des dents, ont été rapportées chez des patients recevant un traitement par Viraferon en association avec la ribavirine. De plus, lors d'un traitement à long terme par Viraferon en association avec la ribavirine, une bouche sèche pourrait avoir un effet néfaste sur les dents et la bouche. Vous devez vous brosser soigneusement les dents deux fois par jour et avoir des consultations dentaires régulières. De plus, certains patients peuvent vomir. Dans ce cas, assurez-vous de vous rincer soigneusement la bouche après le vomissement.

Au cours d'un traitement d'un an, des enfants n'ont pas grandi ou n'ont pas grossi autant que prévu. Cependant, lors de la période de suivi de 6 mois après traitement, la croissance est généralement redevenue normale bien qu'un faible nombre d'enfants et adolescents n'ait pas retrouvé, dans la première année suivant la fin du traitement, la taille ou le poids correspondant à leur courbe de croissance avant traitement.

Prévenez votre médecin si vous avez eu une crise cardiaque ou un problème cardiaque ; si vous avez des antécédents de problèmes respiratoires ou de pneumonie, des problèmes de coagulation du sang, de maladie du foie, de thyroïde, du diabète ou une pression sanguine faible ou haute.

Prévenez votre médecin si vous avez déjà été traité pour dépression ou pour tout autre désordre psychiatrique ; confusion ; perte de connaissance, idées suicidaires ou tentative de suicide.

Assurez-vous de prévenir votre médecin si vous prenez la plante médicinale chinoise shosaikoto.

Utilisation d'autres médicaments

Viraferon accentuera les effets des substances qui dépriment votre système nerveux, pouvant entraîner une somnolence. Par conséquent, demandez conseil à votre médecin ou votre pharmacien avant de boire des boissons alcoolisées, ou de prendre des médicaments pour dormir, des sédatifs ou des médicaments puissants contre la douleur.

Veillez dire à votre médecin si vous prenez de la théophylline ou de l'aminophylline pour l'asthme, et si vous prenez ou avez pris récemment tout autre médicament, même s'il s'agit d'un médicament obtenu sans ordonnance, car la dose de certains médicaments peut nécessiter un ajustement pendant votre traitement par Viraferon.

Patients ayant également une infection VIH : L'acidose lactique et la détérioration de la fonction hépatique sont des effets indésirables associés à un Traitement Anti-Rétroviral Hautement Actif (HAART), un des traitements du VIH. Si vous recevez un Traitement Anti-Rétroviral Hautement Actif (HAART), l'association Viraferon et ribavirine peut augmenter votre risque d'acidose lactique et d'insuffisance hépatique. Votre médecin surveillera particulièrement ces signes et symptômes

(assurez-vous d'avoir également lu la notice de la ribavirine). De plus, les patients traités par l'association Viraferon et ribavirine et par la zidovudine peuvent présenter un risque augmenté de développer une anémie (faible nombre de cellules sanguines rouges).

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Aliments et boissons

Pendant votre traitement par Viraferon, votre médecin peut vous demander de boire beaucoup pour éviter une baisse de tension artérielle.

Grossesse et allaitement

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament. Dans les études chez l'animal en gestation, les interférons ont quelquefois entraîné des avortements spontanés. Le risque chez la femme enceinte n'est pas connu.

Lorsque Viraferon est utilisé en association avec la ribavirine, les patients et les patientes doivent prendre des précautions particulières lors de leurs rapports sexuels afin d'éviter la survenue d'une grossesse, car la ribavirine peut entraîner de graves malformations chez l'enfant à naître :

- si vous êtes une **fil**le ou une **femme** en âge d'avoir des enfants, traitée par Viraferon en association à la ribavirine, vous devez avoir un test de grossesse négatif avant le début du traitement, tous les mois pendant la durée du traitement et pendant les 4 mois suivant son arrêt. Vous et votre partenaire devez chacun utiliser une méthode de contraception efficace pendant toute la durée de votre traitement et pendant les 4 mois suivant son arrêt. Vous pouvez en discuter avec votre médecin.

- si vous êtes un **homme** traité par Viraferon en association à la ribavirine, vous ne devez pas avoir de rapports sexuels non protégés par préservatif avec une femme enceinte. Ceci diminuera le risque d'exposition de votre partenaire à la ribavirine. Si votre partenaire féminine n'est pas actuellement enceinte mais en âge d'avoir des enfants, elle doit effectuer un test de grossesse tous les mois pendant la durée de votre traitement et pendant les 7 mois suivant son arrêt. Vous pouvez en discuter avec votre médecin. Si vous êtes un homme, vous et votre partenaire devez chacun utiliser une méthode de contraception efficace pendant toute la durée de votre traitement et pendant les 7 mois suivant son arrêt. Vous pouvez en discuter avec votre médecin.

Par conséquent, n'allaitez pas votre enfant si vous êtes traitée par Viraferon.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Il est déconseillé de conduire ou d'utiliser certaines machines si vous devenez somnolent, fatigué, ou confus à cause de ce médicament.

3. COMMENT UTILISER VIRAFERON

Votre médecin a prescrit Viraferon spécifiquement pour vous et votre état actuel ; ne partagez ce médicament avec personne d'autre.

Votre médecin a déterminé la dose exacte de Viraferon à administrer en fonction de vos besoins personnels. La dose pourra varier selon la maladie traitée.

Si vous injectez vous-même Viraferon, assurez-vous que la dose qui vous a été prescrite est réellement indiquée sur l'emballage du médicament que vous recevez. Les posologies exprimées en administration 3 fois par semaine sont à prendre de préférence un jour sur deux.

La dose initiale habituelle pour chaque état est présentée ci-dessous ; cependant, les doses individuelles peuvent varier, et le médecin peut changer votre dose en fonction de vos besoins spécifiques :

Hépatite B chronique : 5 à 10 millions d'UI 3 fois par semaine (un jour sur deux) injectés par voie sous-cutanée (sous la peau).

Hépatite C chronique : *Adultes* - 3 millions d'UI 3 fois par semaine (un jour sur deux) injectés par voie sous-cutanée (sous la peau) en association avec la ribavirine ou seul. *Enfants âgés de 3 ans et plus et adolescents* - 3 millions d'UI/m² 3 fois par semaine (un jour sur deux) injectés par voie sous-cutanée (sous la peau) en association avec la ribavirine (voir également la notice de la ribavirine).

Votre médecin peut prescrire une dose différente de Viraferon, seul ou en association avec d'autres médicaments (par exemple : ribavirine). Si Viraferon vous a été prescrit en association avec un autre médicament, pour plus d'information reportez-vous à la notice d'utilisation de ce médicament. Votre médecin déterminera le schéma posologique exact en fonction de vos besoins. Si vous avez l'impression que l'effet de Viraferon est trop fort ou trop faible, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

Voie sous-cutanée :

Viraferon est habituellement destiné à la voie sous-cutanée. Cela signifie que Viraferon est injecté à l'aide d'une aiguille courte dans le tissu graisseux juste sous la peau. Si vous vous injectez ce médicament vous-même ou si vous l'administrez à un enfant ou adolescent, on vous apprendra comment préparer et administrer l'injection. Des instructions détaillées pour l'administration par voie sous-cutanée sont fournies dans cette notice (voir COMMENT AUTO-INJECTER VIRAFERON à la fin de la notice).

Une dose de Viraferon est administrée chaque jour prévu. Viraferon est administré trois fois par semaine, un jour sur deux, par exemple le lundi, mercredi, et vendredi. Les interférons peuvent entraîner une fatigue inhabituelle ; si vous vous injectez ce médicament vous-même ou si vous l'administrez à un enfant ou adolescent, faites-le au moment du coucher.

Respectez toujours la posologie indiquée par votre médecin. Ne dépassez pas la dose recommandée, et prenez Viraferon aussi longtemps que prescrit.

Si vous avez utilisé plus de Viraferon que vous n'auriez dû

Contactez votre médecin ou un professionnel de santé dès que possible.

Si vous oubliez de prendre Viraferon

Si vous injectez vous-même le traitement ou si vous êtes en charge d'un enfant ou adolescent prenant Viraferon en association avec la ribavirine, injectez la dose recommandée dès que vous y pensez et continuez le traitement comme d'habitude. Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre. Si vous devez vous injecter ce produit tous les jours, et que vous oubliez accidentellement un jour entier de traitement, continuez le traitement à la dose habituelle le jour suivant. Contactez votre médecin ou votre pharmacien si nécessaire.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS

Comme tous les médicaments, Viraferon peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. Bien que tous ces effets indésirables ne soient pas susceptibles de survenir, ils peuvent nécessiter une intervention médicale s'ils surviennent.

Certaines personnes se sont senties déprimées en prenant Viraferon seul ou en association avec la ribavirine, et dans certains cas, ont eu des idées suicidaires ou un comportement agressif (parfois dirigé contre autrui). Quelques patients ont fait des tentatives de suicide. Consultez immédiatement, si vous remarquez que vous déprimez ou avez des idées suicidaires ou changez de comportement. Vous pouvez demander à un membre de votre famille ou de votre entourage proche de vous aider à rester attentif à l'apparition de signes de dépression ou de changement dans votre comportement.

Utilisation chez les enfants et adolescents : les enfants et les adolescents sont particulièrement susceptibles de développer une dépression lors du traitement par Viraferon en association avec la ribavirine. Contactez immédiatement votre médecin ou ayez recours à un traitement d'urgence s'ils

ont des comportements inhabituels, se sentent déprimés, ou ont envie de se faire mal ou faire mal à d'autres personnes.

Si l'un des effets indésirables suivants survient, arrêtez de prendre Viraferon et prévenez immédiatement votre médecin ou allez au service des urgences de votre hôpital le plus proche :

- gonflement des mains, des pieds, des chevilles, du visage, des lèvres, de la bouche, de la gorge qui peuvent vous gêner pour avaler ou respirer ; urticaire ; malaise.

Ce sont tous des effets indésirables très sérieux. Si vous les observez, vous pouvez avoir eu une réaction allergique sérieuse à Viraferon. Vous pouvez avoir besoin d'une surveillance médicale urgente ou d'une hospitalisation. Ces effets indésirables très sérieux sont très rares.

Consultez immédiatement votre médecin si l'un des effets indésirables suivants apparaît :

- douleur à la poitrine ou toux sévère et persistante ; battements irréguliers ou rapides du cœur ; souffle diminué, confusion, difficulté à rester vigilant, sensation de picotement ou d'engourdissement ou douleur aux mains ou aux pieds ; crise d'épilepsie (convulsions) ; troubles du sommeil, de la pensée ou de la concentration, état mental altéré ; idées suicidaires, tentative de suicide, changement de comportement ou comportement agressif (parfois dirigé contre autrui), hallucinations ; douleur sévère à l'estomac ; selles noires ou à l'aspect de goudron ; sang dans les selles ou les urines, saignement sévère du nez ; teint cireux, quantité élevée de sucre dans le sang, fièvre ou frissons débutant après quelques semaines de traitement, douleur dans le bas du dos ou sur le côté, miction difficile, problèmes d'yeux, de vue ou d'audition, perte d'audition, rougeur douloureuse ou intense de votre peau ou de vos muqueuses.

Ils peuvent constituer des effets indésirables sérieux nécessitant une surveillance médicale d'urgence. Votre médecin vérifiera votre sang pour s'assurer que la numération de vos cellules sanguines blanches (cellules qui luttent contre l'infection), cellules sanguines rouges (cellules qui transportent le fer et l'oxygène), plaquettes (cellules pour la coagulation sanguine) et des autres valeurs de laboratoire sont dans des limites acceptables.

Au début du traitement avec Viraferon, vous pouvez avoir une réaction pseudo-grippale, avec fièvre, fatigue, mal de tête, douleur musculaire, douleur aux articulations et tremblements/frissons. Votre médecin peut vous recommander de prendre du paracétamol si vous avez ces symptômes.

Les autres effets indésirables susceptibles de survenir comprennent :

Effets indésirables très fréquemment rapportés (au moins 1 patient sur 10) :

douleur, gonflement et rougeur ou lésions de la peau au point d'injection, perte de cheveux, étourdissements, changements de l'appétit, douleurs abdominales ou à l'estomac, diarrhées, nausées (mal au cœur), infection virale, dépression, instabilité émotionnelle, insomnie, anxiété, gorge douloureuse et douleur à la déglutition, fatigue, tremblements/frissons, fièvre, réaction pseudo-grippal, sensation d'inconfort général, maux de tête, perte de poids, vomissement, irritabilité, faiblesse, changements d'humeur, toux (parfois sévère), souffle court, démangeaisons, peau sèche, rash, douleur musculaire brutale et sévère, douleur aux articulations, douleur musculo-squelettique, changements des résultats d'analyses de sang dont une diminution du nombre de globules blancs. Quelques enfants et adolescents ont eu une diminution de leur croissance (taille et poids).

Effets indésirables fréquemment rapportés (au moins 1 patient sur 100, mais moins d'1 patient sur 10) :

soif, déshydratation, pression sanguine haute, migraines, ganglions gonflés, bouffées de chaleur, troubles menstruels, désir sexuel diminué, problèmes vaginaux, seins douloureux, douleur aux testicules, problèmes de thyroïde, rougeur des gencives, sécheresse de la bouche, bouche ou langue rouge ou douloureuse, douleur dentaire ou troubles dentaires, *herpes simplex* (boutons de fièvre), changement du goût, estomac dérangé, dyspepsie (brûlures d'estomac), constipation, hypertrophie du foie (problèmes de foie, parfois sévères), selles molles, incontinence nocturne chez l'enfant, inflammation des sinus, bronchite, douleur de l'œil, problème de canal lacrymal, conjonctivite (« œil rose »), agitation, somnolence, somnambulisme, problèmes de comportement, nervosité, nez bouché ou qui coule, éternuements, respiration rapide, pâleur ou rougeur de la peau, ecchymose, doigts et

orteils très sensibles au froid, problèmes de peau ou des ongles, psoriasis (nouveau ou aggravation), augmentation de la sudation, envie plus fréquente d'uriner, légers tremblements, sensibilité du toucher diminuée, arthrite.

Effets indésirables rarement rapportés (au moins 1 patient sur 10.000, mais moins d'1 patient sur 1.000) :
pneumonie

Effets indésirables très rarement rapportés (moins d'1 patient sur 10.000) :
pression sanguine basse, visage bouffi, diabète, crampes dans les jambes, douleur du dos, problèmes rénaux, lésions nerveuses, saignement des gencives, anémie aplasique. Il a été rapporté des réductions ou des arrêts de la production des globules rouges par l'organisme. Il en résulte des anémies sévères dont les symptômes peuvent inclure une fatigue inhabituelle et un manque d'énergie.

Des cas de sarcoïdose (maladie caractérisée par une fièvre persistante, une perte de poids, une douleur et une inflammation des articulations, des lésions cutanées et une augmentation du volume des ganglions) ont été très rarement rapportés. De très rares cas de perte de conscience ont été rapportés, la plupart du temps chez des personnes âgées traitées à des doses élevées. Des cas d'attaque (événements cérébraux) ont été rapportés. Contactez immédiatement votre médecin en cas d'apparition d'un de ces symptômes.

Des affections parodontales (touchant les gencives) et dentaires, un état mental altéré, une perte de conscience, des réactions d'hypersensibilité aiguë incluant urticaire, angio-œdème (gonflement des mains, des pieds, des chevilles, du visage, des lèvres, de la bouche ou de la gorge pouvant entraîner une difficulté à avaler ou respirer), une bronchoconstriction et une anaphylaxie (réaction allergique sévère touchant le corps entier) ont été rapportés, mais leur fréquence est indéterminée.

Par ailleurs, un syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (maladie auto-immune inflammatoire touchant les yeux, la peau et les membranes des oreilles, du cerveau et de la moelle épinière) a été rapporté avec l'utilisation de Viraferon.

D'autres effets indésirables non listés ci-dessus peuvent également survenir chez certains patients. Si vous ressentez un des effets mentionnés comme graves ou si vous présentez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

5. COMMENT CONSERVER VIRAFERON

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

Ne pas congeler.

Pour des voyages de courte durée, la solution peut être conservée en dehors du réfrigérateur ou à une température ne dépassant pas 25°C pendant une période avant utilisation ne dépassant pas 7 jours.

Viraferon peut être remis au réfrigérateur à tout moment au cours de cette période de sept jours. Si le produit n'est pas utilisé pendant cette période de sept jours, il doit être détruit.

Une fois ouvert, le produit peut être conservé pendant un maximum de 28 jours entre 2°C et 8°C.

Ne pas utiliser Viraferon après la date de péremption mentionnée sur la boîte.

Ne pas utiliser, si vous remarquez un changement dans l'apparence de Viraferon.

6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Que contient Viraferon

- La substance active est l'interféron alfa-2b recombinant, 25 millions d'UI dans un flacon multidose
- Les autres composants sont phosphate disodique anhydre, phosphate monosodique monohydraté, édétate disodique, chlorure de sodium, métacrésol, polysorbate 80 et eau pour préparations injectables.
- Un ml de solution contient 10 millions d'UI d'interféron alfa-2b.

Qu'est-ce que Viraferon et contenu de l'emballage extérieur

Viraferon se présente sous la forme d'une solution injectable
La solution limpide et incolore est contenue dans un flacon en verre.

Viraferon est disponible sous quatre présentations différentes :

- Boîte de 1 flacon
- Boîte de 1 flacon, 6 seringues, 6 aiguilles et 12 tampons nettoyants
- Boîte de 2 flacons
- Boîte de 12 flacons

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le marché :

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

Fabricant :

SP Labo N.V.
Industriepark 30
B-2220 Heist-op-den-Berg
Belgique

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

Rue de Stalle/Stallestraat 73
B-1180 Bruxelles/Brüssel/Brüssel
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

Luxembourg/Luxemburg

Rue de Stalle 73
B-1180 Bruxelles/Brüssel
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

България

ул. "Проф. Милко Бичев" № 7, ет.3
BG-София 1504
Тел.: +359 2 944 1073

Magyarország

Alkotás u. 53.
H-1123 Budapest
Tel.: +36 1 457-8500

Česká republika

Na Příkopě 25
CZ-110 00 Praha 1
Tel: +420 221771250

Malta

168 Christopher Street
MT-VLT02 Valletta
Tel: + 356-21 23 21 75

Danmark

Lautrupbjerg 2
DK-2750 Ballerup
Tlf: + 45-44 39 50 00

Nederland

Maarssenbroeksedijk 4
NL-3542 DN Utrecht
Tel: + 31-(0)800 778 78 78

Deutschland

Thomas-Dehler-Straße 27
D-81737 München
Tel: + 49-(0)89 627 31-0

Norge

Pb. 398
N-1326 Lysaker
Tlf: + 47 67 16 64 50

Eesti

Järvevana tee 9
EE-11314 Tallinn

Österreich

Badener Strasse 23
A-2514 Traiskirchen

Tel: + 372 654 96 86

Ελλάδα

Αγίου Δημητρίου 63
GR-174 55 Αλιμος
Τηλ.: + 30-210 98 97 300

España

Km. 36, Ctra. Nacional I
E-28750 San Agustín de Guadalix – Madrid
Tel: + 34-91 848 85 00

France

92 rue Baudin
F-92300 Levallois-Perret
Tél: + 33-(0)1 41 06 35 00

Ireland

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW
Tel: +44-(0)1 707 363 636

Ísland

Hörgatún 2
IS-210 Garðabær
Sími: + 354 535 70 00

Italia

Via fratelli Cervi snc,
Centro Direzionale Milano Due
Palazzo Borromini
I-20090 Segrate (Milano)
Tel: + 39-02 21018.1

Κύπρος

Οδός Αγίου Νικολάου, 8
CY-1055 Λευκωσία
Τηλ: +357-22 757188

Latvija

Bauskas 58a -401
Rīga, LV-1004
Tel: + 371-7 21 38 25

Lietuva

Kęstučio g. 65/40
LT-08124 Vilnius
Tel. + 370 52 101868

Tel: + 43-(0)2252 502-0

Polska

Al. Jerozolimskie 195a
PL-02-222 Warszawa
Tel.: + 48-(0)22 478 41 50

Portugal

Rua Aqualva dos Açores 16
P-2735-557 Aqualva-Cacém
Tel: +351-21 433 93 00

România

Șos. București-Ploiești, nr. 17-21,
Băneasa Center, et. 8, sector 1
RO-013682 București
Tel: + 40 21 233 35 30

Slovenija

Dunajska 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: + 386 01 3001070

Slovenská republika

Strakova 5
SK-811 01 Bratislava
Tel: + 421 (2) 5920 2712

Suomi/Finland

PL 3/PB 3
FIN-02201 Espoo/Esbo
Puh/Tel: + 358-(0)20-7570 300

Sverige

Box 6185
S-102 33 Stockholm
Tel: + 46-(0)8 522 21 500

United Kingdom

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW - UK
Tel: + 44-(0)1 707 363 636

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>

Ce médicament n'est plus autorisé

COMMENT AUTO-INJECTER VIRAFERON

Les instructions suivantes expliquent comment vous injecter vous-même Viraferon. Lisez attentivement les instructions et suivez-les étape par étape. Votre médecin ou son assistant(e) vous apprendront comment injecter vous-même Viraferon. Ne tentez pas de l'injecter vous-même à moins que vous ne soyez sûr d'avoir compris la procédure et les conditions de l'auto-injection.

Préparation

Rassemblez les éléments nécessaires avant de commencer :

- un flacon de Viraferon solution injectable ;
- une seringue de 1 ml;
- une aiguille pour l'injection sous-cutanée (par exemple 0,4 x 13 mm [27 gauge 0,5 inch]) ;
- un tampon nettoyant.

Lavez-vous soigneusement les mains.

Mesure de la dose de Viraferon

Retirez la capsule du flacon. S'il s'agit d'un flacon multidose, vous aurez seulement à retirer la capsule du flacon au moment de la préparation de la première dose. Nettoyez le bouchon en caoutchouc en haut du flacon contenant la solution de Viraferon avec un tampon nettoyant. Retirez la seringue de son enveloppe. Ne touchez pas l'extrémité de la seringue. Prenez l'aiguille et fixez-la fermement à l'extrémité de la seringue. Retirez le capuchon protecteur de l'aiguille sans toucher l'aiguille, et remplissez la seringue d'air en tirant sur le piston jusqu'au niveau représentant votre dose comme prescrit par votre médecin. Maintenez le flacon de Viraferon en position verticale sans toucher l'extrémité nettoyée du flacon avec vos mains. Insérez l'aiguille dans le flacon contenant la solution de Viraferon et injectez l'air dans le flacon. Retournez le flacon et la seringue à l'aide d'une main. Assurez-vous que l'extrémité de la seringue se trouve dans la solution de Viraferon. Votre autre main est libre pour faire bouger le piston. Tirez doucement le piston vers le bas pour prélever la dose correcte dans la seringue comme prescrit par votre médecin. Retirez l'aiguille du flacon et vérifiez l'absence de bulles d'air dans la seringue. Si vous voyez des bulles, repoussez légèrement le piston ; tapotez doucement la seringue, avec l'aiguille pointée vers le haut, jusqu'à ce que les bulles disparaissent. Poussez doucement sur le piston jusqu'à la dose correcte.

Volume (ml)	Dose correspondante (millions d'UI) en utilisant Viraferon 25 millions d'UI/2,5 ml solution injectable
0,25	2,5
0,5	5
1	10
1,5	15
2	20
2,5	25

Remplacez le capuchon protecteur de l'aiguille et placez la seringue avec l'aiguille sur une surface plate.

Assurez-vous que la solution est à température ambiante ne dépassant pas 25°C. Si la solution est froide, réchauffez la seringue entre vos paumes. Examinez la solution avant l'administration : elle doit être limpide et incolore. Ne l'utilisez pas si un jaunissement ou des particules sont présents. Vous êtes maintenant prêt pour injecter la dose.

Injection de la solution

Choisissez le site d'injection. Les meilleurs endroits pour l'injection sont les tissus avec une couche grasseuse entre la peau et le muscle : cuisse, surface extérieure de la partie supérieure du bras (vous pouvez avoir besoin de l'aide d'une autre personne pour utiliser cet endroit), l'abdomen (à l'exception du nombril ou de la taille). Si vous êtes particulièrement maigre, utilisez seulement la cuisse ou la surface extérieure du bras pour l'injection. Changez de site d'injection à chaque fois.

Nettoyez et désinfectez la peau où l'injection doit être faite. Attendez que la surface soit sèche. Retirez le capuchon protecteur de l'aiguille.

A l'aide d'une main, pincez un pli de peau molle. Avec l'autre main, tenez la seringue comme vous le feriez avec un crayon. Insérez l'aiguille dans le pli de la peau selon un angle de 45° à 90°. Injectez la solution en poussant doucement le piston jusqu'au bout. Retirez l'aiguille de la peau. Appuyez sur le site d'injection avec une petite bande ou une gaze stérile si nécessaire pendant quelques secondes. Ne massez pas le site d'injection. Si cela saigne, couvrir avec un pansement adhésif.

Le flacon et le reste du matériel pour injection à usage unique doivent être éliminés. Placez avec précaution la seringue et l'aiguille dans un récipient fermé. Pour les flacons multidose, replacez le flacon dans le réfrigérateur.

Ce médicament n'est plus autorisé

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Viraferon 18 millions d'UI solution injectable, stylo multidose Interféron alfa-2b

Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant d'utiliser ce médicament.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques, cela pourrait lui être nocif.
- Si l'un des effets indésirables devient grave ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien.

Dans cette notice :

1. Qu'est-ce que Viraferon et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Viraferon
3. Comment utiliser Viraferon
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Viraferon
6. Informations supplémentaires

1. QU'EST-CE QUE VIRAFERON ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISÉ

Viraferon (interféron alfa-2b) modifie la réponse du système immunitaire de l'organisme pour faciliter la lutte contre les infections et les maladies sévères. Viraferon est utilisé pour traiter les adultes atteints d'hépatites chroniques B ou C, qui sont des infections virales du foie.

Viraferon est utilisé en association avec la ribavirine chez les enfants de 3 ans et plus et adolescents, non préalablement traités pour l'hépatite C chronique.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT D'UTILISER VIRAFERON

N'utilisez jamais Viraferon

- si vous êtes allergique (hypersensible) à l'interféron ou à l'un des autres composants contenus dans Viraferon
- si vous avez une maladie cardiaque sévère
- si vous avez un mauvais fonctionnement des reins ou du foie
- si vous avez une maladie du foie avancée décompensée (non contrôlée)
- si vous avez une hépatite et avez été récemment traité par des médicaments qui dépriment le système immunitaire (autres que les traitements de courte durée avec des médicaments de type cortisone)
- si vous avez des antécédents de convulsions
- si vous avez une maladie auto-immune, ou avez eu une transplantation d'organe et prenez un médicament qui déprime votre système immunitaire (votre système immunitaire contribue à vous protéger contre l'infection)
- si vous avez une maladie de la thyroïde non adéquatement contrôlée

Enfants et adolescents :

- si vous avez eu des problèmes nerveux ou mentaux sérieux, tels qu'une dépression sévère ou des idées de suicide.

Faites attention avec Viraferon

- si vous êtes enceinte ou souhaitez le devenir (voir Grossesse).

- si vous avez eu une affection nerveuse ou mentale sévère. L'utilisation de l'interféron alfa-2b chez les enfants et les adolescents présentant ou ayant des antécédents de troubles psychiatriques sévères est contre-indiquée (voir « N'utilisez jamais Viraferon »).
- si vous avez déjà souffert de dépression ou développé des symptômes associés à une dépression (i.e. sensations de mélancolie, de découragement, etc.) pendant le traitement avec Viraferon (voir rubrique 4).
- si vous avez un psoriasis, il peut s'aggraver pendant le traitement avec Viraferon.
- lorsque vous recevez Viraferon, vous pouvez temporairement être plus sensible aux infections. Consultez votre médecin si vous pensez que vous êtes en train de contracter une infection.
- si vous développez des symptômes comme ceux du rhume ou d'une autre affection respiratoire, tels que la fièvre, la toux ou une difficulté à respirer, prévenez votre médecin.
- si vous constatez un saignement inhabituel ou des bleus, informez-en immédiatement votre médecin.
- si vous développez des symptômes de réaction allergique sévère (tels que difficulté respiratoire, respiration sifflante ou urticaire) pendant le traitement, prévenez immédiatement votre médecin.
- si vous êtes également traité pour votre infection VIH, voir **Utilisation d'autres médicaments**.
- si vous avez reçu une greffe d'organe, de rein ou de foie, le traitement par interféron peut augmenter le risque de rejet. Informez-en votre médecin.

Des affections des dents et des gencives, pouvant entraîner un déchaussement des dents, ont été rapportées chez des patients recevant un traitement par Viraferon en association avec la ribavirine. De plus, lors d'un traitement à long terme par Viraferon en association avec la ribavirine, une bouche sèche pourrait avoir un effet néfaste sur les dents et la bouche. Vous devez vous brosser soigneusement les dents deux fois par jour et avoir des consultations dentaires régulières. De plus, certains patients peuvent vomir. Dans ce cas, assurez-vous de vous rincer soigneusement la bouche après le vomissement.

Au cours d'un traitement d'un an, des enfants n'ont pas grandi ou n'ont pas grossi autant que prévu. Cependant, lors de la période de suivi de 6 mois après traitement, la croissance est généralement redevenue normale bien qu'un faible nombre d'enfants et adolescents n'ait pas retrouvé, dans la première année suivant la fin du traitement, la taille ou le poids correspondant à leur courbe de croissance avant traitement.

Prévenez votre médecin si vous avez eu une crise cardiaque ou un problème cardiaque ; si vous avez des antécédents de problèmes respiratoires ou de pneumonie, des problèmes de coagulation du sang, de maladie du foie, de thyroïde, du diabète ou une pression sanguine faible ou haute.

Prévenez votre médecin si vous avez déjà été traité pour dépression ou pour tout autre désordre psychiatrique ; confusion ; perte de connaissance, idées suicidaires ou tentative de suicide.

Assurez-vous de prévenir votre médecin si vous prenez la plante médicinale chinoise shosaikoto.

Utilisation d'autres médicaments

Viraferon accentuera les effets des substances qui dépriment votre système nerveux, pouvant entraîner une somnolence. Par conséquent, demandez conseil à votre médecin ou votre pharmacien avant de boire des boissons alcoolisées, ou de prendre des médicaments pour dormir, des sédatifs ou des médicaments puissants contre la douleur.

Veillez dire à votre médecin si vous prenez de la théophylline ou de l'aminophylline pour l'asthme, et si vous prenez ou avez pris récemment tout autre médicament, même s'il s'agit d'un médicament obtenu sans ordonnance, car la dose de certains médicaments peut nécessiter un ajustement pendant votre traitement par Viraferon.

Patients ayant également une infection VIH : L'acidose lactique et la détérioration de la fonction hépatique sont des effets indésirables associés à un Traitement Anti-Rétroviral Hautement Actif (HAART), un des traitements du VIH. Si vous recevez un Traitement Anti-Rétroviral Hautement Actif (HAART), l'association Viraferon et ribavirine peut augmenter votre risque d'acidose lactique et d'insuffisance hépatique. Votre médecin surveillera particulièrement ces signes et symptômes

(assurez-vous d'avoir également lu la notice de la ribavirine). De plus, les patients traités par l'association Viraferon et ribavirine et par la zidovudine peuvent présenter un risque augmenté de développer une anémie (faible nombre de cellules sanguines rouges).

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Aliments et boissons

Pendant votre traitement par Viraferon, votre médecin peut vous demander de boire beaucoup pour éviter une baisse de tension artérielle.

Grossesse et allaitement

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament. Dans les études chez l'animal en gestation, les interférons ont quelquefois entraîné des avortements spontanés. Le risque chez la femme enceinte n'est pas connu.

Lorsque Viraferon est utilisé en association avec la ribavirine, les patients et les patientes doivent prendre des précautions particulières lors de leurs rapports sexuels afin d'éviter la survenue d'une grossesse, car la ribavirine peut entraîner de graves malformations chez l'enfant à naître :

- si vous êtes une **fil**le ou une **femme** en âge d'avoir des enfants, traitée par Viraferon en association à la ribavirine, vous devez avoir un test de grossesse négatif avant le début du traitement, tous les mois pendant la durée du traitement et pendant les 4 mois suivant son arrêt. Vous et votre partenaire devez chacun utiliser une méthode de contraception efficace pendant toute la durée de votre traitement et pendant les 4 mois suivant son arrêt. Vous pouvez en discuter avec votre médecin.

- si vous êtes un **homme** traité par Viraferon en association à la ribavirine, vous ne devez pas avoir de rapports sexuels non protégés par préservatif avec une femme enceinte. Ceci diminuera le risque d'exposition de votre partenaire à la ribavirine. Si votre partenaire féminine n'est pas actuellement enceinte mais en âge d'avoir des enfants, elle doit effectuer un test de grossesse tous les mois pendant la durée de votre traitement et pendant les 7 mois suivant son arrêt. Vous pouvez en discuter avec votre médecin. Si vous êtes un homme, vous et votre partenaire devez chacun utiliser une méthode de contraception efficace pendant toute la durée de votre traitement et pendant les 7 mois suivant son arrêt. Vous pouvez en discuter avec votre médecin.

Par conséquent, n'allaitez pas votre enfant si vous êtes traitée par Viraferon.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Il est déconseillé de conduire ou d'utiliser certaines machines si vous devenez somnolent, fatigué, ou confus à cause de ce médicament.

3. COMMENT UTILISER VIRAFERON

Votre médecin a prescrit Viraferon spécifiquement pour vous et votre état actuel ; ne partagez ce médicament avec personne d'autre.

Votre médecin a déterminé la dose exacte de Viraferon à administrer en fonction de vos besoins personnels. La dose pourra varier selon la maladie traitée.

Si vous injectez vous-même Viraferon, assurez-vous que la dose qui vous a été prescrite est réellement indiquée sur l'emballage du médicament que vous recevez. Les posologies exprimées en administration 3 fois par semaine sont à prendre de préférence un jour sur deux.

La dose initiale habituelle pour chaque état est présentée ci-dessous ; cependant, les doses individuelles peuvent varier, et le médecin peut changer votre dose en fonction de vos besoins spécifiques :

Hépatite B chronique : 5 à 10 millions d'UI 3 fois par semaine (un jour sur deux) injectés par voie sous-cutanée (sous la peau).

Hépatite C chronique : *Adultes* - 3 millions d'UI 3 fois par semaine (un jour sur deux) injectés par voie sous-cutanée (sous la peau) en association avec la ribavirine ou seul. *Enfants âgés de 3 ans et plus et adolescents* - 3 millions d'UI/m² 3 fois par semaine (un jour sur deux) injectés par voie sous-cutanée (sous la peau) en association avec la ribavirine (voir également la notice de la ribavirine).

Votre médecin peut prescrire une dose différente de Viraferon, seul ou en association avec d'autres médicaments (par exemple : ribavirine). Si Viraferon vous a été prescrit en association avec un autre médicament, pour plus d'information reportez-vous à la notice d'utilisation de ce médicament. Votre médecin déterminera le schéma posologique exact en fonction de vos besoins. Si vous avez l'impression que l'effet de Viraferon est trop fort ou trop faible, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

Voie sous-cutanée :

Viraferon est habituellement destiné à la voie sous-cutanée. Cela signifie que Viraferon est injecté à l'aide d'une aiguille courte dans le tissu graisseux juste sous la peau. Si vous vous injectez ce médicament vous-même ou si vous l'administrez à un enfant ou adolescent, on vous apprendra comment préparer et administrer l'injection. Des instructions détaillées pour l'administration par voie sous-cutanée sont fournies dans cette notice (voir COMMENT AUTO-INJECTER VIRAFERON à la fin de la notice).

Une dose de Viraferon est administrée chaque jour prévu. Viraferon est administré trois fois par semaine, un jour sur deux, par exemple le lundi, mercredi, et vendredi. Les interférons peuvent entraîner une fatigue inhabituelle ; si vous vous injectez ce médicament vous-même ou si vous l'administrez à un enfant ou adolescent, faites-le au moment du coucher.

Respectez toujours la posologie indiquée par votre médecin. Ne dépassez pas la dose recommandée, et prenez Viraferon aussi longtemps que prescrit.

Si vous avez utilisé plus de Viraferon que vous n'auriez dû

Contactez votre médecin ou un professionnel de santé dès que possible.

Si vous oubliez de prendre Viraferon

Si vous injectez vous-même le traitement ou si vous êtes en charge d'un enfant ou adolescent prenant Viraferon en association avec la ribavirine, injectez la dose recommandée dès que vous y pensez et continuez le traitement comme d'habitude. Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre. Si vous devez vous injecter ce produit tous les jours, et que vous oubliez accidentellement un jour entier de traitement, continuez le traitement à la dose habituelle le jour suivant. Contactez votre médecin ou votre pharmacien si nécessaire.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS

Comme tous les médicaments, Viraferon peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. Bien que tous ces effets indésirables ne soient pas susceptibles de survenir, ils peuvent nécessiter une intervention médicale s'ils surviennent.

Certaines personnes se sont senties déprimées en prenant Viraferon seul ou en association avec la ribavirine, et dans certains cas, ont eu des idées suicidaires ou un comportement agressif (parfois dirigé contre autrui). Quelques patients ont fait des tentatives de suicide. Consultez immédiatement, si vous remarquez que vous déprimez ou avez des idées suicidaires ou changez de comportement. Vous pouvez demander à un membre de votre famille ou de votre entourage proche de vous aider à rester attentif à l'apparition de signes de dépression ou de changement dans votre comportement.

Utilisation chez les enfants et adolescents : les enfants et les adolescents sont particulièrement susceptibles de développer une dépression lors du traitement par Viraferon en association avec la ribavirine. Contactez immédiatement votre médecin ou ayez recours à un traitement d'urgence s'ils

ont des comportements inhabituels, se sentent déprimés, ou ont envie de se faire mal ou faire mal à d'autres personnes.

Si l'un des effets indésirables suivants survient, arrêtez de prendre Viraferon et prévenez immédiatement votre médecin ou allez au service des urgences de votre hôpital le plus proche :

- gonflement des mains, des pieds, des chevilles, du visage, des lèvres, de la bouche, de la gorge qui peuvent vous gêner pour avaler ou respirer ; urticaire ; malaise.

Ce sont tous des effets indésirables très sérieux. Si vous les observez, vous pouvez avoir eu une réaction allergique sérieuse à Viraferon. Vous pouvez avoir besoin d'une surveillance médicale urgente ou d'une hospitalisation. Ces effets indésirables très sérieux sont très rares.

Consultez immédiatement votre médecin si l'un des effets indésirables suivants apparaît :

- douleur à la poitrine ou toux sévère et persistante ; battements irréguliers ou rapides du cœur ; souffle diminué, confusion, difficulté à rester vigilant, sensation de picotement ou d'engourdissement ou douleur aux mains ou aux pieds ; crise d'épilepsie (convulsions) ; troubles du sommeil, de la pensée ou de la concentration, état mental altéré ; idées suicidaires, tentative de suicide, changement de comportement ou comportement agressif (parfois dirigé contre autrui), hallucinations ; douleur sévère à l'estomac ; selles noires ou à l'aspect de goudron ; sang dans les selles ou les urines, saignement sévère du nez ; teint cireux, quantité élevée de sucre dans le sang, fièvre ou frissons débutant après quelques semaines de traitement, douleur dans le bas du dos ou sur le côté, miction difficile, problèmes d'yeux, de vue ou d'audition, perte d'audition, rougeur douloureuse ou intense de votre peau ou de vos muqueuses.

Ils peuvent constituer des effets indésirables sérieux nécessitant une surveillance médicale d'urgence. Votre médecin vérifiera votre sang pour s'assurer que la numération de vos cellules sanguines blanches (cellules qui luttent contre l'infection), cellules sanguines rouges (cellules qui transportent le fer et l'oxygène), plaquettes (cellules pour la coagulation sanguine) et des autres valeurs de laboratoire sont dans des limites acceptables.

Au début du traitement avec Viraferon, vous pouvez avoir une réaction pseudo-grippale, avec fièvre, fatigue, mal de tête, douleur musculaire, douleur aux articulations et tremblements/frissons. Votre médecin peut vous recommander de prendre du paracétamol si vous avez ces symptômes.

Les autres effets indésirables susceptibles de survenir comprennent :

Effets indésirables très fréquemment rapportés (au moins 1 patient sur 10) :

douleur, gonflement et rougeur ou lésions de la peau au point d'injection, perte de cheveux, étourdissements, changements de l'appétit, douleurs abdominales ou à l'estomac, diarrhées, nausées (mal au cœur), infection virale, dépression, instabilité émotionnelle, insomnie, anxiété, gorge douloureuse et douleur à la déglutition, fatigue, tremblements/frissons, fièvre, réaction pseudo-grippal, sensation d'inconfort général, maux de tête, perte de poids, vomissement, irritabilité, faiblesse, changements d'humeur, toux (parfois sévère), souffle court, démangeaisons, peau sèche, rash, douleur musculaire brutale et sévère, douleur aux articulations, douleur musculo-squelettique, changements des résultats d'analyses de sang dont une diminution du nombre de globules blancs. Quelques enfants et adolescents ont eu une diminution de leur croissance (taille et poids).

Effets indésirables fréquemment rapportés (au moins 1 patient sur 100, mais moins d'1 patient sur 10) :

soif, déshydratation, pression sanguine haute, migraines, ganglions gonflés, bouffées de chaleur, troubles menstruels, désir sexuel diminué, problèmes vaginaux, seins douloureux, douleur aux testicules, problèmes de thyroïde, rougeur des gencives, sécheresse de la bouche, bouche ou langue rouge ou douloureuse, douleur dentaire ou troubles dentaires, *herpes simplex* (boutons de fièvre), changement du goût, estomac dérangé, dyspepsie (brûlures d'estomac), constipation, hypertrophie du foie (problèmes de foie, parfois sévères), selles molles, incontinence nocturne chez l'enfant, inflammation des sinus, bronchite, douleur de l'œil, problème de canal lacrymal, conjonctivite (« œil rose »), agitation, somnolence, somnambulisme, problèmes de comportement, nervosité, nez bouché ou qui coule, éternuements, respiration rapide, pâleur ou rougeur de la peau, ecchymose, doigts et

orteils très sensibles au froid, problèmes de peau ou des ongles, psoriasis (nouveau ou aggravation), augmentation de la sudation, envie plus fréquente d'uriner, légers tremblements, sensibilité du toucher diminuée, arthrite.

Effets indésirables rarement rapportés (au moins 1 patient sur 10.000, mais moins d'1 patient sur 1.000) :
pneumonie

Effets indésirables très rarement rapportés (moins d'1 patient sur 10.000) :
pression sanguine basse, visage bouffi, diabète, crampes dans les jambes, douleur du dos, problèmes rénaux, lésions nerveuses, saignement des gencives, anémie aplasique. Il a été rapporté des réductions ou des arrêts de la production des globules rouges par l'organisme. Il en résulte des anémies sévères dont les symptômes peuvent inclure une fatigue inhabituelle et un manque d'énergie.

Des cas de sarcoïdose (maladie caractérisée par une fièvre persistante, une perte de poids, une douleur et une inflammation des articulations, des lésions cutanées et une augmentation du volume des ganglions) ont été très rarement rapportés. De très rares cas de perte de conscience ont été rapportés, la plupart du temps chez des personnes âgées traitées à des doses élevées. Des cas d'attaque (événements cérébraux) ont été rapportés. Contactez immédiatement votre médecin en cas d'apparition d'un de ces symptômes.

Des affections parodontales (touchant les gencives) et dentaires, un état mental altéré, une perte de conscience, des réactions d'hypersensibilité aiguë incluant urticaire, angio-œdème (gonflement des mains, des pieds, des chevilles, du visage, des lèvres, de la bouche ou de la gorge pouvant entraîner une difficulté à avaler ou respirer), une bronchoconstriction et une anaphylaxie (réaction allergique sévère touchant le corps entier) ont été rapportés, mais leur fréquence est indéterminée.

Par ailleurs, un syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (maladie auto-immune inflammatoire touchant les yeux, la peau et les membranes des oreilles, du cerveau et de la moelle épinière) a été rapporté avec l'utilisation de Viraferon.

D'autres effets indésirables non listés ci-dessus peuvent également survenir chez certains patients. Si vous ressentez un des effets mentionnés comme graves ou si vous présentez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

5. COMMENT CONSERVER VIRAFERON

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).
Ne pas congeler.

Chaque stylo est prévu pour une période d'utilisation de quatre semaines et doit ensuite être jeté. Un maximum de 48 heures (deux jours) d'exposition à 25°C est autorisé au cours de la période de quatre semaines afin de couvrir les délais accidentels de remise du stylo au réfrigérateur.

Selon la dose qui vous a été prescrite, il peut rester dans la boîte des aiguilles et des tampons non utilisés. Jetez-les selon les précautions d'usage.

Ne pas utiliser Viraferon après la date de péremption mentionnée sur la boîte.

Ne pas utiliser, si vous remarquez un changement dans l'apparence de Viraferon.

6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Que contient Viraferon

- La substance active est l'interféron alfa-2b recombinant, 18 millions d'UI/stylo
- Les autres composants sont phosphate disodique anhydre, phosphate monosodique monohydraté, édétate disodique, chlorure de sodium, métacrésol, polysorbate 80 et eau pour préparations injectables.

Qu'est-ce que Viraferon et contenu de l'emballage extérieur

Viraferon se présente sous la forme d'une solution injectable
Le stylo est conçu pour délivrer son contenu de 18 millions d'UI en doses allant de 1,5 à 6 millions d'UI. Le stylo peut délivrer un maximum de 12 doses de 1,5 millions d'UI sur une période n'excédant pas 4 semaines.

Viraferon est disponible sous trois présentations différentes :

Viraferon, 18 millions d'UI/stylo, solution injectable :

- Boîte de 1 stylo, 12 aiguilles et 12 tampons nettoyants
- Boîte de 2 stylos, 24 aiguilles et 24 tampons nettoyants
- Boîte de 8 stylos, 96 aiguilles et 96 tampons nettoyants

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché :

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

Fabricant :

SP Labo N.V.
Industriepark 30
B-2220 Heist-op-den-Berg
Belgique

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

Rue de Stalle/Stallestraat 73
B-1180 Bruxelles/Brussel/Brüssel
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

Luxembourg/Luxemburg

Rue de Stalle 73
B-1180 Bruxelles/Brüssel
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

България

ул. "Проф. Милко Бичев" № 7, ет.3
BG-София 1504
Тел.: +359 2 944 1073

Magyarország

Alkotás u. 53.
H-1123 Budapest
Tel.: +36 1 457-8500

Česká republika

Na Příkopě 25
CZ-110 00 Praha 1
Tel: +420 221771250

Malta

168 Christopher Street
MT-VLT02 Valletta
Tel: + 356-21 23 21 75

Danmark

Lautrupbjerg 2
DK-2750 Ballerup
Tlf: + 45-44 39 50 00

Nederland

Maarssebroeksedijk 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

Österreich

Badener Strasse 23
A-2514 Traiskirchen

Tel: + 372 654 96 86

Ελλάδα

Αγίου Δημητρίου 63
GR-174 55 Αλιμος
Τηλ.: + 30-210 98 97 300

España

Km. 36, Ctra. Nacional I
E-28750 San Agustín de Guadalix – Madrid
Tel: + 34-91 848 85 00

France

92 rue Baudin
F-92300 Levallois-Perret
Tél: + 33-(0)1 41 06 35 00

Ireland

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW
Tel: +44-(0)1 707 363 636

Ísland

Hörgatún 2
IS-210 Garðabær
Sími: + 354 535 70 00

Italia

Via fratelli Cervi snc,
Centro Direzionale Milano Due
Palazzo Borromini
I-20090 Segrate (Milano)
Tel: + 39-02 21018.1

Κύπρος

Οδός Αγίου Νικολάου, 8
CY-1055 Λευκωσία
Τηλ: +357-22 757188

Latvija

Bauskas 58a -401
Rīga, LV-1004
Tel: + 371-7 21 38 25

Lietuva

Kęstučio g. 65/40
LT-08124 Vilnius
Tel. + 370 52 101868

Tel: + 43-(0)2252 502-0

Polska

Al. Jerozolimskie 195a
PL-02-222 Warszawa
Tel.: + 48-(0)22 478 41 50

Portugal

Rua Aqualva dos Açores 16
P-2735-557 Aqualva-Cacém
Tel: +351-21 433 93 00

România

Șos. București-Ploiești, nr. 17-21,
Băneasa Center, et. 8, sector 1
RO-013682 București
Tel: + 40 21 233 35 30

Slovenija

Dunajska 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: + 386 01 3001070

Slovenská republika

Strakova 5
SK-811 01 Bratislava
Tel: + 421 (2) 5920 2712

Suomi/Finland

PL 3/PB 3
FIN-02201 Espoo/Esbo
Puh/Tel: + 358-(0)20-7570 300

Sverige

Box 6185
S-102 33 Stockholm
Tel: + 46-(0)8 522 21 500

United Kingdom

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW - UK
Tel: + 44-(0)1 707 363 636

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>

Ce médicament n'est plus autorisé

COMMENT AUTO-INJECTER VIRAFERON

Les instructions suivantes expliquent comment vous injecter vous-même Viraféron. Lisez attentivement les instructions et suivez-les étape par étape. Votre médecin ou son assistant(e) vous apprendront comment injecter vous-même Viraféron. Ne tentez pas de l'injecter vous-même à moins que vous ne soyez sûr d'avoir compris la procédure et les conditions de l'auto-injection.

Préparation

Rassemblez les éléments nécessaires avant de commencer :

- le stylo multidose de Viraféron ;
- une aiguille pour l'injection sous-cutanée (fournie dans l'étui) ;
- un tampon nettoyant.

Lavez-vous soigneusement les mains. Utilisez uniquement les aiguilles fournies dans la boîte pour Viraféron. Utilisez une nouvelle aiguille pour chaque dose. Assurez-vous que la solution est à température ambiante au moment de l'injection.

Les figures A et B vous montrent les différentes parties du stylo et l'aiguille. Les parties les plus importantes sont les suivantes :

- La graduation du bouton poussoir vous indique la dose qui a été sélectionnée.
- Le code couleur de la bande marron et le bouton poussoir se situent en bas du stylo lorsqu'il est tenu avec le capuchon protecteur placé en haut.
- Le stylo n'est complètement fermé que lorsque le triangle sur la graduation du capuchon protecteur est aligné avec l'indicateur de dose situé sur le corps du stylo.

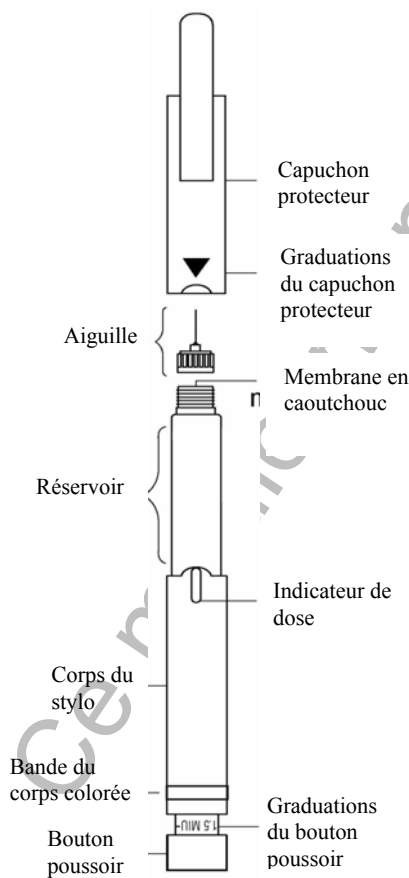


Figure A

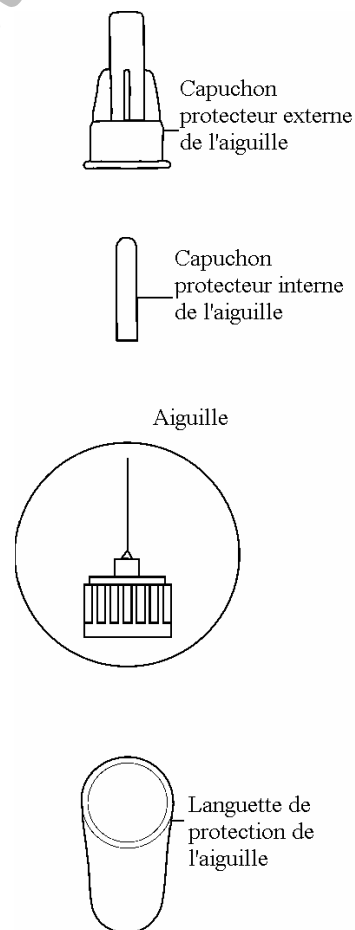


Figure B

Mesure de la dose de Viraferon

Retirez le stylo du réfrigérateur environ une demi-heure avant d'administrer la dose de façon à ce que la solution située dans le stylo soit à température ambiante lorsqu'elle est injectée.

Lorsque vous êtes prêt à faire votre injection, préparez votre stylo comme suit :

Assurez-vous que Viraferon, solution injectable, a une apparence limpide et incolore avant son utilisation. Si elle n'est pas uniformément limpide ou si elle contient des particules, ne l'utilisez pas.

Retirez le capuchon protecteur du stylo et désinfectez la membrane en caoutchouc (voir Figure C) avec un tampon nettoyant.

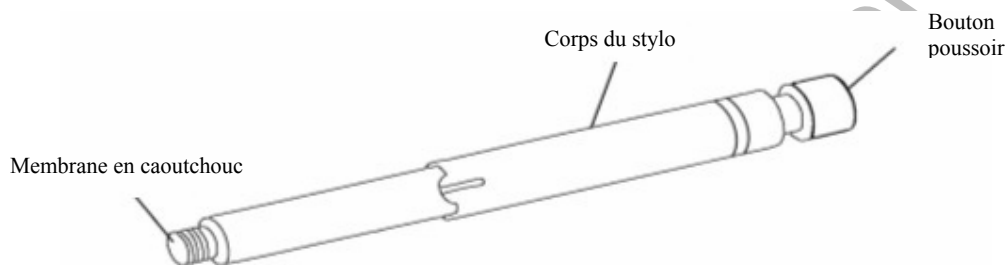


Figure C

Retirez la languette de protection de l'aiguille. Remarquez que la partie arrière de l'aiguille apparaît lorsque la languette de protection est retirée (voir Figure D).

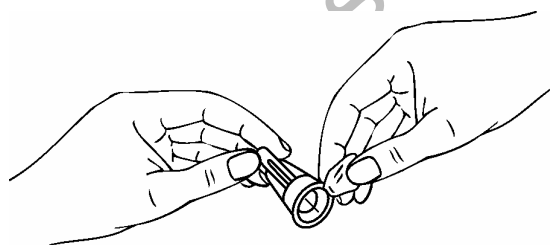


Figure D

Poussez doucement l'aiguille sur le stylo comme indiqué sur la figure E. (Remarquez que la partie arrière de l'aiguille va percer la membrane en caoutchouc que vous avez préalablement désinfectée). Vissez maintenant l'aiguille sur le stylo en tournant dans le sens des aiguilles d'une montre (voir Figure F).



Figure E

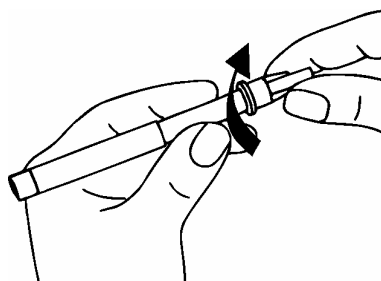


Figure F

Retirez, tout d'abord, le capuchon protecteur externe de l'aiguille (Figure G). Ensuite, retirez prudemment le capuchon protecteur interne de l'aiguille, en gardant à l'esprit que l'aiguille est maintenant à découvert (Figure H). Conservez le capuchon protecteur externe de l'aiguille pour une utilisation ultérieure.

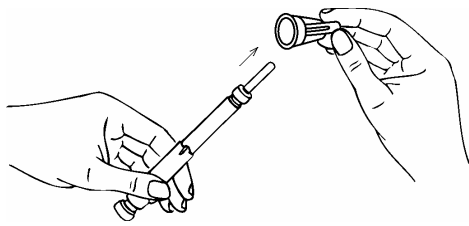


Figure G

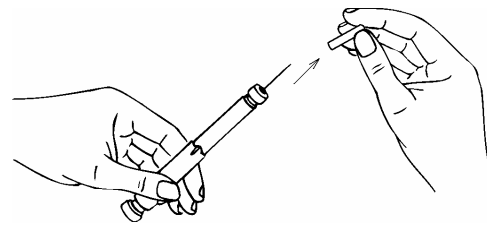


Figure H

Le stylo est maintenant prêt à l'emploi. Comme de petites quantités d'air peuvent s'accumuler dans l'aiguille et le réservoir pendant la conservation, l'étape suivante consiste à enlever les bulles d'air. Ceci est appelé " faire le vide d'air ".

Tenez Viraferon, solution injectable en stylo multidose avec l'aiguille pointée vers le haut.

Tapotez le réservoir avec votre doigt de telle sorte que les bulles d'air montent vers le haut du réservoir, juste sous l'aiguille (Figure I).

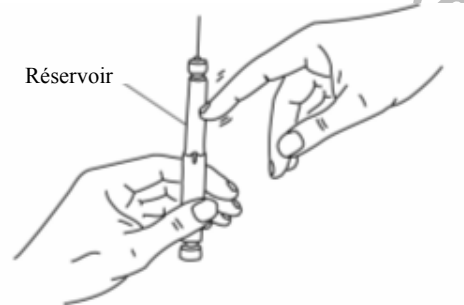


Figure I

Tenez le stylo par le corps et tournez le réservoir dans le sens indiqué par la flèche de la Figure J (dans le sens des aiguilles d'une montre) jusqu'à ce que vous sentiez un déclic.

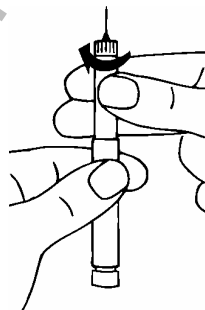


Figure J

En tenant le stylo avec l'aiguille pointée vers le haut, appuyez à fond sur le bouton poussoir et voyez si une goutte de Viraferon, solution injectable, apparaît à l'extrémité de l'aiguille (Observez ci-dessous la goutte à l'extrémité de l'aiguille sur la figure K).

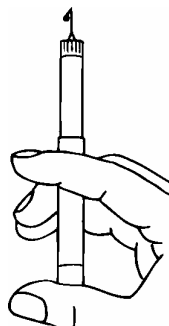


Figure K

S'il n'apparaît pas de goutte, utilisez un autre stylo, et ramenez le stylo défectueux à votre pharmacien.

Remarque : une certaine quantité d'air peut rester dans le stylo, mais cela n'a pas d'importance car vous avez expulsé l'air de l'aiguille et la dose sera dès lors correcte.

Remplacez le capuchon protecteur du stylo multidose Viraferon, solution injectable avec le triangle face à l'indicateur de dose comme représenté sur la Figure L.

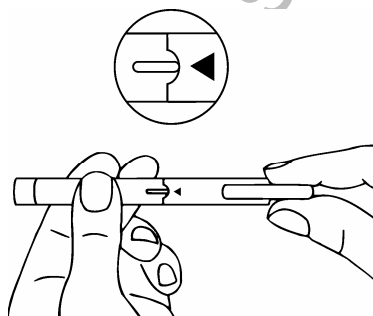


Figure L

Le stylo est maintenant prêt pour le réglage de la dose. Pour l'étape suivante, tenez le stylo par le milieu du corps. Cela permettra au bouton poussoir de monter librement, permettant de sélectionner la dose correcte.

Pour sélectionner la dose requise, tenez le stylo horizontalement par le corps à l'aide d'une main. Avec l'autre main, tournez le capuchon protecteur dans le sens des aiguilles d'une montre comme indiqué par la flèche de la Figure M. Vous allez remarquer que le bouton poussoir monte, indiquant la dose sélectionnée. Pour sélectionner la dose correcte, tournez le capuchon protecteur autant de fois que nécessaire comme indiqué ci-dessous :

Nombre de “tours” et de “clics” Dose correspondante (millions d’UI) en utilisant Viraferon, solution injectable, stylo multidose 18 millions d’UI/stylo

1 tour complet (5 clics)	1,5
6 clics	1,8
7 clics	2,1
8 clics	2,4
9 clics	2,7
2 tours complets (10 clics)	3
11 clics	3,3
12 clics	3,6
13 clics	3,9
14 clics	4,2
3 tours complets (15 clics)	4,5
16 clics	4,8
17 clics	5,1
18 clics	5,4
19 clics	5,7
4 tours complets (20 clics)*	6

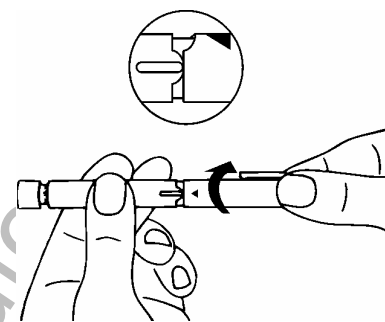


Figure M

*4 tours complets correspondent à la dose maximale qui peut être administrée en une seule injection. Le stylo est conçu pour délivrer son contenu de 18 millions d’UI en doses allant de 1,5 à 6 millions d’UI. Le stylo peut délivrer un maximum de 12 doses de 1,5 millions d’UI sur une période n’excédant pas 4 semaines.

La graduation du bouton poussoir vous indiquera la dose sélectionnée (voir ci-dessous la Figure N). Pour des doses correspondant à des tours complets, la graduation doit être alignée avec le repère de la dose exacte. Pour des doses correspondant aux nombres de clics intermédiaires entre les tours complets, la graduation se situe entre les deux repères de doses indiquant des tours complets. A ce moment, vérifiez que vous avez la dose correcte.

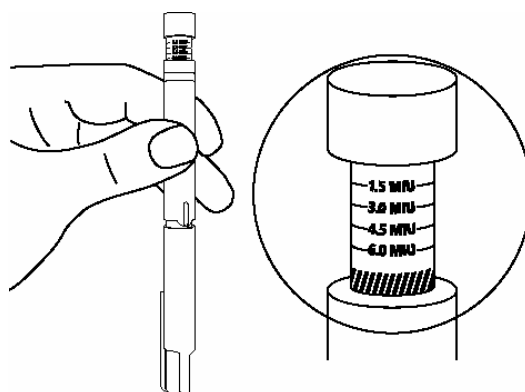


Figure N

Après chaque tour complet, vérifiez que le triangle est bien en face de l'indicateur de dose (voir Figure O). Si vous avez sélectionné une dose incorrecte, tournez simplement le capuchon en arrière (dans le sens contraire des aiguilles d'une montre) jusqu'à ce que le bouton poussoir soit revenu à sa position initiale et recommencez. Lorsque la dose correcte est sélectionnée, vous êtes prêt à pratiquer l'injection.

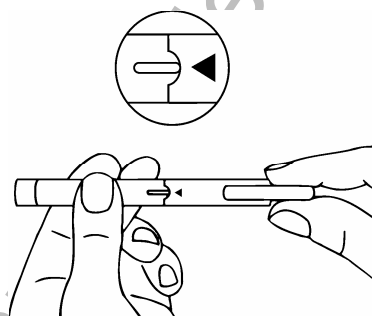


Figure O

Injection de la solution

Choisissez le site d'injection. Les meilleurs endroits pour l'injection sont les tissus avec une couche graisseuse entre la peau et le muscle : cuisse, surface extérieure de la partie supérieure du bras (vous pouvez avoir besoin de l'aide d'une autre personne pour utiliser cet endroit), l'abdomen (à l'exception du nombril ou de la taille). Si vous êtes particulièrement maigre, utilisez seulement la cuisse ou la surface extérieure du bras pour l'injection. Changez de site d'injection à chaque fois.

Nettoyez et désinfectez la peau où l'injection doit être faite. Attendez que la surface soit sèche. A l'aide d'une main, pincez un pli de peau molle. Avec l'autre main, tenez et maintenez le stylo comme vous le feriez avec un crayon. Insérez l'aiguille dans le pli de la peau selon un angle d'environ 45°.

Ensuite, enfoncez complètement le bouton poussoir (voir Figure P).

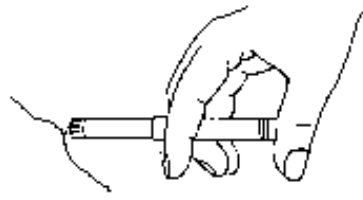


Figure P

Conservez le bouton poussoir enfoncé et laissez l'aiguille en place pendant quelques secondes pour permettre à Viraferon, solution injectable, de se répartir sous la peau, puis retirez l'aiguille.

Remplacez avec soin le capuchon protecteur externe de l'aiguille (voir Figure Q).

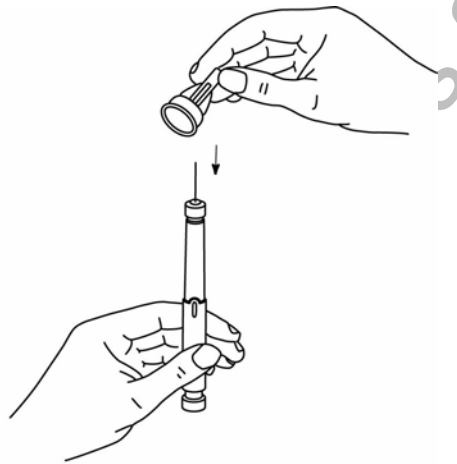


Figure Q

Dévissez complètement l'aiguille en tournant dans le sens contraire des aiguilles d'une montre, comme indiqué à la Figure R. Retirez-la ensuite avec soin du stylo et jetez l'aiguille coiffée de son capuchon (voir Figure S).

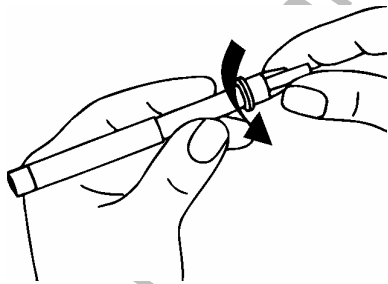


Figure R

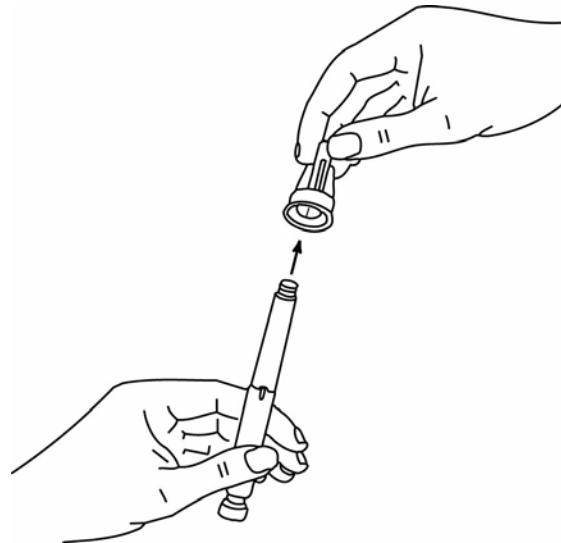


Figure S

Remplacez le capuchon protecteur du stylo avec, à nouveau, le triangle bien en face de l'indicateur de dose, comme indiqué sur la Figure T. Puis, replacez le stylo au réfrigérateur.

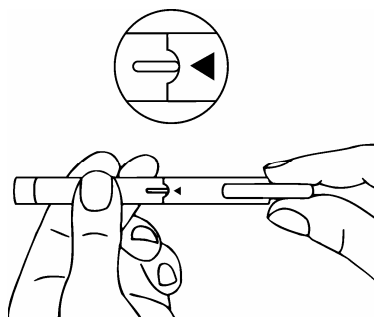


Figure T

Ce médicament n'est plus autorisé

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Viraferon 30 millions d'UI solution injectable, stylo multidose Interféron alfa-2b

Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant d'utiliser ce médicament.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques, cela pourrait lui être nocif.
- Si l'un des effets indésirables devient grave ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien.

Dans cette notice :

1. Qu'est-ce que Viraferon et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Viraferon
3. Comment utiliser Viraferon
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Viraferon
6. Informations supplémentaires

1. QU'EST-CE QUE VIRAFERON ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISE

Viraferon (interféron alfa-2b) modifie la réponse du système immunitaire de l'organisme pour faciliter la lutte contre les infections et les maladies sévères. Viraferon est utilisé pour traiter les adultes atteints d'hépatites chroniques B ou C, qui sont des infections virales du foie.

Viraferon est utilisé en association avec la ribavirine chez les enfants de 3 ans et plus et adolescents, non préalablement traités pour l'hépatite C chronique.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT D'UTILISER VIRAFERON

N'utilisez jamais Viraferon

- si vous êtes allergique (hypersensible) à l'interféron ou à l'un des autres composants contenus dans Viraferon
- si vous avez une maladie cardiaque sévère
- si vous avez un mauvais fonctionnement des reins ou du foie
- si vous avez une maladie du foie avancée décompensée (non contrôlée)
- si vous avez une hépatite et avez été récemment traité par des médicaments qui dépriment le système immunitaire (autres que les traitements de courte durée avec des médicaments de type cortisone)
- si vous avez des antécédents de convulsions
- si vous avez une maladie auto-immune, ou avez eu une transplantation d'organe et prenez un médicament qui déprime votre système immunitaire (votre système immunitaire contribue à vous protéger contre l'infection)
- si vous avez une maladie de la thyroïde non adéquatement contrôlée

Enfants et adolescents :

- si vous avez eu des problèmes nerveux ou mentaux sérieux, tels qu'une dépression sévère ou des idées de suicide.

Faites attention avec Viraferon

- si vous êtes enceinte ou souhaitez le devenir (voir Grossesse).

- si vous avez eu une affection nerveuse ou mentale sévère. L'utilisation de l'interféron alfa-2b chez les enfants et les adolescents présentant ou ayant des antécédents de troubles psychiatriques sévères est contre-indiquée (voir « N'utilisez jamais Viraferon »).
- Si vous avez déjà souffert de dépression ou développé des symptômes associés à une dépression (i.e. sensations de mélancolie, de découragement, etc.) pendant le traitement avec Viraferon (voir rubrique 4).
- si vous avez un psoriasis, il peut s'aggraver pendant le traitement avec Viraferon.
- lorsque vous recevez Viraferon, vous pouvez temporairement être plus sensible aux infections. Consultez votre médecin si vous pensez que vous êtes en train de contracter une infection.
- si vous développez des symptômes comme ceux du rhume ou d'une autre affection respiratoire, tels que la fièvre, la toux ou une difficulté à respirer, prévenez votre médecin.
- si vous constatez un saignement inhabituel ou des bleus, informez-en immédiatement votre médecin.
- si vous développez des symptômes de réaction allergique sévère (tels que difficulté respiratoire, respiration sifflante ou urticaire) pendant le traitement, prévenez immédiatement votre médecin.
- si vous êtes également traité pour votre infection VIH, voir **Utilisation d'autres médicaments**.
- si vous avez reçu une greffe d'organe, de rein ou de foie, le traitement par interféron peut augmenter le risque de rejet. Informez-en votre médecin.

Des affections des dents et des gencives, pouvant entraîner un déchaussement des dents, ont été rapportées chez des patients recevant un traitement par Viraferon en association avec la ribavirine. De plus, lors d'un traitement à long terme par Viraferon en association avec la ribavirine, une bouche sèche pourrait avoir un effet néfaste sur les dents et la bouche. Vous devez vous brosser soigneusement les dents deux fois par jour et avoir des consultations dentaires régulières. De plus, certains patients peuvent vomir. Dans ce cas, assurez-vous de vous rincer soigneusement la bouche après le vomissement.

Au cours d'un traitement d'un an, des enfants n'ont pas grandi ou n'ont pas grossi autant que prévu. Cependant, lors de la période de suivi de 6 mois après traitement, la croissance est généralement redevenue normale bien qu'un faible nombre d'enfants et adolescents n'ait pas retrouvé, dans la première année suivant la fin du traitement, la taille ou le poids correspondant à leur courbe de croissance avant traitement.

Prévenez votre médecin si vous avez eu une crise cardiaque ou un problème cardiaque ; si vous avez des antécédents de problèmes respiratoires ou de pneumonie, des problèmes de coagulation du sang, de maladie du foie, de thyroïde, du diabète ou une pression sanguine faible ou haute.

Prévenez votre médecin si vous avez déjà été traité pour dépression ou pour tout autre désordre psychiatrique ; confusion ; perte de connaissance, idées suicidaires ou tentative de suicide.

Assurez-vous de prévenir votre médecin si vous prenez la plante médicinale chinoise shosaikoto.

Utilisation d'autres médicaments

Viraferon accentuera les effets des substances qui dépriment votre système nerveux, pouvant entraîner une somnolence. Par conséquent, demandez conseil à votre médecin ou votre pharmacien avant de boire des boissons alcoolisées, ou de prendre des médicaments pour dormir, des sédatifs ou des médicaments puissants contre la douleur.

Veillez dire à votre médecin si vous prenez de la théophylline ou de l'aminophylline pour l'asthme, et si vous prenez ou avez pris récemment tout autre médicament, même s'il s'agit d'un médicament obtenu sans ordonnance, car la dose de certains médicaments peut nécessiter un ajustement pendant votre traitement par Viraferon.

Patients ayant également une infection VIH : L'acidose lactique et la détérioration de la fonction hépatique sont des effets indésirables associés à un Traitement Anti-Rétroviral Hautement Actif (HAART), un des traitements du VIH. Si vous recevez un Traitement Anti-Rétroviral Hautement Actif (HAART), l'association Viraferon et ribavirine peut augmenter votre risque d'acidose lactique et d'insuffisance hépatique. Votre médecin surveillera particulièrement ces signes et symptômes

(assurez-vous d'avoir également lu la notice de la ribavirine). De plus, les patients traités par l'association Viraferon et ribavirine et par la zidovudine peuvent présenter un risque augmenté de développer une anémie (faible nombre de cellules sanguines rouges).

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Aliments et boissons

Pendant votre traitement par Viraferon, votre médecin peut vous demander de boire beaucoup pour éviter une baisse de tension artérielle.

Grossesse et allaitement

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament. Dans les études chez l'animal en gestation, les interférons ont quelquefois entraîné des avortements spontanés. Le risque chez la femme enceinte n'est pas connu.

Lorsque Viraferon est utilisé en association avec la ribavirine, les patients et les patientes doivent prendre des précautions particulières lors de leurs rapports sexuels afin d'éviter la survenue d'une grossesse, car la ribavirine peut entraîner de graves malformations chez l'enfant à naître :

- si vous êtes une **fil**le ou une **femme** en âge d'avoir des enfants, traitée par Viraferon en association à la ribavirine, vous devez avoir un test de grossesse négatif avant le début du traitement, tous les mois pendant la durée du traitement et pendant les 4 mois suivant son arrêt. Vous et votre partenaire devez chacun utiliser une méthode de contraception efficace pendant toute la durée de votre traitement et pendant les 4 mois suivant son arrêt. Vous pouvez en discuter avec votre médecin.

- si vous êtes un **homme** traité par Viraferon en association à la ribavirine, vous ne devez pas avoir de rapports sexuels non protégés par préservatif avec une femme enceinte. Ceci diminuera le risque d'exposition de votre partenaire à la ribavirine. Si votre partenaire féminine n'est pas actuellement enceinte mais en âge d'avoir des enfants, elle doit effectuer un test de grossesse tous les mois pendant la durée de votre traitement et pendant les 7 mois suivant son arrêt. Vous pouvez en discuter avec votre médecin. Si vous êtes un homme, vous et votre partenaire devez chacun utiliser une méthode de contraception efficace pendant toute la durée de votre traitement et pendant les 7 mois suivant son arrêt. Vous pouvez en discuter avec votre médecin.

Par conséquent, n'allaitez pas votre enfant si vous êtes traitée par Viraferon.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Il est déconseillé de conduire ou d'utiliser certaines machines si vous devenez somnolent, fatigué, ou confus à cause de ce médicament.

3. COMMENT UTILISER VIRAFERON

Votre médecin a prescrit Viraferon spécifiquement pour vous et votre état actuel ; ne partagez ce médicament avec personne d'autre.

Votre médecin a déterminé la dose exacte de Viraferon à administrer en fonction de vos besoins personnels. La dose pourra varier selon la maladie traitée.

Si vous injectez vous-même Viraferon, assurez-vous que la dose qui vous a été prescrite est réellement indiquée sur l'emballage du médicament que vous recevez. Les posologies exprimées en administration 3 fois par semaine sont à prendre de préférence un jour sur deux.

La dose initiale habituelle pour chaque état est présentée ci-dessous ; cependant, les doses individuelles peuvent varier, et le médecin peut changer votre dose en fonction de vos besoins spécifiques :

Hépatite B chronique : 5 à 10 millions d'UI 3 fois par semaine (un jour sur deux) injectés par voie sous-cutanée (sous la peau).

Hépatite C chronique : *Adultes* - 3 millions d'UI 3 fois par semaine (un jour sur deux) injectés par voie sous-cutanée (sous la peau) en association avec la ribavirine ou seul. *Enfants âgés de 3 ans et plus et adolescents* - 3 millions d'UI/m² 3 fois par semaine (un jour sur deux) injectés par voie sous-cutanée (sous la peau) en association avec la ribavirine (voir également la notice de la ribavirine).

Votre médecin peut prescrire une dose différente de Viraferon, seul ou en association avec d'autres médicaments (par exemple : ribavirine). Si Viraferon vous a été prescrit en association avec un autre médicament, pour plus d'information reportez-vous à la notice d'utilisation de ce médicament. Votre médecin déterminera le schéma posologique exact en fonction de vos besoins. Si vous avez l'impression que l'effet de Viraferon est trop fort ou trop faible, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

Voie sous-cutanée :

Viraferon est habituellement destiné à la voie sous-cutanée. Cela signifie que Viraferon est injecté à l'aide d'une aiguille courte dans le tissu graisseux juste sous la peau. Si vous vous injectez ce médicament vous-même ou si vous l'administrez à un enfant ou adolescent, on vous apprendra comment préparer et administrer l'injection. Des instructions détaillées pour l'administration par voie sous-cutanée sont fournies dans cette notice (voir COMMENT AUTO-INJECTER VIRAFERON à la fin de la notice).

Une dose de Viraferon est administrée chaque jour prévu. Viraferon est administré trois fois par semaine, un jour sur deux, par exemple le lundi, mercredi, et vendredi. Les interférons peuvent entraîner une fatigue inhabituelle ; si vous vous injectez ce médicament vous-même ou si vous l'administrez à un enfant ou adolescent, faites-le au moment du coucher.

Respectez toujours la posologie indiquée par votre médecin. Ne dépassez pas la dose recommandée, et prenez Viraferon aussi longtemps que prescrit.

Si vous avez utilisé plus de Viraferon que vous n'auriez dû

Contactez votre médecin ou un professionnel de santé dès que possible.

Si vous oubliez de prendre Viraferon

Si vous injectez vous-même le traitement ou si vous êtes en charge d'un enfant ou adolescent prenant Viraferon en association avec la ribavirine, injectez la dose recommandée dès que vous y pensez et continuez le traitement comme d'habitude. Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre. Si vous devez vous injecter ce produit tous les jours, et que vous oubliez accidentellement un jour entier de traitement, continuez le traitement à la dose habituelle le jour suivant. Contactez votre médecin ou votre pharmacien si nécessaire.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS

Comme tous les médicaments, Viraferon peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. Bien que tous ces effets indésirables ne soient pas susceptibles de survenir, ils peuvent nécessiter une intervention médicale s'ils surviennent.

Certaines personnes se sont senties déprimées en prenant Viraferon seul ou en association avec la ribavirine, et dans certains cas, ont eu des idées suicidaires ou un comportement agressif (parfois dirigé contre autrui). Quelques patients ont fait des tentatives de suicide. Consultez immédiatement, si vous remarquez que vous déprimez ou avez des idées suicidaires ou changez de comportement. Vous pouvez demander à un membre de votre famille ou de votre entourage proche de vous aider à rester attentif à l'apparition de signes de dépression ou de changement dans votre comportement.

Utilisation chez les enfants et adolescents : les enfants et les adolescents sont particulièrement susceptibles de développer une dépression lors du traitement par Viraferon en association avec la ribavirine. Contactez immédiatement votre médecin ou ayez recours à un traitement d'urgence s'ils

ont des comportements inhabituels, se sentent déprimés, ou ont envie de se faire mal ou faire mal à d'autres personnes.

Si l'un des effets indésirables suivants survient, arrêtez de prendre Viraferon et prévenez immédiatement votre médecin ou allez au service des urgences de votre hôpital le plus proche :

- gonflement des mains, des pieds, des chevilles, du visage, des lèvres, de la bouche, de la gorge qui peuvent vous gêner pour avaler ou respirer ; urticaire ; malaise.

Ce sont tous des effets indésirables très sérieux. Si vous les observez, vous pouvez avoir eu une réaction allergique sérieuse à Viraferon. Vous pouvez avoir besoin d'une surveillance médicale urgente ou d'une hospitalisation. Ces effets indésirables très sérieux sont très rares.

Consultez immédiatement votre médecin si l'un des effets indésirables suivants apparaît :

- douleur à la poitrine ou toux sévère et persistante ; battements irréguliers ou rapides du cœur ; souffle diminué, confusion, difficulté à rester vigilant, sensation de picotement ou d'engourdissement ou douleur aux mains ou aux pieds ; crise d'épilepsie (convulsions) ; troubles du sommeil, de la pensée ou de la concentration, état mental altéré ; idées suicidaires, tentative de suicide, changement de comportement ou comportement agressif (parfois dirigé contre autrui), hallucinations ; douleur sévère à l'estomac ; selles noires ou à l'aspect de goudron ; sang dans les selles ou les urines, saignement sévère du nez ; teint cireux, quantité élevée de sucre dans le sang, fièvre ou frissons débutant après quelques semaines de traitement, douleur dans le bas du dos ou sur le côté, miction difficile, problèmes d'yeux, de vue ou d'audition, perte d'audition, rougeur douloureuse ou intense de votre peau ou de vos muqueuses.

Ils peuvent constituer des effets indésirables sérieux nécessitant une surveillance médicale d'urgence. Votre médecin vérifiera votre sang pour s'assurer que la numération de vos cellules sanguines blanches (cellules qui luttent contre l'infection), cellules sanguines rouges (cellules qui transportent le fer et l'oxygène), plaquettes (cellules pour la coagulation sanguine) et des autres valeurs de laboratoire sont dans des limites acceptables.

Au début du traitement avec Viraferon, vous pouvez avoir une réaction pseudo-grippale, avec fièvre, fatigue, mal de tête, douleur musculaire, douleur aux articulations et tremblements/frissons. Votre médecin peut vous recommander de prendre du paracétamol si vous avez ces symptômes.

Les autres effets indésirables susceptibles de survenir comprennent :

Effets indésirables très fréquemment rapportés (au moins 1 patient sur 10) :

douleur, gonflement et rougeur ou lésions de la peau au point d'injection, perte de cheveux, étourdissements, changements de l'appétit, douleurs abdominales ou à l'estomac, diarrhées, nausées (mal au cœur), infection virale, dépression, instabilité émotionnelle, insomnie, anxiété, gorge douloureuse et douleur à la déglutition, fatigue, tremblements/frissons, fièvre, réaction pseudo-grippal, sensation d'inconfort général, maux de tête, perte de poids, vomissement, irritabilité, faiblesse, changements d'humeur, toux (parfois sévère), souffle court, démangeaisons, peau sèche, rash, douleur musculaire brutale et sévère, douleur aux articulations, douleur musculo-squelettique, changements des résultats d'analyses de sang dont une diminution du nombre de globules blancs. Quelques enfants et adolescents ont eu une diminution de leur croissance (taille et poids).

Effets indésirables fréquemment rapportés (au moins 1 patient sur 100, mais moins d'1 patient sur 10) :

soif, déshydratation, pression sanguine haute, migraines, ganglions gonflés, bouffées de chaleur, troubles menstruels, désir sexuel diminué, problèmes vaginaux, seins douloureux, douleur aux testicules, problèmes de thyroïde, rougeur des gencives, sécheresse de la bouche, bouche ou langue rouge ou douloureuse, douleur dentaire ou troubles dentaires, *herpes simplex* (boutons de fièvre), changement du goût, estomac dérangé, dyspepsie (brûlures d'estomac), constipation, hypertrophie du foie (problèmes de foie, parfois sévères), selles molles, incontinence nocturne chez l'enfant, inflammation des sinus, bronchite, douleur de l'œil, problème de canal lacrymal, conjonctivite (« œil rose »), agitation, somnolence, somnambulisme, problèmes de comportement, nervosité, nez bouché ou qui coule, éternuements, respiration rapide, pâleur ou rougeur de la peau, ecchymose, doigts et

orteils très sensibles au froid, problèmes de peau ou des ongles, psoriasis (nouveau ou aggravation), augmentation de la sudation, envie plus fréquente d'uriner, légers tremblements, sensibilité du toucher diminuée, arthrite.

Effets indésirables rarement rapportés (au moins 1 patient sur 10.000, mais moins d'1 patient sur 1.000) :
pneumonie

Effets indésirables très rarement rapportés (moins d'1 patient sur 10.000) :
pression sanguine basse, visage bouffi, diabète, crampes dans les jambes, douleur du dos, problèmes rénaux, lésions nerveuses, saignement des gencives, anémie aplasique. Il a été rapporté des réductions ou des arrêts de la production des globules rouges par l'organisme. Il en résulte des anémies sévères dont les symptômes peuvent inclure une fatigue inhabituelle et un manque d'énergie.

Des cas de sarcoïdose (maladie caractérisée par une fièvre persistante, une perte de poids, une douleur et une inflammation des articulations, des lésions cutanées et une augmentation du volume des ganglions) ont été très rarement rapportés. De très rares cas de perte de conscience ont été rapportés, la plupart du temps chez des personnes âgées traitées à des doses élevées. Des cas d'attaque (événements cérébraux) ont été rapportés. Contactez immédiatement votre médecin en cas d'apparition d'un de ces symptômes.

Des affections parodontales (touchant les gencives) et dentaires, un état mental altéré, une perte de conscience, des réactions d'hypersensibilité aiguë incluant urticaire, angio-œdème (gonflement des mains, des pieds, des chevilles, du visage, des lèvres, de la bouche ou de la gorge pouvant entraîner une difficulté à avaler ou respirer), une bronchoconstriction et une anaphylaxie (réaction allergique sévère touchant le corps entier) ont été rapportés, mais leur fréquence est indéterminée.

Par ailleurs, un syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (maladie auto-immune inflammatoire touchant les yeux, la peau et les membranes des oreilles, du cerveau et de la moelle épinière) a été rapporté avec l'utilisation de Viraferon.

D'autres effets indésirables non listés ci-dessus peuvent également survenir chez certains patients. Si vous ressentez un des effets mentionnés comme graves ou si vous présentez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

5. COMMENT CONSERVER VIRAFERON

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).
Ne pas congeler.

Chaque stylo est prévu pour une période d'utilisation de quatre semaines et doit ensuite être jeté. Un maximum de 48 heures (deux jours) d'exposition à 25°C est autorisé au cours de la période de quatre semaines afin de couvrir les délais accidentels de remise du stylo au réfrigérateur.

Selon la dose qui vous a été prescrite, il peut rester dans la boîte des aiguilles et des tampons non utilisés. Jetez-les selon les précautions d'usage.

Ne pas utiliser Viraferon après la date de péremption mentionnée sur la boîte.

Ne pas utiliser, si vous remarquez un changement dans l'apparence de Viraferon.

6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Que contient Viraferon

- La substance active est l'interféron alfa-2b recombinant, 30 millions d'UI/stylo

- Les autres composants sont phosphate disodique anhydre, phosphate monosodique monohydraté, édétate disodique, chlorure de sodium, métacrésol, polysorbate 80 et eau pour préparations injectables.

Qu'est-ce que Viraferon et contenu de l'emballage extérieur

Viraferon se présente sous la forme d'une solution injectable
La solution limpide et incolore est contenue dans une cartouche en verre.
Le stylo est conçu pour délivrer son contenu de 30 millions d'UI en doses allant de 2,5 à 10 millions d'UI. Le stylo peut délivrer un maximum de 12 doses de 2,5 millions d'UI sur une période n'excédant pas 4 semaines.

Viraferon est disponible sous trois présentations différentes :

Viraferon, 30 millions d'UI/stylo, solution injectable :

- Boîte de 1 stylo, 12 aiguilles et 12 tampons nettoyants
- Boîte de 2 stylos, 24 aiguilles et 24 tampons nettoyants
- Boîte de 8 stylos, 96 aiguilles et 96 tampons nettoyants

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché :

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

Fabricant :

SP Labo N.V.
Industriepark 30
B-2220 Heist-op-den-Berg
Belgique

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

Rue de Stalle/Stallestraat 73
B-1180 Bruxelles/Brüssel/Brüssel
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

Luxembourg/Luxemburg

Rue de Stalle 73
B-1180 Bruxelles/Brüssel
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

България

ул. "Проф. Милко Бичев" № 7, ет.3
BG-София 1504
Тел.: +359 2 944 1073

Magyarország

Alkotás u. 53.
H-1123 Budapest
Tel.: +36 1 457-8500

Česká republika

Na Příkopě 25
CZ-110 00 Praha 1
Tel: +420 221771250

Malta

168 Christopher Street
MT-VLT02 Valletta
Tel: + 356-21 23 21 75

Danmark

Lautrupbjerg 2
DK-2750 Ballerup
Tlf: + 45-44 39 50 00

Nederland

Maarssenbroeksedijk 4
NL-3542 DN Utrecht
Tel: + 31-(0)800 778 78 78

Deutschland

Thomas-Dehler-Straße 27
D-81737 München
Tel: + 49-(0)89 627 31-0

Norge

Pb. 398
N-1326 Lysaker
Tlf: + 47 67 16 64 50

Eesti

Järvevana tee 9
EE-11314 Tallinn
Tel: + 372 654 96 86

Österreich

Badener Strasse 23
A-2514 Traiskirchen
Tel: + 43-(0)2252 502-0

Ελλάδα

Αγίου Δημητρίου 63
GR-174 55 Αλιμος
Τηλ.: + 30-210 98 97 300

España

Km. 36, Ctra. Nacional I
E-28750 San Agustín de Guadalix – Madrid
Tel: + 34-91 848 85 00

France

92 rue Baudin
F-92300 Levallois-Perret
Tél: + 33-(0)1 41 06 35 00

Ireland

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW
Tel: +44-(0)1 707 363 636

Ísland

Hörgatún 2
IS-210 Garðabær
Sími: + 354 535 70 00

Italia

Via fratelli Cervi snc,
Centro Direzionale Milano Due
Palazzo Borromini
I-20090 Segrate (Milano)
Tel: + 39-02 21018.1

Κύπρος

Οδός Αγίου Νικολάου, 8
CY-1055 Λευκωσία
Τηλ: +357-22 757188

Latvija

Bauskas 58a -401
Rīga, LV-1004
Tel: + 371-7 21 38 25

Lietuva

Kęstučio g. 65/40
LT-08124 Vilnius
Tel. + 370 52 101868

Polska

Al. Jerozolimskie 195a
PL-02-222 Warszawa
Tel.: + 48-(0)22 478 41 50

Portugal

Rua Aqualva dos Açores 16
P-2735-557 Aqualva-Cacém
Tel: +351-21 433 93 00

România

Șos. București-Ploiești, nr. 17-21,
Băneasa Center, et. 8, sector 1
RO-013682 București
Tel: + 40 21 233 35 30

Slovenija

Dunajska 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: + 386 01 3001070

Slovenská republika

Strakova 5
SK-811 01 Bratislava
Tel: + 421 (2) 5920 2712

Suomi/Finland

PL 3/PB 3
FIN-02201 Espoo/Esbo
Puh/Tel: + 358-(0)20-7570 300

Sverige

Box 6185
S-102 33 Stockholm
Tel: + 46-(0)8 522 21 500

United Kingdom

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW - UK
Tel: + 44-(0)1 707 363 636

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>

COMMENT AUTO-INJECTER VIRAFERON

Les instructions suivantes expliquent comment vous injecter vous-même Viraferon. Lisez attentivement les instructions et suivez-les étape par étape. Votre médecin ou son assistant(e) vous apprendront comment injecter vous-même Viraferon. Ne tentez pas de l'injecter vous-même à moins que vous ne soyez sûr d'avoir compris la procédure et les conditions de l'auto-injection.

Préparation

Rassemblez les éléments nécessaires avant de commencer :

- le stylo multidose de Viraferon ;
- une aiguille pour l'injection sous-cutanée (fournie dans l'étui) ;
- un tampon nettoyant.

Lavez-vous soigneusement les mains. Utilisez uniquement les aiguilles fournies dans la boîte pour Viraferon. Utilisez une nouvelle aiguille pour chaque dose. Assurez-vous que la solution est à température ambiante au moment de l'injection.

Les figures A et B vous montrent les différentes parties du stylo et l'aiguille. Les parties les plus importantes sont les suivantes :

- La graduation du bouton poussoir vous indique la dose qui a été sélectionnée.
- Le code couleur de la bande bleue et le bouton poussoir se situent en bas du stylo lorsqu'il est tenu avec le capuchon protecteur placé en haut.
- Le stylo n'est complètement fermé que lorsque le triangle sur la graduation du capuchon protecteur est aligné avec l'indicateur de dose situé sur le corps du stylo.

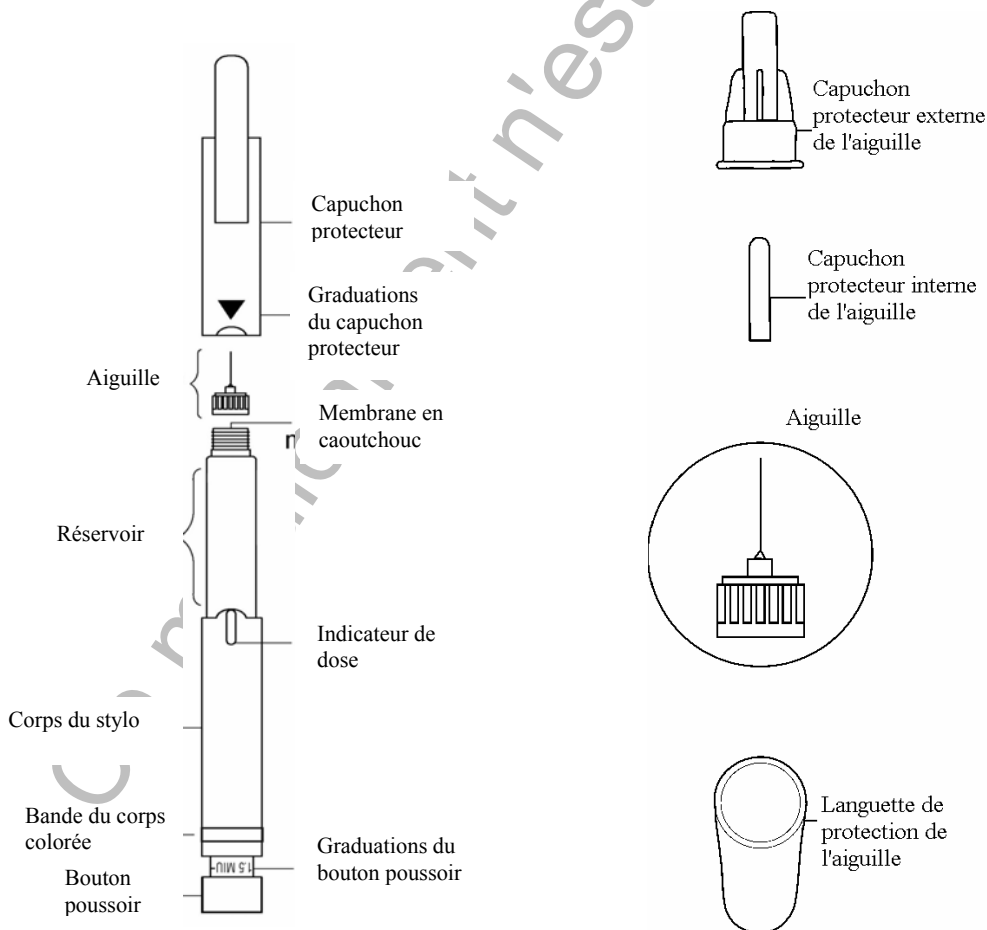


Figure A

Figure B

Mesure de la dose de Viraferon

Retirez le stylo du réfrigérateur environ une demi-heure avant d'administrer la dose de façon à ce que la solution située dans le stylo soit à température ambiante lorsqu'elle est injectée.

Lorsque vous êtes prêt à faire votre injection, préparez votre stylo comme suit :

Assurez-vous que Virafeon, solution injectable, a une apparence limpide et incolore avant son utilisation. Si elle n'est pas uniformément limpide ou si elle contient des particules, ne l'utilisez pas.

Retirez le capuchon protecteur du stylo et désinfectez la membrane en caoutchouc (voir Figure C) avec un tampon nettoyant.

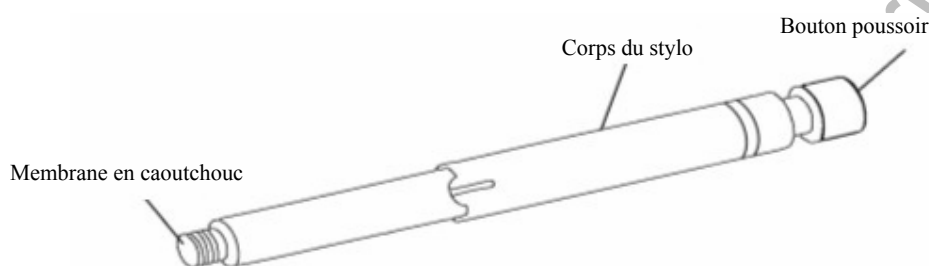


Figure C

Retirez la languette de protection de l'aiguille. Remarquez que la partie arrière de l'aiguille apparaît lorsque la languette de protection est retirée (voir Figure D).

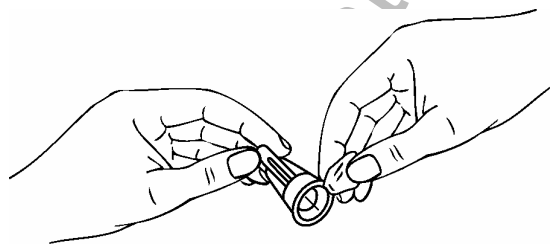


Figure D

Poussez doucement l'aiguille sur le stylo comme indiqué sur la figure E. (Remarquez que la partie arrière de l'aiguille va percer la membrane en caoutchouc que vous avez préalablement désinfectée). Vissez maintenant l'aiguille sur le stylo en tournant dans le sens des aiguilles d'une montre (voir Figure F).

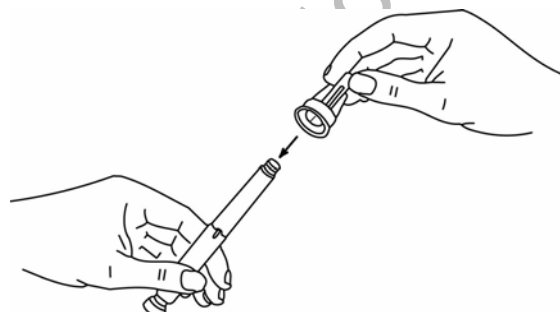


Figure E

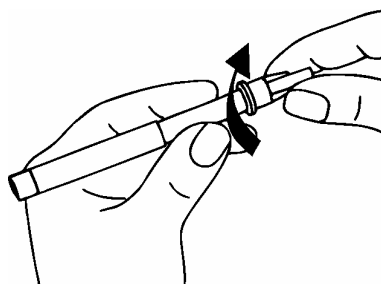


Figure F

Retirez, tout d'abord, le capuchon protecteur externe de l'aiguille (Figure G). Ensuite, retirez prudemment le capuchon protecteur interne de l'aiguille, en gardant à l'esprit que l'aiguille est maintenant à découvert (Figure H). Conservez le capuchon protecteur externe de l'aiguille pour une utilisation ultérieure.

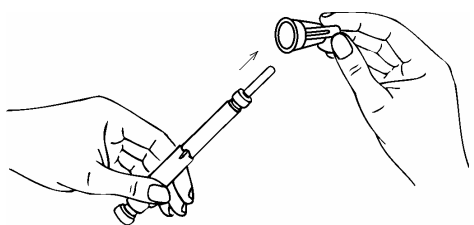


Figure G

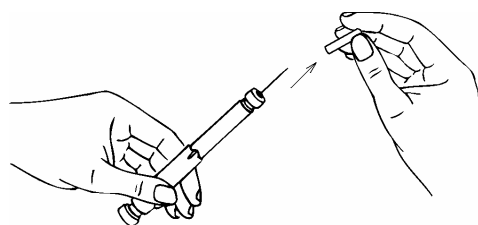


Figure H

Le stylo est maintenant prêt à l'emploi. Comme de petites quantités d'air peuvent s'accumuler dans l'aiguille et le réservoir pendant la conservation, l'étape suivante consiste à enlever les bulles d'air. Ceci est appelé " faire le vide d'air ".

Tenez Viraferon, solution injectable en stylo multidose avec l'aiguille pointée vers le haut.

Tapotez le réservoir avec votre doigt de telle sorte que les bulles d'air montent vers le haut du réservoir, juste sous l'aiguille (Figure I).

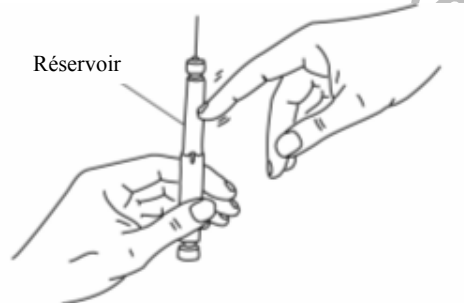


Figure I

Tenez le stylo par le corps et tournez le réservoir dans le sens indiqué par la flèche de la Figure J (dans le sens des aiguilles d'une montre) jusqu'à ce que vous sentiez un déclic.

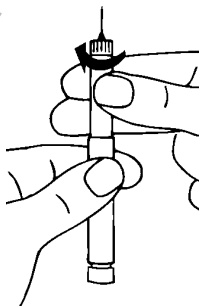


Figure J

En tenant le stylo avec l'aiguille pointée vers le haut, appuyez à fond sur le bouton poussoir et voyez si une goutte de Viraferon, solution injectable, apparaît à l'extrémité de l'aiguille (Observez ci-dessous la goutte à l'extrémité de l'aiguille sur la figure K).

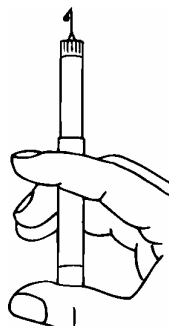


Figure K

S'il n'apparaît pas de goutte, utilisez un autre stylo, et ramenez le stylo défectueux à votre pharmacien.

Remarque : une certaine quantité d'air peut rester dans le stylo, mais cela n'a pas d'importance car vous avez expulsé l'air de l'aiguille et la dose sera dès lors correcte.

Remplacez le capuchon protecteur du stylo multidose Viraferon, solution injectable avec le triangle face à l'indicateur de dose comme représenté sur la Figure L.

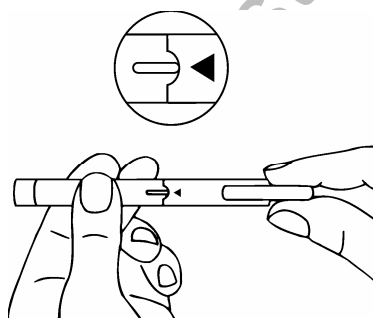


Figure L

Le stylo est maintenant prêt pour le réglage de la dose. Pour l'étape suivante, tenez le stylo par le milieu du corps. Cela permettra au bouton poussoir de monter librement, permettant de sélectionner la dose correcte.

Pour sélectionner la dose requise, tenez le stylo horizontalement par le corps à l'aide d'une main. Avec l'autre main, tournez le capuchon protecteur dans le sens des aiguilles d'une montre comme indiqué par la flèche de la Figure M. Vous allez remarquer que le bouton poussoir monte, indiquant la dose sélectionnée. Pour sélectionner la dose correcte, tournez le capuchon protecteur autant de fois que nécessaire comme indiqué ci-dessous :

Nombre de “tours” et de “clics” Dose correspondante (millions d’UI) en utilisant Viraferon, solution injectable, stylo multidose 30 millions d’UI/stylo

1 tour complet (5 clics)	2,5
6 clics	3
7 clics	3,5
8 clics	4
9 clics	4,5
2 tours complets (10 clics)	5
11 clics	5,5
12 clics	6
13 clics	6,5
14 clics	7
3 tours complets (15 clics)	7,5
16 clics	8
17 clics	8,5
18 clics	9
19 clics	9,5
4 tours complets (20 clics)*	10

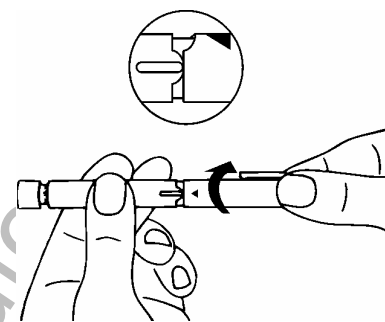


Figure M

*4 tours complets correspondent à la dose maximale qui peut être administrée en une seule injection. Le stylo est conçu pour délivrer son contenu de 30 millions d’UI en doses allant de 2,5 à 10 millions d’UI. Le stylo peut délivrer un maximum de 12 doses de 2,5 millions d’UI sur une période n’excédant pas 4 semaines.

La graduation du bouton poussoir vous indiquera la dose sélectionnée (voir ci-dessous la Figure N). Pour des doses correspondant à des tours complets, la graduation doit être alignée avec le repère de la dose exacte. Pour des doses correspondant aux nombres de clics intermédiaires entre les tours complets, la graduation se situe entre les deux repères de doses indiquant des tours complets. A ce moment, vérifiez que vous avez la dose correcte.

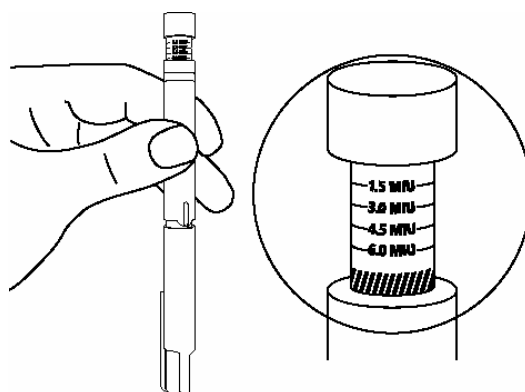


Figure N

Après chaque tour complet, vérifiez que le triangle est bien en face de l'indicateur de dose (voir Figure O). Si vous avez sélectionné une dose incorrecte, tournez simplement le capuchon en arrière (dans le sens contraire des aiguilles d'une montre) jusqu'à ce que le bouton poussoir soit revenu à sa position initiale et recommencez. Lorsque la dose correcte est sélectionnée, vous êtes prêt à pratiquer l'injection.

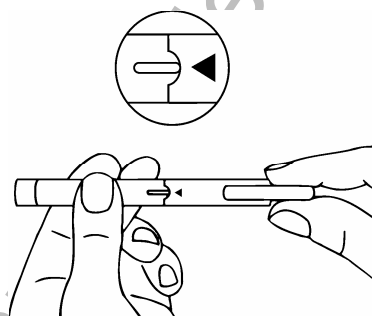


Figure O

Injection de la solution

Choisissez le site d'injection. Les meilleurs endroits pour l'injection sont les tissus avec une couche grasseuse entre la peau et le muscle : cuisse, surface extérieure de la partie supérieure du bras (vous pouvez avoir besoin de l'aide d'une autre personne pour utiliser cet endroit), l'abdomen (à l'exception du nombril ou de la taille). Si vous êtes particulièrement maigre, utilisez seulement la cuisse ou la surface extérieure du bras pour l'injection. Changez de site d'injection à chaque fois.

Nettoyez et désinfectez la peau où l'injection doit être faite. Attendez que la surface soit sèche. A l'aide d'une main, pincez un pli de peau molle. Avec l'autre main, tenez et maintenez le stylo comme vous le feriez avec un crayon. Insérez l'aiguille dans le pli de la peau selon un angle d'environ 45°.

Ensuite, enfoncez complètement le bouton poussoir (voir Figure P).

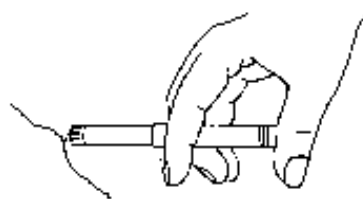


Figure P

Conservez le bouton poussoir enfoncé et laissez l'aiguille en place pendant quelques secondes pour permettre à Viraferon, solution injectable, de se répartir sous la peau, puis retirez l'aiguille.

Remplacez avec soin le capuchon protecteur externe de l'aiguille (voir Figure Q).

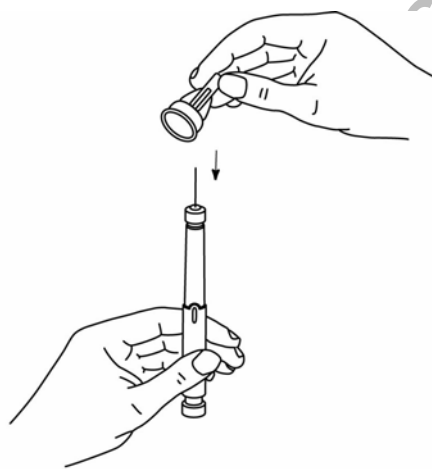


Figure Q

Dévissez complètement l'aiguille en tournant dans le sens contraire des aiguilles d'une montre, comme indiqué à la Figure R. Retirez-la ensuite avec soin du stylo et jetez l'aiguille coiffée de son capuchon (voir Figure S).

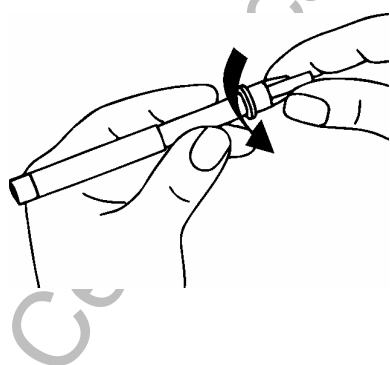


Figure R

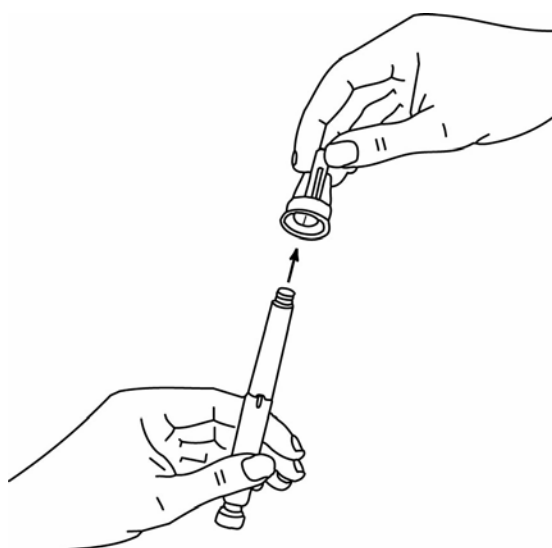


Figure S

Remplacez le capuchon protecteur du stylo avec, à nouveau, le triangle bien en face de l'indicateur de dose, comme indiqué sur la Figure T. Puis, replacez le stylo au réfrigérateur.

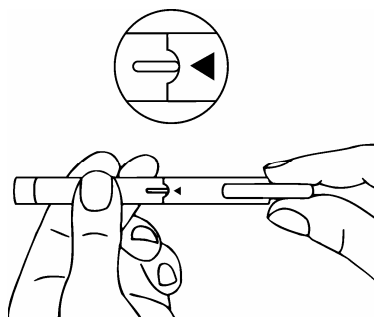


Figure T

Ce médicament n'est plus autorisé

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Viraferon 60 millions d'UI solution injectable, stylo multidose Interféron alfa-2b

Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant d'utiliser ce médicament.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques, cela pourrait lui être nocif.
- Si l'un des effets indésirables devient grave ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien.

Dans cette notice :

1. Qu'est-ce que Viraferon et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Viraferon
3. Comment utiliser Viraferon
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Viraferon
6. Informations supplémentaires

1. QU'EST-CE QUE VIRAFERON ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISÉ

Viraferon (interféron alfa-2b) modifie la réponse du système immunitaire de l'organisme pour faciliter la lutte contre les infections et les maladies sévères. Viraferon est utilisé pour traiter les adultes atteints d'hépatites chroniques B ou C, qui sont des infections virales du foie.

Viraferon est utilisé en association avec la ribavirine chez les enfants de 3 ans et plus et adolescents, non préalablement traités pour l'hépatite C chronique.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT D'UTILISER VIRAFERON

N'utilisez jamais Viraferon

- si vous êtes allergique (hypersensible) à l'interféron ou à l'un des autres composants contenus dans Viraferon
- si vous avez une maladie cardiaque sévère
- si vous avez un mauvais fonctionnement des reins ou du foie
- si vous avez une maladie du foie avancée décompensée (non contrôlée)
- si vous avez une hépatite et avez été récemment traité par des médicaments qui dépriment le système immunitaire (autres que les traitements de courte durée avec des médicaments de type cortisone)
- si vous avez des antécédents de convulsions
- si vous avez une maladie auto-immune, ou avez eu une transplantation d'organe et prenez un médicament qui déprime votre système immunitaire (votre système immunitaire contribue à vous protéger contre l'infection)
- si vous avez une maladie de la thyroïde non adéquatement contrôlée

Enfants et adolescents :

- si vous avez eu des problèmes nerveux ou mentaux sérieux, tels qu'une dépression sévère ou des idées de suicide.

Faites attention avec Viraferon

- si vous êtes enceinte ou souhaitez le devenir (voir Grossesse).

- si vous avez eu une affection nerveuse ou mentale sévère. L'utilisation de l'interféron alfa-2b chez les enfants et les adolescents présentant ou ayant des antécédents de troubles psychiatriques sévères est contre-indiquée (voir « N'utilisez jamais Viraferon »).
- Si vous avez déjà souffert de dépression ou développé des symptômes associés à une dépression (i.e. sensations de mélancolie, de découragement, etc.) pendant le traitement avec Viraferon (voir rubrique 4).
- si vous avez un psoriasis, il peut s'aggraver pendant le traitement avec Viraferon.
- lorsque vous recevez Viraferon, vous pouvez temporairement être plus sensible aux infections. Consultez votre médecin si vous pensez que vous êtes en train de contracter une infection.
- si vous développez des symptômes comme ceux du rhume ou d'une autre affection respiratoire, tels que la fièvre, la toux ou une difficulté à respirer, prévenez votre médecin.
- si vous constatez un saignement inhabituel ou des bleus, informez-en immédiatement votre médecin.
- si vous développez des symptômes de réaction allergique sévère (tels que difficulté respiratoire, respiration sifflante ou urticaire) pendant le traitement, prévenez immédiatement votre médecin.
- si vous êtes également traité pour votre infection VIH, voir **Utilisation d'autres médicaments**.
- si vous avez reçu une greffe d'organe, de rein ou de foie, le traitement par interféron peut augmenter le risque de rejet. Informez-en votre médecin.

Des affections des dents et des gencives, pouvant entraîner un déchaussement des dents, ont été rapportées chez des patients recevant un traitement par Viraferon en association avec la ribavirine. De plus, lors d'un traitement à long terme par Viraferon en association avec la ribavirine, une bouche sèche pourrait avoir un effet néfaste sur les dents et la bouche. Vous devez vous brosser soigneusement les dents deux fois par jour et avoir des consultations dentaires régulières. De plus, certains patients peuvent vomir. Dans ce cas, assurez-vous de vous rincer soigneusement la bouche après le vomissement.

Au cours d'un traitement d'un an, des enfants n'ont pas grandi ou n'ont pas grossi autant que prévu. Cependant, lors de la période de suivi de 6 mois après traitement, la croissance est généralement redevenue normale bien qu'un faible nombre d'enfants et adolescents n'ait pas retrouvé, dans la première année suivant la fin du traitement, la taille ou le poids correspondant à leur courbe de croissance avant traitement.

Prévenez votre médecin si vous avez eu une crise cardiaque ou un problème cardiaque ; si vous avez des antécédents de problèmes respiratoires ou de pneumonie, des problèmes de coagulation du sang, de maladie du foie, de thyroïde, du diabète ou une pression sanguine faible ou haute.

Prévenez votre médecin si vous avez déjà été traité pour dépression ou pour tout autre désordre psychiatrique ; confusion ; perte de connaissance, idées suicidaires ou tentative de suicide.

Assurez-vous de prévenir votre médecin si vous prenez la plante médicinale chinoise shosaikoto.

Utilisation d'autres médicaments

Viraferon accentuera les effets des substances qui dépriment votre système nerveux, pouvant entraîner une somnolence. Par conséquent, demandez conseil à votre médecin ou votre pharmacien avant de boire des boissons alcoolisées, ou de prendre des médicaments pour dormir, des sédatifs ou des médicaments puissants contre la douleur.

Veillez dire à votre médecin si vous prenez de la théophylline ou de l'aminophylline pour l'asthme, et si vous prenez ou avez pris récemment tout autre médicament, même s'il s'agit d'un médicament obtenu sans ordonnance, car la dose de certains médicaments peut nécessiter un ajustement pendant votre traitement par Viraferon.

Patients ayant également une infection VIH : L'acidose lactique et la détérioration de la fonction hépatique sont des effets indésirables associés à un Traitement Anti-Rétroviral Hautement Actif (HAART), un des traitements du VIH. Si vous recevez un Traitement Anti-Rétroviral Hautement Actif (HAART), l'association Viraferon et ribavirine peut augmenter votre risque d'acidose lactique et d'insuffisance hépatique. Votre médecin surveillera particulièrement ces signes et symptômes

(assurez-vous d'avoir également lu la notice de la ribavirine). De plus, les patients traités par l'association Viraferon et ribavirine et par la zidovudine peuvent présenter un risque augmenté de développer une anémie (faible nombre de cellules sanguines rouges).

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Aliments et boissons

Pendant votre traitement par Viraferon, votre médecin peut vous demander de boire beaucoup pour éviter une baisse de tension artérielle.

Grossesse et allaitement

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament. Dans les études chez l'animal en gestation, les interférons ont quelquefois entraîné des avortements spontanés. Le risque chez la femme enceinte n'est pas connu.

Lorsque Viraferon est utilisé en association avec la ribavirine, les patients et les patientes doivent prendre des précautions particulières lors de leurs rapports sexuels afin d'éviter la survenue d'une grossesse, car la ribavirine peut entraîner de graves malformations chez l'enfant à naître :

- si vous êtes une **fil**le ou une **femme** en âge d'avoir des enfants, traitée par Viraferon en association à la ribavirine, vous devez avoir un test de grossesse négatif avant le début du traitement, tous les mois pendant la durée du traitement et pendant les 4 mois suivant son arrêt. Vous et votre partenaire devez chacun utiliser une méthode de contraception efficace pendant toute la durée de votre traitement et pendant les 4 mois suivant son arrêt. Vous pouvez en discuter avec votre médecin.

- si vous êtes un **homme** traité par Viraferon en association à la ribavirine, vous ne devez pas avoir de rapports sexuels non protégés par préservatif avec une femme enceinte. Ceci diminuera le risque d'exposition de votre partenaire à la ribavirine. Si votre partenaire féminine n'est pas actuellement enceinte mais en âge d'avoir des enfants, elle doit effectuer un test de grossesse tous les mois pendant la durée de votre traitement et pendant les 7 mois suivant son arrêt. Vous pouvez en discuter avec votre médecin. Si vous êtes un homme, vous et votre partenaire devez chacun utiliser une méthode de contraception efficace pendant toute la durée de votre traitement et pendant les 7 mois suivant son arrêt. Vous pouvez en discuter avec votre médecin.

Par conséquent, n'allaitez pas votre enfant si vous êtes traitée par Viraferon.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Il est déconseillé de conduire ou d'utiliser certaines machines si vous devenez somnolent, fatigué, ou confus à cause de ce médicament.

3. COMMENT UTILISER VIRAFERON

Votre médecin a prescrit Viraferon spécifiquement pour vous et votre état actuel ; ne partagez ce médicament avec personne d'autre.

Votre médecin a déterminé la dose exacte de Viraferon à administrer en fonction de vos besoins personnels. La dose pourra varier selon la maladie traitée.

Si vous injectez vous-même Viraferon, assurez-vous que la dose qui vous a été prescrite est réellement indiquée sur l'emballage du médicament que vous recevez. Les posologies exprimées en administration 3 fois par semaine sont à prendre de préférence un jour sur deux.

La dose initiale habituelle pour chaque état est présentée ci-dessous ; cependant, les doses individuelles peuvent varier, et le médecin peut changer votre dose en fonction de vos besoins spécifiques :

Hépatite B chronique : 5 à 10 millions d'UI 3 fois par semaine (un jour sur deux) injectés par voie sous-cutanée (sous la peau).

Hépatite C chronique : *Adultes* - 3 millions d'UI 3 fois par semaine (un jour sur deux) injectés par voie sous-cutanée (sous la peau) en association avec la ribavirine ou seul. *Enfants âgés de 3 ans et plus et adolescents* - 3 millions d'UI/m² 3 fois par semaine (un jour sur deux) injectés par voie sous-cutanée (sous la peau) en association avec la ribavirine (voir également la notice de la ribavirine).

Votre médecin peut prescrire une dose différente de Viraferon, seul ou en association avec d'autres médicaments (par exemple : ribavirine). Si Viraferon vous a été prescrit en association avec un autre médicament, pour plus d'information reportez-vous à la notice d'utilisation de ce médicament. Votre médecin déterminera le schéma posologique exact en fonction de vos besoins. Si vous avez l'impression que l'effet de Viraferon est trop fort ou trop faible, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

Voie sous-cutanée :

Viraferon est habituellement destiné à la voie sous-cutanée. Cela signifie que Viraferon est injecté à l'aide d'une aiguille courte dans le tissu graisseux juste sous la peau. Si vous vous injectez ce médicament vous-même ou si vous l'administrez à un enfant ou adolescent, on vous apprendra comment préparer et administrer l'injection. Des instructions détaillées pour l'administration par voie sous-cutanée sont fournies dans cette notice (voir COMMENT AUTO-INJECTER VIRAFERON à la fin de la notice).

Une dose de Viraferon est administrée chaque jour prévu. Viraferon est administré trois fois par semaine, un jour sur deux, par exemple le lundi, mercredi, et vendredi. Les interférons peuvent entraîner une fatigue inhabituelle ; si vous vous injectez ce médicament vous-même ou si vous l'administrez à un enfant ou adolescent, faites-le au moment du coucher.

Respectez toujours la posologie indiquée par votre médecin. Ne dépassez pas la dose recommandée, et prenez Viraferon aussi longtemps que prescrit.

Si vous avez utilisé plus de Viraferon que vous n'auriez dû

Contactez votre médecin ou un professionnel de santé dès que possible.

Si vous oubliez de prendre Viraferon

Si vous injectez vous-même le traitement ou si vous êtes en charge d'un enfant ou adolescent prenant Viraferon en association avec la ribavirine, injectez la dose recommandée dès que vous y pensez et continuez le traitement comme d'habitude. Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre. Si vous devez vous injecter ce produit tous les jours, et que vous oubliez accidentellement un jour entier de traitement, continuez le traitement à la dose habituelle le jour suivant. Contactez votre médecin ou votre pharmacien si nécessaire.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS

Comme tous les médicaments, Viraferon peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. Bien que tous ces effets indésirables ne soient pas susceptibles de survenir, ils peuvent nécessiter une intervention médicale s'ils surviennent.

Certaines personnes se sont senties déprimées en prenant Viraferon seul ou en association avec la ribavirine, et dans certains cas, ont eu des idées suicidaires ou un comportement agressif (parfois dirigé contre autrui). Quelques patients ont fait des tentatives de suicide. Consultez immédiatement, si vous remarquez que vous déprimez ou avez des idées suicidaires ou changez de comportement. Vous pouvez demander à un membre de votre famille ou de votre entourage proche de vous aider à rester attentif à l'apparition de signes de dépression ou de changement dans votre comportement.

Utilisation chez les enfants et adolescents : les enfants et les adolescents sont particulièrement susceptibles de développer une dépression lors du traitement par Viraferon en association avec la ribavirine. Contactez immédiatement votre médecin ou ayez recours à un traitement d'urgence s'ils

ont des comportements inhabituels, se sentent déprimés, ou ont envie de se faire mal ou faire mal à d'autres personnes.

Si l'un des effets indésirables suivants survient, arrêtez de prendre Viraferon et prévenez immédiatement votre médecin ou allez au service des urgences de votre hôpital le plus proche :

- gonflement des mains, des pieds, des chevilles, du visage, des lèvres, de la bouche, de la gorge qui peuvent vous gêner pour avaler ou respirer ; urticaire ; malaise.

Ce sont tous des effets indésirables très sérieux. Si vous les observez, vous pouvez avoir eu une réaction allergique sérieuse à Viraferon. Vous pouvez avoir besoin d'une surveillance médicale urgente ou d'une hospitalisation. Ces effets indésirables très sérieux sont très rares.

Consultez immédiatement votre médecin si l'un des effets indésirables suivants apparaît :

- douleur à la poitrine ou toux sévère et persistante ; battements irréguliers ou rapides du cœur ; souffle diminué, confusion, difficulté à rester vigilant, sensation de picotement ou d'engourdissement ou douleur aux mains ou aux pieds ; crise d'épilepsie (convulsions) ; troubles du sommeil, de la pensée ou de la concentration, état mental altéré ; idées suicidaires, tentative de suicide, changement de comportement ou comportement agressif (parfois dirigé contre autrui), hallucinations ; douleur sévère à l'estomac ; selles noires ou à l'aspect de goudron ; sang dans les selles ou les urines, saignement sévère du nez ; teint cireux, quantité élevée de sucre dans le sang, fièvre ou frissons débutant après quelques semaines de traitement, douleur dans le bas du dos ou sur le côté, miction difficile, problèmes d'yeux, de vue ou d'audition, perte d'audition, rougeur douloureuse ou intense de votre peau ou de vos muqueuses.

Ils peuvent constituer des effets indésirables sérieux nécessitant une surveillance médicale d'urgence. Votre médecin vérifiera votre sang pour s'assurer que la numération de vos cellules sanguines blanches (cellules qui luttent contre l'infection), cellules sanguines rouges (cellules qui transportent le fer et l'oxygène), plaquettes (cellules pour la coagulation sanguine) et des autres valeurs de laboratoire sont dans des limites acceptables.

Au début du traitement avec Viraferon, vous pouvez avoir une réaction pseudo-grippale, avec fièvre, fatigue, mal de tête, douleur musculaire, douleur aux articulations et tremblements/frissons. Votre médecin peut vous recommander de prendre du paracétamol si vous avez ces symptômes.

Les autres effets indésirables susceptibles de survenir comprennent :

Effets indésirables très fréquemment rapportés (au moins 1 patient sur 10) :

douleur, gonflement et rougeur ou lésions de la peau au point d'injection, perte de cheveux, étourdissements, changements de l'appétit, douleurs abdominales ou à l'estomac, diarrhées, nausées (mal au cœur), infection virale, dépression, instabilité émotionnelle, insomnie, anxiété, gorge douloureuse et douleur à la déglutition, fatigue, tremblements/frissons, fièvre, réaction pseudo-grippal, sensation d'inconfort général, maux de tête, perte de poids, vomissement, irritabilité, faiblesse, changements d'humeur, toux (parfois sévère), souffle court, démangeaisons, peau sèche, rash, douleur musculaire brutale et sévère, douleur aux articulations, douleur musculo-squelettique, changements des résultats d'analyses de sang dont une diminution du nombre de globules blancs. Quelques enfants et adolescents ont eu une diminution de leur croissance (taille et poids).

Effets indésirables fréquemment rapportés (au moins 1 patient sur 100, mais moins d'1 patient sur 10) :

soif, déshydratation, pression sanguine haute, migraines, ganglions gonflés, bouffées de chaleur, troubles menstruels, désir sexuel diminué, problèmes vaginaux, seins douloureux, douleur aux testicules, problèmes de thyroïde, rougeur des gencives, sécheresse de la bouche, bouche ou langue rouge ou douloureuse, douleur dentaire ou troubles dentaires, *herpes simplex* (boutons de fièvre), changement du goût, estomac dérangé, dyspepsie (brûlures d'estomac), constipation, hypertrophie du foie (problèmes de foie, parfois sévères), selles molles, incontinence nocturne chez l'enfant, inflammation des sinus, bronchite, douleur de l'œil, problème de canal lacrymal, conjonctivite (« œil rose »), agitation, somnolence, somnambulisme, problèmes de comportement, nervosité, nez bouché ou qui coule, éternuements, respiration rapide, pâleur ou rougeur de la peau, ecchymose, doigts et

orteils très sensibles au froid, problèmes de peau ou des ongles, psoriasis (nouveau ou aggravation), augmentation de la sudation, envie plus fréquente d'uriner, légers tremblements, sensibilité du toucher diminuée, arthrite.

Effets indésirables rarement rapportés (au moins 1 patient sur 10.000, mais moins d'1 patient sur 1.000) :
pneumonie

Effets indésirables très rarement rapportés (moins d'1 patient sur 10.000) :
pression sanguine basse, visage bouffi, diabète, crampes dans les jambes, douleur du dos, problèmes rénaux, lésions nerveuses, saignement des gencives, anémie aplasique. Il a été rapporté des réductions ou des arrêts de la production des globules rouges par l'organisme. Il en résulte des anémies sévères dont les symptômes peuvent inclure une fatigue inhabituelle et un manque d'énergie.

Des cas de sarcoïdose (maladie caractérisée par une fièvre persistante, une perte de poids, une douleur et une inflammation des articulations, des lésions cutanées et une augmentation du volume des ganglions) ont été très rarement rapportés. De très rares cas de perte de conscience ont été rapportés, la plupart du temps chez des personnes âgées traitées à des doses élevées. Des cas d'attaque (événements cérébraux) ont été rapportés. Contactez immédiatement votre médecin en cas d'apparition d'un de ces symptômes.

Des affections parodontales (touchant les gencives) et dentaires, un état mental altéré, une perte de conscience, des réactions d'hypersensibilité aiguë incluant urticaire, angio-œdème (gonflement des mains, des pieds, des chevilles, du visage, des lèvres, de la bouche ou de la gorge pouvant entraîner une difficulté à avaler ou respirer), une bronchoconstriction et une anaphylaxie (réaction allergique sévère touchant le corps entier) ont été rapportés, mais leur fréquence est indéterminée.

Par ailleurs, un syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (maladie auto-immune inflammatoire touchant les yeux, la peau et les membranes des oreilles, du cerveau et de la moelle épinière) a été rapporté avec l'utilisation de Viraferon.

D'autres effets indésirables non listés ci-dessus peuvent également survenir chez certains patients. Si vous ressentez un des effets mentionnés comme graves ou si vous présentez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

5. COMMENT CONSERVER VIRAFERON

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).
Ne pas congeler.

Chaque stylo est prévu pour une période d'utilisation de quatre semaines et doit ensuite être jeté. Un maximum de 48 heures (deux jours) d'exposition à 25°C est autorisé au cours de la période de quatre semaines afin de couvrir les délais accidentels de remise du stylo au réfrigérateur.

Selon la dose qui vous a été prescrite, il peut rester dans la boîte des aiguilles et des tampons non utilisés. Jetez-les selon les précautions d'usage.

Ne pas utiliser Viraferon après la date de péremption mentionnée sur la boîte.

Ne pas utiliser, si vous remarquez un changement dans l'apparence de Viraferon.

6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Que contient Viraferon

- La substance active est l'interféron alfa-2b recombinant, 60 millions d'UI/stylo

- Les autres composants sont phosphate disodique anhydre, phosphate monosodique monohydraté, édétate disodique, chlorure de sodium, métacrésol, polysorbate 80 et eau pour préparations injectables.

A quoi ressemble Viraferon et contenu de l'emballage extérieur

Viraferon se présente sous la forme d'une solution injectable
La solution limpide et incolore est contenue dans une cartouche en verre.
Le stylo est conçu pour délivrer son contenu de 60 millions d'UI en doses allant de 5 à 20 millions d'UI. Le stylo peut délivrer un maximum de 12 doses de 5 millions d'UI sur une période n'excédant pas 4 semaines.

Viraferon est disponible sous trois présentations différentes :

Viraferon, 60 millions d'UI/stylo, solution injectable:

- Boîte de 1 stylo, 12 aiguilles et 12 tampons nettoyants
- Boîte de 2 stylos, 24 aiguilles et 24 tampons nettoyants
- Boîte de 8 stylos, 96 aiguilles et 96 tampons nettoyants

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché :

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

Fabricant :

SP Labo N.V.
Industriepark 30
B-2220 Heist-op-den-Berg
Belgique

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

Rue de Stalle/Stallestraat 73
B-1180 Bruxelles/Brüssel/Brüssel
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

Luxembourg/Luxemburg

Rue de Stalle 73
B-1180 Bruxelles/Brüssel
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32-(0)2 370 92 11

България

ул. "Проф. Милко Бичев" № 7, ет.3
BG-София 1504
Тел.: +359 2 944 1073

Magyarország

Alkotás u. 53.
H-1123 Budapest
Tel.: +36 1 457-8500

Česká republika

Na Příkopě 25
CZ-110 00 Praha 1
Tel: +420 221771250

Malta

168 Christopher Street
MT-VLT02 Valletta
Tel: + 356-21 23 21 75

Danmark

Lautrupbjerg 2
DK-2750 Ballerup
Tlf: + 45-44 39 50 00

Nederland

Maarssenbroeksedijk 4
NL-3542 DN Utrecht
Tel: + 31-(0)800 778 78 78

Deutschland

Thomas-Dehler-Straße 27
D-81737 München
Tel: + 49-(0)89 627 31-0

Norge

Pb. 398
N-1326 Lysaker
Tlf: + 47 67 16 64 50

Eesti

Järvevana tee 9
EE-11314 Tallinn
Tel: + 372 654 96 86

Österreich

Badener Strasse 23
A-2514 Traiskirchen
Tel: + 43-(0)2252 502-0

Ελλάδα

Αγίου Δημητρίου 63
GR-174 55 Αλιμος
Τηλ.: + 30-210 98 97 300

España

Km. 36, Ctra. Nacional I
E-28750 San Agustín de Guadalix – Madrid
Tel: + 34-91 848 85 00

France

92 rue Baudin
F-92300 Levallois-Perret
Tél: + 33-(0)1 41 06 35 00

Ireland

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW
Tel: +44-(0)1 707 363 636

Ísland

Hörgatún 2
IS-210 Garðabær
Sími: + 354 535 70 00

Italia

Via fratelli Cervi snc,
Centro Direzionale Milano Due
Palazzo Borromini
I-20090 Segrate (Milano)
Tel: + 39-02 21018.1

Κύπρος

Οδός Αγίου Νικολάου, 8
CY-1055 Λευκωσία
Τηλ: +357-22 757188

Latvija

Bauskas 58a -401
Rīga, LV-1004
Tel: + 371-7 21 38 25

Lietuva

Kęstučio g. 65/40
LT-08124 Vilnius
Tel. + 370 52 101868

Polska

Al. Jerozolimskie 195a
PL-02-222 Warszawa
Tel.: + 48-(0)22 478 41 50

Portugal

Rua Aqualva dos Açores 16
P-2735-557 Aqualva-Cacém
Tel: +351-21 433 93 00

România

Șos. București-Ploiești, nr. 17-21,
Băneasa Center, et. 8, sector 1
RO-013682 București
Tel: + 40 21 233 35 30

Slovenija

Dunajska 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: + 386 01 3001070

Slovenská republika

Strakova 5
SK-811 01 Bratislava
Tel: + 421 (2) 5920 2712

Suomi/Finland

PL 3/PB 3
FIN-02201 Espoo/Esbo
Puh/Tel: + 358-(0)20-7570 300

Sverige

Box 6185
S-102 33 Stockholm
Tel: + 46-(0)8 522 21 500

United Kingdom

Shire Park
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1TW - UK
Tel: + 44-(0)1 707 363 636

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>

COMMENT AUTO-INJECTER VIRAFERON

Les instructions suivantes expliquent comment vous injecter vous-même Viraferon. Lisez attentivement les instructions et suivez-les étape par étape. Votre médecin ou son assistant(e) vous apprendront comment injecter vous-même Viraferon. Ne tentez pas de l'injecter vous-même à moins que vous ne soyez sûr d'avoir compris la procédure et les conditions de l'auto-injection.

Préparation

Rassemblez les éléments nécessaires avant de commencer :

- le stylo multidose de Viraferon ;
- une aiguille pour l'injection sous-cutanée (fournie dans l'étui) ;
- un tampon nettoyant.

Lavez-vous soigneusement les mains. Utilisez uniquement les aiguilles fournies dans la boîte pour Viraferon. Utilisez une nouvelle aiguille pour chaque dose. Assurez-vous que la solution est à température ambiante au moment de l'injection.

Les figures A et B vous montrent les différentes parties du stylo et l'aiguille. Les parties les plus importantes sont les suivantes :

- La graduation du bouton poussoir vous indique la dose qui a été sélectionnée.
- Le code couleur de la bande violette et le bouton poussoir se situent en bas du stylo lorsqu'il est tenu avec le capuchon protecteur placé en haut.
- Le stylo n'est complètement fermé que lorsque le triangle sur la graduation du capuchon protecteur est aligné avec l'indicateur de dose situé sur le corps du stylo.

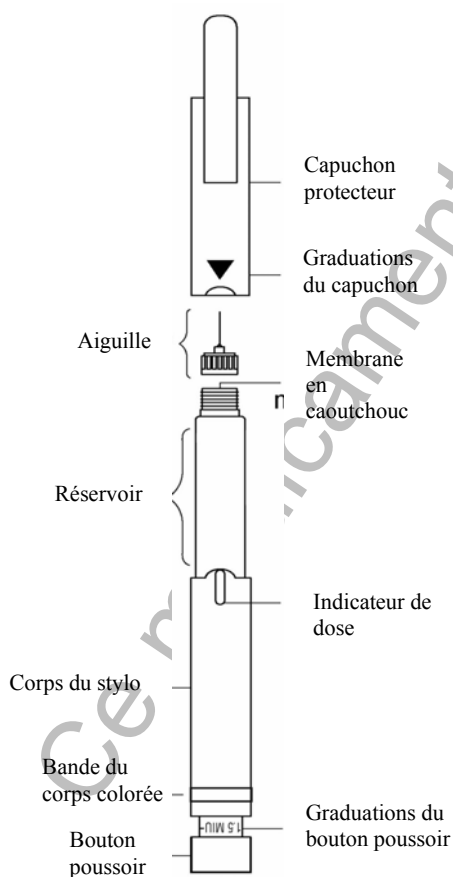


Figure A

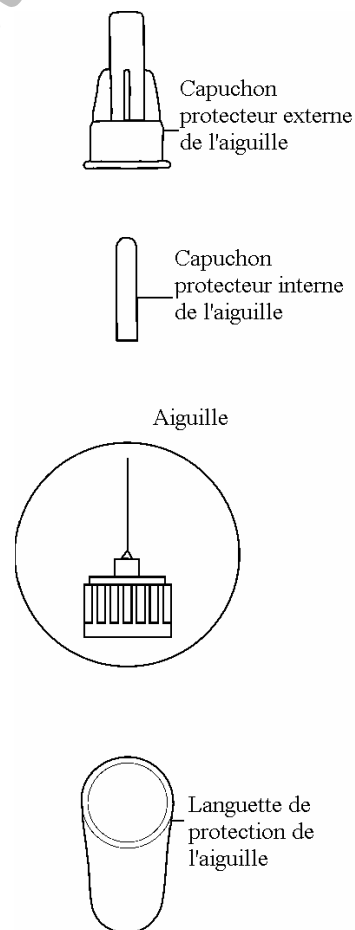


Figure B

Mesure de la dose de Viraferon

Retirez le stylo du réfrigérateur environ une demi-heure avant d'administrer la dose de façon à ce que la solution située dans le stylo soit à température ambiante lorsqu'elle est injectée.

Lorsque vous êtes prêt à faire votre injection, préparez votre stylo comme suit :

Assurez-vous que Virafeon, solution injectable, a une apparence limpide et incolore avant son utilisation. Si elle n'est pas uniformément limpide ou si elle contient des particules, ne l'utilisez pas.

Retirez le capuchon protecteur du stylo et désinfectez la membrane en caoutchouc (voir Figure C) avec un tampon nettoyant.

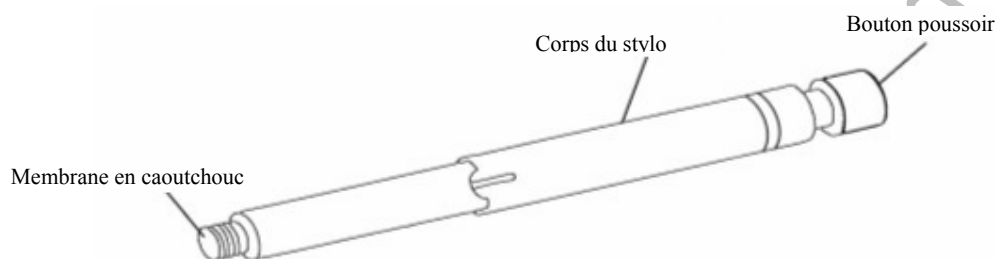


Figure C

Retirez la languette de protection de l'aiguille. Remarquez que la partie arrière de l'aiguille apparaît lorsque la languette de protection est retirée (voir Figure D).

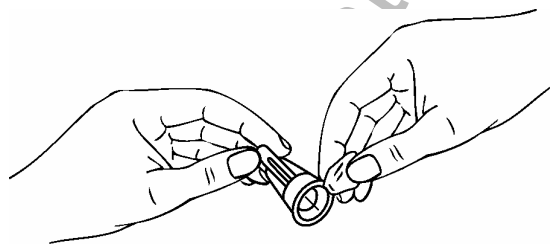


Figure D

Poussez doucement l'aiguille sur le stylo comme indiqué sur la figure E. (Remarquez que la partie arrière de l'aiguille va percer la membrane en caoutchouc que vous avez préalablement désinfectée). Vissez maintenant l'aiguille sur le stylo en tournant dans le sens des aiguilles d'une montre (voir Figure F).

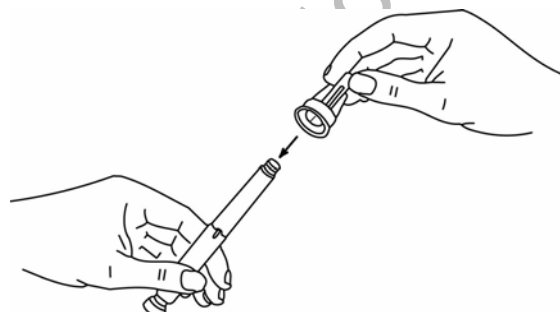


Figure E

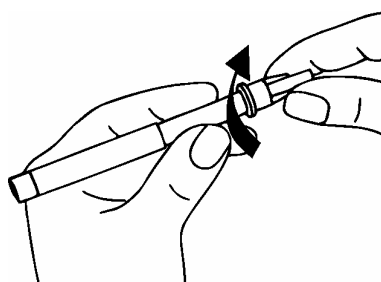


Figure F

Retirez, tout d'abord, le capuchon protecteur externe de l'aiguille (Figure G). Ensuite, retirez prudemment le capuchon protecteur interne de l'aiguille, en gardant à l'esprit que l'aiguille est maintenant à découvert (Figure H). Conservez le capuchon protecteur externe de l'aiguille pour une utilisation ultérieure.

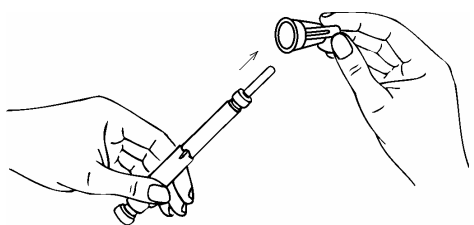


Figure G

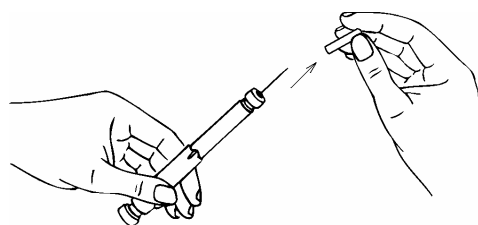


Figure H

Le stylo est maintenant prêt à l'emploi. Comme de petites quantités d'air peuvent s'accumuler dans l'aiguille et le réservoir pendant la conservation, l'étape suivante consiste à enlever les bulles d'air. Ceci est appelé " faire le vide d'air ".

Tenez Viraferon, solution injectable en stylo multidose avec l'aiguille pointée vers le haut.

Tapotez le réservoir avec votre doigt de telle sorte que les bulles d'air montent vers le haut du réservoir, juste sous l'aiguille (Figure I).

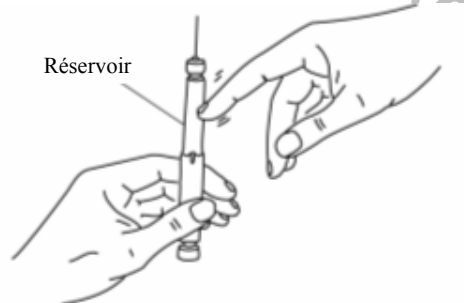


Figure I

Tenez le stylo par le corps et tournez le réservoir dans le sens indiqué par la flèche de la Figure J (dans le sens des aiguilles d'une montre) jusqu'à ce que vous sentiez un déclic.

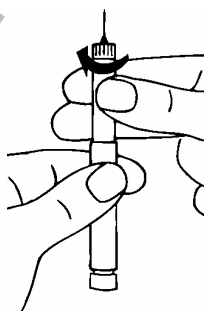


Figure J

En tenant le stylo avec l'aiguille pointée vers le haut, appuyez à fond sur le bouton poussoir et voyez si une goutte de Viraferon, solution injectable, apparaît à l'extrémité de l'aiguille (Observez ci-dessous la goutte à l'extrémité de l'aiguille sur la figure K).

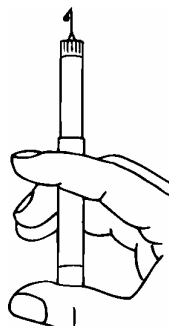


Figure K

S'il n'apparaît pas de goutte, utilisez un autre stylo, et ramenez le stylo défectueux à votre pharmacien.

Remarque : une certaine quantité d'air peut rester dans le stylo, mais cela n'a pas d'importance car vous avez expulsé l'air de l'aiguille et la dose sera dès lors correcte.

Remplacez le capuchon protecteur du stylo multidose Viraferon, solution injectable avec le triangle face à l'indicateur de dose comme représenté sur la Figure L.

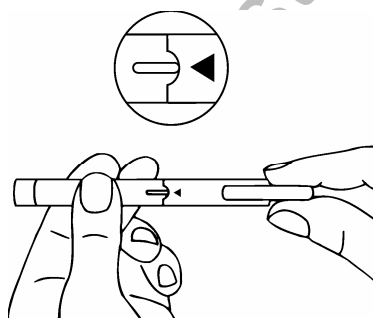


Figure L

Le stylo est maintenant prêt pour le réglage de la dose. Pour l'étape suivante, tenez le stylo par le milieu du corps. Cela permettra au bouton poussoir de monter librement, permettant de sélectionner la dose correcte.

Pour sélectionner la dose requise, tenez le stylo horizontalement par le corps à l'aide d'une main. Avec l'autre main, tournez le capuchon protecteur dans le sens des aiguilles d'une montre comme indiqué par la flèche de la Figure M. Vous allez remarquer que le bouton poussoir monte, indiquant la dose sélectionnée. Pour sélectionner la dose correcte, tournez le capuchon protecteur autant de fois que nécessaire comme indiqué ci-dessous :

Nombre de “tours” et de “clics” Dose correspondante (millions d’UI) en utilisant Viraferon, solution injectable, stylo multidose 60 millions d’UI/stylo

1 tour complet (5 clics)	5
6 clics	6
7 clics	7
8 clics	8
9 clics	9
2 tours complets (10 clics)	10
11 clics	11
12 clics	12
13 clics	13
14 clics	14
3 tours complets (15 clics)	15
16 clics	16
17 clics	17
18 clics	18
19 clics	19
4 tours complets (20 clics)*	20

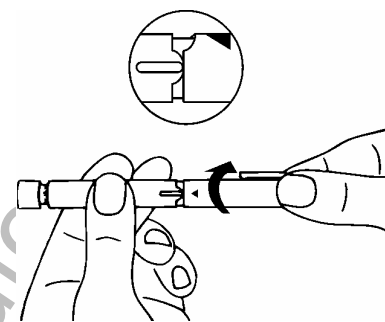


Figure M

*4 tours complets correspondent à la dose maximale qui peut être administrée en une seule injection. Le stylo est conçu pour délivrer son contenu de 60 millions d’UI en doses allant de 5 à 20 millions d’UI. Le stylo peut délivrer un maximum de 12 doses de 5 millions d’UI sur une période n’excédant pas 4 semaines.

La graduation du bouton poussoir vous indiquera la dose sélectionnée (voir ci-dessous la Figure N). Pour des doses correspondant à des tours complets, la graduation doit être alignée avec le repère de la dose exacte. Pour des doses correspondant aux nombres de clics intermédiaires entre les tours complets, la graduation se situe entre les deux repères de doses indiquant des tours complets. A ce moment, vérifiez que vous avez la dose correcte.

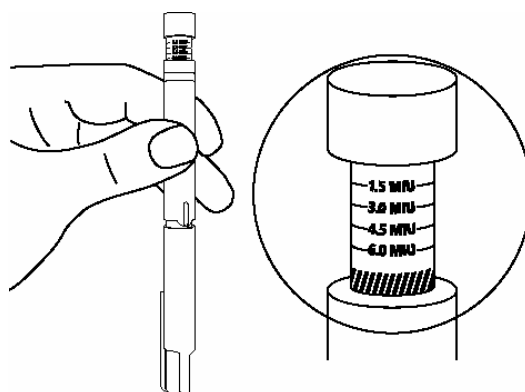


Figure N

Après chaque tour complet, vérifiez que le triangle est bien en face de l'indicateur de dose (voir Figure O). Si vous avez sélectionné une dose incorrecte, tournez simplement le capuchon en arrière (dans le sens contraire des aiguilles d'une montre) jusqu'à ce que le bouton poussoir soit revenu à sa position initiale et recommencez. Lorsque la dose correcte est sélectionnée, vous êtes prêt à pratiquer l'injection.

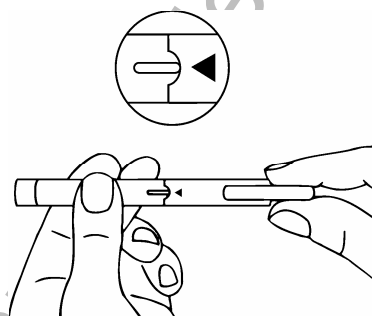


Figure O

Injection de la solution

Choisissez le site d'injection. Les meilleurs endroits pour l'injection sont les tissus avec une couche graisseuse entre la peau et le muscle : cuisse, surface extérieure de la partie supérieure du bras (vous pouvez avoir besoin de l'aide d'une autre personne pour utiliser cet endroit), l'abdomen (à l'exception du nombril ou de la taille). Si vous êtes particulièrement maigre, utilisez seulement la cuisse ou la surface extérieure du bras pour l'injection. Changez de site d'injection à chaque fois.

Nettoyez et désinfectez la peau où l'injection doit être faite. Attendez que la surface soit sèche. A l'aide d'une main, pincez un pli de peau molle. Avec l'autre main, tenez et maintenez le stylo comme vous le feriez avec un crayon. Insérez l'aiguille dans le pli de la peau selon un angle d'environ 45°.

Ensuite, enfoncez complètement le bouton poussoir (voir Figure P).

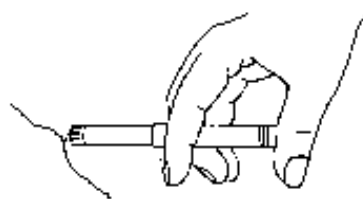


Figure P

Conservez le bouton poussoir enfoncé et laissez l'aiguille en place pendant quelques secondes pour permettre à Viraferon, solution injectable, de se répartir sous la peau, puis retirez l'aiguille.

Remplacez avec soin le capuchon protecteur externe de l'aiguille (voir Figure Q).

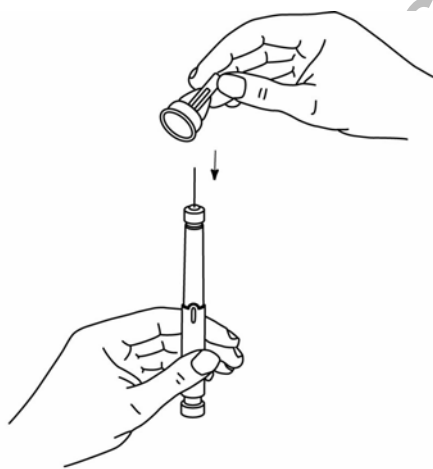


Figure Q

Dévissez complètement l'aiguille en tournant dans le sens contraire des aiguilles d'une montre, comme indiqué à la Figure R. Retirez-la ensuite avec soin du stylo et jetez l'aiguille coiffée de son capuchon (voir Figure S).

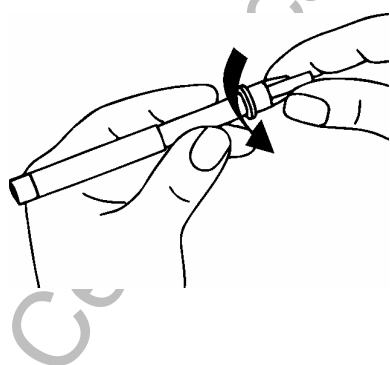


Figure R

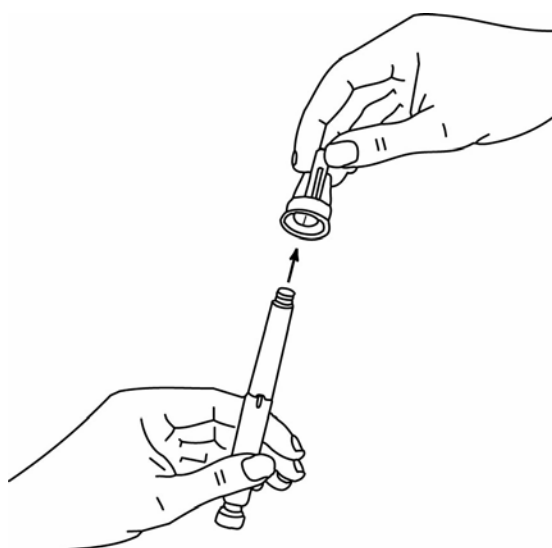


Figure S

Remplacez le capuchon protecteur du stylo avec, à nouveau, le triangle bien en face de l'indicateur de dose, comme indiqué sur la Figure T. Puis, replacez le stylo au réfrigérateur.

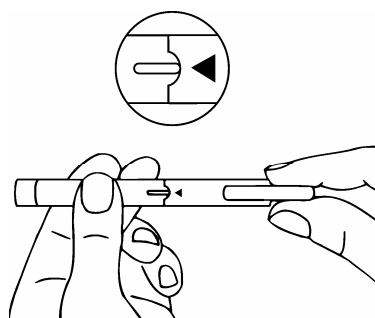


Figure T

Ce médicament n'est plus autorisé