

ИАЛ
ОДОБРЕНО!
ДАТА ...29.08.2004.

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Roferon-A 4.5 MIU/0.5 ml

Предварително напълнени спринцовки, съдържащи инжекционен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Roferon-A се доставя в предварително напълнени спринцовки като инжекционен разтвор, готов за употреба. Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 4.5 милиона международни единици interferon alfa-2a в 0.5 милилитра* (4.5 MIU/0.5 ml).

*Съдържа обемен излишък

Рекомбинантен интерферон алфа-2a, произведен чрез генно инженерство от *Escherichia coli*.

За помощните вещества виж 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор в предварително напълнени спринцовки.

Разтворът е прозрачен и безцветен до бледожълт.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

Roferon-A е показан за лечение на:

- Косматоклетъчна левкемия.
- Пациенти със СПИН с прогресиращ, безсимптомен сарком на Kaposi с брой на CD4 > 250/mm³.
- Хронична фаза на хронична миелогенна левкемия, положителна за Филадельфийска хромозома. Лечението с Roferon-A не е алтернатива за пациенти с CML, които имат роднина с идентична HLA и при които се планира или е възможна алогенна трансплантация на костен мозък в близко бъдеще. Все още не е известно дали Roferon-A може да се счита за лечение с потенциал за излекуване при това показание.
- Кожен Т-клетъчен лимфом. Интерферон алфа-2a (Roferon-A) може да действа при пациенти с прогресиращо заболяване, рефрактерни или неподходящи за конвенционално лечение.
- Възрастни пациенти с хистологично доказан хроничен хепатит В с маркери за вирусна репликация, т.е. болни, положителни за HBV ДНК или HBeAg.
- Възрастни пациенти с хистологично доказан хроничен хепатит С, положителни за HCV антитела или HCV РНК с повишена серумна аланин аминотрансфераза (ALT) без чернодробна декомпенсация.



Ефективността на интерферон алфа-2а при лечение на хроничен хепатит С се увеличава при комбиниране с рибавирин. Roferon-A трябва да се прилага самостоятелно предимно в случай на непоносимост или противопоказание на рибавирин.

- Фоликулярен неходжкинов лимфом.
- Напреднал бъбречно-клетъчен карцином.
- Пациенти със злокачествен меланом II стадий по AJCC (дебелина на тумора на Breslow > 1.5 mm, без засягане на лимфен възел или кожно разпространение), без проява на заболяването след операция.

4.2. Дозировка и метод на приложение

Не всички концентрации на Roferon-A може да се използват за всяко от показанията, споменати в раздел 4.1. Терапевтични показания. Предписаните концентрации трябва да съответстват на препоръчаната доза за всяко отделно показание.

- КОСМАТОКЛЕТЪЧНА ЛЕВКЕМИЯ

Начална доза:

Три милиона IU дневно, инжектирани подкожно в продължение на 16-24 седмици. При развитие на непоносимост дневната доза трябва да се намали до 1.5 милиона IU или да се инжектира три пъти седмично или и двете.

Поддържаща доза:

Три милиона IU дневно, инжектирани подкожно три пъти седмично. При развитие на непоносимост дозата трябва да се намали до 1.5 милиона IU три пъти седмично.

Продължителност на лечението:

Пациентите трябва да се лекуват в продължение на приблизително шест месеца преди лекарят да реши дали да продължи лечението при отговарящи пациенти или да го преустанови при неповлияващи се пациенти. Болни са били лекувани в продължение на 20 последователни месеци. Оптималната продължителност на лечението с Roferon-A на косматоклетъчна левкемия не е определена.

Минималната ефективна доза на Roferon-A при косматоклетъчна левкемия не е установена.

- САРКОМ НА КАПОСИ ПРИ СПИН

Roferon-A е показан за лечение на пациенти със СПИН с прогресиращ, безсимптомен сарком на Kaposi с брой на CD4 > 250/mm³. Вероятността пациенти със СПИН с брой на CD4 < 250/mm³ или болни с анамнеза за опортюнистични инфекции или конституционални симптоми да отговорят на лечението с Roferon-A е малка и поради това те не трябва да се лекуват. Оптималната доза още не е установена.

Roferon-A не трябва да се прилага едновременно с протеазни инхибитори. Няма данни за безопасност за комбинацията Roferon-A с инхибитори на обратната транскриптаза, с изключение на zidovudine.

Начална доза:



Roferon-A трябва да се инжектира подкожно, като дозата се увеличи до най-малко 18 милиона IU дневно, по възможност до 36 милиона IU дневно в продължение на общо 10 до 12 седмици при 18-годишни пациенти или по-възрастни. Препоръчаната схема на повишение на дозата е както следва:

| | |
|-----------|--|
| ден 1-3 | 3 милиона IU дневно |
| ден 4-6 | 9 милиона IU дневно |
| ден 7-9 | 18 милиона IU дневно и, при поносимост, се увеличава до: |
| ден 10-84 | 36 милиона IU дневно |

Поддържаща доза:

Roferon-A трябва да се инжектира подкожно три пъти седмично в максималната доза, поносима за пациента, но не превишаваща 36 милиона IU.

Пациенти със СПИН и със сарком на Кароси, лекувани с 3 милиона IU Roferon-A дневно, са показали по-слаб отговор в сравнение с болните, лекувани с препоръчаната доза.

Продължителност на лечението:

Еволюцията на лезиите трябва да се документира, за да се определи отговора към лечението. Пациентите трябва да се лекуват в продължение на минимум 10 седмици, за препоръчване не по-малко 12 седмици, преди лекарят да реши дали да продължи лечението при отговарящи пациенти или да го преустанови при неповлияващи се пациенти. Болните обикновено показват данни за отговор след приблизително три месеца на лечение. Пациентите са били лекувани до 20 последователни месеци. При поява на отговор, лечението трябва да продължи най-малко до изчезването на тумора. Оптималната продължителност на лечението с Roferon-A при сарком на Кароси, свързан със СПИН, не е определена.

Забележка:

При преустановяване на лечението с Roferon-A лезиите, характерни за саркома на Кароси, често се появяват отново.

- ХРОНИЧНА МИЕЛОГЕННА ЛЕВКЕМИЯ

Roferon-A е показан за лечение на пациенти в хронична фаза на хронична миелогенна левкемия, положителна за Филадельфийска хромозома. Лечението с Roferon-A не е алтернатива за пациенти с СМЛ, които имат роднина с идентична HLA и при които се планира или е възможна алогенна трансплантация на костен мозък в близко бъдеще.

Roferon-A води до хематологична ремисия при 60% от пациентите с хронична фаза на СМЛ, независимо от предишното лечение. Две трети от тези болни са получили пълен хематологичен отговор, който се е появил до 18 месеца след началото на лечението.

За разлика от цитотоксичната химиотерапия, интерферон алфа-2а може да предизвика продължителен цитогенетичен отговор след 40 месеца. Все още не е известно дали Roferon-A може да се счита за лечение с потенциал за излекуване при това показание.

Дозировка:



Препоръчва се Roferon-A да се инжектира подкожно в продължение на 8 до 12 седмици на 18-годишни пациенти или по-възрастни. Препоръчаната схема на дозиране е както следва:

| | |
|----------|---------------------|
| ден 1-3 | 3 милиона IU дневно |
| ден 4-6 | 6 милиона IU дневно |
| ден 7-84 | 9 милиона IU дневно |

Продължителност на лечението:

Пациентите трябва да се лекуват в продължение на минимум 8 седмици, за препоръчване най-малко 12 седмици, преди лекарят да реши дали да продължи лечението при повлияващи се пациенти или да го преустанови при пациенти без промени в хематологичните показатели. Отговарящите пациенти трябва да се лекуват до постигане на пълен хематологичен отговор или до най-много 18 месеца. Всички болни с пълен хематологичен отговор трябва да продължат лечението с 9 милиона IU дневно (оптимално) или с 9 милиона IU три пъти седмично (минимум), за да се постигне цитогенетичен отговор за възможно най-кратко време. Оптималната продължителност на лечението с Roferon-A при хронична миелогенна левкемия не е определена, въпреки че цитогенетичен отговор е бил наблюдаван две години след началото на лечението.

Безопасността, ефективността и оптималната доза на Roferon-A при деца с CML все още не са установени.

- КОЖЕН Т-КЛЕТЪЧЕН ЛИМФОМ (СТСЛ)

Интерферон алфа-2а (Roferon-A) може да действа при пациенти с прогресиращ кожен Т-клетъчен лимфом, рефрактерни или неподходящи за конвенционално лечение.

Оптималната доза не е установена.

Начална доза:

Roferon-A трябва да се инжектира подкожно, като дозата се увеличи до най-малко 18 милиона IU дневно в продължение на общо 12 седмици при 18-годишни пациенти или по-възрастни. Препоръчаната схема на повишение на дозата е както следва:

| | |
|----------|----------------------|
| ден 1-3 | 3 милиона IU дневно |
| ден 4-6 | 9 милиона IU дневно |
| ден 7-84 | 18 милиона IU дневно |

Поддържаща доза:

Roferon-A трябва да се инжектира подкожно три пъти седмично в максималната доза, поносима за пациента, но не превишаваща 18 милиона IU.

Продължителност на лечението:

Пациентите трябва да се лекуват в продължение на минимум 8 седмици, а за препоръчване най-малко 12 седмици, преди лекарят да реши дали да продължи лечението при отговарящи пациенти или да го преустанови при неповлияващи се пациенти. Минималната продължителност на лечение на отговарящи пациенти трябва да бъде 12 месеца, за да се достигне максимална вероятност за пълно повлияване и да се подобри шансът за получаване на продължителен отговор. Пациентите са били



лекувани до 40 последователни месеци. Оптималната продължителност на лечението с Roferon-A при кожен Т-клетъчен лимфом не е определена.

Предупреждение:

При приблизително 40% от пациентите с CTCL не е наблюдавано обективно повлияване на тумора. Частичен отговор обикновено се отбелязва до 3 месеца, а пълен отговор – до 6 месеца, въпреки че понякога може да е необходимо повече от една година, за да се постигне най-добър отговор.

- ХРОНИЧЕН ХЕПАТИТ В

Roferon-A е показан за лечение на възрастни пациенти с хистологично доказан хроничен хепатит В с маркери за вирусна репликация, т.е. болни, положителни за HBV ДНК или HBeAg.

Препоръки за дозиране:

Оптималната схема на лечение все още не е установена. Дозата обикновено е в рамките на 2.5 милиона IU до 5.0 милиона IU/m² телесна повърхност, инжектирана подкожно три пъти седмично за период на 4 до 6 месеца.

Дозата може да се коригира според поносимостта на пациента към лекарството. Ако след 3-4 месеца на лечение не се наблюдава подобрение, трябва да се обмисли преустановяване на терапията.

Деца: При деца с хроничен хепатит В са били прилагани безопасно до 10 милиона IU/m². Ефективността на лечението обаче не е доказана.

- ХРОНИЧЕН ХЕПАТИТ С

ROFERON-A В КОМБИНАЦИЯ С RIBAVIRIN

ПАЦИЕНТИ С РЕЦИДИВ

Roferon-A се прилага в комбинация с рибавирин при възрастни пациенти с хроничен хепатит С, които преди това са отговаряли на монотерапия с интерферон алфа, но са получили рецидив след спиране на лечението.

Дозировка:

Roferon-A: 4.5 MIU 3 пъти седмично чрез подкожна инжекция за период от 6 месеца.

Дозировка на рибавирин:

Доза на рибавирин: 1000 mg до 1200 mg дневно, разделени в два приема (един сутрин със закуската и един вечер по време на хранене). Моля, направете справка и в Кратката характеристика на рибавирин за повече подробности относно дозировката и метода на приложение на рибавирин.

НЕЛЕКУВАНИ ПАЦИЕНТИ



Ефективността на интерферон алфа-2а при лечение на хроничен хепатит С се увеличава при комбиниране с рибавирин. Roferon-A трябва да се прилага самостоятелно предимно в случай на непоносимост или противопоказание на рибавирин.

Дозировка:

Roferon-A: 3 до 4.5 MIU 3 пъти седмично чрез подкожна инжекция за период от най-малко 6 месеца. Лечението трябва да продължи още 6 месеца при пациенти, които са отрицателни за HCV РНК на месец 6, инфектирани са с генотип 1 и имат високо вирусно натоварване преди лечението.

Дозировка на рибавирин: виж по-горе.

Наличието на други отрицателни прогностични фактори (възраст над 40 години, мъжки пол, фиброза) също трябва да се има предвид при продължаване на лечението до 12 месеца.

Пациенти, които не са показали вирусологичен отговор след 6 месеца на лечение (HCV РНК под долната граница на откриване), обикновено не получават продължителен вирусологичен отговор (HCV РНК под долната граница на откриване шест месеца след преустановяване на лечението).

Монотерапия с Roferon-A

Монотерапия с Roferon-A трябва да се провежда предимно в случай на непоносимост или противопоказание на рибавирин.

Начална дозировка:

Roferon-A трябва да се прилага в доза от 3 до 6 милиона IU чрез подкожна инжекция три пъти седмично в продължение на 6 месеца като въвеждаща терапия, ако поносимостта на пациента позволява. При болни, които не отговорят след три до четири месеца на лечение, трябва да се помисли за преустановяване на приложението на Roferon-A.

Поддържаща доза:

Пациенти, при които серумната ALT се нормализира и/или HCV РНК не се откриват, имат нужда от поддържаща терапия с 3 милиона IU Roferon-A три пъти седмично в продължение на още шест месеца или по-дълго, за да затвърдят пълния отговор. Оптималната продължителност на лечение още не е определена, но се препоръчва терапия от най-малко 12 месеца.

Забележка:

Повечето пациенти, които получават рецидив след адекватно лечение само с Roferon-A, го получават до четири месеца след края на терапията.

- ФОЛИКУЛЯРЕН НЕХОДЖКИНОВ ЛИМФОМ

Roferon-A удължава преживяемостта без заболяване и без прогресиране, когато се прилага като допълнително лечение към схеми на лечение с подобна на СНОР химиотерапия, при пациенти с напреднал (високо туморно натоварване) фоликулярен неходжкинов лимфом. Ефективността на допълнителното лечение с интерферон алфа-2а обаче по отношение на общата дългосрочна преживяемост на тези пациенти още не е установена.



Препоръки за дозиране:

Roferon-A трябва да се прилага едновременно с конвенционална химиотерапия (като комбинация на циклофосфамид, преднизон, винкристин и доксорубицин) по схема, като 6 милиона IU/m² подкожно от ден 22 до ден 26 на всеки цикъл от 28 дни.

- **НАПРЕДНАЛ БЪБРЕЧНО-КЛЕТЪЧЕН КАРЦИНОМ**

Лечението с Roferon-A в комбинация с винбластин индуцира обща честота на отговор от приблизително 17-26%, забавя прогресирането на заболяването и удължава общата преживяемост при пациенти с напреднал бъбречно-клетъчен карцином.

Препоръки за дозиране:

Roferon-A трябва да се прилага подкожно в доза от 3 милиона IU три пъти седмично в продължение на една седмица, 9 милиона IU три пъти седмично през следващата седмица и 18 милиона IU три пъти седмично след това. Едновременно с това трябва да се прилага винбластин интравенозно според указанията на производителя в доза 0.1 mg/kg веднъж на 3 седмици.

Ако доза на Roferon-A от 18 милиона IU три пъти седмично не се понася добре, тя може да се намали до 9 милиона IU три пъти седмично.

Лечението трябва да продължи минимум три месеца до най-много 12 месеца или до прогресиране на заболяването. Пациентите, които постигнат пълен отговор може да преустановят лечението три месеца след установяване на отговора.

- **ОПЕРАТИВНО ПРЕМАХНАТ ЗЛОКАЧЕСТВЕН МЕЛАНОМ**

Допълнително лечение с ниска доза Roferon-A удължава интервала без заболяване при пациенти без нодални или отдалечени метастази след резекция на меланом (дебелина на тумора > 1.5 mm).

Препоръки за дозиране:

Roferon-A трябва да се прилага подкожно в доза от 3 милиона IU три пъти седмично в продължение на 18 месеца, като се започне не по-късно от шест седмици след операцията. Ако се развие непоносимост, дозата трябва да се намали до 1.5 милиона IU три пъти седмично.

4.3. Противопоказания

Приложението на Roferon-A е противопоказано при пациенти с:

1. Анамнеза за свръхчувствителност към рекомбинантен интерферон алфа-2а или към някое от помощните вещества,
2. Пациенти с тежко предшестващо сърдечно заболяване или с анамнеза за сърдечно заболяване. Не е установен директен кардиотоксичен ефект, но има вероятност остра, самоограничаваща се токсичност (напр. фебрилитет, студени тръпки), често свързана с приложението на Roferon-A да обостри вече налични сърдечни състояния,
3. Тежка бъбречна, чернодробна или миелоидна дисфункция,
4. Неконтролирани гърчови състояния и/или компрометирана функция на централната нервна система (виж раздел 4.4.)



5. Хроничен хепатит с декомпенсирано чернодробно заболяване или цироза на черния дроб,
6. Хроничен хепатит, който се лекува или е лекуван доскоро с имunosупресори,
7. Бензиловият алкохол, който е помощно вещество в Roferon-A инжекционен разтвор, в редки случаи е бил свързан с потенциално летална токсичност и анафилактични реакции при деца до 3-годишна възраст. Поради това Roferon-A инжекционен разтвор не трябва да се прилага при недоносени деца, новородени, кърмачета и малки деца. Разтворът на Roferon-A съдържа 10 mg/ml бензилов алкохол.

Комбинирана терапия с рибавирин: виж също и информацията за рибавирин, когато интерферон алфа-2а се прилага в комбинация с рибавирин при пациенти с хроничен хепатит С.

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Roferon-A трябва да се прилага винаги под наблюдение на квалифициран лекар с опит в лечението на съответните показания. Правилно лечение на заболяването и на усложненията му е възможно само при лесно достъпни средства за диагностика и лечение.

Пациентите трябва да са информирани не само за ползата от лечението, но също и за вероятността да получат нежелани реакции.

Свръхчувствителност: Ако по време на лечение с Roferon-A или на комбинирана терапия с рибавирин възникнат реакции на свръхчувствителност, лечението трябва да се спре и незабавно да се започне подходящо медикаментозно лечение. Преходните обриви не налагат прекъсване на терапията.

При пациенти с трансплантация (напр. на бъбрек или костен мозък) терапевтичната имunosупресия може да се отслаби, тъй като интерфероните оказват също и имностимулиращо действие.

Инфекции: Докато фебрилитетът може да се свърже с грипозен синдром, който се съобщава често по време на лечение с интерферон, други случаи на персистиращ фебрилитет трябва да се изключат, особено при пациенти с неутропения. Има съобщения за сериозни инфекции (бактериална, вирусна, гъбична) по време на лечение с алфа интерферони, включително Roferon-A. Трябва незабавно да се започне антиинфекциозна терапия и да се обмисли прекратяване на лечението.

Психиатрични симптоми: При пациенти, лекувани с интерферон, включително Roferon-A, може да се проявят тежки психични нежелани реакции. Депресия, суицидни идеи, опити за самоубийство и самоубийство може да възникнат при пациенти със и без предишни психични заболявания. Лекарите трябва да проследяват всички пациенти, лекувани с Roferon-A, за признаци на депресия. Те трябва да информират пациентите за възможно развитие на депресия и болните трябва незабавно да съобщават за всеки признак и симптом на депресия. В такива случаи трябва да се има предвид намеса на психиатър и/или преустановяване на лечението с лекарството.

Офталмологични: Както при другите интерферони, при лечение с Roferon-A се съобщава за ретинопатия, включително кръвоизливи в ретината, оток на папилата, тромбоза на артерията или вената на ретината, невропатия на зрителния нерв, които може да доведат до загуба на зрението. Всеки пациент, който се оплаква от намаление или загуба на зрението, трябва да се подложи на офталмологичен преглед. Тъй като тези очни събития може да възникнат във връзка с други заболявания, препоръчва се преглед на зрението преди началото на монотерапия с Roferon-A или комбинирано лечение с рибавирин при пациенти с диабет или хипертония. Монотерапията с Roferon-A или комбинираното лечение с рибавирин трябва да се преустанови при болни, при които се развият нови или се влошат наличните офталмологични заболявания.



Ендокринни: При лечение на пациенти с Roferon-A рядко е наблюдавана хипергликемия. При всички пациенти, които развият хипергликемия, трябва да се измерва и съответно да се проследява глюкозата в кръвта. При пациенти със захарен диабет може да се наложи коригиране на дозировката на антидиабетното лечение.

При наличие на леко до умерено нарушение на бъбреците, черния дроб и костния мозък е необходимо внимателно наблюдение на тези функции.

Чернодробна функция: В редки случаи се подозира, че интерферон алфа предизвиква обостряне на съпътстващо аутоимунно заболяване при пациенти с хепатит. Поради това се препоръчва предпазливост при лечение на болни с хепатит и с анамнеза за аутоимунно заболяване. Ако се влоши чернодробната функция при такива пациенти трябва да се има предвид изследване на аутоимунните антитела. При необходимост, лечението трябва да се преустанови.

Потискане на костния мозък: Изключително внимание е необходимо при приложение на Roferon-A на пациенти с тежка миелосупресия, тъй като той има потискащ ефект върху костния мозък, водещ до намаление на броя на белите кръвни клетки, особено гранулоцитите, броя на тромбоцитите и, по-рядко – на концентрацията на хемоглобина. Това може да доведе до повишен риск от инфекция или кръвоизлив. Важно е пациентите да се проследяват внимателно за такива събития и да се извършва периодично пълно изследване на кръвната картина преди началото на терапията и на подходящи периоди по време на лечение с Roferon-A.

Аутоимунни: Има съобщения за развитие на различни ауто-антитела по време на лечение с алфа интерферони. Клинично проявени аутоимунни заболявания по време на лечение с интерферони се наблюдават по-често при лица, предразположени към развитие на аутоимунни нарушения. При пациенти с наличие или клинична анамнеза за аутоимунно нарушение се препоръчва мониториране за симптоми, суспектни за такива заболявания, както и измерване на ауто-антителата и нивото на TSH.

Употребата на Roferon-A при деца не се препоръчва, тъй като безопасността и ефективността на Roferon-A при деца не са установени.

Ефективността при пациенти с хроничен хепатит В или С, които са на хемодиализа, имат хемофилия или са инфектирани едновременно с човешки имунодефицитен вирус, не е установена.

Този продукт съдържа под 1 mmol натрий (23 mg) на 0.5 ml, т.е. практически „не съдържа натрий“.

Комбинирана терапия с рибавирин: виж също и информацията за рибавирин, когато интерферон алфа-2a ще се прилага в комбинация с рибавирин при пациенти с хроничен хепатит С.

Пациенти, инфектирани едновременно с HIV и получаващи високоактивна антиретровирусна терапия (ВААРТ), може да са подложени на повишен риск от развитие на лактацидоза. Поради това трябва да се внимава при добавяне на Roferon-A и рибавирин към ВААРТ (виж Кратката характеристика на рибавирин).

Пациенти с напреднала цироза и едновременна инфекция с HIV, получаващи ВААРТ, може да са изложени на повишен риск от развитие на чернодробна декомпенсация и смърт. Добавяне на лечение с интерферони самостоятелно или в комбинация с рибавирин може да увеличи риска при тази подгрупа болни.



4.5. Взаимодействия с други лекарства и други форми на взаимодействие

Тъй като алфа-интерфероните променят клетъчния метаболизъм, съществува потенциал за изменение на активността на други лекарства. В едно малко клинично изпитване е доказано, че Roferon-A оказва ефект върху специфични микрозомални ензимни системи. Клиничното значение на тези находки е неизвестно.

Алфа-интерфероните могат да повлияят оксидативните метаболитни процеси. Това трябва да се има предвид, когато се предписва едновременно лечение с лекарства, които се метаболизират по този път. Засега обаче няма специфична информация.

Има съобщения, че Roferon-A намалява клирънса на теофилина.

Тъй като Roferon-A може да повлияе функциите на централната нервна система, може да възникнат взаимодействия след едновременно приложение на лекарства с централно действие. Интерфероните може да засилят невротоксичните, хематотоксичните и кардиотоксичните ефекти на лекарства, прилагани преди това или едновременно с тях.

Комбинирана терапия с рибавирин: Виж също и информацията за рибавирин, ако интерферон алфа-2а трябва да се прилага в комбинация с рибавирин при пациенти с хроничен хепатит С.

4.6. Бременност и кърмене

Мъже и жени, получаващи Roferon-A, трябва да прилагат ефикасни контрацептивни мерки. Няма достатъчно данни относно употребата на Roferon-A при бременни жени. При прилагане на дози, значително надвишаващи препоръчаната клинична доза, на бременни rhesus маймуни в ранния до среден фетален период, е наблюдаван абортращ ефект (виж раздел 5.3.). Въпреки че изследванията върху животни не показват данни за тератогенно действие на Roferon-A, не може да се изключи увреждане на плода при употребата му по време на бременност. При бременност Roferon-A трябва да се прилага само ако ползата за жената надхвърля потенциалния риск за плода.

Не е известно дали това лекарство се екскретира в кърмата при човека. Трябва да се реши дали да се прекъсне временно или да се преустанови трайно кърменето, като се вземе предвид значението на лекарството за майката.

Комбинирана терапия с рибавирин: Виж също и информацията за рибавирин, ако интерферон алфа-2а трябва да се прилага в комбинация с рибавирин при пациентки с хроничен хепатит С.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

В зависимост от дозата и схемата на лечение, както и на чувствителността на отделния пациент, Roferon-A може да повлияе бързината на реакциите, което може да влоши изпълнението на някои операции, напр. шофиране, работа с машини и др.

4.8. Нежелани реакции

Комбинирана терапия с рибавирин: Виж също и информацията за рибавирин, ако интерферон алфа-2а трябва да се прилага в комбинация с рибавирин при пациенти с хроничен хепатит С.



Следните данни относно нежеланите реакции се основават на информация, получена при лечение на пациенти с рак с широко разнообразие на неоплазми и често рефрактерни на предшестващо лечение, с напреднало заболяване, пациенти с хроничен хепатит В и болни с хроничен хепатит С.

Приблизително две трети от раково болните са получили анорексия, а половината – гадене. Сърдечно-съдови и белодробни нарушения, като преходна хипотензия, хипертензия, оток, цианоза, аритмия, сърцебиене и болка в гърдите, са наблюдавани при около една пета от пациентите с рак. Повечето раково болни са получавали дози, които значително са надвишавали препоръчаните понастоящем дози, и това може да обясни по-високата честота и тежест на нежеланите реакции при тази група пациенти в сравнение с болните с хепатит В, при които нежеланите реакции обикновено са преходни и пациентите се връщат към състоянието си преди лечението за 1 до 2 седмици след края на терапията. При болни с хепатит В много рядко са наблюдавани сърдечно-съдови нарушения. При пациенти с хепатит В промените в трансминазите обикновено са сигнал за подобрене на клиничното състояние на болния.

Повечето от пациентите са получили грипоподобни симптоми като умора, пирексия, ригор, намален апетит, миалгия, главоболие, артралгия и профузно изпотяване. Острите нежелани ефекти обикновено може да се намалят или премахнат при едновременно приложение на парацетамол и съществува тенденция за намалението им при продължаване на лечението или изменение на дозата, въпреки че продължаването на терапията може да доведе до летаргия, астения и умора.

Инфекции и опаразитяване:

Редки: пневмония, herpes simplex (включително и обостряне на herpes labialis).

Нарушения на кръвта и лимфната система:

Много чести: левкопения

Чести: тромбоцитопения, анемия

Редки: агранулоцитоза, хемолитична анемия

Много редки: идиопатична тромбоцитопенична пурпура

Тромбоцитопения и намаление на хемоглобина са възниквали по-често при пациенти с миелосупресия. Възстановяване на тежките хематологични нарушения до нивата преди лечението обикновено се наблюдава до седем до десет дни след преустановяване на лечението с Roferon-A.

Рядко, алфа интерфероните, включително Roferon-A, приложен самостоятелно или в комбинация с рибавирин, може да бъдат свързани с панцитопения и много рядко е имало съобщения за апластична анемия.

Нарушения на имунната система:

Редки: автоимунни нарушения, остри реакции на свръхчувствителност (напр. уртикария, ангиоедем, бронхоспазъм и анафилаксия)

Много редки: саркоидоза

Ендокринни нарушения:

Редки: хипертиреозидизъм, хипотиреозидизъм, тироидна дисфункция

Метаболитни и хранителни нарушения:

Много чести: анорексия, гадене, хипокалциемия без последствия

Нечести: електролитен дисбаланс, дехидратация

Редки: хиперглицемия

Много редки: захарен диабет, хипертриглицеридемия



Психични нарушения:

Нечести: депресия, тревожност, промени в психичния статус, състояния на объркване, абнормно поведение, нервност, нарушения на паметта, разстройство на съня

Редки: самоубийство, опит за самоубийство, суицидни идеи

Очни нарушения:

Нечести: конюнктивит, зрителни нарушения

Редки: исхемична ретинопатия

Много редки: невропатия на зрителния нерв, тромбоза на артерията на ретината, тромбоза на вената на ретината, ретинопатия, кръвоизлив в ретината, оток на папилата, ексудати в ретината

Нарушения на ушите и лабиринта:

Нечести: вертиго

Сърдечни нарушения:

Нечести: аритмия, включително и атриовентрикуларен блок, сърцебиене

Редки: кардиореспираторен арест, миокарден инфаркт, застойна сърдечна недостатъчност, белодробен оток, цианоза

Съдови нарушения:

Нечести: хипертензия, хипотензия

Редки: васкулит

Респираторни, торакални и медиастинални нарушения:

Редки: диспнея, кашлица

Стомашно-чревни нарушения:

Много чести: диария

Чести: гадене/повръщане

Редки: чревен хипермотилитет, запек, диспепсия, метеоризъм, панкреатит

Много редки: реактивиране на пептична язва, кръвоизливи от стомашно-чревния тракт, които не застрашават живота

Хепатобиллярни нарушения:

Редки: чернодробна недостатъчност, хепатит, чернодробна дисфункция

Нарушения на кожата и подкожната тъкан:

Много чести: алопеция (обратима при преустановяване на лечението; засилената загуба на коса може да продължи няколко седмици след края на лечението), засилено изпотяване

Нечести: обостряне или провокиране на псориазис, сърбеж

Редки: обрив, сухота на кожата, епистаксис, сухота на лигавиците, ринорея

Мускулно-скелетни и съединителнотъканни нарушения:

Много чести: миалгия, артралгия

Редки: системен лупус еритематозус, артрит

Бъбречни и пикочни нарушения:

Нечести: протинурия и повишение на броя на клетките в урината

Редки: остра бъбречна недостатъчност (предимно при раково заболяване), бъбречно увреждане



Общи нарушения и състояния на мястото на приложение:

Много чести: грипоподобно заболяване, умора, пирексия, ригор, намален апетит

Нечести: болка в гърдите, оток

Много редки: некроза на мястото на инжектиране, реакция на мястото на инжектиране

Лабораторни изследвания:

Нечести: повишение на ALT, алкалната фосфатаза в кръвта и трансаминазите, загуба на тегло

Редки: повишение на LDH в кръвта, кръвния билирубин, креатинина, пикочната киселина, уреята в кръвта

В някои пациенти може да се развият неутрализиращи антитела срещу интерфероните. При някои клинични състояния (рак, системен лупус еритематозес, herpes zoster) може да се развият спонтанно антитела срещу човешки левкоцитен интерферон в пациенти, които никога не са получавали екзогенни интерферони. Клиничното значение на изработването на такива антитела все още не е напълно изяснено.

При клинични изпитвания с лиофилизиран Roferon-A, съхраняван при 25°C, неутрализиращи антитела към Roferon-A са наблюдавани при приблизително една пета от пациентите. При повлияли се от лечението пациенти с хепатит С, които развиват неутрализиращи антитела, се установява склонност към загубване на способността им за отговор в хода на лечението, като това става по-рано отколкото при болни, които не развиват такива антитела. Няма данни за други клинични последици, свързани с наличието на антитела срещу Roferon-A. Клиничното значение на изработването на такива антитела все още не е напълно изяснено.

Все още няма данни за появата на неутрализиращи антитела при клинични изпитвания с лиофилизиран Roferon-A или Roferon-A инжекционен разтвор, съхраняван при 4°C. При модел на мишки относителната имуногенност на лиофилизиран Roferon-A нараства с времето, когато материалът е съхраняван при 25°C - подобно покачване на имуногенността не се наблюдава, когато лиофилизиращият Roferon-A е съхраняван при 4°C - препоръчаните условия за съхранение.

4.9 Предозиране

Няма данни за предозиране, но честото прилагане на високи дози интерферон може да е свързано с развитие на дълбока летаргия, умора, прострация и кома. Такива пациенти трябва да бъдат хоспитализирани за наблюдение и провеждане на подходящо поддържащо лечение.

Пациенти с тежки реакции към Roferon-A обикновено се възстановяват до няколко дни след преустановяване на лечението при положение, че получат необходимото поддържащо лечение. Кома е била наблюдава при 0.4% от пациентите с карцином при провеждане на клинични изпитвания.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Цитокини и имуномодулатори, Интерферони
АТС код L03AB04

Установено е, че Roferon-A притежава много от характеристиките на така наречените препарати от естествен човешки алфа-интерферон. Антивирусният ефект на Roferon-A се осъществява чрез индуциране в клетките на резистентност към вирусни инфекции и чрез модулиране на ефекторната



част на имунната система за неутрализиране на вирусите или елиминирани на инфектираните с вируси клетки. Основният механизъм на противотуморно действие на Roferon-A все още не е изяснен. В същото време са описани някои промени в човешки туморни клетки, третирани с Roferon-A: в HT 29 клетки се наблюдава значително редуциране на ДНК, РНК и белтъчния синтез. Установено е, че Roferon-A има антипролиферативна активност *in vitro* срещу различни тумори при човека и че подтиска растежа на някои човешки туморни присадки върху голи мишки. Известен брой човешки туморни клетъчни линии, получени *in vivo* върху имунокомпрометирани голи мишки, са тествани за чувствителност към Roferon-A. Антипролиферативната активност на Roferon-A е била проучена *in vivo* при редица тумори, в това число мукоиден карцином на гърдата, аденокарцином на цекума, карцином на дебелото черво и карцином на простатата. Степента на антипролиферативна активност е различна.

За разлика от други човешки протеини, много от ефектите на интерферон алфа-2а са частично или напълно подтиснати при тестване в други животински видове. В същото време, у маймуни *rhesus*, предварително третирани с интерферон алфа-2а, се индуцира значителна активност срещу ваксиния вирус.

Клинични проучвания

Косматоклетъчна левкемия

Терапевтичната ефективност на Roferon-A при лечение на косматоклетъчна левкемия е наблюдавана в едно голямо клинично изпитване с 218 пациенти, от които при 174 е оценявана ефективността след 16-24 седмици от началото на лечението. Отговор е наблюдаван при 88% от пациентите (пълен отговор – при 33%, частичен – при 55%).

Сарком на Caposi при СПИН

Ефективността на Roferon-A при лечение на сарком на Caposi е оценена при 364 пациенти, получаващи от 3 до 54 MIU дневно. Обективните нива на отговор са дозозависими, вариращи от 14% до 50%, като най-добра обща терапевтична полза е имало при приложение на дневната доза от 36 MIU (при 13.3% - пълн отговор, при 12.2% - частичен). Високият изходен брой на CD4 лимфоцити е бил благоприятен прогностичен фактор за получаване на отговор, като 46% от пациентите с брой на CD4 > 400/mm³ са отговорили на лечение с Roferon-A. Отговорът на лечението с Roferon-A е бил най-мощният прогностичен фактор по отношение на преживяемостта.

Хронична миелогенна левкемия (CML)

Ефективността на Roferon-A е оценена при 226 пациенти с хронична фаза на CML и е сравнена със 109 болни, лекувани с химиотерапия (хидроксиурей или бусулфан). Двете групи са имали благоприятни характеристики при поставянето на диагнозата (под 10% бластни клетки в кръвта) и лечението е започнало с интерферон до 6 месеца от диагностицирането. Лечението на пациенти с CML в хроничната фаза води до същия процент пациенти (85%-90%), достигащи хематологичен отговор, както и лечението със стандартна схема на химиотерапия. Освен това, 8% и 38% от пациентите, лекувани с Roferon-A, са получили съответно пълн и частичен цитогенетичен отговор в сравнение с 9% частичен цитогенетичен отговор по време на химиотерапията. Времето до прогресиране от хронична фаза на левкемия до ускорена или бластна фаза е било по-дълго в групата, лекувана с Roferon-A (69 месеца), в сравнение с групата с конвенционална химиотерапия (46 месеца) ($p < 0.001$), както и средната обща преживяемост (72.8 месеца срещу 54.5 месеца, $p = 0.002$).

Кожен Т-клетъчен лимфом (CTCL)

Ефективността на Roferon-A е оценена при 169 пациенти с CTCL, като повечето от тях (78%) са били резистентни към стандартното лечение или са имали рецидив. Сред 85 болни, отговарящи на критериите за оценка, общият отговор към лечението е 58% (20% пълн отговор, 38% частичен



отговор). Пациенти от всички стадии на заболяване са се повлияли от терапията. Средната продължителност на пълния отговор от началото на лечението е била 22 месеца, като 94% от болните с пълен отговор са останали в ремисия на 9 месец.

Хроничен хепатит В

Ефективността на Roferon-A за лечение на хроничен хепатит В е оценявана при клинични изпитвания, включващи повече от 900 пациенти. При пилотното контролирано изпитване 238 болни са били рандомизирани в четири групи: пациенти, лекувани с 2.5 MIU/m², 5.0 MIU/m², 10 MIU/m² Roferon-A три пъти седмично или оставени без лечение. Продължителността на лечението е била 12-24 седмици в зависимост от отговора, т.е. елиминирането на HBeAg и HBV ДНК от серума. Пациентите са проследявани в продължение на 12 месеца след преустановяване на лечението. Установена е статистически значима разлика в продължителния отговор [елиминиране на антигена на хепатит В е (HBeAg) и ДНК на вируса на хепатит В (HBV ДНК)] между лекувани и нелекувани болни (37% срещу 13%). Разликите в отговорите между групите с различни дозировки не са достигнали статистическа значимост (33%, 34% и 43% за групите с 2.5, 5.0 и 10.0 MIU/m²). Серологичните и вирусологичните отговори са свързани с подчертано подобрене на чернодробната хистология при проследяване след 12 месеца без лечение.

Хроничен хепатит С:

Ефективността на Roferon-A за лечение на хроничен хепатит С е оценена при 1701 пациенти със 130 контроли, нелекувани или получавали плацебо. В препоръчаните дози Roferon-A индуцира пълен биохимичен отговор в до 85% от болните, като степента на отговор се поддържа поне 6 месеца след лечението, варирайки от 11 до 44% в зависимост от характеристиките на заболяването преди началото на лечението, дозата на интерферона и продължителността на лечението. Биохимичният отговор към Roferon-A е свързан със значително подобрене на чернодробното заболяване, което се вижда от оценката на чернодробните биопсии преди и след лечението. Съобщава се, че при пациентите с продължителен отговор 3-6 месеца след края на терапията той се поддържа до 4 години. В едно рандомизирано клинично изпитване при нелекувани и рецидивирали пациенти с вирусологично, биохимично и хистологично документиран хроничен хепатит С е сравнена терапевтичната ефективност на интерферон алфа-2а, приложен самостоятелно или в комбинация с ribavirin. Шест месеца след края на лечението се постига траен биохимичен и вирусологичен отговор, както и хистологично подобрене.

При пациенти с рецидив се наблюдава десетократно статистически значимо увеличение (от 4% на 43%; $p < 0.01$) на трайния вирусологичен и биохимичен отговор. Благоприятният профил на комбинираното лечение се отразява и в честотата на отговор по отношение на HCV генотипа или изходното вирусно натоварване. Независимо от това, че при пациенти с HCV генотип-1 честотата на траен отговор е по-ниска в сравнение с тази в общата популация (приблизително 30% срещу 0% при монотерапия), относителната полза от комбинирането на интерферон алфа-2а с ribavirin е особено изразена при тази група пациенти. Освен това, при комбинирано лечение се наблюдава по-добър хистологичен отговор.

Подобни благоприятни резултати се наблюдават и при едно малко проучване с нелекувани преди това пациенти, на които е приложена комбинирана терапия от интерферон алфа-2а (3 MIU 3 пъти седмично) и ribavirin.

За допълнителна информация относно фармакодинамичните свойства, моля направете справка с Кратката характеристика на продукта на ribavirin.

Фоликулярен неходжкинов лимфом

Ефективността на Roferon-A като допълнение към цитотоксична химиотерапия (схема на лечение подобна на СНОР със циклофосамид, винкристин, преднизон и доксорубин) е оценена при 122 пациенти с клинично агресивен неходжкинов лимфом, ниска или междинна степен, като е сравнявана



със 127 контроли, получаващи същата схема на химиотерапия. Двете схеми на лечение са довели до сравним обективен отговор, но схемата, включваща Roferon-A, е имала по-голям ефект по отношение на удължаване на времето до неуспех на лечението ($p < 0.001$) и на продължителността на пълния отговор ($p < 0.003$).

Бъбречно-клетъчен карцином

Ефективността на Roferon-A, прилаган в комбинация с винбластин, е сравнявана с лечение само с винбластин. Комбинацията на Roferon-A плюс винбластин е имала по-добър ефект в сравнение с лечението само с винбластин при пациенти с локално напреднал метастазирал бъбречно-клетъчен карцином. Средната преживяемост е била 67.8 седмици при 79 пациенти, получаващи Roferon-A плюс винбластин, и 37.8 седмици при 81 болни, лекувани само с винбластин ($p = 0.0049$). Общата степен на отговор е била 16.5% при пациентите, лекувани с Roferon-A плюс винбластин, в сравнение с 2.5% при болните, лекувани само с винбластин ($p = 0.0025$).

Оперативно премахнат злокачествен меланом

Ефективността на Roferon-A при пациенти с първичен кожен меланом, по-дебел от 1.5 mm и без клинично доловими метастази в лимфните възли, е била оценявана в едно голяма рандомизирано клинично изпитване, включващо 253 болни, получаващи Roferon-A в доза 3 MIU три пъти седмично в продължение на 18 месеца, сравнени с 246 нелекувани контроли. След средно проследяване от 4.4 години е установено значимо удължаване на интервала без рецидив ($p = 0.035$), но липса на статистически значима разлика в общата преживяемост ($p = 0.059$) в групата, лекувана с Roferon-A, в сравнение с контролите. Общият ефект от лечението е бил 25% намаление на риска от рецидив.

5.2 Фармакокинетични свойства

Серумните концентрации на интерферон алфа-2а показват големи интериндивидуални вариации, както при здрави доброволци, така и при пациенти с дисеминиран карцином. Фармакокинетиката на Roferon-A при животни (маймуни, кучета и мишки) е подобна на наблюдаваната при човека. Фармакокинетиката на Roferon-A при човека е линейна в дозовия диапазон от 3 милиона до 198 милиона IU. След венозна инфузия на 36 милиона IU при здрави доброволци елиминационният полуживот на интерферон алфа-2а е 3.7 - 8.5 часа (средно 5.1 часа), обемът на разпределение в равновесно състояние варира от 0.233 до 0.748 l/kg (средно: 0.4 l/kg) и общият клирънс е 2.14 - 3.62 ml/min/kg (средно 2,79 ml/min/kg). След интрамускулно приложение на 36 милиона IU максималните серумни концентрации варират от 1500 до 2580 pg/ml (средно: 2020 pg/ml) при средно време за достигане на максимална стойност от 3.8 часа, а след подкожно приложение на 36 милиона IU от 1250 до 2320 pg/ml (средно: 1730 pg/ml) при средно време за достигане на максимална стойност от 7.3 часа.

Видимата част от дозата, резорбирана след интрамускулно или подкожно инжектиране, надвишава 80%.

Фармакокинетиката на интерферон алфа-2а след интрамускулно приложение на еднократни дози при пациенти с дисеминиран карцином и хроничен хепатит В е подобна на наблюдаваната при здрави доброволци. След инжектиране на единични дози до 198 милиона IU, е наблюдавано увеличение на серумните концентрации, пропорционално на прилаганата доза. Не се установяват промени в разпределението или елиминирането на интерферон алфа-2а при приложение два пъти дневно (0.5-36 милиона IU), веднъж дневно (1-54 милиона IU) или три пъти седмично (1-136 милиона IU) при продължителност на лечението до 28 дни. Бъбречният катаболизъм е основният път за елиминиране на Roferon-A. Приема се, че ролята на жлъчната екскреция и чернодробният метаболизъм за елиминирането на Roferon-A е второстепенна.

След интрамускулно приложение на Roferon-A един или повече пъти дневно при продължителност на



лечението до 28 дни при някои пациенти с дисеминиран карцином се достигат максимални плазмени концентрации два до четири пъти по-високи от наблюдаваните след приложение на единични дози. Многократното приложение обаче не води до промени в показателите на разпределение или елиминирани при няколкото изследвани схеми на дозиране.

Допълнителна информация за фармакокинетиката можете да намерите в кратката характеристика на g1bavirin.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Поради видовата специфичност на човешкия интерферон, с Roferon-A са проведени само ограничени токсикологични проучвания. Острата парентерална токсичност на Roferon-A е била проучена при мишки, плъхове, зайци и порчета в дози до 30 милиона IU/kg интравенозно и 500 милиона IU/kg интрамускулно. В никой от проучените видове не се наблюдава смъртност, свързана с третирането, независимо от начина на приложение на Roferon-A. При дози, многократно надхвърлящи препоръчаната клинична доза, не са наблюдавани значими нежелани ефекти с изключение на абортращ ефект при приложение на бременни маймуни rhesus в началото или средата на бременността и преходни нарушения на менструалния цикъл, включително удължаване на менструацията, при небременни маймуни. Значението на тези находки за хората не е установено.

Експериментално не са наблюдавани мутагенни ефекти, причинени от Roferon-A.

Допълнителна информация за предклиничните данни за безопасност можете да намерите в кратката характеристика на g1bavirin.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ammonium acetate
Sodium Chloride
Benzyl alcocol
Polysorbate 80
Glacial Acetic acid
Sodium Hydroxide solution
Water for Injections

6.2 Несъвместимости

Не са известни.

6.3. Срок на годност

2 години

6.4. Специални предпазни мерки при съхранение

Предварително напълнените спринцовки трябва да се съхраняват при 2-8°C. Да не се замразяват. Да се съхранява във външната опаковка.

6.5 Вид и съдържание на опаковката



Цилиндър на спринцовката 1^o ml (флинт стъкло), бутилова гумена запушалка, ламинирана с FTFE, (флуор-съдържаща пластмаса D), пластмасово бутало, игла за подкожно инжектиране от неръждаема стомана, капаче на иглата от полипропилен. Възможно е към продукта да се прилагат и инжекционни тампони.

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 4.5 MIU интерферон алфа-2а в 0.5 ml готов за употреба инжекционен разтвор.

Размер на опаковката: Опаковки от 1, 5, 6, 12 и 30 спринцовки. Не всички големина на опаковки може да се продават.

6.6. Препоръки за употреба и работа с продукта

Само за еднократна употреба.

Всеки неизползван продукт или отпадъчен материал трябва да се изхвърли в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рош България ЕООД, ул. "Бяло поле" 16, 1618 София, България.

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

II- 15205

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА/ ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

09.04.1997 г.

10. ДАТА НА РЕДАКЦИЯ НА ТЕКСТА

25 юли, 2005 г.

