

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. ТЪРГОВСКО ИМЕ

Roferon-A 3 MIU

### 2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Roferon-A 3MIU/1ml се предлага във флакони като готов разтвор за инжектиране. Всеки флакон съдържа 3 MIU (милиона международни единици) интерферон алфа-2a в 1 ml (3 MIU/1 ml).

\*Съдържа обем с 10% по-голям от отбелязания върху етикета.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Флакони, съдържащи инжекционен разтвор.

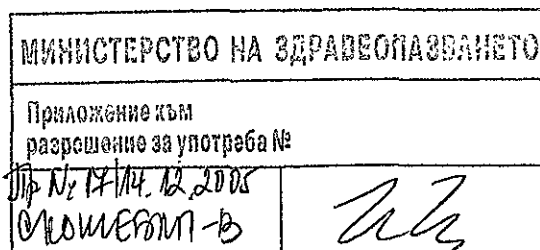
### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1. Лечебни показания

Roferon-A е показан за лечение на:

- 1) Косматоклетъчна левкемия.
- 2) Пациенти със СПИН с прогресиращ, асимптоматичен сарком на Капоши, които са с брой на CD4 клетките над  $250/\text{mm}^3$ . Малко вероятно е пациенти със СПИН и брой на CD4 клетките под  $250/\text{mm}^3$  или с анамнеза за опортюнистични инфекции, или конституционални симптоми да отговорят на лечение с Roferon-A и поради това такова лечение не следва да се провежда при тях. (виж 4.2. Дозировка и начин на приложение).
- 3) Хронична фаза на хронична миелогенна левкемия, положителна за Филадельфийска хромозома. Roferon-A не представлява алтернативно лечение за пациенти с ХМЛ, които имат HLA-идентичен роднина и при които се планира или е възможна в бъдеще аlogenна костно-мозъчна трансплантация. Все още не е известно доколко Roferon-A може да се приеме за лечение с терапевтичен потенциал при тази индикация.
- 4) Кожен Т-клетъчен лимфом. Интерферон алфа-2a (Roferon-A) може да бъде активен при пациенти, които са с прогресиращо заболяване и които са рефрактерни на/ или неподходящи за конвенционално лечение.
- 5) Възрастни пациенти с хистологично доказан хроничен хепатит В, които имат маркери за вирусна репликация, т. е. са положителни за HBV-ДНК или HBsAg.
- 6) Възрастни пациенти с хистологично доказан хроничен хепатит С, които са положителни за HCV антитела или HCV РНК и имат повишени стойности на аланин аминотрансфераза (ALT) без чернодробна декомпенсация.

Ефективността на интерферон алфа-2a при лечение на хепатит С се увеличава при комбиниране с ribavirin. Roferon-A трябва да се прилага самостоятелно основно при непоносимост или противопоказания към ribavirin.



- 7) Фоликуларен не-Ходжкинов лимфом.
- 8) Напреднал бъбречно-клетъчен карцином.
- 9) Пациенти със злокачествен меланом II стадий по AJCC (дебелина на тумора по Бреслоу над 1.5 mm, без засягане на лимфни възли и кожно разпространение), които са без прояви на заболяването след операция.

#### 4.2. Дозировка и начин на приложение

##### 1. КОСМАТОКЛЕТЪЧНА ЛЕВКЕМИЯ

###### Начална доза:

Три милиона IU дневно, инжектирани подкожно или мускулно в продължение на 16-24 седмици. Ако се появи непоносимост трябва да се намали дневната доза до 1.5 милиона IU, или схемата на лечение да се промени до три пъти седмично. Може да се наложат и двете промени.

###### Поддържаща дозировка:

Три милиона IU инжектирани подкожно или мускулно три пъти седмично. Ако се появи непоносимост, дозата трябва да бъде намалена до 1.5 милиона IU три пъти седмично.

###### Продължителност на лечението:

Пациентите трябва да бъдат лекувани приблизително 6 месеца преди лекарят да вземе решение дали лечението да продължи при пациенти, които отговарят, или да бъде прекратено при пациенти, които не отговарят. Пациенти са били лекувани до 20 последователни месеца. Оптималната продължителност на лечение с Roferon-A при косматоклетъчна левкемия все още не е точно определена.

###### Забележка:

При пациенти с тромбоцитопения (брой на тромбоцитите под  $50 \times 10^9/l$ ), както и при пациенти с риск от кървене, се препоръчва подкожно приложение.

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

##### 2. СПИН-СВЪРЗАН САРКОМ НА КАПОШИ

Roferon-A е показан при лечение на пациенти със СПИН прогресиращ асимптоматичен сарком на Капоши, които са с брой на CD4 клетките над  $250/mm^3$ . Малко вероятно е пациенти със СПИН и брой на CD4 клетките под  $250/mm^3$  или с анамнеза за опортюнистични инфекции, или конституционални симптоми да отговорят на лечение с Roferon-A и поради това такова лечение не следва да се провежда. Оптималната схема на лечение все още не е определена.

Roferon-A не следва да се прилага едновременно с протеазни инхибитори. С изключение на zidovudine липсват данни за безвредност относно комбинацията Roferon-A и инхибитори на обратната транскриптаза.

###### Начална дозировка:



При пациенти на и над 18 години Roferon-A трябва да бъде инжектиран подкожно или мускулно, като дозата се повиши до най-малко 18 милиона IU дневно и по възможност се достигне до доза 36 милиона IU дневно, при обща продължителност на лечението 10-12 седмици. Препоръчва се покачването на дозата да става по следната схема:

Ден 1-3: 3 милиона IU дневно  
Ден 4-6: 9 милиона IU дневно  
Ден 7-9: 18 милиона IU дневно - при поносимост да се повиши до:  
Ден 10-84: 36 милиона IU дневно.

#### **Поддържаща дозировка:**

Roferon-A трябва да бъде инжектиран подкожно или мускулно три пъти седмично до максимална поносима от пациента доза, която не може да надхвърля 36 милиона IU.

Пациентите със СПИН-свързан сарком на Капоши, лекувани с 3 милиона IU Roferon-A дневно показват по-слаб отговор от лекуваните с препоръчаната дозировка.

#### **Продължителност на лечението:**

За да може да се определи степента на повлияване от провежданото лечение, трябва да се проследява еволюцията на кожните лезии. Пациентите трябва да бъдат лекувани най-малко 10 седмици, за препоръчване не по-малко от 12 седмици, преди лекарят да вземе решение дали лечението да продължи при пациенти, които отговарят, или да бъде прекратено при пациенти, които не отговарят на провежданото лечение. Обикновено първите белези на повлияване от провежданото лечение се наблюдават след 3 месеца лечение. Прилагано е лечение с продължителност до 20 последователни месеца. Ако има отговор на провежданото лечение, то трябва да продължи най-малко до пълното изчезване на тумора. Оптималната продължителност на лечение с Roferon-A при СПИН-свързан сарком на Капоши все още не е определена.

#### **Забележка:**

Често след преустановяване на лечението с Roferon-A лезиите характеризиращи саркома на Капоши се появяват отново.

### **3. ХРОНИЧНА МИЕЛОГЕННА ЛЕВКЕМИЯ**

Roferon-A е показан за лечение на пациенти в хронична фаза на хронична миелогенна левкемия, положителни за Филадельфия-хромозома. Roferon-A не представлява алтернативно лечение за пациенти с ХМЛ, които имат HLA-идентичен роднина и при които се планира или е възможна в бъдеще аlogenна костно-мозъчна трансплантация.

С Roferon-A се постигат хематологични ремисии при 60% от пациентите в хронична фаза на ХМЛ, независимо от лечението провеждано преди това. Две трети от тези пациенти са с пълен хематологичен отговор, като този ефект се постига не по-рано от 18 месеца след началото на лечението.

За разлика от цитотоксичната химиотерапия, Roferon-A може да доведе до стабилен, продължаващ цитогенетичен отговор повече от 40 месеца. Все още не е известно доколко Roferon-A може да се приеме за лечение с терапевтичен потенциал при тази индикация.

#### **Дозировка:**

Препоръчва се при пациенти на и над 18 години Roferon-A да се инжектира подкожно или мускулно в продължение на 8-12 седмици. Желателно е да се спазва следната



схема на повишаване на дозата:

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 бъдат лекувани най-малко 8 седмици, за предпочитане поне 12 седмици, преди лекарят да вземе решение дали лечението да продължи при пациенти, които се повлияват, или да бъде прекратено при пациенти, при които няма промени в хематологичните параметри. Пациентите, които отговарят, трябва да бъдат лекувани до постигане на пълен хематологичен отговор или най-много 18 месеца. Всички пациенти с пълно хематологично повлияване трябва да продължат лечението си с 9 милиона IU дневно (оптимално лечение) или 9 милиона IU три пъти седмично (минимално лечение), за да се постигне цитогенетичен отговор за максимално кратко време. Оптималната продължителност на лечението с Rofegon-A при хронична миелогенна левкемия все още не е определена, независимо от факта, че цитогенетичен отговор може да бъде наблюдаван две години след началото на лечението.

Безвредността, ефективността и оптималната дозировка на Rofegon-A при деца с ХМЛ все още не са определени.

#### 4. КОЖЕН Т-КЛЕТЪЧЕН ЛИМФОМ (КТКЛ)

Rofegon-A може да се окаже активен при пациенти с прогресивен кожен Т-клетъчен лимфом, при които конвенционалната терапия е без резултат или е неподходяща.

Оптималната дозировка не е определена.

#### Начална дозировка:

При пациенти на и над 18 години Rofegon-A трябва да бъде инжектиран подкожно или мускулно като се достигне до 18 милиона IU дневно при обща продължителност на този период на лечение 12 седмици. Препоръчаната схема на повишаване на дозата е следната:

Дни 1-3: 3 милиона IU дневно  
Дни 4-6: 9 милиона IU дневно  
Дни 7-84: 18 милиона IU дневно

#### Поддържаща дозировка:

Rofegon-A трябва да бъде инжектиран подкожно или мускулно три пъти седмично в максимална поносима за пациента доза, която не трябва да надхвърля 18 милиона IU.

#### Продължителност на лечението:

Пациентите трябва да бъдат лекувани не по-малко от 8 седмици, за предпочитане поне 12 седмици, преди лекарят да вземе решение дали лечението да продължи при пациенти, които отговарят, или да бъде прекратено при пациенти, които не отговарят на провежданото лечение. Минималната продължителност на лечението при повлияващи се пациенти трябва да бъде 12 месеца, за да се достигне максимална вероятност за пълно повлияване или се увеличи вероятността за поддържане на терапевтичния ефект. Провеждано е лечение с продължителност до 40 последователни месеца. Оптималната продължителност на лечението с Rofegon-A при кожен Т-



клетъчен лимфом все още не е точно определена.

#### **Забележка:**

Обективно повлияване на тумора не се наблюдава при приблизително 40% от пациентите с КТКЛ. Частично повлияване се наблюдава до 3 месец от започване на лечението, а пълно повлияване до 6 месеца, независимо от това, че понякога може да се наложи лечението да продължи повече от 12 месеца до постигане на максимално добър терапевтичен отговор.

### **5. ХРОНИЧЕН ХЕПАТИТ В**

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

#### **Препоръчвана дозировка:**

Оптималната схема на лечение все още не е определена. Обикновено се прилага 2.5 до 5.0 милиона IU/m<sup>2</sup> телесна повърхност, подкожно, три пъти седмично в продължение на 4 до 6 месеца.

Дозата следва да бъде уточнена според поносимостта на пациента. Ако след 3-4 месеца лечение не се наблюдава подобрение, трябва да се прецени дали лечението да бъде преустановено.

**Деца:** При деца с хроничен хепатит В са били прилагани без опасност до 10 милиона IU/m<sup>2</sup>. В същото време провежданото лечение е било неефективно.

### **6. ХРОНИЧЕН ХЕПАТИТ С**

#### **ROFERON-A В КОМБИНАЦИЯ С RIBAVIRIN**

##### **ПАЦИЕНТИ С РЕЦИДИВ**

Roferon-A се прилага в комбинация с ribavirin при възрастни пациенти с хроничен хепатит С, които преди това са отговорили на монотерапия с интерферон алфа, но след прекратяване на лечението са рецидивирали.

#### **Дозирание:**

Roferon-A: 4.5 MIU 3 пъти седмично, подкожно или мускулно, в продължение на 6 месеца.

#### **Дозирание на ribavirin:**

Доза ribavirin: 1000 mg до 1200 mg/ден в две разделени дози (един път сутрин по време на закуска и един път с вечерята). Моля проверете Кратката характеристика на ribavirin за допълнителни подробности относно дозирането и начина на приложение на ribavirin.

##### **НЕЛЕКУВАНИ ПАЦИЕНТИ**

Ефективността на Roferon-A при лечение на хепатит С се увеличава при комбиниране с ribavirin. Roferon-A следва да се прилага самостоятелно при непоносимост или противопоказания към ribavirin.



### **Дозирание:**

Roferon-A: 3 до 4.5 MIU 3 пъти седмично, подкожно или мускулно, в продължение на не по-малко от 6 месеца. Лечението трябва да продължи още 6 месеца при пациенти, които са отрицателни за HCV РНК на шестия месец и са заразени с генотип 1, с високо вирусно натоварване преди лечението.

**Дозирание на ribavirin:** виж по-горе.

При удължаването на срока на лечение до 12 месеца следва да се вземат пред вид и други отрицателни прогностични фактори (възраст над 40 години, мъжки пол, мостова фиброза).

Пациенти без вирусологичен отговор след 6 месеца от лечението (HCV-РНК под долната граница на откриване) обикновено не могат да развият траен вирусологичен отговор (HCV-РНК под долната граница на откриване 6 месеца след преустановяване на лечението).

### **Монотерапия с Roferon-A**

Roferon-A монотерапия се прилага основно при непоносимост или противопоказания към ribavirin.

### **Начална дозировка:**

Roferon-A следва да се прилага в доза 3 до 6 MIU, подкожно или мускулно, 3 пъти седмично, в продължение на 6 месеца като индукционно лечение, ако поносимостта на пациента позволява това. При пациенти, които не отговорят на лечението три до четири месеца след началото, трябва да се има предвид прекратяване на лечението с Roferon-A.

### **Поддържаща дозировка:**

Пациентите, при които стойностите на ALT се нормализират и/или HCV-РНК спадне под границата на откриване, трябва да продължат с поддържащо лечение в доза 3 MIU Roferon-A, 3 пъти седмично, в продължение на още 6 месеца или повече за консолидиране на пълния отговор. Оптималната продължителност на лечението все още не е установена, но се препоръчва лечение за не по-малко от 12 месеца.

Забележка: Голямата част от пациентите с рецидив след адекватно лечение само с Roferon-A правят рецидива в рамките на четири месеца след края на лечението.

## **7. ФОЛИКУЛЯРЕН НЕ-ХОЧКИНОВ ЛИМФОМ**

Използван като допълнително лечение към провеждана СНОР-подобна химиотерапия, Roferon-A удължава периода, през който няма прояви или прогресиране на болестта при пациенти с авансирал (с високо туморно натоварване) фоликуларен не-Хочкинов лимфом. Същевременно ефективността на допълнителното лечение с интерферон алфа-2а по отношение дългосрочната преживяемост на тези пациенти все още не е определена.

### **Препоръчвана дозировка:**

Roferon-A трябва да се прилага едновременно с конвенционална химиотерапия (например комбинация от cyclophosphamide, prednison, vincristine и doxorubicin) в схема 6 милиона IU/m<sup>2</sup>, подкожно или мускулно от ден 22 до ден 26 на всеки 28-дневен цикъл.



## 8. НАПРЕДНАЛ БЪБРЕЧНОКЛЕТЪЧЕН КАРЦИНОМ

Лечението с Rofegon-A в комбинация с vinblastin индуцира обща честота на отговор от приблизително 17-26%, забавя развитието на болестта и удължава общата преживяемост при пациенти с напреднал бъбречноклетъчен карцином.

### Препоръчвана дозировка:

Rofegon-A трябва да се инжектира подкожно или мускулно в доза, 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 следва да се прилага венозно vinblastine съгласно указанията на производителя, в доза 0.1 mg/kg веднъж на всеки 3 седмици.

Ако Rofegon-A в дозировка 18 милиона IU три пъти седмично не се понася добре, дозата може да бъде намалена на 9 милиона IU три пъти седмично.

Лечението следва да продължи за минимум три месеца, максимално за 12 месеца или до развитието на прогресиращо заболяване. Пациентите, които постигнат пълен отговор могат да преустановят лечението си три месеца след установяването на отговора.

## 9. ХИРУРГИЧНО ПРЕМАХНАТ МАЛИГНЕН МЕЛАНОМ

Адювантно лечение с ниска доза Rofegon-A удължава безсимптомните периоди при пациенти без нодални и отдалечени метастази след резекция на меланома (дебелина на тумора над 1.5 mm).

### Препоръчвана дозировка:

Rofegon-A трябва да се инжектира подкожно или мускулно в доза 3 милиона IU три пъти седмично, в продължение на 18 месеца, като терапията следва да започне не по-късно от шест седмици след операцията. Ако се развие непоносимост, дозата трябва да бъде намалена на 1.5 милиона IU, три пъти седмично.

## 4.3. Противопоказания

Rofegon-A е противопоказан при пациенти с:

- 1) Анамнеза за свръхчувствителност към рекомбинантен интерферон алфа-2а или някой от компонентите на препарата.
- 2) Пациенти с тежко предхождащо сърдечно заболяване, или с анамнеза за сърдечно заболяване. Не е наблюдаван пряк кардиотоксичен ефект, но е вероятно острите, самоограничаващи се токсични състояния (напр. висока температура, треска), наблюдавани често при прилагане на Rofegon-A, да са в състояние да обострят предхождащи сърдечни заболявания.
- 3) Тежка бъбречна, чернодробна или миелоидна дисфункция.
- 4) Неконтролируеми гърчове и/или увредена функция на централната нервна система (виж Раздел 4.4).
- 5) Хроничен хепатит с напреднало, декомпенсирано чернодробно заболяване или цироза на черния дроб.
- 6) Хроничен хепатит, който наскоро е бил лекуван с имunosупресивни средства.
- 7) Бензиловият алкохол, който е помощна съставка на Rofegon-A, <sup>разтвор за</sup> инжектиране се свързва, в отделни случаи, с потенциално фатални <sup>токсични</sup> явления при деца на възраст до 3 години. Поради това Rofegon-A <sup>разтвор за</sup> инжектиране не трябва да се прилага при новородени и малки деца.



Комбинирано лечение с ribavirin: виж също информацията за ribavirin, ако интерферон алфа-2а ще бъде прилаган в комбинация с ribavirin при пациенти с хроничен хепатит С.

#### **4.4. Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба**

Roferon-A трябва да бъде прилаган под контрола на квалифициран лекар, с опит в лечението на съответната индикация. Правилно поведение при провеждане на лечението и овладяване на усложненията е възможно само при наличие на адекватни диагностични и лечебни средства.

Пациентите трябва да бъдат информирани не само за ползата от провежданото лечение, но и за възможността от поява на нежелани реакции.

При лека до умерена бъбречна, чернодробна или миелоидна дисфункция трябва да се осигури постоянно проследяване на тази функция.

В редки случаи се предполага, че Roferon-A причинява обостряне на подлежащо автоимунно заболяване при пациенти с хепатит. Следователно лечението на пациенти с хепатит, които имат анамнеза за автоимунно заболяване, следва да става внимателно. Ако в подобен случай настъпи влошаване на чернодробната функция, пациентите следва да се изследват за автоимунни антитела. При нужда лечението следва да бъде преустановено.

Препоръчва се при всички пациенти внимателно периодично да се проследява нервно-психичната дейност. Макар и рядко, при някои пациенти лекувани с Roferon-A се наблюдава поява на суицидни намерения. В такива случаи лечението с Roferon-A трябва да се прекрати.

Особено внимателно трябва да се прилага Roferon-A при пациенти с тежка миелосупресия, тъй като лекарството има супресивен ефект върху костния мозък, което води до намаляване броя на белите кръвни клетки и особено на гранулоцитите, броя на тромбоцитите и, по-рядко – до намаляване концентрацията на хемоглобина. Това създава повишен риск от инфекция и кръвоизлив. Важно е такива пациенти да се проследяват отблизо като активно се следи за появата на симптоми свързани с тези състояния, а преди и периодично по време на лечение с Roferon-A да се прави пълна кръвна картина.

При трансплантирани пациенти (напр. бъбречна или костно-мозъчна трансплантация) терапевтичната имunosупресия може да бъде отслабена, тъй като интерфероните имат и имуностимулиращо действие.

В редки случаи приложението на алфа интерферон води до обостряне или провокиране на псориазис.

Рядко при лечение с алфа интерферон се съобщава за тежко чернодробно увреждане и чернодробна недостатъчност.

Хипергликемия се наблюдава рядко при пациенти, лекувани с Roferon-A. При всички пациенти, които имат симптоми на хипергликемия, е необходимо проследяване нивото на кръвната захар и редовно наблюдение. При диабетно болни може да се наложи промяна в антидиабетната терапия.

При лечение с алфа интерферон се съобщава за развитие на различни аутоантитела.





Клинично проявена автоимунна болест се наблюдава при лечение с интерферон по-често при индивиди предразположени към развитие на автоимунно нарушение. Рядко се съобщава за поява на автоимунни феномени като васкулит, артрит, хемолитична анемия, тироидна дисфункция и синдром на лупус еритематодес при пациенти лекувани с Roferon-A. При пациенти с автоимунно нарушение или с клинична анамнеза за такова, се препоръчва контрол на симптоматиката предполагаща подобно нарушение както и определяне нивото на автоантителата и TSH.

Roferon-A не се препоръчва при деца, тъй като все още няма достатъчно данни за безвредността и ефективността на препарата в тази възрастова група.

Все още не е доказана ефективност при пациенти с хроничен хепатит В или С, които са на хемодиализа или с хемофилия, или са с ко-инфекция с човешки имунодефицитен вирус.

Комбинирано лечение с ribavirin: виж също информацията за ribavirin, ако Roferon-A ще бъде прилаган в комбинация с ribavirin при пациенти с хроничен хепатит С.

Препоръчва се периодично невропсихиатрично наблюдение на всички пациенти. В редки случаи са описани опити за самоубийство. В тези случаи терапията трябва да бъде преустановена.

#### **4.5. Лекарствени и други взаимодействия**

Тъй като алфа интерфероните променят клетъчния метаболизъм, съществува потенциал за промяна на действието на други лекарства. В малко проучване е установено, че Roferon-A влияе върху специфични микрозомални ензимни системи. Клиничното значение на тези резултати е неясно.

Алфа-интерфероните могат да повлияят и на окислителните метаболитни процеси; това трябва да се има предвид, когато се изписва съпровождащо лечение с медикаменти, метаболизиращи по този път. До момента няма специфична информация в тази посока.

Има данни за намаляване клирънса на теофилина при приложение на Roferon-A.

Тъй като Roferon-A може да повлияе на функциите на централната нервна система, едновременното приложение на централно действащи лекарства може да предизвика някои взаимодействия. Наблюдава се нарастване на невротоксичните, хематотоксичните или кардиотоксичните ефекти на някои лекарства при лечение едновременно или предхождащо прилагането на интерферони.

Комбинирано лечение с Ribavirin: виж също информацията за ribavirin, ако интерферон алфа-2а ще бъде прилаган в комбинация с ribavirin при пациенти с хроничен хепатит С.

#### **4.6. Бременност и кърмене**

При лечение с Roferon-A мъжете и жените трябва да вземат ефективни противозачатъчни мерки. При бременност Roferon-A трябва да бъде прилаган само, ако ползата за майката оправдава потенциалния риск за плода. Независимо от това, че опитите с животни показват, че Roferon-A не е тератогенен, възможността да се увреди плода при бременност не може да бъде изключена. При прилагане на бременни маймуни на дози многократно надвишаващи препоръчаните в клиничната практика, се наблюдава абортивен ефект в началото и средата на бременността.



Не е известно дали лекарството се екскретира с кърмата при жени. Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или лечението с лекарството, като се вземе предвид значението на провежданото лечение за майката.

Комбинирано лечение с ribavirin: виж също информацията за ribavirin, ако интерферон алфа-2а ще бъде прилаган в комбинация с ribavirin при пациенти с хроничен хепатит С.

#### 4.7. Влияние върху способността за шофиране и работа с машини

В зависимост от дозата и схемата на лечение, както и в зависимост от индивидуалната поносимост на пациента, Roferon-A може да повлияе скоростта на реакциите. Това може да окаже влияние върху поведението при определени операции като шофиране, работа с машини и др.

#### 4.8. Нежелани лекарствени реакции

Изложената тук информация във връзка със нежеланите реакции на лекарството е получена при проследяване лечението на пациенти с най-разнообразни злокачествени заболявания. Често те са били рефрактерни на предходното лечение и в напреднал стадий на заболяването. Наблюдавани са и пациенти с хроничен хепатит В и хроничен хепатит С. По-голямата част от пациентите с карцином са получили значително по-високи дози от сега препоръчаните и с това навярно може да бъде обяснена високата честота и тежест на наблюдаваните нежелани реакции при тази група пациенти в сравнение с болните с хроничен хепатит В, при които нежеланите реакции са обикновено преходни и пациентите се възстановяват до 1-2 седмици след приключване на лечението.

**Общи симптоми:** Повечето от пациентите се оплакват от поява на грипоподобни симптоми като умора, висока температура, треска, загуба на апетит, мialгия, главоболие, артралгия и изпотяване. Тези остро развили се нежелани реакции обикновено могат да бъдат редуцирани или отстранени при лечение с парацетамол, като обикновено имат склонност към затихване с продължаване на лечението или намаляване на дозата. При продължително лечение може да се наблюдава летаргия, слабост и умора.

**Стомашно-чревен тракт:** Около две трети от болните с рак имат анорексия, а половината - гадене. По-рядко се съобщава за повръщане, промяна на вкуса, съхнене на устата, загуба на тегло, диария и лека до умерена коремна болка. Рядко има съобщения за запек, подуване на корема, хипермотилитет или парене в стомаха, а при единични случаи - за реактивиране на пептична язва и стомашно-чревни кръвоизливи, които не са животозастрашаващи, както и обратима панкреатична реакция т. е. увеличение на амилаза/ липаза с или без коремна болка в много редки случаи.

**Промяна на чернодробната функция:** Обикновено се изразява в повишаване на СГОТ, но също и на алкалната фосфатаза, ЛДХ и билирубина, като най-често не се налага промяна на лечението. В редки случаи се съобщава за развитие на хепатит. При пациенти с хепатит В промяната в трансминазите обикновено е сигнал за подобрене в клиничното състояние.

**Централна нервна система:** Рядко се съобщава за замайване световъртеж, зрителни нарушения, намалени интелектуални способности, лесно забравяне, депресия, сънливост, объркване, поведенчески промени, като безпокойство и нервност, нарушения на съня. Рядко има данни за суицидно поведение, тежка соматоленитивна



конвулсии, кома, цереброваскуларни явления, преходна импотентност и исхемична ретинопатия.

**Периферна нервна система:** В единични случаи се наблюдават парестезии, скованост, невропатия, сърбеж и тремор.

**Сърдечносъдова и дихателна система:** Нарушения се наблюдават при около една пета от болните с рак. Изразяват се в преходни епизоди на хипотония или хипертония, оток, цианоза, аритмии, палпитации и болка в гърдите. Рядко се съобщава за кашлица и лека диспнея. Има редки съобщения за белодробен оток, пневмония, застойна сърдечна недостатъчност, кардиореспираторен арест и миокарден инфаркт. Сърдечносъдовите смущения се срещат много рядко при пациенти с хепатит В.

**Кожа и лигавици:** Съобщава се за редки случаи на реактивиране на лабиален херпес, обрив, сърбеж, сухота на кожата и лигавиците, ринорея и епистаксис. При около една пета от пациентите се съобщава за лека до умерена алопеция, но оплакванията преминават с прекратяване на лечението. Увеличеният косопад може да продължи до няколко седмици след приключване на лечението.

**Бъбреци и отделителна система:** В редки случаи се наблюдава недостатъчност на бъбречната функция. Има съобщения за електролитни нарушения, обикновено заедно с анорексия или дехидратация. Уврежданията се изразяват най-вече в протеинурия и повишаване броя на клетките в седимента. Много рядко се съобщава за покачване на BUN, серумния креатинин и пикочната киселина. Рядко се съобщават случаи на остра бъбречна недостатъчност, предимно при карциномно болни с бъбречно заболяване и/или комбинирано лечение с нефротоксични средства, като допълнителен рисков фактор.

**Хемопоетична система:** При около една трета до една втора от пациентите се наблюдава преходна левкопения, но това рядко налага намаляване на дозировката. При пациенти без миелосупресия по-рядко се съобщава за тромбоцитопения, а снижаването на хемоглобина и хематокрита са рядко срещани. При пациенти с миелосупресия, тромбоцитопения и намален хемоглобин се установяват по-често. Възстановяването на значително отклонените хематологични параметри до нива предхождащи лечението обикновено става за 7-10 дни след прекратяване на лечението с Rofegon-A .

**Ендокринни нарушения:** При около половината от пациентите се съобщава за несъществена хипокалциемия. Рядко се наблюдава хипергликемия при пациенти, лекувани с Rofegon-A.

Може да се появи реакция на мястото на инжектиране.

**Анти-интерферон антитела:** В някои индивиди след хомоложно третиране могат да се развият антипротеинови неутрализиращи антитела. В тази връзка е възможно в част от пациентите да се развият антитела срещу всички интерферони, независимо дали са естествени или рекомбинантни. В отделни клинични състояния (рак, системен лупус еритематодес, херпес зостер) при пациенти, които никога не са били третирани с екзогенни интерферони могат да се развият спонтанно антитела срещу човешки левкоцитарен интерферон.

При клинични изпитвания с лиофилизиран Rofegon-A съхраняван при 25°C неутрализиращи антитела към Rofegon-A се наблюдават при приблизително една пета от пациентите. При пациенти с хепатит С, развили подобни неутрализиращи антитела се установява склонност към загубване в хода на лечението на предварително съществуваща способност за отговор към прилаган Rofegon-A. Това явление се появява



по-рано в сравнение с пациенти, при които неутрализиращи антитела не са се развили. Няма данни за други клинични последици свързани с наличието на антитела срещу Rofegon-A. Клиничното значение на изработването на такива антитела все още не е ясно.

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

Комбинирано лечение с *ribavirin*: виж също информацията за *ribavirin*, ако интерферон алфа-2а ще бъде прилаган в комбинация с *ribavirin* при пациенти с хроничен хепатит С.

#### 4.9. Предозиране

Няма данни за предозиране, но честото прилагане на високи дози интерферон може да стане причина за 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 Rofegon-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 класификация: Имуностимулант/Цитокин  
АТС код L03AB04

Установено е, че Rofegon-A притежава много от характеристиките на така наречените препарати от естествен човешки алфа-интерферон. Антивирусният ефект на Rofegon-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 елиминиране на инфектираните с вируси клетки. Основният механизъм на противотуморно действие на Rofegon-A все още не е изяснен. В същото време са описани някои промени в човешки туморни клетки, третирани с Rofegon-A в HT 29 клетки се наблюдава значително редуциране на ДНК, РНК и белтъчната синтеза. Установено е, че Rofegon-A има *in vitro* антипролиферативна активност срещу различни тумори при човека, като потиска 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 възприемчивост към Rofegon-A. Антипролиферативната активност на Rofegon-A е била проучена *in vivo* при редица тумори, в това число: мукоиден карцином на гърдата, аденокарцином на цецума, 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 потиснати при тестване в други животински видове. В същото време, у маймуни резус, предварително третирани с Rofegon-A, се индуцира значителна активност срещу ваксиния вирус.



## Хроничен хепатит С:

Терапевтичната ефективност на интерферон алфа-2а, самостоятелно или в комбинация с ribavirin, е сравнена при двойно-сляпо рандомизирано клинично изпитване при нелекувани и рецидивирали пациенти с вирусологично, биохимично и хистологично документиран хроничен хепатит С. Шест месеца след края на лечението постига траен биохимичен и вирусологичен отговор едновременно с хистологично подобрене.

При пациенти с рецидив се наблюдава статистически значимо десеткратно нарастване (от 4% на 43%;  $p < 0.01$ ) по отношение 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 вирусното 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 изразено при тази група пациенти. Освен това при комбинирано лечение се наблюдава по-добър хистологичен отговор. Подобни благоприятни резултати се наблюдават и при малко проучване с нелекувани преди това пациенти, на които е приложена комбинирана терапия от интерферон алфа-2а (3 МПУ 3 пъти седмично) и ribavirin.

Допълнителна информация за фармакодинамичните свойства можете да намерите в документацията за ribavirin.

## 5.2. Фармакокинетични свойства

Серумните концентрации на интерферон алфа-2а показват голямо вътревидово разнообразие едновременно при здрави индивиди и 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 човек е линейна в дозовия диапазон 3 милиона до 198 милиона IU. След венозна инфузия на 36 милиона IU при здрави доброволци времето за полу-елиминиране на интерферон алфа-2а е 3.7 до 8.5 часа (средно 5.1 часа), обемът на разпределение при състояние на равновесие варира от 0.233 до 0.748 l/kg (средно: 0.400 l/kg) и общият клирънс е 2.14-3.62 ml/min/kg (средно 2,79 ml/min/kg). След мускулно приложение на 36 милиона IU върховете серумни концентрации варират от 1500 до 2580 pg/ml (средно: 2020 pg/ml) при средно време за достигане на върхова 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 върхова стойност от 7.3 часа

Съществената част от дозата, абсорбирана след мускулно или подкожно инжектиране, надвишава 80%.

Фармакокинетиката на интерферон алфа-2а след мускулно приложение на единични дози при пациенти с дисеминиран карцином или хроничен хепатит В е подобна на наблюдаваната при здрави доброволци. Наблюдава се нарастване на серумните концентрации се наблюдава пропорционално на прилаганата доза след инжектиране на единични дози до 198 милиона IU. Не се установяват разлики в разпределението или отделянето на интерферон алфа-2а независимо дали се прилага два пъти дневно (0.5-36 милиона IU), един път дневно (1-54 милиона IU) или три пъти седмично (1-136 милиона IU) при продължителност на лечението до 28 дни. Основен път за отделяне на Roferon-A е бъбречният катаболизъм. Приема се, че ролята на жлъчната екскреция и чернодробният метаболизъм при отделянето на Roferon-A е второстепенна.



След мускулно приложение на Roferon-A един или повече пъти дневно при продължителност на лечението до 28 дни, при някои пациенти с дисеминиран карцином се достигат плазмени върхови концентрации два до четири пъти по-високи от наблюдаваните след приложение на единични дози. Проучването на различни схеми показва, че при многократно дозиране не се постигат промени в параметрите на разпределение или отделяне.

Допълнителна информация за фармакокинетиката можете да намерите в кратката характеристика на продукта (SmPC).

### 5.3. Предклинични данни за безопасност

Поради видовата специфичност на човешкия интерферон, с Roferon-A са проведени 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 венозно и 500 милиона IU/kg мускулно. В никой от проучените видове не се наблюдава свързана с лечението смъртност, независимо от начина на приложение на Roferon-A. При дози, многократно надхвърлящи препоръчаната клинична доза не са наблюдавани значими нежелани реакции с изключение на абортна ефект при бременни маймуни резус в началото или средата на бременността и транзиторни нарушения на менструалния цикъл, включително удължаване на менструалните периоди при небременни маймуни. Значението на тези находки за хората предстои да бъде определено.

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

Допълнителна информация за предклиничните данни за безвредност можете да намерите в кратката характеристика на продукта (SmPC).

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ОСОБЕНОСТИ

### 6.1. Списък на помощните вещества

Ammonium acetate-0,77 mg.  
Sodium Chloride- 7,21 mg.  
Benzyl alcohol—10,00 mg.  
Polysorbate 80 - 0,20 mg.  
Acetic acid ad. PH 5 –Q.S. ( 0,15-0,30 mg)  
Sodium Hydroxide ad. PH 5 –Q.S.(0-15 g)  
Water for Injection - Q.S. ad.1,0 ml.

### 6.2. Несъвместимости

Не са известни.

### 6.3. Срок на годност

2 години (при 2 - 8°C).

### 6.4. Специални предпазни мерки при съхранение

Съхранявайте флаконите при температура между +2 и +8°C. Пазете от директна светлина. Не замразявайте.

Инжекционният разтвор 3 MIU/1ml е за еднократно приложение.



**6.5. Данни за опаковката**

Флакони 2 ml флинт стъкло, бутилкова гумена запушалка ламинирана с FPE, алуминиева капачка. Всеки флакон съдържа 1ml инжекционен разтвор.

**6.6. Препоръки при употреба**

Препоръчва се прилагането на Roferon-A да става с пластмасови спринцовки.

**7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА И РОИЗВОДИТЕЛ**

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

**8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА - П-4614**

**9. ДАТА НА ПЪРВА РЕГИСТРАЦИЯ - 21.04.1995г.**

**10. ДАТА НА (ЧАСТИЧНА) КОРЕКЦИЯ НА ТЕКСТА – м. май 2005 г.**

