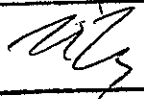


## Кратка характеристика на продукта

Приложение към	
решение за употреба № 11-9922/05.11.04г.	
Др. № 10/26.10.2004	
СЛОТЕБМ-В	

1. Търговско име  
Multiferon  
Мултиферон

2. Количествен и качествен състав  
Human leukocyte interferon – alpha ( Interferon alfa natural )  
6 million IU/ml  
Човешки левкоцитен интерферон 6 милиона IU/ml  
За получаването на продукта е използвана човешка кръв.

3. Лекарствена форма  
Инжекционен разтвор

4. Показания

4.1. Терапевтични показания

Лечението с Мултиферон е показано при пациенти с първоначален отговор на рекомбинантен интерферон алфа, последвано от клинични симптоми за нарушения в лечението. Причината за нарушенията в лечението може да бъде поява на неутрализиращи антитела.

4.2. Дозировка и начин на употреба

Мултиферон се прилага чрез инжектиране с пластмасова еднократна инжекционна спринцовка.  
Мултиферон се прилага като подкожна инжекция.

Клиничният опит е ограничен. Обикновено се препоръчва да се започне със същата доза Мултиферон в IU, каквато доза рекомбинантен интерферон алфа е приемал пациента. Дозата се определя от естеството на заболяването, клиничния отговор и наблюдаваните нежелани реакции и се дефинира за всеки пациент на базата на медицинското решение на лекаря. Ако свързаните с Интерферон алфа нежелани реакции, които са наблюдавани по време на началното лечение с рекомбинантен интерферон алфа персистират, дозата на Мултиферон постепенно се намалява. Най-ниската доза при Клиничните проучвания е била 3 милиона IU дневно, три, два и един път седмично. При клинични експерименти е била използвана доза от 1,5 милиона IU 5 дни седмично (еднократно седмично до 6 милиона IU).

Продължителността на лечението с рекомбинантен интерферон, последвано от натурален интерферон зависи от естеството на заболяването и индивидуалният клиничен отговор на лечението.

При клинично изследване Мултиферон е прилаган в комбинация с Рибавирин. Дозата на Рибавирин при проучването е била 1000-1200 mg/дневно.

Ако след адекватно прецизиране на дозата, проявите на нетолерантност персистират или се повтарят отново, лечението с Мултиферон трябва да се преустанови. При поддържащо подкожно лечение, по осмотрение на лекаря



пациентът може сам да поставя дозата си . Важно е да се променя инжекционното място по време на курса лечението.

#### 4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към човешки интерферон алфа или към някое от помощните вещества в Мултиферон;
- Сериозни предшествващи сърдечни заболявания;
- Сериозна бъбречна или чернодробна дисфункция, включително дължаща се на метастази;
- Декомпенсирана цироза на черния дроб;
- Хроничен хепатит при пациенти които се лекуват или са били лекувани с имunosупресивни агенти с изключение на краткотрайна терапия с кортикостероиди.
- Автоимунни хепатити, или анамнеза за автоимунни заболявания, имunosупресия при пациенти с трансплантация.
- Предшествващи тиреоидни заболявания, неконтролирани с конвенционална терапия;
- Епилепсия и/или нарушена функция на централната нервна система (виж т. 4.4 Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба);

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

Остри реакции на свръхчувствителност ( напр. уртикария, ангиоедем, бронхоспазъм, анафилаксия ) са били докладвани понякога по време на лечение с интерферон алфа. Ако се констатират такива реакции, приложението трябва да се преустанови и незабавно да се приложи съответното лечение. Появата на преходен обрив не изисква прекратяване на лечението.

Умерени или силно изразени нежелани реакции може да наложат модифициране на дозата на пациента или в някои случаи прекратяване на лечението с Мултиферон. Пациентите, проявили нарушения в чернодробната функция по време на лечението с Мултиферон, трябва да се мониторираят щателно и лечението да се прекрати ако има данни за прогресиране на симптомите.

Хипотензия може да се установи по време, или до два дни след лечението с интерферон алфа, което може да наложи допълнително лечение.

Адекватна хидратация трябва да бъде поддържана при пациенти реагиращи на лечението с Мултиферон с хипотензия, свързана с флуидно изчерпване, докладвано при някои пациенти. Може да се наложи и заместителна обемна терапия.

Моментната треска може да се асоциира с грипозните симптоми, често докладвани по време на лечението с интерферон. Трябва да се изключат други причини за персистираща повишена температура.



Парацетамол може да се използва успешно за облекчаване на симптомите на треска и главоболие, които може да се свържат с терапията с Мултиферон. Препоръчителната доза Парацетамол е от 500 mg до 1,0 g дадена 30 минути преди приложението на Мултиферон. Максималната доза парацетамол която може да бъде дадена е 1,0 g четири пъти дневно.

Мултиферон трябва да се използва с внимание при изтощени пациенти, като и при тези с анамнеза за белодробни заболявания ( напр. Хронична обструктивна белодробна болест ) или Захарен диабет със склонност към кетоацидоза. Внимание трябва да се обърне при пациенти с коагулационни нарушения ( напр. тромбофлебит, белодробен емболизъм ) или тежка миелосупресия.

Белодробни инфилтрати, пневмонити и пневмония, включително фатални, са били докладвани при пациенти, лекувани с интерферон алфа. Етиологията не е била установена. Симптомите са били докладвани рядко, когато шосаикото, китайска фито медицина, е прилагана едновременно с интерферон алфа. На пациентите, развили треска, кашлица, диспнея или други респираторни симптоми, трябва да се направи рентгеново изследване на гръдния кош.

Ако рентгеновото изследване на гръдния кош покаже белодробен инфилтрат или има данни да нарушение на белодробната функция, пациентът трябва да се мониторира щателно, и ако е необходимо, лечението с интерферон алфа да се прекрати. Често, тези симптоми са били докладвани при пациенти с хроничен хепатит С лекувани с интерферон алфа, те също са докладвани при онкологично болни пациенти, лекувани с интерферон алфа. Бързото прекратяване на приложението на интерферон алфа и лечението с кортикостероиди изглежда води до затихване на белодробните нежелани реакции.

Нежеланите реакции от страна на очите изглежда, че настъпват след многомесечно приложение на интерферон алфа, въпреки, че са били докладвани и след кратки периоди на лечение. Всеки пациент който се оплаква от промени в зрителната острота или зрителните полета, или при който се наблюдават други офталмологични симптоми по време на лечението с интерферон алфа, трябва да бъде подложен на офталмологичен преглед. Ретиналните промени е необходимо да се отдиференцират от тези, дължащи се на диабетна или хипертензивна ретинопатия. Основен преглед на очите се препоръчва преди започването на лечението на пациенти със Захарен диабет или хипертензия.

Пациенти с предшестващи психиатрични заболявания или значителни психиатрични разстройства не трябва да се лекуват с Мултиферон.

Тежки реакции от страна на Централната нервна система, особено депресия, мисли и опити за самоубийство, са били докладвани при някои пациенти по време на лечението с интерферон алфа. Ако такива симптоми се установят по време на лечението с интерферон алфа, то трябва да се прекрати. Предписващият лекар трябва да осъзнава потенциалната опасност на тези нежелани реакции.



Други редки ефекти върху централната нервна система са обърканост и промени в психичното състояние. По-значително замъгляване на съзнанието и кома са били наблюдавани при някои пациенти, обикновено в старческа възраст, лекувани с високи дози интерферон алфа. Обикновено тези реакции са напълно обратими, като при някои пациенти пълното възстановяване настъпва до три седмици. Много рядко, при високи дози интерферон алфа са били наблюдавани гърчове.

Пациенти с анамнеза за конгестивна сърдечна недостатъчност, миокарден инфаркт и/или предишни или настоящи аритмични нарушения, при които се налага лечение с интерферон алфа, трябва щателно да се мониторира. Пациенти със сърдечни заболявания или напреднала неоплазия трябва да имат електрокардиограма преди и след курса на лечение. Сърдечните аритмии ( особено надкамерните ) обикновено се повлияват от конвенционална терапия, но може да наложат прекратяване на терапията с интерферон алфа.

Хипертриглицеридемия или утежняване на налична преди лечението хипертриглицеридемия, понякога силно изразена, е била наблюдавана при лечение с цитокини. Поради това се препоръчва мониториране на липидните нива.

Тъй като е била докладвана екзацербация на предшестващо псориатично заболяване, интерферон алфа трябва да се използва при пациенти с псориазис само ако потенциалната полза надхвърля потенциалния риск.

Предварителните проучвания показват, че терапията с интерферон алфа се асоциира с повишена честота на отхвърляне на трансплантата ( при бъбречни и чернодробни трансплантации ).

Развитието на различни антитела са били докладвани по време на лечение с интерферон алфа. Клинични прояви на автоимунни заболявания по време на лечението с интерферон може да се наблюдават по-често при пациенти, предразположени към развитето на автоимуни заболявания.

Лечението с интерферон алфа трябва да се прекрати при пациенти с хроничен хепатит, които развиват пролонгиране на коагулационните маркери, което може да е индикация на чернодробна декомпенсация.

Съпътстваща химиотерапия: Прилагането на интерферон алфа в комбинация с други химиотерапевтични агенти може да доведе до повишаване риска от токсичност ( степен и продължителност ), която може да бъде животозастрашаваща или фатална, като резултат на съвместно приетите лекарства. Най-често докладваните потенциално животозастрашаващи или фатални нежелани реакции, включват мукозити, диария, неутропения, бъбречна недостатъчност и електролитни нарушения. Поради повишения риск от токсичност трябва да се направи внимателна преценка и мониториране на дозите на интерферон алфа и съпътстващото химиотерапевтично лечение.



Лабораторни тестове: Броене на белите кръвни клетки, диференциално броене, тромбоцитно броене, електролити, чернодробни ензими, серумни протеини, серумен билирубин и креатинин трябва да се изследват преди, и периодично по време на лечението с Мултиферон.

Приложение в педиатрията: Клиничният опит при деца е ограничен. Очакваната полза трябва внимателно да се прецени срещу потенциалния риск.

Ефект върху фертилитета: Мултиферон може да наруши фертилността. При изследвания на използването на интерферон при нечовекоподобни примати са били наблюдавани нарушения в менструалния цикъл. Намалена серумна концентрация на естрадиол и прогестерон са докладвани при жени, лекувани с човешки левкоцитен интерферон. Поради тази причина фертилни жени не трябва да получават Мултиферон, ако не прилагат ефективна контрацепция по време на лечебния период. Мултиферон трябва да се ползва с внимание при фертилни мъже.

Вирусна безопасност: Мултиферон е човешки левкоцитен интерферон, при който се използва човешка кръв като начален материал в производствения процес. По тази причина пренасянето на инфекциозни заболявания, дължащи се на инфекциозни агенти, не може да бъде напълно изключено. Това също се отнася за патогени с неизвестна за момента природа. Някои типове вируси, напр. парвовирус В19 и хепатит А е особено трудно да бъдат отстранени или инактивирани. Парвовирус В 19 инфекция може да бъде сериозна при бременни жени и пациенти с имунен дефицит или хемолитична анемия. За да се минимализира риска от трансмисия на инфекциозни агенти, изходният материал е стриктно контролиран посредством селекция на донорите чрез медицинско интервю. Освен това всяко индивидуално даряване е изследвано и установено негативно за антитела срещу HIV, HCV и HBs антигени. В допълнение, производственият процес на Мултиферон включва много стъпки за отстраняване и инактивиране на вируси. Тези стъпки включват преципитационни стъпки и финална нанофилтрация, която задържа вирусите, но позволява да преминава интерферон алфа. Тези стъпки са валидирани като са използвани моделни вируси и процесът се счита за ефективен както за обвити вируси, каквито са HIV, HCV и HBV, така и за необвити вируси като парвовирус В 19 и HAV. Процесът също е валидиран и установен като ефективен за Sendai вирус (непатогенен за човека), който се използва при процеса за индуциране на левкоцитите да произвеждат интерферон.

#### 4.5 Лекарствени и други взаимодействия.

Лекарствени взаимодействия: Наркотици, хипнотици и седативи трябва да се прилагат с внимание съвместно с интерферон алфа.

Взаимодействията между Мултиферон и други лекарствени продукти не са напълно оценени. Изисква се внимание когато се прилага Мултиферон в комбинация с други потенциално миелосупресивни агенти.



Интерфероните могат да повлияят оксидационно метаболитните процеси. Това трябва да се обсъди при съвместно лечение с лекарствени продукти, метаболизиращи се по този път, като ксантиновите деривати теофилин и аминофилин. По време на съпътстващото лечение с ксантинови агенти, серумните нива на теофилина трябва да се мониторират и съответно дозата на интерферона да се промени при необходимост.

#### 4.6 Бременност и кърмене

Няма надеждни данни при бременни жени. Интерферон алфа трябва да се използва при бременност, ако потенциалната полза надхвърля потенциалния риск за плода. Интерферон алфа е показано, че има абортна ефект при *Macaca mulata* (резус маймуни) при 90 и 180 пъти препоръчаната подкожна доза от 2 милиона IU/m<sup>2</sup>. Поради това Мултиферон се препоръчва за лечение на фертилни жени, само ако те използват ефективна контрацепция през лечебния период.

Не е известно дали компоненти от този лекарствен продукт се екскретират в майчиното мляко.

Поради потенциала за нежелани реакции от интерферон алфа при кърмачетата, трябва да се обсъди дали да се прекрати кърменето или да се прекрати лечението, имайки предвид важноста на лечението за майката.

#### 4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Пациентите които развиват отпадналост, сънливост или обърканост по време на лечението с Мултиферон, трябва да бъдат предупредени да избягват шофиране и работа с машини.

#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

Най-често докладваните нежелани реакции са треска, тръпки, отпадналост, артралгия, миалгия, главоболие, анорексия и гадене. Треската и отпадналостта са дозозависими и обратими в рамките на 72 часа след прекратяване на лечението.

В низходящ ред по честота, по-рядко докладваните нежелани реакции включват парциална алопеция, загуба на тегло, диария, повръщане, еритема, депресия, констипация, сомнолентност, стоматит, сърбежи, диспнея, замаяност, невропатия, парестезии, тахикардия, хипотензия, абдоминални болки, болки и реакции на инжекционното място, обърканост, страхове и промени във вкуса.

Нежелани лекарствени реакции от страна на очите могат да се наблюдават след многомесечно приложение на интерферон алфа, но такива са били докладвани и при по-кратък период на лечение.

Мисли или опити за самоубийство са били докладвани при някои пациенти по време на лечение с интерферон алфа.

Хипертиреоидизъм, хипотиреоидизъм, хепатотоксични и менструални нарушения са били докладвани рядко.



Бъбречни промени: Бъбречна недостатъчност, протеинурия, електролитни нарушения.

Белодробни инфилтрати, пневмонити и пневмонии, включително фатални, са докладвани рядко при пациенти лекувани с интерферон алфа.

Сърдечно съдовите нежелани реакции, като аритмии, застойна сърдечна недостатъчност и миокарден инфаркт изглежда са свързани с предшестващи сърдечносъдови заболявания и предшестващо лечение с кардиотоксични агенти. ( Виж т. 4.4 Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба )

Клинично значими отклонения от лабораторните норми, по-често се установяват при дози по-големи от 10 милиона IU дневно, и включват намаляване на гранулоцитите и броя на белите кръвни клетки, намаляване броя на тромбоцитите и хемоглобиновото ниво, повишаване нивата на алкалната фосфатаза, LDH, серумния креатинин и серумната урея. Повишени серумни нива на ALT/AST са били отбелязани като отклонение при някои не хепатитно болни пациенти.

#### 4.9 Предозиране

Предозиране не е било докладвано, но както за други фармакологично активни вещества е показано симптоматично лечение с често мониториране на жизнените показатели и стриктно наблюдение на пациентите.

### 5. Фармакологични данни

Фармакотерапевтична група: Имуномодулиращ агент, естествен левкоцитен интерферон алфа. Цитокини.  
АТС код: L 03 AB 01

#### 5.1 Фармакодинамични свойства

Мултиферон е човешки левкоцитен интерферон и съдържа много биологични субтипове. Интерферон алфа субтиповете са пречистени от супернатанта на култура от първични човешки левкоцити, стимулирани със Sendai virus. Пречистяването се основава на метода описан от Cantell, които е бил модифициран с включването на имуноафинитетна хроматография и гелни филтрационни стъпки водещи до повишаване на специфичната активност. Интерфероните са биологично срещани протеини с антивирусни, антипролиферативни и имуномодулиращи свойства с молекулно тегло приблизително 19 000 до 27 000 Далтона. Те се продуцират и секретират от клетките в отговор на вирусна инфекция или различни синтетични и биологични индуктори.

До момента са идентифицирани три вида интерферони: алфа, бета и гама. Тези три вида интерферони са индивидуални, нехомогенни и могат да съдържат много различни молекулни видове интерферон. Човешкият геном съдържа 13 функционални гена с кодове за интерферон алфа. Мултиферон се определя като натурален интерферон алфа.



Интерфероните проявяват своята клетъчна активност чрез свързване със специфични мембранни рецептори на клетъчната повърхност. Проучвания с други интерферони демонстрират видова специфичност. Все пак някои видове маймуни, напр. Резус маймуни са податливи на фармакодинамична стимулация чрез експониране на човешки интерферони тип 1.

Когато интерферонът се свърже с клетъчната мембрана се предизвикват комплекс от интрацелуларни реакции, водещи до производство на клетъчни ензими. Истина е, че тези процеси, поне частично са отговорни за различните клетъчни отговори на интерферон, включващи инхибиране на вирусната репликация в инфектираните с вирус клетки, супресия на клетъчната пролиферация и също имуномодулиращата активност като повишаване на фагоцитната активност на макрофагите и усиляване на специфичната цитотоксичност на лимфоцитите за прицелните клетки. Някои или всички от тези активности може би допринасят за терапевтичните ефекти на интерферона.

По време на лечението с рекомбинантен интерферон при част от пациентите се развиват неутрализиращи антитела, водещо до намален клиничен отговор. Антителата нормално не неутрализират мултитипния интерферон алфа продукт като Мултиферон, или правят това с много по-малка ефективност. Преминаването на лечение с Мултиферон обикновено води до възстановяване на терапевтичния ефект при тези пациенти, които първоначално са реагирали на лечението с рекомбинантен интерферон алфа и в последствие отново са влошили състоянието си по време на лечението.

#### 5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетичните параметри докладвани за интерферон алфа се характеризират с екстензивна вариабилност. Субкутанно приложение на 3 милиона IU води до максимална серумна концентрация от около 15 IU/ml ( между 7 и 24 ). Фармакокинетиката на интерферон алфа е линейна и дозозависима в клинични дози. Предполага се, че интерферон алфа се метаболизира в бъбреците. Само малки количества от интактен интерферон алфа се откриват в урината. Серумната концентрация на интерферон алфа се повишава 3-4 пъти при пациенти с метастатични бъбречно клетъчни карциноми. Данни за свързване с плазмените протеини не са известни.

Неутрализиращи анти-интерферон алфа антитела не са били открити след лечение с Мултиферон.

#### 5.3 Предклинични данни за безопасност

Тъй като интерферон алфа е видово специфичен в своето действие, с Мултиферон са проведени само ограничени програми за предклинична безопасност. Изследванията за токсичност при еднократно приложение на мишки и плъхове не са установили токсичност.





Изследвания за токсичност върху репродуктивността не са провеждани с Мултиферон. Все пак е докладвано, че високи дози интерферон алфа е причинил аборти при маймуни.

Проучвания върху мутагенността на Мултиферон не са били провеждани. Проучванията с рекомбинантен интерферон алфа са докладвани като негативни при провеждане на Ames и микронуклеарен тест.

#### 6. Фармацевтични данни

##### 6.1 Списък на помощните вещества

Човешки албумин, натриев дихидроген фосфат, динатриев фосфат, натриев хлорид и вода за инжекции. Не съдържа консерванти.

##### 6.2 Физико-химични несъвместимости

Няма вещества или разтвори които могат да се смесват с Мултиферон

##### 6.3 Срок на годност

1 година при съхранение на температура 2 °C до 8 °C ( в хладилник ) . След отваряне на ампулата, Мултиферон трябва да се използва незабавно. Частично използваните ампули трябва да се изхвърлят.

##### 6.4 Специални условия за съхранение

Мултиферон трябва да се съхранява при температура от 2 °C до 8 °C ( в хладилник ) в оригиналните опаковки ( с маркиран срок на годност ), на места защитени от светлина. С цел транспортиране и улеснена амбулаторна употреба, продуктът може да се съхранява при стайна температура ( под 25 °C ) до 2 месеца. Ако не се използва в двумесечен срок, продуктът не трябва да се постави обратно в хладилник за продължително съхранение, а трябва да се изхвърли.

##### 6.5 Данни за опаковката

Инжекционен разтвор 6 милиона IU/ml.

Съглени ампули 0,5 ml ( 0,5 ml = 3 милиона IU ) X 5

Съглени ампули 1 ml ( 1 ml = 6 милиона IU ) X 5

##### 6.6 Препоръки за употреба

За подкожно приложение.

По лекарско предписание.

Преди употреба да се прочете внимателно приложената листовка.

Да не се употребява след изтичане срока на годност.

#### 7. Притежател на разрешението за употреба

Argiani pharmaceuticals S.A.

85, Lavron ave 190-02

Athens, Greece тел. +30 210 66 45 108

#### 8. Регистрационен номер



9. Дата на първо разрешение за употреба

10. Дата на последна редакция на текста  
Юли 2004 год

