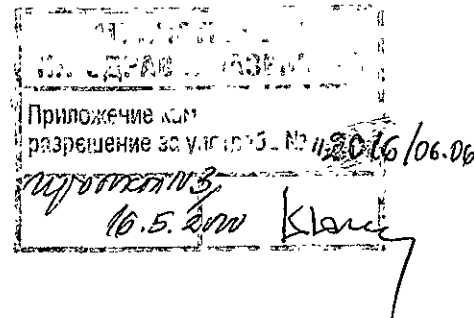


КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНОТО СРЕДСТВО

INTRON A powder for injection

Интрон А разтворим прах за инжекционно приложение



2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

(за флакон)

Интрон А, Разтворим прах за инжекционно приложение:

Активна съставка: recombinant interferon alfa-2b, 1 million, **3 million**, 4.5 million, 5 million, 9 million, 10 million, 18 million, 25 million, 30 million or 50 million International Units (IU).

Неактивни съставки: glycine, sodium phosphate dibasic, sodium phosphate monobasic and human albumin

Разтворител: sterile water for injection or diluent for Intron A (sterile water for injection containing 0.9% benzyl alcohol).

Интрон А, Разтвор за инжекционно приложение:

Активна съставка: recombinant interferon alfa-2b, 10 million or 25 million International Units (IU).

Неактивни съставки: glycine, sodium phosphate dibasic, sodium phosphate monobasic, human albumin, methylparaben, propylparaben, water for injection q.s ad 2 ml (10 million IU) or 5 ml (25 million IU)

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

- Разтворим прах за инжекционно приложение + разтворител (флакон с многократни дози) или вода за инжектиране (флакон с еднократна доза)
- Разтвор за инжектиране.

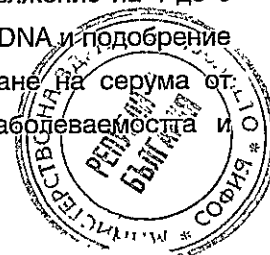
Начин на приложение: инжектира се подкожно, мускулно или венозно.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Показания

Хроничен хепатит В: Лечение на възрастни пациенти и деца (от 1 до 17 годишна възраст), с хистологично доказан хроничен хепатит, при които се откриват серумни маркери за репликация на вирус В, напр. пациенти, положителни за HBV-DNA или DNA полимераза и HBeAg.

Настоящият клиничен опит при пациенти, лекувани с интерферон α -2b в продължение на 4 до 6 месеца показва, че терапията може да доведе до изчистване на серума от HBV – DNA и подобряване на чернодробната хистология. При пациенти при, които е постигнато изчистване на серума от HBeAg и HBV – DNA е било наблюдавано значително намаляване на заболяемостта и смъртността.



Хроничен хепатит С:

Лечение на възрастни пациенти с хистологично доказан хроничен хепатит, при които се откриват серумни маркери за репликация на вирус С, например пациенти с увеличение на трансаминази без чернодробна декомпенсация и пациенти положителни за HCV – RNA или anti-HCV.

Настоящият клиничен опит при пациенти лекувани с интерферон α -2b в продължение на 12 месеца, показва че терапията може да доведе до нормализиране на ALT в серума, изчистване на HCV – RNA в серума и подобрение на чернодробната хистология.

Препоръчва се прекъсване на лечението при пациенти неповлияни от терапията след 3-4 месеца лечение.

Косматоклетъчна левкемия: Лечение на пациенти с косматоклетъчна левкемия.

Хронична миелогенна левкемия: Лечение на възрастни пациенти с Philadelphia chromosome или bcr/abl translocation позитивна хронична миелогенна левкемия.

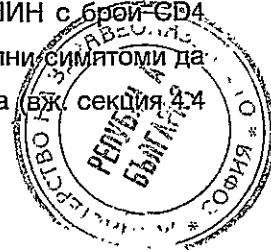
Клиничният опит показва, че в по-малка или в по-голяма степен хематологичен и цитогенетичен отговор се постига при по-голяма част от лекуваните пациенти. Не съществуват контролирани изследвания демонстриращи ефекта при всички преживели пациенти.

Мултиплен миелом: Като поддържаща терапия при пациенти, при които е постигната трайна ремисия (над 50 % редукция на миеломния протеин) след начална индукционна химиотерапия. Настоящият клиничен опит показва, че поддържащата терапия с Интрон А удължава фазата на плато, въпреки че ефектите върху общата преживяемост не са обобщени в системен вид.

Фоликуларен лимфом: Лечение на фоликуларен лимфом с бърз туморен растеж като допълнение към подходяща комбинирана индукционна химиотерапия, например CHOP - режим. Фоликуларният лимфом с бърз туморен растеж се определя като притежаващ най-малко един от следните признаци: голяма туморна маса (> 7 см), включване на 3 или повече лимфни възела (всеки > 3 см), системни симптоми (загуба на тегло > 10 %, температура > 38° C за повече от 8 дни или нощни изпотявания), увеличаване на слезката под нивото на пъпа, обструктивен и компресивен синдром от голям орган, засягане на очни и епидурални структури, серозни изливи или левкемизация.

Карциноиден тумор: Лечение на карциноидни тумори с метастази в лимфните възли или в черния дроб и с наличие на "карциноиден синдром".

Сарком на Капоши, свързан със СПИН: При пациенти с прогресивен асимптоматичен сарком на Капоши, при които броят на CD4 е < 250/mm³. Не се очаква пациенти със СПИН с брой CD4 > 250/mm³ или такива с анамнеза за опортюнистични инфекции или конституционални симптоми да се повлияят от терапия с Интрон А, поради което такава не следва да им се прилага (вж. секция 4.4 раздел "Специални противопоказания и специални предупреждения при употреба").



Малигнен меланом: Като помощна терапия при пациенти без заболяване след операция, но с повишен риск от системен рецидив, напр. при пациенти с първично или рецидивиращо (клинично или хистологично) засягане на лимфен възел.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Интрон А МОЖЕ ДА СЕ ПРИЛОЖИ КАТО СЕ ИЗПОЛЗВАТ СТЕРИЛИЗИРАНИ СЪКЛЕНИ СПРИНЦОВКИ ИЛИ ПЛАСТМАСОВИ СПРИНЦОВКИ ЗА ЕДНОКРАТНА УПОТРЕБА.

ФЛАКОНИТЕ С МНОГОКРАТНИ ДОЗИ ДА СЕ ИЗПОЛЗВАТ ИНДИВИДУАЛНО САМО ЗА ЕДИН ПАЦИЕНТ.

Ако по време на курса на лечение с Интрон А, при което и да е показание, се развият нежелани реакции, дозировката трябва да се промени или терапията временно да се прекрати до отзвучаването на нежеланите реакции. Ако след адекватно дозиране се развие персистираща или рецидивираща непоносимост или ако болестта прогресира - лечението с Интрон А да се спре. По преценка на лекаря, при режим на поддържаща дозировка, прилагана подкожно, пациентът може сам да си инжектира дозата.

Хроничен хератит В: Препоръчителната дозировка е в рамките на 5 до 10 милиона IU, приложени подкожно три пъти седмично (през ден) за период от четири до шест месеца. Ако не се наблюдава подобрене на серумната HBV-DNA след три до четири месечно лечение (при доза 10 милиона IU, ако такава се понася), терапията с α -2b интерферон да се прекрати.

Употреба при деца - от 1 до 17 годишна възраст: Препоръчителната дозировка е 3 милиона IU/m² три пъти седмично (през ден) през първата седмица от лечението, последвана от увеличаване на дозата на 6 милиона IU/m² три пъти седмично (максималната доза е 10 милиона IU три пъти седмично), приложени подкожно, като цялата продължителност на терапията е от 16 до 24 седмици.

Хроничен хепатит С: Препоръчителната дозировка е 3 милиона IU, приложени подкожно три пъти седмично (през ден). Повечето пациенти, които се повлияват, показват подобрене в нивата на ALT в рамките на три до четири месеца. При тези пациенти, терапията трябва да се продължи с 3 милиона IU, три пъти седмично (през ден), за 12 месеца.

Оптималната продължителност на лечението още не е установена. Няма клинични проучвания, при които директно да се сравняват 12 и 18 месечно лечение, но при някои пациенти продължаването на терапията до 18 месеца е целесъобразно.

При пациенти, които не се повлияват след три до четири месечно лечение, трябва да се обсъди прекратяване на терапията с α -2b интерферон.



Косматоцлетъчна левкемия (HCL): Препоръчителната дозировка е 2 милиона IU/m², приложени подкожно три пъти седмично (през ден), както при спленектомирани, така и при неспленектомирани пациенти. При повечето пациенти с HCL, нормализирането на един или повече хематологични показатели става в рамките на едно- до двумесечно лечение с Интрон А. Подобряването и на трите хематологични показатели (брой гранулоцити, брой тромбоцити и ниво на хемоглобина) може да изисква продължителност на лечението шест или повече месеца. Трябва да се поддържа този режим, освен ако болестта не прогресира бързо или не се изяви остра непоносимост.

Хронична миелогенна левкемия: Препоръчителната дозировка на Интрон А е 4 до 5 милиона IU/m², приложени подкожно всеки ден. Когато броят на левкоцитите е под контрол, трябва да се прилага максимално толерираната доза (4 до 10 милиона IU/m² дневно), за да се поддържа хематологичната ремисия. Ако след 8 до 12 седмици лечение не е постигната поне частична хематологична ремисия или клинично значима циторедукция, лечението с Интрон А трябва да се преустанови.

Мултиплен миелом: Поддържаща терапия - При пациенти във фаза на платото (повече от 50% намаляване на миеломния протеин) след начална индукционна химиотерапия, Интрон А може да се приложи като монотерапия в доза 3 милиона IU/m², подкожно три пъти седмично (през ден).

Фоликуларен лимфом: Интрон А може да се приложи за подпомагане на химиотерапията в доза 5 милиона IU подкожно, три пъти седмично (през ден) в продължение на 18 месеца. Препоръчва се режим подобен на CHOP, но клиничен опит има само с CHVP (комбинация от cyclophosphamide, doxorubicin, teniposide и prednisolone).

Карциноиден тумор: Обичайната доза е 5 милиона IU (3 до 9 милиона IU), приложени подкожно три пъти седмично (през ден). При пациенти с напреднало заболяване необходимата дневна доза може да е 5 милиона IU. По време на операция и след нея лечението трябва временно да се преустанови. Терапията с Интрон А трябва да продължава, докато пациентът се повлиява от нея.

Сарком на Капоши, свързан със СПИН: Оптималната дозировка още не е установена. Резултат е наблюдаван при дневна доза 10 милиона IU приложени подкожно. Не е установена минималната ефективна доза. Максималната поносима дневна доза на Интрон А е 20 милиона IU.

Ако се появят тежки нежелани реакции, дозировката трябва да се промени (50% редукция) или терапията временно да се прекрати, до отзвучаване на нежеланите реакции.

Когато настъпи стабилизиране на заболяването или повлияване от лечението, терапията трябва да продължи до изчезване на тумора или докато не се наложи прекратяване поради данни за остра опортюнистична инфекция или поява на нежелана реакция. Интрон А може да се прилага и при амбулаторни условия.



Малигнен меланом: Като индукционна терапия Интрон А е прилаган венозно в доза 20 милиона IU/m² дневно, пет дни в седмицата за период от четири седмици. Изчислената доза Интрон А се прибавя към 50 мл. физиологичен разтвор и се прилага като 20-минутна инфузия. Като поддържаща терапия препоръчителната доза е 10 милиона IU/m², приложена подкожно три пъти седмично (през ден) в продължение на 48 седмици.

Ако по време на лечението с Интрон А се появят тежки нежелани реакции, особено ако гранулоцитите намалеят до под 500/mm³ или ALT/AST се повиши до над 5 пъти горната граница на нормата, лечението временно трябва да се преустанови, докато нежеланата реакция отзвучи. Лечението с Интрон А трябва да се поднови с 50% от предишната доза. Ако след нагласяването на дозата непоносимостта персистира или гранулоцитите намалеят до под 250/mm³ или ALT/AST се повиши до над 10 пъти горната граница на нормата, терапията с Интрон А трябва да се преустанови.

Въпреки, че оптималната (минималната) доза не е установена, за да се получи пълен клиничен ефект, пациентите трябва да се лекуват с промени в дозата, при токсичност, както беше описано.

4.3 Противопоказания

- Анамнеза за свръхчувствителност към рекомбинантен с α -2b интерферон или някоя друга съставка на Интрон А
- Съществуващо тежко сърдечно заболяване
- Тежка бъбречна или чернодробна дисфункция, включително причинени от метастази.
- Епилепсия и/или нарушена функция на централната нервна система (ЦНС), (виж секция 4.4. "Специални противопоказания и специални предупреждения при употреба")
- Хроничен хепатит с декомпенсирана цироза на черния дроб
- Хроничен хепатит при пациенти, които са били или в момента са на терапия с имunosупресивни средства, с изключение на кратковременно лечение с кортикостероиди.
- Автоимунен хепатит или анамнеза за автоимунно заболяване; имunosупресирани трансплантирани пациенти;
- Предшестващо заболяване на щитовидната жлеза, освен ако не е възможен контрол чрез конвенционална терапия.

4.4 Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба

За всички пациенти:

По време на лечение с Интрон А рядко се наблюдава остра реакция на свръхчувствителност (напр. уртикария, ангиоедем, бронхоспазм, анафилаксия).

Ако се развие такава реакция, лекарството да се спре и да се започне незабавно подходящо лечение. Преходните обриви не изискват прекратяване на терапията.

Умерените до тежки нежелани реакции могат да наложат промяна в дозировката на пациента, в някои случаи и прекратяване на терапията и Интрон А. Всеки пациент, при който се появяват



нарушения на чернодробната функция по време на лечението с Интрон А, трябва да се проследява внимателно и при прогресиране на симптомите лечението да се прекрати.

По време на терапията с Интрон А или до два дни след лечението може да се появи хипотония и да се наложи поддържащо лечение.

При пациенти на терапия с Интрон А трябва да се поддържа адекватна хидратация, тъй като при някои пациенти наблюдаваната хипотония е свързана с недостиг на течности. Може да се наложи допълнително вливане на течности.

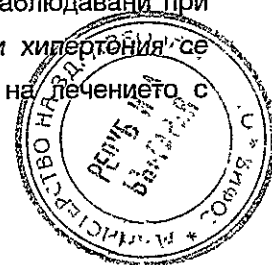
Обикновено високата температура се свързва с грипозодобен синдром, наблюдаван често при терапия с интерферон, но е необходимо да се изключат и други причини за персистираща висока температура.

Ацетаминофенът (парацетамол) се използва успешно за овладяване на температурата и главоболието, които могат да се появят при лечение с Интрон А. Препоръчителната дозировка на ацетаминофен е 500mg до 1g, давани 30 минути преди прилагането на Интрон А. Максималната дозировка на ацетаминофен, която може да се дава, е 1g четири пъти дневно.

Интрон А трябва да се използва внимателно при изтощени пациенти с белодробни заболявания (напр. хронична обструктивна белодробна болест) или захарен диабет, склонни към кетоацидоза. Внимателно да се подхожда също и при пациенти със смущения в кръвосъсирването (напр. тромбоза, белодробна емболия) или с тежка миело супресия.

Белодробни инфилтрати, пневмонит и пневмония, вкл. с фатален изход, са наблюдавани рядко при пациенти, лекувани с алфа интерферон, включително тези, третирани с Интрон А. Етиологията не е изяснена. Тези симптоми са наблюдавани по-често, когато едновременно с алфа интерферон се прилага и shosaikoto - китайско билколечение. На всеки пациент, при който се появява температура, кашлица, диспнея или други респираторни симптоми, трябва да се прави рентгенова снимка на гръдния кош. Ако тя покаже белодробни инфилтрати или има данни за засягане на белодробната функция, пациентът трябва внимателно да се проследи и ако се налага, лечението с интерферон да се прекъсне. Това често се наблюдава при пациенти с хроничен хепатит С лекувани с алфа интерферон, но се наблюдава също и при онкологично болни пациенти, лекувани с алфа интерферон. При незабавното спиране на приложението на интерферон алфа и лечение с кортикостероиди, се наблюдава отзвучаване на нежеланите реакции от страна на белия дроб.

Нежелани реакции от страна на очите (виж 4.8 "Нежелани лекарствени реакции") се наблюдават след неколкomesечна терапия, но са възможни и след по-кратки периоди на лечение. При всички пациенти, оплакващи се от промени в зрителната острота или в зрителните полета, или имащи друга очна симптоматика по време на лечението с Интрон А, трябва да се направи офталмологичен преглед. Тъй като промените в ретината трябва да се диференцират от тези, наблюдавани при диабетна или хипертонична ретинопатия, при пациенти със захарен диабет или хипертония, се препоръчва извършване на основен офталмологичен преглед преди започване на лечението с интерферон.



Пациенти с предшестващи психиатрични проблеми или с анамнеза за тежко психиатрично заболяване трябва да бъдат лекувани с Интрон А.

По време на лечението с Интрон А при някои пациенти са наблюдавани тежки реакции от страна на ЦНС, като депресия, суицидни мисли и опити за самоубийство. В такива случаи лечението с Интрон А трябва да се прекрати. Потенциалната опасност от възникване на тези нежелани реакции трябва да се има предвид от лекуващия лекар.

Рядко са наблюдавани други реакции от страна на ЦНС, изразяващи се в объркване и други смущения в мисловната дейност. По-тежки нарушения и кома са наблюдавани при някои пациенти, обикновено по-възрастни, лекувани с високи дози. Тези реакции са по принцип обратими, но при някои пациенти пълното възстановяване отнема до три седмици. Много рядко при високи дози Интрон А се появяват гърчове.

Пациенти, изискващи лечение с Интрон А и с данни за конгестивна сърдечна недостатъчност, миокарден инфаркт и/или предшестваща или налична аритмия, трябва внимателно да се проследяват. На пациенти с предшестваща сърдечна патология и/или с напреднал стадий на рак, трябва да се правят електрокардиограми преди и по време на лечението. Сърдечните аритмии (особено надкамерни) обикновено се повлияват от конвенционалната терапия, но може да се наложи и прекратяване на лечението с Интрон А.

Поради данни за обостряне на съществуващ псориазис Интрон А трябва да се използва при пациенти с такова заболяване, само ако потенциалната полза оправдава потенциалния риск.

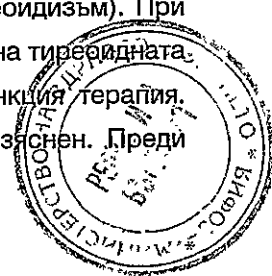
Предварителни данни сочат, че лечението с интерферон алфа е свързано с повишена честота на отхвърляне на присадката (след чернодробна и бъбречна трансплантация).

По време на лечение с α -интерферон е наблюдавано образуване на различни автоантитела. Клинична изява на автоимунна болест по време на лечение с интерферон може да се наблюдава по-често при пациенти, предразположени към развитие на автоимунни състояния.

Лечението с Интрон А трябва да се прекрати при пациенти с хроничен хепатит, при които се наблюдава удължаване на маркерите на кръвосъсирването, което може да говори за чернодробна декомпенсация.

Не е доказана ефективността на α -2b интерферон при пациенти с хроничен хепатит В или С и със съпътстваща HIV инфекция или при такива на хемодиализа.

Хроничен хепатит С: Понякога при пациенти, лекувани за хроничен хепатит С с Интрон А се появява нарушения във функцията на щитовидната жлеза (хипертиреозидизъм или хипотиреозидизъм). При клиничните изпитвания на Интрон А общо 2.8% от пациентите са развили нарушения на тиреоидната функция. Тези нарушения се овладяват с конвенционалната за тиреоидна дисфункция терапия. Механизмът, по който Интрон А променя функцията на щитовидната жлеза е неизяснен. Преди



започването на лечение на хроничен хепатит С с Интрон А трябва да се изследва нивото на тиреотропния хормон (TSH) в серума. Всички нарушения на щитовидната жлеза, открити на този етап, трябва да се лекуват с конвенционална терапия. Лечението с Интрон А може да започне, ако нивото на TSH може да се поддържа в границите на нормата с лекарства. Ако по време на лечението с Интрон А пациентът развие симптоми, насочващи към тиреоидна дисфункция, трябва да се изследва нивото на TSH. При наличие на нарушена тиреоидна функция лечението с Интрон А може да продължи, ако нивото на TSH се поддържа в границите на нормата с лекарства. Прекратяването на терапията с Интрон А не предизвиква изчезване на тиреоидната дисфункция, появила се по време на лечението.

Съпътстваща химиотерапия: Прилагането на Интрон А в комбинация с други химиотерапевтични агенти може да доведе до повишен риск от токсичност (тежка и продължителна), която може да е животозастрашаваща или фатална, като резултат от прилагането на съпътстващото лекарствено средство. Най-често наблюдаваните потенциално животозастрашаващи или фатални нежелани реакции са мукозит, диария, неутропения, бъбречно засягане и електролитно нарушение. Поради риска от повишена токсичност е необходимо внимателно прецизиране на дозировката на Интрон А и съпътстващите химиотерапевтични агенти.

Сарком на Капоши, свързан със СПИН: Интрон А не трябва да се използва едновременно с протеазни инхибитори. С изключение на zidovudine, няма данни за безопасното комбиниране на Интрон А с инхибитори на обратната транскриптаза.

Лабораторни изследвания: Стандартните хематологични и биохимични изследвания (пълна кръвна картина и диференциално броене, броене на тромбоцити, електролити, чернодробни ензими, серумен протеин, серумен билирубин и серумен креатинин) трябва да се правят при всички пациенти преди и периодично по време на системно лечение с Интрон А.

При лечение за хепатит В или С препоръчителната схема на изследване е през 1-ва, 2-ра, 4-та, 8-ма, 12-та и 16-та седмица, а след това през месец докато трае лечението. Ако по време на терапията с Интрон А нивото на ALT надвиши или е равно на два пъти изходната стойност, лечението с Интрон А може да продължи, само ако не се появят симптоми на чернодробна недостатъчност. По време на повишената ALT, показателите за чернодробната функция: ALT, протромбиново време, алкална фосфатаза, албумин и билирубин трябва да се проследяват на интервали от две седмици.

При пациенти лекувани за малигнен меланом, чернодробната функция, броят на левкоцитите (WBC) и диференциалното броене трябва да се проследяват всяка седмица по време на индукционната фаза на терапията и всеки месец докато трае поддържащата фаза на терапията.

Влияние върху фертилитета: Интерферонът може да увреди фертилитета. При изследвания употребата на интерферон при примати са наблюдавани нарушения в менструалния цикъл. При жени, лекувани с човешки левкоцитен интерферон, са наблюдавани намалени концентрации на серумния естрадиол и прогестерон. Поради това жени във фертилна възраст не трябва да приемат



Интрон А, освен ако не използват ефективни контрацептиви по време на лечението. Интрон А трябва да се използва внимателно при фертилни мъже.

4.5 Лекарствени и други взаимодействия

Лекарствени взаимодействия: Да се внимава при едновременното прилагане на наркотични, хипнотични или седативни препарати с Интрон А.

Взаимодействието между Интрон А и други лекарства не е напълно проучено. Да се внимава при прилагането на Интрон А в комбинация с други потенциално миелосупресивни агенти.

Интерфероните могат да засегнат окислителните метаболитни процеси. Това трябва да се има предвид при прилагането на съпътстваща терапия с лекарства, метаболизиращи по този начин, като например ксантиновите производни theophylline или aminophylline. По време на съпътстваща терапия с ксантинови агенти трябва да се мониторира серумното ниво на theophylline и при необходимост дозировката да се коригира.

4.6 Бременност и кърмене

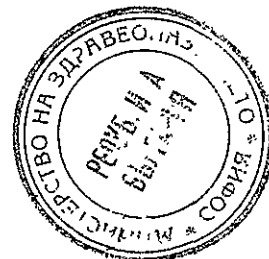
Интрон А предизвиква аборт при *Macaca mulatta* (резус маймуни) при дозировка 90 и 180 пъти по-големи от препоръчителната мускулна или подкожна доза от 2 милиона IU/m². Аборт се наблюдава при всички групи, разделени по дози (7.5 милиона, 15 милиона и 30 милиона IU/kg). Данните са статистически достоверни спрямо контролите в групите със средна и висока доза (съответстващи на 90 и 180 пъти по-големи от препоръчителната мускулна или подкожна доза от 2 милиона IU/m²). Няма съответни данни от наблюдения при бременни жени. Интрон А да се използва при бременност само, ако потенциалната полза оправдава потенциалния риск за плода.

Не е установено дали съставките на това лекарство се екскретират в човешкото мляко. Поради потенциалните нежелани реакции на Интрон А при кърмачетата трябва да се прецени дали да се преустанови кърменето или да се преустанови лекарството, като се вземе предвид значението на лекарството за майката.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Пациенти, при които се появява отпадналост, сомнолентност или обърканост по време на лечението с Интрон А, трябва да бъдат предупредени да избягват шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции



При клиничните изпитвания, извършени при широк спектър на показания и с широки граници на дозировки, най-често наблюдаваните нежелани реакции са: температура, отпадналост, главоболие и мускулна болка. Температурата и отпадналостта изчезват в рамките на 72 часа след прекъсване или приключване на терапията и са зависими от дозата. В групите, лекувани за хепатит, тези реакции са с лека до умерена тежест.

Чести нежелани реакции са втрисане/тръпки, безапетитие и гадене.

По-рядко наблюдавани реакции, изброени по низходящата честота са: повръщане, диария, артралгия, астения, сомнолентност, замаяност, изсъхване на устата, алопеция, грипоподобни симптоми (неуточнени), болки в гърба, депресия, суицидни опити, неразположение, болка, повишено изпотяване, промяна на вкуса, раздразнителност, безсъние, обърканост, нарушена концентрация и хипотония.

Рядко са наблюдавани: болки в корема, обриви, нервност, реакции на мястото на инжектиране, парестезия, херпес симплекс, сърбеж, болки в очите, безпокойство, психози, включващи халюцинации, агресивно поведение, кървене от носа, кашлица, фарингит, белодробни инфилтрати, пневмонит и пневмония, нарушения в съзнанието, намаляване на телото, оток на лицето, диспнея, диспепсия, тахикардия, хипертония, увеличен апетит, намалено либидо, хипоестезия, извратен вкус, редки изпражнения, кървене от венците, крампи на краката, невропатия, полиневропатия, рабдомиолиза, понякога сериозна бъбречна недостатъчност. Хипертиреоидизъм и хипотиреоидизъм също са наблюдавани рядко. Хепатотоксичност с фатален край е наблюдавана рядко.

Много рядко са наблюдавани нефротичен синдром, бъбречна недостатъчност, влошаване на диабета, диабет/хипергликемия, сърдечна исхемия и миокарден инфаркт.

Нежеланите реакции от страна на сърдечно-съдовата система, особено аритмията, са свързани най-вече с предшестващо сърдечно-съдово заболяване и предшестваща терапия с кардиотоксични агенти (виж 4.4 "Специални противопоказания и предупреждения при употреба"). Преходна обратима кардиомиопатия рядко е наблюдавана при пациенти без предварителни данни за сърдечно заболяване.

Кръвоизливи в ретината, петна и запушване на артерии или вени в ретината рядко са наблюдавани при пациенти, лекувани с алфа интерферон, включително с Интрон А (рекомбинантен α -2b интерферон) под формата на разтворим прах за инжектиране или разтвор за инжектиране (виж 4.4 "Специални противопоказания предупреждения при употреба").

Клинично значими лабораторни отклонения по-често възникват при дозировки над 10 милиона IU дневно, което се изразява в намаляване броя на гранулоцитите и левкоцитите, намаляване нивото на хемоглобина и броя на тромбоцитите; повишаване на алкалната фосфатаза, LDH, серумния креатинин и нивото на уреиния азот в серума. Повишаване серумните нива на ALT/AST (SGPT/SGOT) е наблюдавано като аномалия при нехепатитно болни пациенти както и при пациенти с хроничен хепатит В, по време на изчистването на вирусната DNAp.



Педиатрична употреба

Нежеланите лекарствени реакции при деца лекувани от хроничен хепатит Б не се различават от тези при възрастни. Най-често срещаните реакции са подобна на грип симптоматика и стомашночревни оплаквания (напр. повръщане и коремна болка). Има съобщения за неутропения и тромбоцитопения. Както се очаква в тази възрастова група, често се среща раздразнителност. Никоя от наблюдаваните реакции не е живото застрашаваща; Повечето реакции са със средни до тежки прояви, като те се прекратяват с намаляване на дозата или спиране на лекарството. Клинично лабораторните нарушения наблюдавани при деца са сравними с тези при възрастни.

4.9 Предозиране

Няма съобщения за предозиране на Интрон А, но както при всяка фармакологично активна съставка е показано симптоматично лечение с често мониториране на виталните показатели и внимателно наблюдение на пациента.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

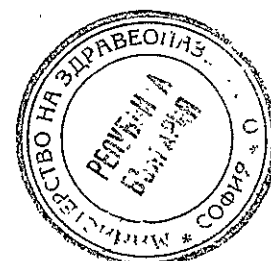
Фармакотерапевтична група: Имуностимулиращи агенти, цитокини, интерферон алфа
АТС код: L03A A04

Интрон А е стерилна, стабилна, лифилизирана форма на високо пречистен α -2b интерферон, произведен чрез рекомбинантни ДНК технологии. Рекомбинантният α -2b интерферон е водноразтворим протеин с молекулно тегло приблизително 19 300 далтона. Получен е от колония на E.coli, съдържаща плазмиден хибрид, получен по генно инженерен път, който включва гена за α -2 интерферон, изолиран от човешки левкоцити.

Активността на Интрон А се изразява в IU, като 1mg рекомбинантен α -2b интерферон съответства на $2,6 \times 10^8$ IU. Международните Единици се определят чрез сравняване активността на рекомбинантния α -2b интерферон с активността на международен референтен препарат на интерферон от човешки левкоцити, утвърден от Световната Здравна Организация.

Интерфероните са семейство малки протеинови молекули с молекулна маса приблизително 15 000 до 21 000 далтона. Те се произвеждат и секретират от клетки в отговор на вирусни инфекции или на различни синтетични и биологични индуктори. Различават се три основни класа интерферони: алфа, бета и гама. Тези три главни класа сами по себе си не са хомогенни и съдържат няколко различни молекулни видове интерферон. Различават се над 14 генетично различни човешки алфа интерферони. Интрон А се класифицира като рекомбинантен α -2b интерферон.

5.1 Фармакодинамични свойства



Интерфероните осъществяват клетъчната си активност чрез свързване със специфични мембранни рецептори върху клетъчната повърхност. Човешките интерферонові рецептори, изолирани от човешки лимфобластоидни клетки (на Daudi), са изключително асиметрични протеини. Те проявяват селективност спрямо човешки, но не и към миши интерферони, което говори за видова специфичност. Проучванията на други интерферони показват видова специфичност. Обаче някои видове маймуни, напр. Резус маймуните, са податливи на фармакодинамична стимулация под действие на човешки интерферони тип 1.

Резултатите от няколко проучвания показват, че веднъж свързан към клетъчната мембрана, интерферонът иницира комплекс от последователни вътреклетъчни процеси, включително индукция на определени ензими. Предполага се, че този процес, поне отчасти е отговорен за различните клетъчни отговори към интерферона, в това число инхибиране на вирусната репликация в инфектирани с вирус клетки, супресия на клетъчната пролиферация, и такива имуномодулиращи активности като усилване на фагоцитарната активност на макрофагите и усилване специфичната цитотоксичност на лимфоцитите към таргетните клетки. Всяка или всички тези активности могат да допринесат за терапевтичното въздействие на интерферона.

Рекомбинантният α -2b интерферон е показал антипролиферативни ефекти при проучвания върху животински и човешки клетъчни култури, както и човешки туморни присадки върху животни. Той показва значителна имуномодулираща активност *ин витро*.

Рекомбинантният α -2b интерферон подтиска също вирусната репликация *ин витро* и *ин vivo*. Въпреки че точният антивирусен начин на действие на рекомбинантният α -2b интерферон е неизвестен, изглежда, че той променя метаболизма на клетката хазяин. Това инхибира вирусната репликация или ако се извърши репликация дъщерните вириони не могат да напуснат клетката.

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката на Интрон А е изучавана при здрави доброволци след прилагане на единични дози от 5 милиона IU/m² и 10 милиона IU подкожно, мускулно и като 30-минутна венозна инфузия. Средните серумни концентрации на интерферона след подкожно и мускулно инжектиране са сравними. Серумното ниво достига своя максимум 3 до 12 часа след по-ниската доза и 6 до 8 часа след по-високата доза. Полуелиминирането на инжектирания интерферон е съответно 2-3 часа и 6-7 часа. Серумните нива са под границата, която може да се определи, съответно 16 и 24 часа след инжектирането. И подкожното, и мускулното приложение са довели до бионаличност над 100%.

След венозно приложение нивото на серумния интерферон достига пик (135 до 273 IU/ml) до края на инфузията, след което намалява малко по-бързо отколкото след подкожното или мускулно приложение на лекарството и става неустановимо четири часа след инфузията. Времето на полуелиминиране е приблизително два часа.



Нивата на интерферона в урината са били под границата на откриваемост след прилагане на лекарството и по трите пътя.

Проведено е изследване на интерферон неутрализиращи фактори в серумни проби от пациенти, получавали Интрон А при клинични изпитвания, проследявани от Schering-Plough. Интерферон неутрализиращите фактори са антитела, които неутрализират антивирусната активност на интерферона. Клиничната честота на развиване на неутрализиращи фактори при раковоболни пациенти, лекувани системно е 2.9%, а при хроничен хепатит - 6.2%. Откриваемите титри са ниски при почти всички случаи и не могат винаги да се свържат с липса на отговор или някакъв друг автоимунен феномен. При пациенти с хепатит не се наблюдава липса на отговор, очевидно поради ниските титри.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Въпреки че най-общо интерферонът е видово специфичен, проучвания за токсичността му са правени при мишки, плъхове, зайци и маймуни.

Инжектирането на човешки рекомбинантен α -2b интерферон до три месеца не показва данни за токсичност.

Резултатите от проучванията на репродуктивността при животни показва, че рекомбинантният α -2b интерферон не е тератогенен при плъхове или зайци, нито пък засяга бременността, феталното развитие или репродуктивния капацитет при потомството на третираните плъхове. Известно е обаче, че високи дози от други форми на интерферони алфа и бета предизвикват дозозависим ановолуторен ефект при Резус маймуни.

Мутагенните проучвания с Интрон А не показват нежелани реакции.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества и техните количества

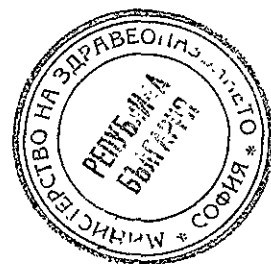
- Разтворим прах за инжекционно приложение: glycine, sodium phosphate dibasic, sodium phosphate monobasic and human albumin

- Разтвор за инжекционно приложение: glycine, sodium phosphate dibasic, sodium phosphate monobasic and human albumin; methyl and propylparabens and sterile water for injection

- Разтворители: стерилна вода за инжектиране

- Разтворител за Интрон А: стерилна вода за инжектиране, бензилов алкохол.

6.2 Физико-химични несъвместимости



Интрон А не трябва да се смесва с друга субстанция или разтвор, освен с препоръчания разтворител.

6.3 Срок на годност

Интрон А, Разтворим прах за инжекционно приложение:

- Нереконституиран продукт:

36 месеца, съхраняван при 2° до 8°C (в хладилник)

максимум 4 седмици при стайна температура (до 25°C) преди употреба

- Реконституиран разтвор (флакон с еднократна доза)

12 часа максимум при стайна температура (до 25°C) или 24 часа при 2° до 8°C (в хладилник).

- Реконституиран разтвор (флакон с многократни дози)

максимум 2 седмици в хладилник при 2° до 8°C

Интрон А, Разтвор за инжекционно приложение:

- Преди първа употреба:

24 месеца в хладилник при 2° до 8°C

- След първа употреба:

максимум 4 седмици в хладилник при 2° до 8°C

6.4 Специални условия на съхранение

Интрон А, Разтворим прах за инжекционно приложение: ДА НЕ СЕ ЗАМРАЗЯВА

За транспортирането и/или за улеснение при амбулаторното използване нереконституираният продукт може да се съхранява при стайна температура (до 25°C) за период до четири седмици употреба. Ако продуктът не се реконституира през четири седмичния период, той не може да се върне обратно в хладилника за нов период на съхранение, а трябва да се изхвърли.

Интрон А, Разтвор за инжекционно приложение: ДА НЕ СЕ ЗАМРАЗЯВА

За транспортирането и/или за улеснение при амбулаторното използване нереконституираният продукт може да се съхранява при стайна температура (до 25°C) за период до четири седмици употреба. Ако продуктът не се реконституира през четири седмичния период, той не може да се върне обратно в хладилника за нов период на съхранение, а трябва да се изхвърли.



6.5 Данни за опаковките

Интрон А, Разтворим прах за инжекционно приложение:

- 1; 3; 4.5; 9; 10; 18; 30; 50 милиона IU: стъклен флакон от 2ml, тип I.
- 25 милиона IU: стъклен флакон от 5ml, тип I.

Интрон А, Разтвор за инжекционно приложение:

- 10 милиона IU: стъклен флакон от 2ml, тип I.
- 25 милиона IU: стъклен флакон от 5ml, тип I.

РАЗТВОРИТЕЛИ:

- Стерилна вода за инжектиране: - ампула 2ml, тип I.
- Разтворител за Интрон А (стерилна вода за инжектиране, съдържаща 0.9% бензилов алкохол): флакони от 2 или 6ml, тип I.

6.6 Препоръки при употреба

Реконституиране на Интрон А, Разтворим прах за инжектиране за парентерално приложение - Интрон А се предлага под формата на прах в еднократни дози от 1; 3; 4.5; 9; 10; 18; 30 и 50 милиона IU. Дозировката от 25 милиона IU е само за многократно дозиране. Флаконите с еднократна доза трябва да се реконституират с 1ml стерилна вода за инжектиране. Флаконите с многократни дози трябва да се реконституират или с 1ml или с 5ml (флакон с 25 милиона IU) разтворител за Интрон А, съдържащ 0.9% бензилов алкохол. Флаконите с многократни дози трябва да се реконституират само за индивидуална употреба при един пациент. Реконституираните разтвори са изотонични за парентерално приложение.

Като използвате стерилна спринцовка и игла, инжектирайте 1ml стерилна вода за инжектиране във флакона с Интрон А. Разклатете внимателно до пълно разтваряне на праха. След това изтеглете необходимата доза със стерилна спринцовка и инжектирайте.

Реконституираният материал, като всички лекарствени продукти за парентерално приложение, трябва да се огледа за неразтворени частици и за промяна на цвета преди употреба.

Приготвяне на Интрон А за венозна инфузия - Инфузията трябва да се приготви непосредствено преди употреба. Лиофилизираният прах от Интрон А трябва да се реконституира чрез прибавяне на 1ml стерилна вода за инжектиране във флакона. Изчисленото количество интерферон за съответната доза се изтегля от флакона (флаконите), прибавя се към 100 ml стерилен нормален физиологичен разтвор и се влива за 20 min.

ЕДНОВРЕМЕННО С Интрон А НЕ МОЖЕ ДА СЕ ВЛИВА ДРУГО ЛЕКАРСТВО.



Съвместимостта на Интрон А при минимална концентрация от 1×10^5 IU/ml в нормален физиологичен разтвор е изпробван със различни комплекти за приложение. Резултатите са обобщени по-долу:

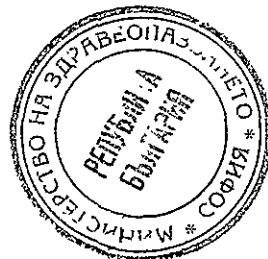
I.V. КОМПЛЕКТИ ЗА ПРИЛОЖЕНИЕ, ОЦЕНЕНИ ЗА СЪВМЕСТИМОСТ

Комплект за приложение	Производител
ПРИЕМЛИВ	
2C001	Travenol
VI 400	McGaw
Venoset 78	Abbott
Ultipar Blood	Pall
Трансфузионен филтър и комплект за приложение	
Intrafix Air	B. Braun
STK Set	Aesca
Type L 76	
Perfu Pal	Dubernarid Vitrum
Vacoset V34	Baxter
Vacoset V2400	Pharmaseal
Hiplex-Venosteril	-----
Venoset	Abbot
Vacoset V-736	McGaw
Vacoset V-717U	McGaw

НЕПРИЕМЛИВИ

Versaset V13	Rivero
Addit IV V 1444	McGaw
Continue-Flow	Travenol

Прилагане на разтвор на Интрон А за инжектиране - Разтворът на Интрон А за инжектиране може да се инжектира директно след изтегляне на необходимата доза от флакона със стерилна спринцовка.



Разтворът на Интрон А за инжектиране ТРЯБВА ДА БЪДЕ ПРЕФИЛТРИРАН (напр. с 0.22 микрона или с 5 микрона филтър) ПРЕДИ ВЕНОЗНОТО ПРИЛОЖЕНИЕ НЕ МОЖЕ ДА СЕ ВЛИВА ДРУГО ЛЕКАРСТВО ЕДНОВРЕМЕННО с разтвора за инжектиране на Интрон А.

Както всички лекарствени продукти за парентерално приложение, разтворът за инжектиране на Интрон А, трябва да се огледа за неразтворени частици и за промяна на цвета преди употреба. Фините частици и леката мътна на разтвора не влияят на ефикасността на продукта. Разтворът Интрон А е бистър и безцветен.

7. **ИМЕ И АДРЕС НА ПРОИЗВОДИТЕЛЯ:** Schering-Plough (Brinny), Ireland, собственост на Schering-Plough Corporation USA

ДИСТРИБУТОР: Schering-Plough Central East AG, Lucern, Switzerland

8. **СТРАНИ, В КОИТО ЛЕКАРСТВЕНОТО СРЕДСТВО Е РЕГИСТРИРАНО**

Австрия:

AESCA Ges.m.b.H.
Badner Strasse 23
2514 TRAIISKIRCHEN

Белгия:

Schering-Plough NV/SA
Rue de Stalle 73
1180 BRUXELLES

Дания:

Schering-Plough A/S
Hvedemarken 12
3520 FARUM

Германия:

Essex Pharma GmbH
Thomas-Dehler-Str.27
81737 MUNCHEN

Финландия:

Schering-Plough Oy
Riihitontuntie 14A
02200 ESPOO

Франция:

Schering-Plough S. A.
Rue Badin 92
92307 LEVALLOIS PERRET CEDEX

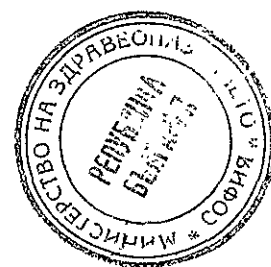
Гърция:

Schering-Plough S. A.
AG. Dimitrou Str.63
17455 ALIMOS

Ирландия:

Schering-Plough Ltd.
Schering-Plough House
Shire Park
Welwyn Garden City
HERTFORDSHIRE AL7 1TW, UK
Schering-Plough S. p. A.

Италия:



Люксембург:

Via Ripamonti 89
20141 MILANO
Schering-Plough NV/SA.
Rue de Stalle 73
1180 BRUXELLES BELGIUM

Холандия:

Schering-Plough B. V.
Bankrashof 3

Португалия:

1180 AB AMSTELVEEN
Schering-Plough Farma Lda.
Casal da Colaride
Aguala 2735 Cacem

Испания:

Schering-Plough S. A.
Km.36 Carretera Nacional I
28750 San Agustin de Guadalix
MADRID

Швеция:

Schering-Plough AB
Tegeluddsvagen 31
S 115 41 STOCKHOLM

Великобритания:

Schering-Plough Ltd
Schering-Plough House
Shire Park
Welwyn Garden City
HERTFORDSHIRE AL7 1TW

9. ДАТА НА РЕВИЗИЯ НА ТЕКСТА

