

Збирен извештај за особините на лекот

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ, ЈАЧИНА И ФАРМАЦЕВТСКА ДОЗИРАНА ФОРМА

Roferon-A 3 милиони интернационални единици (IU) раствор за инјектирање во наполнет шприц.

Roferon-A 9 милиони интернационални единици (IU) раствор за инјектирање во наполнет шприц.

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Еден наполнет инјекциски шприц содржи 3 милиони интернационални единици на interferon alfa-2a* во 0,5 милилитри** (3 милиони IU/0,5 ml).

*произведен со рекомбинантна ДНК технологија од *Escherichia coli*

**содржи вишок на волумен

За целосна листа на ексципиенси, видете дел 6.1.

Помошни лековити супстанции со познат ефект: бензил алкохол (10 mg/1 ml)

3. ФАРМАЦЕВТСКА ДОЗИРАНА ФОРМА

Раствор за инјектирање во наполнет инјекциски шприц.

Растворот е бистар и безбоен до светло жолт.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 Терапевтски индикации

Roferon-A е индициран за лекување на:

- Леукемија на влакнести клетки (Hairy Cell леукемија).
- Хронична миелоидна леукемија со позитивен Philadelphia хромозом во хронична фаза на болеста. Roferon-A не претставува алтернативно лекување кај пациенти со хронична миелоидна леукемија (ХМЛ) кои имаат HLA-идентичен сроден дарител и кај кои се планира алогена трансплатација на коскената срцевина или е можна таква во блиска иднина. Сеуште не е познато дали Roferon-A е ефикасен за оваа индикација.
- Т-клеточен лимфом на кожата. Interferon alfa-2a (Roferon-A) може да биде ефикасен кај пациенти со прогресивна болест кои се отпорни на конвенционално лекување или за кои таквото лекување не е соодветно.
- Возрасни пациенти со хистолошки докажан хроничен хепатитис Б кои имаат маркери на вирусна репликација, односно оние кои се позитивни на HBV DNA или HBeAg.

- Возрасни пациенти со хистолошки докажан хроничен хепатитис Ц кои се позитивни на HCV антитела или на HCV RNA и кои имаат зголемено ниво на серумски аланин-аминотрансфераза (ALT) без декомпензација на црниот дроб.

Ефикасноста на interferon alfa-2a во лекување на хепатитис Ц е поголема ако се комбинира со ribavirin. Претежно, Roferon-A се употребува самостојно ако пациентот не поднесува ribavirin или ако постои контраиндикација за употреба на ribavirin.

- Фоликуларен не-Хочкинов лимфом.
- Напреднат карцином на бубрежните клетки .
- Пациенти со степен II малиген меланом според AJCC (American Joint Committee on Cancer, дебелина на тумор според Breslow > 1,5 mm, не се зафатени лимфните јазли ниту пак има ширење по кожата) кои немаат знаци на болест после хируршкиот зафат.

4.2 Дозирање и начин на употреба

Сите расположливи јачини на Roferon-A не може да се употребуваат за сите индикации наведени во делот 4.1. Пропишаната јачина мора да одговара на препорачаната доза за секоја поединечна индикација.

- ЛЕУКЕМИЈА НА ВЛАКНЕСТИ КЛЕТКИ

Почетно дозирање:

Три милиони интернационални единици (IU) на ден администрирани со субкутана инјекција за време од 16-24 недели. Ако дојде до неподнесување на лекот, дневната доза треба да се намали на 1,5 милиони IU или распоредот на администрација да се промени на три пати неделно, или да се применат и двете можности.

Доза на одржување:

Три милиони IU, администрирани три пати неделно со субкутана инјекција. Ако се развие неподнесување на лекот, дозата треба да се намали на 1,5 милиони IU три пати неделно.

Времетраење на лекувањето:

Пациентите треба да се лекуваат околу шест месеци пред лекарот да одлучи дали треба да се продолжи лекувањето кај пациентите кои одговараат на лекувањето или лекувањето да се прекине кај пациентите кои не одговараат на истото. Пациентите биле лекувани најмногу 20 месеци без прекин. Сеуште не е утврдено оптималното времетраење на лекувањето на леукемија на влакнести клетки со лекот Roferon-A.

Сеуште не е утврдена најмалата ефикасна доза на Roferon-A за леукемија на влакнести клетки.

- ХРОНИЧНА МИЕЛОИДНА ЛЕУКЕМИЈА

Roferon-A е индициран за лекување на пациенти со хронична миелоидна леукемија со позитивен Philadelphia хромозом во хронична фаза на болеста. Roferon-A не е алтернативен лек за пациенти со хронична миелоидна леукемија (ХМЛ) кои имаат HLA-идентичен сроден дарител и кај кои се планира алогена трансплантација на коскена срцевина или доколку тоа е можно во непосредна иднина.

Roferon-A овозможува хематолошка ремисија кај 60% од пациентите во хронична фаза на ХМЛ, независно од претходното лекување. Две третини од тие пациенти имаат целосен хематолошки одговор кој се јавува и до 18 месеци после почетокот од лекувањето.

За разлика од цитотоксичната хемотерапија, одржан цитогенетски одговор после лекување со interferon alfa-2a може да трае и подолго од 40 месеци. Сеуште не е познато дали може да се смета дека Roferon-A има куративен терапевтски потенцијал во оваа индикација.

Дозирање:

За пациенти на возраст од 18 години или постари Roferon-A се препорачува да се администрира како субкутана инјекција во временски период од 8 до 12 недели. Се препорачува следниов распоред:

Од 1 до 3 ден:	3 милиони IU дневно
Од 4 до 6 ден:	6 милиони IU дневно
Од 7 до 84 ден:	9 милиони IU дневно

Времетраење на лекувањето:

Пациентите треба да се лекуваат најмалку осум недели, а пожелно е барем дванаесет недели пред лекарот да одреди дали треба да се продолжи лекувањето кај пациенти кои одговараат на третманот или да се прекине кај пациенти кои не покажуваат никакви промени во хематолошките параметри. Пациентите кои одговараат на лекувањето треба да се лекуваат сè додека не се постигне целосен хематолошки одговор, или најмногу 18 месеци. Сите пациенти со целосен хематолошки одговор треба да продолжат со администрација на 9 милиони IU дневно (оптимално) или 9 милиони IU три пати неделно (минимално) за да во најкраток можен период се постигне цитогенетски одговор. Сеуште не е утврдено оптималното времетраење на лекувањето со Roferon-A за хронична миелоидна леукемија, иако цитогенетски одговори биле забележани и две години по започнувањето на лекувањето.

Кај деца со ХМЛ сеуште не е утврдена безбедноста, ефикасноста ниту оптималното дозирање на Roferon-A.

- Т- КЛЕТОЧЕН ЛИМФОМ НА КОЖАТА

Interferon alfa-2a (Roferon-A) може да биде ефикасен кај пациенти со прогресивен Т-клеточен лимфом на кожата како и кај пациенти кои се отпорни на конвенционално лекување или таквото лекување за нив е несоодветно.

Оптималната доза не е утврдена.

Почетно дозирање:

Roferon-A треба да се администрира како субкутана инјекција, а дозата да се зголемува на 18 милиони IU дневно во период од 12 недели кај пациенти на возраст од 18 години или постари. Препорачано зголемување на дозата треба да се одвива според следниов распоред:

Од 1 до 3 ден:	3 милиони IU дневно
Од 4 до 6 ден:	6 милиони IU дневно
Од 7 до 84 ден:	18 милиони IU дневно

Доза на одржување:

Roferon-A треба да се администрира како субкутана инјекција три пати неделно во максимална доза која пациентот ја поднесува, но не поголема од 18 милиони IU.

Времетраење на лекувањето:

Пациентите треба да се лекуваат најмалку осум недели, по можност барем дванаесет недели, пред лекарот да одреди дали треба да се продолжи лекувањето кај пациенти кои одговараат на истото или лекувањето да се прекине кај пациенти кои на него не одговараат. Минималното времетраење на лекувањето кај пациенти кои одговараат на лекувањето треба да изнесува 12 месеци за да се зголеми веројатноста за постигнување на целосен одговор и да се подобрат изгледите за целосен и одржлив одговор.

Пациентите се лекуваат најмногу 40 месеци без прекин. Сеуште не е утврдено оптималното времетраење на лекување со Roferon-A за Т-клеточен лимфом на кожата.

Предупредување:

Кај приближно 40% од пациентите со Т-клеточен лимфом на кожата не е забележан објективен одговор на туморот. Делумен одговор вообичаено се забележува во рок од 3 месеци, а целосен одговор во рок од 6 месеци, иако може да помине повеќе од една година пред да се постигне најдобриот одговор.

- ХРОНИЧЕН ХЕПАТИТИС Б

Roferon-A се употребува за лекување на возрасни пациенти со хистолошки докажан хроничен хепатитис Б кои имаат присутни маркери на вирусна репликација, односно оние кои се позитивни на HBV DNA или HBeAg.

Препорака за дозирање:

Оптималното дозирање сеуште не е утврдено. Дозата вообичаено изнесува 2,5 милиони IU до 5 милиони IU/m² телесна површина и се администрира субкутано три пати неделно во период од 4 до 6 месеци.

Дозирањето може да се прилагоди во зависност од подносливоста на лекот од страна на пациентот. Ако после 3 до 4 месеци не се забележи подобрување, потребно е да се размисли за прекинување со лекувањето.

Деца: до 10 милиони IU/m² безбедно се употребувани кај деца со хроничен хепатитис Б, но ефикасноста на лекувањето не е докажана.

- ХРОНИЧЕН ХЕПАТИТИС Ц

ROFERON-A ВО КОМБИНАЦИЈА СО RIBAVIRIN

ПАЦИЕНТИ КАЈ КОИ ДОШЛО ДО РЕЛАПС

Roferon-A се употребува во комбинација со ribavirin кај возрасни пациенти со хроничен хепатитис Ц кои претходно реагирале на лекување со interferon alfa монотерапијата, но кај кои дошло до релапс после завршување на лекувањето.

Дозирање:

Roferon-A: 4,5 милиони IU три пати неделно како субкутана инјекција во период од 6 месеци.

Дозирање на ribavirin:

Доза на ribavirin: 1000 mg до 1200 mg дневно распоредено во две дози (една се зема наутро со доручек, а другата со вечера). Додадни детали за дозирањето и начинот на употреба на ribavirin погледнете во Збирниот извештај за особините на лекот ribavirin.

ПРЕТХОДНО НЕЛЕКУВАНИ ПАЦИЕНТИ

Ефикасноста на interferon alfa-2a за лекување на хепатитис Ц е подобрена ако се комбинира со ribavirin. Roferon-A самостојно се употребува ако пациентот не го поднесува лекот ribavirin или ако постои контраиндикација за употреба на ribavirin.

Дозирање:

Roferon-A: 3 до 4,5 милиони IU три пати неделно како субкутана инјекција во период од најмалку 6 месеци. Лекувањето треба да продолжи уште 6 месеци кај пациенти кои во текот на шестте месеци од употреба на лекот имале негативен HCV RNA и кои се заразени со генотип 1 и имале голема количина на вирус пред почетокот од лекувањето.

Дозирање на ribavirin: погледнете во горниот дел.

Во предвид треба да се земат и други негативни прогностички фактори (возраст > 40 години, машки пол, премостувачка (bridging) фиброза) ако лекувањето треба да се продолжи на 12 месеци.

Пациентите кои после 6 месеци од лекувањето не покажале вирусолошки одговор (HCV-RNA под долниот праг на мерливост) воглавно не постигнуваат ниту траен вирусолошки одговор (HCV-RNA под долниот праг на мерливост после 6 месеци од завршување на лекувањето).

МОНОТЕРАПИЈА СО ROFERON-A

Монотерапијата со Roferon-A главно се употребува ако пациентот не го поднесува лекот ribavirin или ако постои контраиндикација за негова употреба.

Почетно дозирање:

Roferon-A мора да се употребува во дози од 3 до 6 милиони IU како субкутана инјекција како почетна терапија три пати неделно во период од 6 месеци, ако пациентот ја поднесува терапијата. Прекинување со употребата на Roferon-A потребно е да се процени кај пациенти кај кои не е постигнат одговор после три до четири месеци од лекувањето.

Доза на одржување:

За пациенти кај кои нивото на ALT во серумот се нормализирал и/или HCV-RNA станала немерлива, потребна е терапија за одржување од 3 милиони IU на Roferon-A три пати неделно уште шест месеци или подолго за да дојде до консолидирање на целосниот одговор. Оптималното траење на лекувањето сеуште не е утврдено, но се препорачува лекувањето да трае најмалку 12 месеци.

Напомена:

Кај повеќето пациенти кај кои е забележан релапс после самостојно лекување со Roferon-A, тоа се случило во рок од четири месеци после завршување со лекувањето.

- ФОЛИКУЛАРЕН НЕ-ХОЧКИНОВ ЛИМФОМ

Roferon-A го продолжува времето на преживување без симптоми на болеста и без нејзино напредување ако се употребува во комбинација со хемотерапија (како што е CHOP) кај пациенти со напреднат (голема маса на тумор) фоликуларен не-Хочкинов лимфом. Но ефикасноста како додатно лекување со interferon alfa-2a на долгорочно преживување сеуште не е утврдена.

Препорака за дозирање:

Roferon-A истовремено се употребува со вообичаен хемотерапевтски режим (како што е комбинација на cyclophosphamide, prednisone, vincristine и doxorubicin) според распоред од 6 милиони IU/m² субкутано од 22-ри до 26-ти ден за секој циклус од 28 дена.

- НАПРЕДНАТ КАРЦИНОМ НА БУБРЕЖНИ КЛЕТКИ

ВО КОМБИНАЦИЈА СО VINBLASTINE

Лекувањето со Roferon-A во комбинација со vinblastine доведува до вкупен степен на одговор од приближно 17% до 26%, ја забавува прогресијата на болеста и го продолжува вкупното преживување на пациентот со напреднат карцином на бубрежни клетки.

Препорака за дозирање:

Roferon-A се администрира со субкутана инјекција во дози од 3 милиони IU три пати неделно во тек на првата недела, 9 милиони IU три пати неделно следната недела и после тоа 18 милиони IU три пати неделно. Vinblastine се администрира истовремено по интравенски пат според упатствата на производителот во дози од 0,1 mg/kg еднаш на секои три недели.

Ако пациентот не ја поднесува дозата на Roferon-A од 18 милиони IU три пати неделно, дозата може да се намали на 9 милиони IU три пати неделно.

Лекувањето мора да трае најмалку три, а најмногу 12 месеци или до прогресија на болеста. Пациентите кои ќе постигнат целосен одговор од лекувањето можат да престанат да го употребуваат лекот три месеци откако одговорот ќе биде постигнат.

ВО КОМБИНАЦИЈА СО BEVACIZUMAB (AVASTIN)

Препорака за дозирање:

Девет милиони IU се администрираат како субкутана инјекција три пати неделно сè до прогресија на болеста или најдолго до 12 месеци. Безбедноста и ефикасноста на лекувањето со Roferon-A после 12 месеци не е евалуирана. Лекувањето со Roferon-A може да започне со помала доза (3 или 6 милиони IU), но препорачаната доза од 9 милиони IU потребно е да се достигне во првите 2 недели од лекувањето.

Ако пациентот не го поднесува Roferon-A во дози од 9 милиони IU трипати неделно, дозата може да се намали на минималната доза од 3 милиони IU три пати неделно.

Инјекцијата на Roferon-A се администрира после употреба на инфузија на Avastin. Додатни информации за комбинирана употреба со Avastin побарајте ги во збирниот извештај за особините на лекот Avastin.

- ХИРУРШКИ ОТСТРАНЕТ МАЛИГНЕН МЕЛАНОМ

Адјувантното лекување со мала доза на Roferon-A го продолжува периодот без симптоми на болеста кај пациенти без метастази во лимфните јазли или далечни метастази после ресекција на меланомот (дебелина на тумор > 1,5 mm).

Препорака за дозирање:

Roferon-A се администрира субкутано во дози од 3 милиони IU три пати неделно во период од 18 месеци, започнувајќи најдоцна шест недели после хируршкиот зафат. Ако се развие неподносливост, потребно е дозата да се намали на 1,5 милиони IU три пати неделно.

4.3 Контраиндикации

Roferon-A е контраиндициран кај пациенти со:

- Позната пречувствителност на рекомбинантен interferon alfa-2a или на некоја од помошните лековити супстанции наведени во делот 6.1,
- Тешка веќе постоечка болест на срцето или било која болест на срце наведена во анаменезата. Не е докажан директен кардиотоксичен ефект, но веројатно е дека акутни, самоограничувачки токсичности (како што се треска и зголемена телесна температура) кои често се поврзани со употреба на Roferon-A, може да ја влошат веќе постоечката срцева болест,
- Тешко нарушување на бубрезите, црниот дроб или миелоидните клетки,
- Неконтролирани напади и/или нарушена функција на централниот нервен систем (видете дел 4.4),
- Хроничен хепатитис со напредната, декомпензирана болест на црниот дроб или цироза на црниот дроб,
- Хроничен хепатитис кој се лекува или неодамна бил лекуван со имуносупресиви,
- Бензил алкохол, помошна лековита супстанција на Roferon-A раствор за инјекции, во ретки случаи се поврзува со потенцијално смртоозна токсичност и анафилактички реакции кај деца до 3 годишна возраст. Затоа Roferon-A раствор за

инјекција не смее да се употребува кај недоносени деца, доенчиња или деца до 3 годишна возраст. Roferon-A раствор содржи 10 mg/ml бензил алкохол.

Комбинирана терапија со ribavirin: Погледнете го означувањето на ribavirin доколку interferon alfa-2a се употребува во комбинација со ribavirin кај пациенти со хроничен хепатитис Ц.

4.4 Посебни мерки на претпазливост и посебни предупредувања за употреба на лекот

Со цел да се подобри следливоста на биолошките лекови, во досието на пациентот треба јасно да биде забележан (наведен) со заштитено име лекот кој се администрира.

Roferon-A се администрира под надзор на лекар со искуство во лекување на соодветните индикации. Соодветно спроведување на лекувањето и лекување на компликации можно е само ако се достапни соодветни уреди за дијагностика и лекување.

Пациентите треба да се предупредат дека покрај позитивните ефекти од лекувањето постои и веројатност да се појават и несакани реакции.

Пречувствителност: Ако за време на лекувањето со Roferon-A или комбинирана терапија со ribavirin дојде до реакција на пречувствителност, потребно е лекувањето да се прекине и веднаш да се употреби соодветна медицинска терапија. Во случај на појава на транзитен осип не е потребно да се прекине лекувањето.

Кај пациенти со трансплантирани органи (на пример со пресаден бубрег или коскена срцевина) може да ослабе ефектот од имunosупресивното лекување затоа што интерферонот исто така делува и имуностимулаторно. Како со другите интерферон алфа лекови, така и кај пациенти кои употребуваат Roferon-A пријавено е отфрлање на трансплантатот.

Покачена телесна температура/инфекции: Додека покачената телесна температура може да се поврзе со синдром кој наликува на грип кој често се јавува за време на лекувањето со interferon, останатите причинители на перзистентна покачена телесна температура мора да се исклучат, особено тешките инфекции (бактериски, вирусни, габични), посебно кај пациенти со неутропенија. Тешки инфекции (бактериски, вирусни, габични) се забележани за време на лекување со interferon alfa, вклучувајќи го и Roferon-A. Веднаш треба да се започне со соодветно антимикубно лекување, а потребно е да се размисли и за прекинување на лекувањето.

Психијатриски нарушувања: Кај пациенти кои се лекуваат со интерферони, вклучувајќи го и Roferon-A, можат да се појават тешки психијатриски несакани реакции. Кај пациенти со психијатриски болести во својата анамнеза како и кај оние без неа, може да се јави депресија, суицидни (самоубиствени) мисли, обид за самоубиство и самоубиство. Сите пациенти кои се лекуваат со Roferon-A треба да бидат под лекарски надзор поради можни знаци на депресија. Пред да отпочнат со лекување, лекарите мора да ги информираат пациентите за можна појава на депресија, а пациентите веднаш да пријават било кој знак

или симптом на депресија. Во такви случаи потребно е да се размисли за психијатриско лекување и/или прекин со употреба на лекот.

Пациентите кои употребуваат/злоупотребуваат супстанции: Пациенти заразени со HCV кои истовремено употребуваат средства кои предизвикуваат зависност (алкохол, канабис и слично) се изложени на зголемен ризик за развој на психијатриски нарушувања или влошување на веќе постоечки психијатриски нарушувања кога се лекуваат со interferon alfa. Ако кај таквите пациенти се процени дека лекувањето со interferon alfa е неопходно, пред да се започне со лекувањето внимателно треба да се провери дали постојат пропратни психијатриски болести или ризик од уживање со средства за зависност како и на соодветен начин да бидат згрижени. По потреба треба да се применува интердисциплинарен пристап при оценка на состојбата, лекувањето и следењето на таквите пациенти, со помош на психотерапевт/психијатар или специјалист за лекување на зависност. Пациентите треба внимателно да се набљудуваат за време на лекувањето и после лекувањето. Се препорачува рана интервенција во случај на повторно појавување или новонастанато психијатриско нарушување и уживање со средства за зависност.

Нарушување на очите: Како и при лекување со останатите интерфеорни, после лекувањето со Roferon-A пријавени се ретинопатија вклучувајќи и крварење во мрежницата, мек ексудат во мрежницата, едем на папилата на очниот нерв, тромбоза на артеријата или вената на мрежницата како и оптичка невропатија која може да предизвика губење на видот. Пациентите кои се жалат од намален вид или губење на видот мора да се испратат на преглед за очите. Бидејќи таквите нарушувања на очи можат да бидат поврзани со останатите болести, кај пациенти со дијабетес или зголемен крвен притисок се препорачува офталмолошки преглед пред почеток со монотерапија на Roferon-A или комбинирана терапија со ribavirin. Монотерапијата со Roferon-A или комбинираната терапија со ribavirin потребно е да се прекине кај пациенти кои развиваат нови офталмолошки нарушувања или кај кои доаѓа до влошување на веќе постоечките.

Ендокринолошки нарушувања: Кај пациентите лекувани со Roferon-A ретко е забележана хипергликемија. Кај пациентите кај кои се развиваат симптоми на хипергликемија потребно е да се измери нивото на шеќер во крвта и понатаму да се постапи во зависност од резултатите. Кај пациентите кои боледуваат од дијабетес можеби ќе биде потребно да се прилагоди лекувањето со антидијабетици.

Ако постои благо до умерено нарушување на бубрежната, црнодробната или функцијата на миелоидните клетки, потребно е внимателно набљудување на таквите функции.

Нарушена функција на црниот дроб: Во ретки случаи постои сомнеж дека interferon alfa предизвикал влошување на основната автоимуна болест кај пациенти со хепатитис. Според тоа, потребна е внимателност кога се лекуваат пациенти кои имаат историја од автоимуна болест. Ако кај тие пациенти дојде до влошување на функцијата на црниот дроб, потребно е да се размисли за одредување на автоимуни антители. Ако е потребно, лекувањето мора да се прекине.

Супресија на коскена срцевина: Потребна е особена внимателност при употреба на Roferon-A кај пациенти со тешка миелосупресија, затоа што Roferon-A поседува супресивен ефект на коскената срцевина, што доведува до намалување на бројот на леукоцити, особено гранулоцити, тромбоцити, и помалку често, концентрација на хемоглобин. Тоа може да доведе до зголемен ризик од инфекции и крварење. Многу е важно наведените појави кај пациентите внимателно да се набљудуваат и периодично да се направи преглед на комплетна крвна слика за време на лекувањето со Roferon-A, пред почетокот на лекувањето како и во соодветни периоди за време на лекувањето.

Автоимуни болести: За време на лекувањето со interferon alfa пријавен е развој на различни автоимуни антитела. Клинички манифестации на автоимуни болести за време на лекувањето со interferon се појавиле почесто кај пациенти предиспонирани за развој на автоимуни болести. Кај пациенти со веќе постоечки или со историја од автоимуни болести се препорачува следење на симптомите кои укажуваат на такво заболување, како и мерење на автоимуните антитела и нивото на TSH.

Употребата на Roferon-A не се препорачува кај деца бидејќи за нив сеуште не е докажана безбедноста и ефикасноста на лекот.

Не е докажана ефикасност на лекот кај пациенти со хроничен хепатитис Б или Ц кои се на хемодијализа, имаат хемофилија или се заразени со вирусот на хумана имунодефициенција.

Овој лек содржи помалку од 1 mmol натриум (23 mg) во 0,5 ml, односно скоро и да не содржи натриум.

Комбинирана терапија со ribavirin: Погледнете ги упатствата за ribavirin ако interferon alfa-2a се употребува во комбинација со ribavirin кај пациенти со хроничен хепатитис Ц.

Пациенти коинфицирани со вирусот HIV кои употребуваат многу ефикасно антиретровирусно лекување (Highly Active Anti-Retroviral Therapy–HAART) се изложени на зголемен ризик од развој на лактатна ацидоза. Потребна е внимателност при додавање на Roferon-A и ribavirin на HAART терапија (видете збирен извештај за особините на лекот ribavirin).

Кај пациенти коинфицирани со HIV со напредната цироза кои употребуваат HAART постои зголемен ризик од декомпензација на црниот дроб и смрт. Додатно лекување со interferon alfa како монотерапија или во комбинација со ribavirin во оваа група на пациенти може да го зголеми ризикот.

4.5 Интеракции со други лекови и други форми на интеракции

Бидејќи алфа интерфероните го менуваат метаболизмот на клетките, постои можност да го менуваат делувањето и на другите лекови. Во една мала студија докажано е дека Roferon-A влијае на одредени микрозомални ензимски системи. Клиничкото значење на овие докази не е познато.

Алфа интерферонот може да влијае на оксидативните метаболички процеси. Тоа треба да се има во предвид кога се препишува заедно со лекови кои се метаболизираат по тој пат. Досега не се достапни специфични информации.

Пријавено е дека Roferon-A го намалува клиренсот на theophylline.

Бидејќи Roferon-A може да влијае на функцијата на централниот нервен систем, можна е појава на интеракција после истовремена употреба на лекови кои делуваат на централниот нервен систем. Интерфероните можат да ги зголемат невротоксичните, хематотоксичните или кардиотоксичните ефекти претходно или при истовремена употреба на лековите.

Комбинирана терапија со ribavirin: Погледнете го означувањето на ribavirin ако interferon alfa-2a се употребува во комбинација со ribavirin кај пациенти со хроничен хепатитис Ц.

Резултатите од контролирано клиничко истражување кај пациенти со карцином на бубрези не покажале значајни ефекти на bevacizumab (Avastin) врз фармакокинетиката на interferon alfa-2a (Roferon-A).

4.6 Плодност, бременост и доене

Мажи и жени кои употребуваат Roferon-A мораат да користат ефикасна контрацепција. Нема соодветни податоци за употреба на Roferon-A кај трудници. За време на употреба на дози кои во голема мера ја надминуваат препорачаната доза кај бремени жени на резус мајмуноот во рана и средна фаза од бременоста, забележани се зачестени случаи на абортус (видете поглавје 5.3). Според истражувањата изведени на животни не се упатува на тоа дека Roferon-A е тератоген, но не може да се исклучи дека употребата на лекот за време на бременост може да му наштети на фетусот. Кај бремени жени Roferon-A се употребува само ако користа за мајката го оправдува можниот ризик за фетусот.

Не е познато дали овој лек се излучува во мајчиното млеко. Одлуката за прекин на доене или лекување се носи според проценката за неопходноста за употреба на лекот за мајката.

Употреба со ribavirin кај пациенти со хроничен хепатитис Ц

Значајни тератогени и/или ембриоцидни ефекти се забележани кај сите животински видови кои биле изложени на ribavirin. Терапијата со ribavirin е контраиндицирана кај бремени жени. Посебно внимание треба да се обрне на пациентките или партнерките на машки пациенти кои употребуваат Roferon-A во комбинација со ribavirin, за да се избегне бременост. Пациентки кои се во репродуктивна возраст и нивните партнери треба да употребуваат ефикасна контрацепција за време на третманот и 4 месеци после лекувањето. Машките пациенти и нивните партнерки мора да користат ефикасна контрацепција за време на лекувањето и 7 месеци после лекувањето. Видете збирен извештај за особините на лекот ribavirin.

4.7 Ефекти врз способноста за возење и ракување со машини

Не се спроведени истражувања за влијанието на овој лек врз способноста за управување со возила и ракување со машини. Сепак, во зависност од дозата и распоредот на администрација како и чувствителноста на секој поединечен пациент, Roferon-A може да влијае на брзината на реакција и да ја намали способноста за извршување одредени активности, на пример возење, управување со машини и друго.

4.8 Несакани дејства

Комбинирана терапија со ribavirin: Погледнете ги ознаките на ribavirin ако interferon alfa-2a се употребува во комбинација со ribavirin кај пациенти со хроничен хепатитис Ц.

Следните податоци за несакани реакции се темелат на информации добиени за време на лекувањето на пациенти со различни малигности, често отпорни на претходно лекување и со напредната болест, како и кај пациенти со хроничен хепатитис Б и Ц.

Приближно две третини од пациентите со малигна неоплазија имале анорексија, а половина мачнина. Кардиоваскуларни и белодробни нарушувања воочени се кај една петтина од пациентите со малигна неоплазија, а опфаќале транзитрна хипертензија, хипотензија, едем, цијаноза, аритмија, палпитација и болка во градите. Повеќето од пациентите со малигна неоплазија примале значајно поголеми дози од оние кои се препорачуваат денес, со што може да се објасни поголемата зачестеност и јачина на несаканите реакции во таа група на пациенти во споредба со оние кои боледуваат од хепатитис Б и кај кои несаканите реакции се главно транзитрни, а за една или две недели по завршување на лекувањето пациентите се враќаат како во состојба пред да отпочне лекувањето. Кај пациентите со хепатитис Б, многу ретко се забележани нарушувања на кардиоваскуларниот систем. Промени на нивото на трансаминази обично укажува на подобрување на клиничката состојба на тие пациенти.

Повеќето пациенти имале симптоми слични на грип, како што се замор, покачена телесна температура, вкочанетост, намален апетит, мијалгија, главоболка, артралгија и дијафореза. Таквите акутни несакани дејства можат да се ублажат или отстранат со истовремена употреба на paracetamol и се повлекуваат со продолжување на лекувањето или со прилагодување на дозата, иако продолжување на лекувањето може да предизвика летаргија, астенија и замор.

Во рамки на секоја група на зачестеност несаканите дејства се прикажани по опаѓачка низа според нивната сериозност:

Органски систем	Многу често ($\geq 1/10$)	Често ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)	Помалку често ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$)	Ретко ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1000$)	Многу ретко ($< 1/10000$)	Непозната зачестеност (не може да се процени од достапните податоци)
Инфекции и инфестации				Пнеумонија Херпес симплекс ¹		
Нарушување на крвта и лимфниот систем ²	Леукопенија	Тромбоцитопенија Анемија		Агранулоцитоза Хемолитична анемија	Идиопатска тромбоцитопениска пурпура	Неутропенија
Нарушување на имунолошкиот систем				Автоимуни нарушувања Реакција на акутна пречувствителност ³	Саркоидоза	Отфрлање на трансплант †
Ендокринолошки нарушувања				Хипотироидизам, Хипертироидизам Дисфункција на штитна жлезда		
Нарушување на метаболизмот и исхраната	Анорексија Мачнина Блага хипокалцемија		Дехидратација Електролитен дислабанс	Дијабетес Хипергликемија	Хипертриглицидемија Хиперлипидемија	
Психијатриски нарушувања			Депресија, Анксиозност Ментални нарушувања Конфузија Нарушување во однесување Нервоза Нарушено помнење Нарушен сон	Самоубиство, Обид за самоубиство, Склоност кон самоубиство, Манија		
Нарушување на нервниот систем	Главоболка	Дисгузија	Невропатија Зашеметеност Хипоестезија Парестезија Тремор Омалаксаност	Кома, Цереброваскуларен инцидент, Конвулзија Краткотрајна еректилна дисфункција	Енцефалопатија	
Нарушување на очите			Нарушување на видот Конјуктивитис	Исхемична ретинопатија	Тромбоза на ретинална артерија Оптичка невропатија Крварење во мрежницата Тромбоза на вената на мрежницата Ексудат во мрежницата Ретинопатија Папилоедема	

Нарушување на увото и лабиринтот			Вртоглавица			
Нарушување на срцето		Аритмија ⁴ Палпитација Цијаноза		Кардиопулмонарен застој Инфаркт на миокард Конгестивна срцева слабост Едем на бели дробови		
Нарушување на крвните садови			Хипертензија Хипотензија	Васкулитис		
Нарушување на белодробен систем, гради и средоградие				Диспнеа Кашлица		Белодробна артериска хипертензија*
Нарушување на дигестивен систем	Дијареа	Повраќање Болки во абдомен Мачина Сува уста		Панкреатитис Зголемено движење на цревата Опстипација Диспепсија Надуеност	Реактивација на пептичен улкус Гастроинтестинално крварење (кое не е опасно по живот)	Исхемичен колитис Улцеративен колитис
Нарушување на црниот дроб и жолчката				Слабост на црн дроб Хепатитис Нарушување на работата на црн дроб		
Нарушување на кожата и поткожното ткиво	Алопеција ⁵ Зголемено потење		Псоријаза ⁶ Јадеж	Осип Сува кожа Епистакса Сува слузница Ринореа		
Нарушување на мускулноскелетен систем, сврзно ткиво и коска	Миалгија Артралгија			Системски лупус еритремадозус Артритис		
Нарушување на бубрезите и мочните патишта			Протеинурија Зголемен број на клетки во урина	Акутна слабост на бубрези ⁷ Оштетена функција на бубрези		
Општи нарушувања и реакции на местото на употреба	Болест слична на грип Намален апетит Пирексија Грозница Замор	Болка во гради Едем			Некроза на местото на инјектирање Реакција на местото на инјектирање	
Анализи		Губиток на телесна тежина	Зголемено ниво на ALT Зголемено ниво на трансаминази Зголемено ниво на алакална	Зголемено ниво на креатинин во крвта Зголемено ниво на уреа во крвта Зголемено ниво на билирубин во крвта Зголемено ниво на урична киселина во		

			фосфатаза	крвта Зголемно ниво на LDH во крвта		
--	--	--	-----------	---	--	--

¹ вклучувајќи и егзацеребрација на херпес на усни

² кај пациенти со миелосупресија чести се појавите на тромбоцитопенија и намалено ниво на хемоглобин. Заздравување од тешки хематолошки отстапувања на ниво пред почетокот на лекувањето обично се забележува седум до десет дена после прекин со лекувањето на Roferon-A

³ на пример уртикарија, ангиоедем, бронхоспазам и анафилаксија

⁴ вклучувајќи атриовентрикуларен блок

⁵ се губи после прекин на лекувањето, зголемено паѓање на косата може да се продолжи неколку недели после прекин на лекувањето

⁶ егзацеребрација или поттикнување развој на псоријаза

⁷ главно кај пациенти со карциноми кои боледуваат од болести на бубрези

[†] забележано после ставање на лекот во промет

^{*} значајно за група на лековите кои содржат интерферон, видете подолу Белодробна артериска хипертензија

Поретко, алфа интерфероните вклучувајќи го и Roferon-A како монотерапија или во комбинација со ribavirin, можат да се поврзат со панцитопенија, и многу ретко со апластична анемија.

Кај некои пациенти можат да се развијат неутрализирачки антитела на интерферон. Во одредени клинички состојби (карцином, системски еритематозен лупус, херпес зостер) спонтано можат да се јават антитела на хуман леукоцитен интерферон кај пациенти кои никогаш не примиле егзогени интерферони. Клиничкото значење на развојот на антитела не е целосно разјаснет.

Кога во клинички студии бил употребуван лиофилизиран Roferon-A чуван на температура од 25°C, кај приближно една петтина од пациентите се откриени неутрализирачки антитела на Roferon-A. Кај пациенти со хепатитис Ц, забележан е тренд да пациентите кај кои се развиле неутрализирачки антитела за време на лекувањето престануваат да одговараат на лекот, и тоа многу порано за разлика од пациентите кои не развиле вакви антитела. Не се забележани други клинички последици од присуството на антитела кон Roferon-A. Клиничкото значење на развојот на антителата не е целосно разјаснет.

Сеуште не постојат податоци за неутрализирачки антитела од клинички студии во кои се употребувал лиофизириан Roferon-A или раствор за инјекција Roferon-A чуван на температура од 4°C. Во студиите на глупци релативната имуногеност на лиофилизиран Roferon-A се зголемува како проаѓа времето, ако материјалот се чува на температура од 25°C. Такво зголемување на имуногеноста не е забележано ако лиофилизираниот Roferon-A се чува на температура од 4°C во препорачани услови за чување.

Белодробна артериска хипертензија

Случаи на белодробна артериска хипертензија (БАХ) пријавени се со лекови кои содржат interferon alfa, особено кај пациенти со ризик фактор за БАХ (како што е портална хипертензија, инфекција со HIV, цироза). Настаните се пријавени во различни временски точки најчесто неколку месеци после почетокот на лекување со interferon alfa.

Пријавување на сомнеж за несакани дејства

После добивање на одобрение за ставање на лек во промет, важно е да се пријавуваат сите сомнежи за несакани реакции предизвикани од лекот. Со пријавување на сомнителните

рекации се овозможува континуирано следење на односот корист/ризик од употребата на лекот. Од здравствените работници се бара да пријавуваат секаков сомнеж за несакана реакција на лекот во рамките на националниот систем за пријава на несакани рекации.

4.9 Предозирање

Не постојат извештаи за предозирање, но повторени големи дози на интерферон можат да се поврзат со длабока летаргија, замор, истоштеност и кома. Таквите пациенти потребно е да бидат хоспитализирани поради набљудување и соодветно симптоматско лекување.

Пациенти со тешки реакции предизвикани од Roferon-A вообичаено заздравуваат неколку дена после прекин на лекувањето, со соодветна симптоматска нега. Во клинички студии забележана е појава на кома кај 0,4% од пациентите заболени од малигна неоплазија.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1 Фармакодинамски својства

Фармакотерапевтска група: имуностимулатори, интерферони, АТЦ код: L03AB04

Докажано е дека Roferon-A има многу сличности со таканаречените природни хумани препарати алфа-интерферони. Roferon-A делува против вирусно создавајќи отпорност во клетките на вирусната инфекција и модулирајќи го ефекторниот дел од имунолошкиот систем насочен кон неутрализација на вирусот или елиминација на клетките заразени со вирусот. Основниот механизам на антитуморското делување на Roferon-A сеуште не е познат. Во хуманите туморски клетки лекувани со Roferon-A опишани се неколку промени: “НТ 29” клетките покажуваат значајно намалување на синтезата на ДНК, РНК и протеините. Докажано е дека Roferon-A има антипролиферативно делување на различни хумани тумори *in vitro* како и дека го ограничува растот на некои хумани тумори пресадени во голи глумци. Ограничен број на клеточни линии на хумани тумори одгледани *in vivo* на голи глумци со ослабен имунолошки систем тестирани се на чувствителност кон Roferon-A. Антипролиферативната активност на Roferon-A истражувана е *in vivo* на тумори како што се муцинозен карцином на дојки, аденокарцином на цекум, карцином на дебело црево и карцином на простата. Степенот на атипичнопролиферативното делување варира.

За разлика од останатите хумани протеини, повеќето ефекти на interferon alfa-2a делумно или целосно изостануваат кога се испитува на други животински видови. Сепак, кај резултатите мајмуните претходно лекувани со interferon alfa-2a предизвикана е значајна активност против вакцинација вирусот.

Клиничка ефикасност и безбедност

Леукемија на влакнести клетки

Терапевтската ефикасност на Roferon-A во лекување на леукемија на влакнести клетки демонстрирана е во голема студија од 218 пациенти, од кои кај 174 било можно да се

процени ефикасноста после 16 до 24 недели од лекувањето. Забележан е одговор кај 88% од пациентите (целосен одговор 33%, делумен одговор 55%).

Хронична миелоидна леукемија (ХМЛ)

Ефикасноста на Roferon-A била оценувана на 226 пациенти во хронична фаза од хронична миелоидна леукемија и споредена со 109 пациенти кои примиле хемотерапија (hydroxyurea или busulfan). Двете групи имале добри карактеристики за време на дијагнозата (помалку од 10% на бласти во крвта) и лекувањето со интерферон започнало во рок од 6 месеци од поставување на дијагнозата. Лекувањето на пациентите во хронична фаза од хронична миелоидна леукемија покажало еднаков удел на оние пациенти (85% - 90%) кои постигнале хематолошки одговор како и со лекување со стандарден хемотерапевтски режим. Кај 8% од пациентите кои употребувале Roferon-A постигнат е целосен цитогенетски одговор, а кај 38% од пациентите делумен цитогенетски одговор, во споредба со 9% делумен цитогенетски одговор за време на хемотерапија. Времето до прогресија на болеста, од хронична фаза на леукемија до забрзана или бластна фаза, било подолго во групата која примила Roferon-A (69 месеци) во споредба со групата која примила конвенционална хемотерапија (46 месеци) ($p < 0,001$), како и средната вредност на вкупно преживување (72,8 месеци во однос на 54,5 месеци, $p = 0,002$).

Т-клеточен лимфом на кожата

Ефикасноста на Roferon-A оценета е кај 169 пациенти со Т-клеточен лимфом на кожата од кои повеќето (78%) биле отпорни на стандардно лекување или имале релапс после стандардното лекување. Од 85-те евалуирани пациенти, вкупен одговор на лекувањето изнесувал 58% (20% целосен одговор, 38% делумен одговор). Пациентите покажале одговор од лекувањето во сите фази на болеста. Средното времетраење на вкупниот одговор од почетокот на лекувањето изнесувал 22 месеци, додека 94% од пациентите кои покажале комплетен одговор, останале во ремисија и после 9 месеци.

Хроничен хепатитис Б

Ефикасноста на Roferon-A во лекување на хроничен хепатитис Б проценета е во студија која опфаќала повеќе од 900 пациенти. Во регистрациона контролирана студија, 238 пациенти по случаен избор се поделени во четири групи: пациенти кои примале Roferon-A од 2,5 милиони IU/m², 5,0 милиони IU/m², 10 милиони IU/m² три пати неделно или пак не биле лекувани. Лекувањето траело 12 до 24 недели, во зависност од одговорот, односно клиренсот на HBeAg и HBV DNK од серумот. Пациентите се набљудувани до 12 месеци после прекин на лекувањето. Откриена е статистички значајна разлика во продолжен одговор [клиренс на хепатитис Б е антиген (HBeAg) и вирусна DNK на хепатитис Б (HBV DNK)] помеѓу лекуваните и нелекуваните пациенти (37% наспроти 13%). Разликата во одговор помеѓу групите кои примале различни дози не била статистички значајна (33%, 34%, 43% за групите кои примиле 2,5, 5,0, 10,0 милиони IU/m²). Серолошките и вирусолошките одговори биле поврзани со јасни подобрувања во хистологијата на црниот дроб во период од 12 месеци по завршување на лекувањето без следење.

Хроничен хепатитис Ц

Ефикасноста на Roferon-A во лекување на хроничен хепатитис Ц проценета е кај 1701 пациент, со контроли од 130 пациенти кои не биле лекувани или пак примале плацебо.

Roferon-A во препорачаните дози предизвикува целосен биохемиски одговор кај 85% од пациентите, со одржување на степенот на одговор најмалку 6 месеци после лекувањето во интервал од 11 до 44%, во зависност од особините на болеста пред лекувањето, дозата на интерферон и времетраење на лекувањето. Биохемискиот одговор на Roferon-A е поврзан со значајно подобрување на болеста на црниот дроб, како што е покажано со проценка на црниот дроб преку негова биопсија пред и после лекувањето. Кај пациентите кои го задржале одговорот 3 до 6 месеци после завршување на лекувањето забележано е одржување на одговорот до 4 години.

Во клинички двојно слепи студии со случаен избор на нови (претходно нелекувани) пациенти и пациенти кај кои дошло до релапс, кои боледуваат од вирусолошки, биохемиски и хистолошки докажан хроничен хепатитис Ц, направена е споредба за ефикасноста на interferon alfa-2a, како монотерапија и во комбинација со ribavirin. Шест месеци после завршувањето на лекувањето утврден е одржлив биохемиски и вирусолошки одговор како и хистолошко подобрување.

Кај трајниот вирусолошки и биохемиски одговор на пациентите кај кои дошло до релапс забележан е статистички значаен пораст за десет пати (од 4% на 43%, $p < 0,01$). Поволниот профил на комбинираната терапија се одразил и на степенот на одговор во однос на HCV генотипот или на почетната количина на вирус. Иако степенот на одржан одговор кај пациенти со генотип-1 HCV бил понизок отколку во општата популација (околу 30% наспроти 0% во монотерапевтскиот дел), релативната корист од ribavirin во комбинација со interferon alfa-2a била особено значајна во оваа група на пациенти. Покрај тоа, со комбинираната терапија било постигнато и поголемо хистолошко подобрување. Во една мала студија споредена на нови (претходно нелекувани) пациенти кои употребувале interferon alfa-2a (3 милиони IU три пати неделно) со ribavirin забележани се додадни поволни резултати.

Останатите информации за фармакодинамските својства побарајте ги во збирниот извештај за особините на лекот ribavirin.

Фоликуларен не-Хочкинов лимфом

Ефикасноста на Roferon-A заедно со цитотоксична хемотерапија (лекување со cyclophosphamide, vincristine, prednisone и doxorubicin, на база на СНОР режим) проценета е кај 122 пациенти со клинички агресивен не-Хочкинов лимфом со низок или среден степен на малигност и споредена со контролна група од 127 пациенти кои подлегнале на ист хемотерапевтски режим. И двата режими довеле до споредливи објективни одговори, но со режимот во кој бил вклучен и Roferon-A се постигнало подолго времетраење до појава на неуспех од лекувањето ($p < 0,001$), како и траење на целосниот одговор ($p < 0,003$).

Карцином на бубрежни клетки

Во комбинација со vinblastine

Ефикасноста на Roferon-A во комбинација со vinblastine споредена е со лекување само со vinblastine. Комбинација на Roferon-A и vinblastine дава подобри резултати од самиот vinblastine во лекување на пациенти со локално напреднат или метастатски карцином на бубрежни клетки. Просечното време на преживување изнесувало 67,8 недели за 79

пациенти кои примиле Roferon-A во комбинација со vinblastine, додека за 81 пациенти лекувани само со vinblastine изнесувало 37,8 недели (p=0,0049). Вкупниот степен на одговор изнесувал 16,5% за пациентите лекувани во комбинација со Roferon-A и vinblastine, а 2,5% за пациенти лекувани само со vinblastine (p=0,0025).

Во комбинација со bevacizumab (Avastin)

Пивот фаза 3 студија во која се споредувале bevacizumab во комбинација со interferon alfa-2a (N=327) во однос на плацебо плус interferon alfa-2a (N=322) како прва линија за лекување на пациенти со напреднат и/или метастатски карцином на бубрежни клетки на кои претходно им била извршена нефректомија.

Табела 1: Резултати од ефикасноста за студијата BO17705

Параметар (просечна вредност)	Плацебо + IFN N=322	Bevacizumab + IFN N=327	Однос на ризик ^а	P-вредност
Вкупно преживување	21,3 месеци	23,3 месеци	0,91 (0,76 – 1,10)	P= 0,3360 ^б
Преживување без прогресија на болест	5,4 месеци	10,2 месеци	0,63 (0,52 – 0,75)	p<0,0001 ^б
Вкупен степен на одговор на лекување ^γ	12,8%	31,4%	N/A	p<0,0001 ^δ

^а утврдено со CI 95%

^б p- вредност добиена со помош на log-rank test

^γ референтна популација се пациентите со мерлива болест на почетокот на студијата [ITT N= 289/306]

^δ p вредност добиена со помош на x2 test

Хируршки отстранет малиген меланом

Ефикасноста на Roferon-A кај пациенти со примарен меланом на кожата со дебелина од 1,5 mm без клинички утврдени метастази во лимфните јазли е проценета во голема студија со случаен избор на 253 пациенти кои примале Roferon-A во дози од 3 милиони IU три пати неделно во период од 18 месеци, во споредба со контролна група од 246 пациенти кои не биле лекувани. После средно набљудување од 4,4 години забележано е значајно продолжување на интервалот без релапс (p=0,035) во групата на пациенти лекувани со Roferon-A, во споредба со контролната група, но не и статистички значајна разлика во вкупното преживување (p=0,059). Вкупниот ефект од лекувањето било намалување на ризикот од релапс за 25%.

5.2 Фармакокинетски својства

Концентрацијата на interferon alfa-2a во серумот значајно се разликувала помеѓу здравите доброволци и кај пациентите со дисеминиран карцином. Фармакокинетиката на Roferon-A кај животните (мајмун, куче, глушец) била слична со онаа забележана кај луѓето. Фармакокинетиката на Roferon-A кај луѓето била линеарна за време на целиот интервал на дозирање од 3 до 198 MIU. Кај здравите луѓе interferon alfa-2a покажува време на полуелиминација од 3,7 до 8,5 часа (средна вредност 5,1 часа), волумен на дистрибуција во состојба на динамичка рамнотежа од 0,223 до 0,748 L/kg (средна вредност: 0,4 L/kg) и вкупен клиренс од 2,14 до 3,62 ml/min/kg (средна вредност: 2,79 ml/min/kg) после интравенска инфузија од 36 MIU. После интрамускулна администрација на 36 MIU, максималната концентрација во серумот изнесувала 1500 до 2580 pg/ml (средна вредност: 2020 pg/ml) со средно време до постигнување на максимална концентрација од 3,8 часа, а

после поткожна администрација на 36 MIU од 1250 до 2320 pg/ml (средна вредност: 1730 pg/ml) со средно време на постигнување на максимална концентрација од 7,3 часа.

После интрамускулна или поткожна администрација забележан е апсорбиран удел поголем од 80%.

Фармакокинетиката на interferon alfa-2a после една интрамускулна доза кај пациенти со проширен карцином или хроничен хепатитис Б била слична со онаа утврдена кај здрави доброволци. После употреба на една доза од 198 милиони IU забележано е зголемување на концентрацијата во серумот пропорционално со зголемување на дозата. Немало промена во распределбата ниту во елиминацијата на interferon alfa-2a при начин на дозирање два пати на ден (0,5–36 милиони IU), еднаш на ден (1-54 милиони IU) или три пати неделно (1-136 милиони IU) во траење до 28 дена. Бубрежниот катаболизам е главен пат на елиминација на Roferon-A. Излучувањето по пат на жолчка и метаболизам на црниот дроб се сметаат како споредни патишта на елиминација на Roferon-A.

Кај некои пациенти со проширен карцином, интрамускулната администрација на Roferon-A еднаш или повеќе пати на ден до 28 дена резултирала со максимална концентрација во плазмата два до четири пати поголема од максималната концентрација забележана после една доза. Но, повеќекратното дозирање не предизвикало промена на параметрите волумен на дистрибуција ниту пак во отстранување за време на повеќе испитувани начини на дозирање.

Останатите информации за фармакокинетските особини побарајте ги во збирниот извештај за особините на лекот ribavirin.

5.3 Претклинички податоци за безбедноста

Бидејќи хуманиот интерферон е својствен за луѓето, спроведени се само ограничени токсиколошки студии за Roferon-A. Акутна парантерална токсичност на Roferon-A е истражувана на глвци, стаорци, зајци, ласици при дози од 30 милиони IU/kg интравенски и 500 милиони IU/kg интрамускулно. Ни на еден испитуван вид кој примил Roferon-A по било кој пат на администрирање не е забележана смртност поврзана со лекувањето. За време на давање на дози кои премногу ја надминуваат препорачаната клиничка доза, не се забележани значајни несакани дејства освен абортус кога се давал на бремени женки на резус мајмуни во ран и среден стадиум на развој на фетусот и неправилности во менструланиот циклус, во што спаѓа и продолжен менструален циклус кај мајмуни женки кои не се бремени. Клиничката значајност за луѓето од тие откритија сеуште не е позната.

Мутагени ефекти на Roferon-A сеуште експериментално не се потврдени.

Останатите информации за предклинички податоци за безбедноста побарајте ги во Збирниот извештај за особините на лекот ribavirin.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 Листа на ексципиенси

Амониум ацетат
Натриум хлорид
Бензил алкохол (10 mg/ml)
Полисорбат 80
Глацијална оцетна киселина
Натриум хидроксид
Вода за инјекција

6.2 Инкомпатибилност

Поради недостаток на истражувања за инкопатибилност, овој лек не смее да се меша со други лекови.

6.3 Рок на траење

2 години

6.4 Начин на чување

Да се чува во фрижидер на температура од 2°C до 8°C. Да не се замрзнува. Наполнетиот инјекциски шприц да се чува во надворешната картонска амбалажа за да се заштити од светлина.

6.5 Природа и содржина на пакувањето

0,5 ml раствор во наполнет инјекциски шприц (стакло тип 1) со клипен чеп (бутилна гума), затворувач на врвот (бутилна гума), потиснувач на клип (пластика), игла (челик што не 'рѓосува).

Големина на пакување:

1 наполнет инјекциски шприц x 3 MIU/0,5ml / кутија

1 наполнет инјекциски шприц x 9 MIU/0,5ml / кутија

6.6 Посебни мерки за претпазливост при отстранување на неупотребените производи

За еднократна употреба .

Секој неупотребен продукт или отпаден материјал, вклучувајќи игли и шприцеви, треба да се отстрани во согласност со локалните закони.

7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

РОШ Македонија ДООЕЛ Скопје

8. БРОЕВИ НА ОДОБРЕНИЈАТА ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

Roferon-A наполнет инјекциски шприц 3 MIU/0,5ml

Број:

Roferon-A наполнет инјекциски шприц 9 MIU/0,5ml

Број: 11-9042/6

9. ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ И ДАТУМ НА ПОСЛЕДНОТО ОДОБРЕНО ОДОБРЕНИЕ

Roferon-A наполнет инјекциски шприц 3 MIU/0,5ml

Прво одобрение: 18.01.2002

Последно одобрение:

Roferon-A наполнет инјекциски шприц 9 MIU/0,5ml

Прво одобрение: 17.01.2003

Последно одобрение: 31.03.2016 година

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Април, 2017 година