

2021/283

35970, 23-12-2015

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Роферон-А 3 милиона IU/0,5 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка  
Roferon-A 3 million IU/0.5 ml solution for injection in pre-filled syringes

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 3 милиона международни единици интерферон алфа-2а (*interferon alfa-2a*)\* в 0,5 милилитра\*\* (3 милиона IU/0,5 ml).

\* произведен от *Escherichia coli* чрез рекомбинантна ДНК технология.

\*\* съдържа обемен излишък.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1

Помощни вещества с известно действие: бензилов алкохол (10 mg/ml).

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка.

Разтворът е прозрачен и безцветен до бледожълт.

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1 Терапевтични показания

Роферон-А е показан за лечение на:

- Косматоклетъчна левкемия.
- Хронична фаза на хронична миелогенна левкемия (CML), положителна за Филадельфийска хромозома. Лечението с Роферон-А не е алтернатива за пациенти с CML, които имат роднина с идентична HLA и при които се планира или е възможна аlogenна трансплантация на костен мозък в близко бъдеще. Все още не е известно дали лечението с Роферон-А при това показание може да се приеме за терапия с куративен ефект.
- Кожен Т-клетъчен лимфом. Интерферон алфа-2а (Роферон-А) може да действа при пациенти с прогресиращо заболяване, рефрактерни или неподходящи за конвенционално лечение.
- Възрастни пациенти с хистологично доказан хроничен хепатит В с маркери за вирусна репликация, т.е. болни, положителни за HBV ДНК или HBeAg.
- Възрастни пациенти с хистологично доказан хроничен хепатит С, положителни за HCV антитела или HCV РНК с повишена серумна аланин аминотрансфераза (ALT) без чернодробна декомпенсация.



- Ефикасността на интерферон алфа-2а при лечение на хроничен хепатит С се увеличава при комбиниране с рибавирин. Роферон-А трябва да се прилага самостоятелно предимно в случай на непоносимост или противопоказание на рибавирин.
- Фоликуларен неходжкинов лимфом.
- Напреднал бъбречно-клетъчен карцином.
- Пациенти със злокачествен меланом II стадий по AJCC (дебелина на тумора на Breslow > 1,5 mm, без засягане на лимфен възел или кожно разпространение), без проява на заболяването след операция.

#### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Не всички концентрации на Роферон-А може да се използват за всяко от показанията, споменати в точка 4.1. Предписаните концентрации трябва да съответстват на препоръчаната доза за всяко отделно показание.

##### - КОСМАТОКЛЕТЪЧНА ЛЕВКЕМИЯ

###### Начална доза:

Три милиона IU дневно, инжектирани подкожно в продължение на 16-24 седмици. При развитие на непоносимост или трябва да се намали дневната доза до 1,5 милиона IU, или приемът да се промени на три пъти седмично, или и двете.

###### Поддържаща доза:

Три милиона IU дневно, инжектирани подкожно три пъти седмично. При развитие на непоносимост дозата трябва да се намали до 1,5 милиона IU три пъти седмично.

###### Продължителност на лечението:

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

Минималната ефективна доза на Роферон-А при косматоклетъчна левкемия не е установена.

##### - ХРОНИЧНА МИЕЛОГЕННА ЛЕВКЕМИЯ

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



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

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

#### Дозировка:

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

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

#### Продължителност на лечението:

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

Безопасността, ефикасността и оптималната доза на Роферон-А при деца с СМЛ все още не са установени.

#### - КОЖЕН Т-КЛЕТЪЧЕН ЛИМФОМ (СТСЛ)

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

Оптималната доза не е установена.

#### Начална доза:

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

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

#### Поддържаща доза:



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

#### Продължителност на лечението:

Пациентите трябва да се лекуват в продължение на минимум 8 седмици, а за препоръчване най-малко 12 седмици, преди лекарят да реши дали да продължи лечението при отговарящи пациенти или да го преустанови при неповлияващи се пациенти. Минималната продължителност на лечение на отговарящи пациенти трябва да бъде 12 месеца, за да се достигне максимална вероятност за пълно повлияване и да се подобри шансът за получаване на продължителен отговор. Пациентите са били лекувани до 40 последователни месеци. Оптималната продължителност на лечението с Роферон-А при кожен Т-клетъчен лимфом не е определена.

#### **Предупреждение:**

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

#### - ХРОНИЧЕН ХЕПАТИТ В

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

#### Препоръки за дозиране:

Оптималната схема на лечение все още не е установена. Дозата обикновено е в рамките на 2,5 милиона IU до 5,0 милиона IU/m<sup>2</sup> телесна повърхност, инжектирана подкожно три пъти седмично за период на 4 до 6 месеца.

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

Деца: При деца с хроничен хепатит В са били прилагани безопасно до 10 милиона IU/m<sup>2</sup>. Ефикасността на лечението обаче не е доказана.

#### - ХРОНИЧЕН ХЕПАТИТ С

#### РОФЕРОН-А В КОМБИНАЦИЯ С РИБАВИРИН

#### ПАЦИЕНТИ С РЕЦИДИВ

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

#### Дозировка:

Роферон-А: 4,5 милиона IU 3 пъти седмично чрез подкожна инжекция за период от 6 месеца.



### Дозировка на рибавирин:

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

### НЕЛЕКУВАНИ ПАЦИЕНТИ

Ефикасността на интерферон алфа-2а при лечение на хроничен хепатит С се увеличава при комбиниране с рибавирин. Роферон-А трябва да се прилага самостоятелно предимно в случай на непоносимост или противопоказание към рибавирин.

### Дозировка:

Роферон-А: 3 до 4,5 милиона IU 3 пъти седмично чрез подкожна инжекция за период от най-малко 6 месеца. Лечението трябва да продължи още 6 месеца при пациенти, които са отрицателни за HCV РНК на месец 6, инфектирани са с генотип 1 и имат високо вирусно натоварване преди лечението.

### Дозировка на рибавирин: виж по-горе.

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

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

### МОНОТЕРАПИЯ С РОФЕРОН-А

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

### Начална дозировка:

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

### Поддържаща доза:

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

### Забележка:



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

#### - ФОЛИКУЛАРЕН НЕХОДЖКИНОВ ЛИМФОМ

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

#### Препоръки за дозиране:

Роферон-А трябва да се прилага едновременно с конвенционална химиотерапия (като комбинация на циклофосфамид, преднизон, винкристин и доксорубицин) по схема, като 6 милиона IU/m<sup>2</sup> подкожно от ден 22 до ден 26 на всеки цикъл от 28 дни.

#### - НАПРЕДНАЛ БЪБРЕЧНО-КЛЕТЪЧЕН КАРЦИНОМ

#### КОМБИНАЦИЯ С ВИНБЛАСТИН

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

#### Препоръки за дозиране:

Роферон-А трябва да се прилага подкожно в доза от 3 милиона IU три пъти седмично в продължение на една седмица, 9 милиона IU три пъти седмично през следващата седмица и 18 милиона IU три пъти седмично след това. Едновременно с това трябва да се прилага винбластин интравенозно според указанията на производителя в доза 0,1 mg/kg веднъж на 3 седмици.

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

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

#### КОМБИНАЦИЯ С БЕВАЦИЗУМАБ (АВАСТИН)

#### Препоръки за дозиране:

9 милиона IU подкожно три пъти седмично, докато заболяването прогресира, или до 12 месеца. Безопасността и ефикасността на лечението с Роферон-А след 12 месеца не е оценявана. Лечението с Роферон-А може да се започне с по-ниска доза (3 или 6 милиона IU), но препоръчаната доза от 9 милиона IU трябва да се достигне в рамките на първите 2 седмици от лечението.

Ако дозата на Роферон-А от 9 милиона IU три пъти седмично не се понася, дозировката може да се намали до минимална доза от 3 милиона IU три пъти седмично.



Роферон-А се инжектира след завършване на инфузията с Авастин. За повече информация за комбинираната употреба с Авастин направете справка с кратка характеристика на Авастин.

#### - ОПЕРАТИВНО ПРЕМАХНАТ ЗЛОКАЧЕСТВЕН МЕЛАНОМ

Допълнително лечение с ниска доза Роферон-А удължава интервала без заболяване при пациенти без ангажиране на лимфни възли или далечни метастази след резекция на меланома (дебелина на тумора > 1,5 mm).

#### Препоръки за дозиране:

Роферон-А трябва да се прилага подкожно в доза от 3 милиона IU три пъти седмично в продължение на 18 месеца, като се започне не по-късно от шест седмици след операцията. Ако се развие непоносимост, дозата трябва да се намали до 1,5 милиона IU три пъти седмично.

#### 4.3 Противопоказания

Приложението на Роферон-А е противопоказано при пациенти с:

- Анамнеза за свръхчувствителност към рекомбинантен интерферон алфа-2а или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Тежко предшестващо сърдечно заболяване или с анамнеза за сърдечно заболяване. Не е установен директен кардиотоксичен ефект, но има вероятност остра, самоограничаваща се токсичност (напр. фебрилитет, студени тръпки), често свързана с приложението на Роферон-А да обостри вече налични сърдечни състояния,
- Тежка бъбречна, чернодробна или миелоидна дисфункция,
- Неконтролирани гърчови състояния и/или компрометирана функция на централната нервна система (вж.точка 4.4),
- Хроничен хепатит с декомпенсирано чернодробно заболяване или цироза на черния дроб,
- Хроничен хепатит, който се лекува или е лекуван доскоро с имunosупресори,
- Бензиловият алкохол, който е помощно вещество в Роферон-А инжекционен разтвор, в редки случаи е бил свързан с потенциално летална токсичност и анафилактични реакции при деца до 3-годишна възраст. Поради това Роферон-А инжекционен разтвор не трябва да се прилага при недоносени деца, новородени, кърмачета и малки деца. Разтворът на Роферон-А съдържа 10 mg/ml бензилов алкохол.

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

#### 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

За да се подобри проследяемостта на биологичните лекарствени продукти, търговското име на приложения продукт трябва ясно да се впише (или да се обяви) в картоната на пациента.

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

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



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

При пациенти с трансплантация (напр. на бъбрек или костен мозък) терапевтичната имуносупресия може да се отслаби, тъй като интерфероните оказват също и имуностимулиращо действие. Както при другите интерферони алфа, съобщава се за отхвърляне на присадката при пациенти, приемащи Роферон-А.

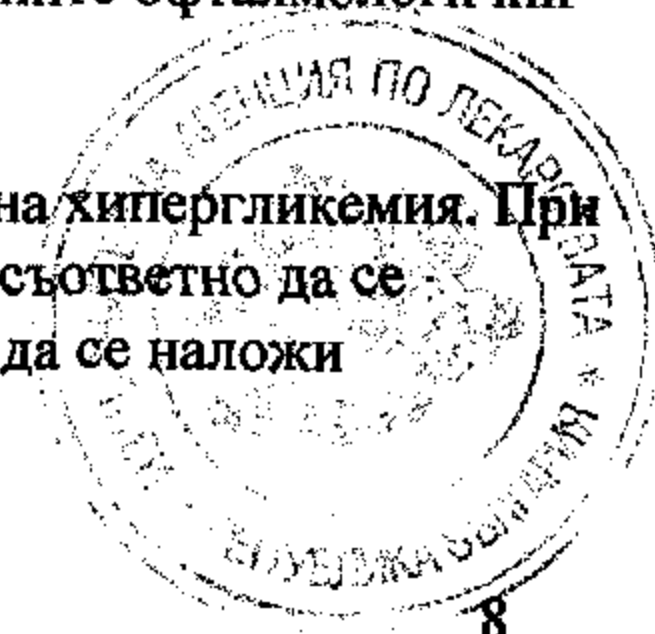
**Фебрилитет/Инфекции:** Докато фебрилитетът може да се свърже с грипоподобен синдром, който се съобщава често по време на лечение с интерферон, други случаи на персистиращ фебрилитет, особено сериозни инфекции (бактериална, вирусна, гъбична) трябва да се изключат, особено при пациенти с неутропения.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

**Пациенти с употреба/злоупотреба с вещества:** Пациентите, инфектирани с HCV, при които едновременно се появява нарушение, свързано с употребата на вещества (алкохол, канабис и др.), са изложени на повишен риск от развитие на психични нарушения или обостряне на вече налични психични нарушения, когато се лекуват с алфа интерферон. Ако се счита, че лечението с алфа интерферон на тези пациенти е необходимо, внимателно трябва да се оцени наличието на съпътстващи психични заболявания и потенциала за употреба на други вещества и те да се лекуват адекватно преди започване на терапия. Ако е необходимо, трябва да се има предвид интердисциплинарен подход, включващ психиатър или специалист по зависимости, за оценка, лечение и проследяване на пациента. Пациентите трябва внимателно да се проследяват по време на терапията и дори след преустановяване на лечението. Препоръчва се ранна намеса при повторна поява или развитие на психични нарушения и употреба на вещества.

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

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

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





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

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

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

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

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

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

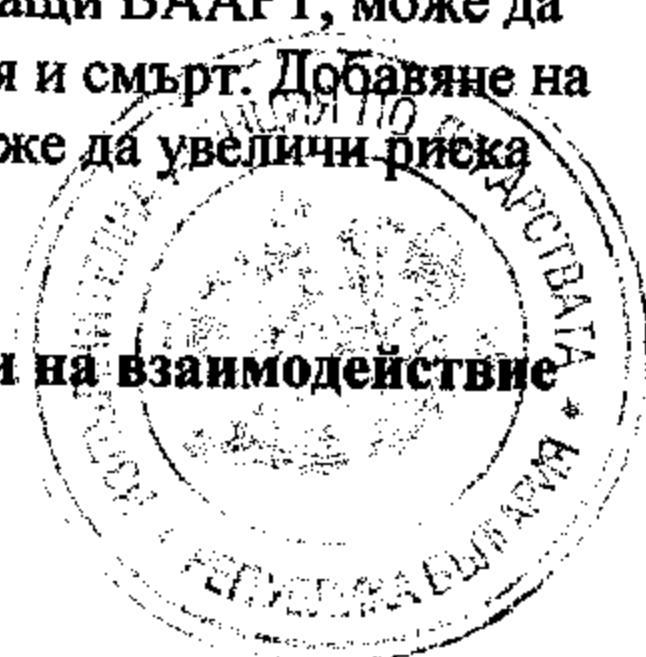
Този продукт съдържа под 1 mmol натрий (23 mg) на 0,5 ml, т.е. практически „не съдържа натрий“.

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

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

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

#### 4.5 Взаимодействия с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие



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

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

Има съобщения, че Роферон-А намалява клирънса на теофилина.

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

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

Резултатите от едно контролирано клинично изпитване при пациенти с рак на бъбрека не показват значим ефект на бевацизумаб (Авастин) върху фармакокинетиката на интерферон алфа-2а (Роферон-А).

#### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

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

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

#### *Употреба с рибавирин при пациенти с хроничен хепатит С*

Доказани са значими тератогенни и/или ембриоцидни ефекти при всички животински видове, експонирани на рибавирин. Лечението с рибавирин е противопоказано при жени, които са бременни. Трябва да се внимава изключително много, за да се избегне бременност при жени или партньорки на мъже, лекувани с Роферон-А в комбинация с рибавирин. Пациентките с детероден потенциал и техните партньори трябва да прилагат ефективна контрацепция по време на лечението и в продължение на 4 месеца след завършването му. Мъжете и техните партньорки трябва да прилагат ефективна контрацепция по време на лечението и в продължение на 7 месеца след завършването му. Моля направете справка с КХП на рибавирин.

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

Не са провеждани изпитвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини. В зависимост от дозата и схемата на лечение, както и на чувствителността на отделния



пациент, Роферон-А може да повлияе бързината на реакциите, което може да влоши изпълнението на някои операции, напр. шофиране, работа с машини и др.

#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

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

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

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

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

При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите ефекти са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност:

Системо-органични класове	Много чести (≥ 1/10)	Чести (≥ 1/100 до < 1/10)	Нечести (≥ 1/1 000 до < 1/100)	Редки (≥ 1/10 000 до < 1/1 000)	Много редки (< 1/10 000)	С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)
Инфекции и инфестации				Пневмония Herpes simplex <sup>1</sup>		
Нарушения на кръвта и лимфната система <sup>2</sup>	Левкопения	Тромбоцитопения Анемия		Агранулоцитоза Хемолитична анемия	Идиопатична тромбоцитопени чна пурпура	Неутропени
Нарушения на имунната система				Аутоимунни нарушения Остри реакции на свръхчувствителност <sup>3</sup>		Отхвърляне на транспланта
Нарушения на ендокринната система				Хипотиреоидизъм Хипертиреоидизъм Тироидна дисфункция		
Нарушения на метаболизма и храненето	Анорексия Гадене Хипокалциемия без последствия		Дехидратация Електролитен дисбаланс	Захарен диабет Хиперглицемия	Хипертриглицеридемия Хиперлипидемия	



Психични нарушения			Депресия Тревожност Промени в психичния статус Състояния на объркване Абнормно поведение Нервност Нарушения на паметта Разстройство на съня	Самоубийство Опит за самоубийство Суицидни идеи Мания		
Нарушения на нервната система	Главоболие	Дисгеузия	Невропатия Замаяност Хипоестезия Парестезия Тремор Сънливост	Кома Мозъчно-съдови инциденти Гърчове Преходна еректилна дисфункция	Енцефалопатия	
Нарушения на очите			Зрителни нарушения Конюнктивит	Ишемична ретинопатия	Тромбоза на артерията на ретината Невропатия на зрителния нерв Кръвоизлив в ретината Тромбоза на вената на ретината Ексудати в ретината Ретинопатия Оток на папилата	
Нарушения на ухото и лабиринта			Вертиго			
Сърдечни нарушения		Аритмия <sup>4</sup> Сърцебиене Цианоза		Кардиореспираторен арест Миокарден инфаркт Застойна сърдечна недостатъчност Белодробен оток		
Съдови нарушения			Хипертония Хипотония	Васкулит		
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения				Диспнея Кашлица		Белодробна артериална хипертония <sup>4</sup>
Стомашно-чревни нарушения	Диария	Повръщане Коремна болка Гадене Сухота в устата		Панкреатит Чревен хипермотилитет Запек Диспепсия Метеоризъм	Реактивиране на пептична язва Кръвоизливи от стомашно-чревния тракт (които не застрашават живота)	Ишемичен колит Улцерозен колит
Хепато-билиарни нарушения				Чернодробна недостатъчност Хепатит Чернодробна дисфункция		
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Алопеция <sup>5</sup> Засилено изпотяване		Псориазис <sup>6</sup> Сърбеж	Обрив Сухота на кожата Екзистаксис Сухота на лигавиците Ринорея		
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан и костите	Миалгия Артралгия			Системен лупус еритематозес Артрит		



Нарушения на бъбреците и пикочните пътища			Протеинурия Повишение на броя на клетките в урината	Остра бъбречна недостатъчност <sup>7</sup> Бъбречно увреждане		
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Грипоподобно заболяване Намален апетит Пирексия Ригор Умора	Болка в гърдите Оток			Некроза на мястото на инжектиране Реакция на мястото на инжектиране	
Изследвания		Загуба на тегло	Повишение на ALT Повишение на трансаминазите Повишение на алкалната фосфатаза в кръвта	Повишение на кръвния креатинин Повишение на уреята в кръвта Повишение на кръвния билирубин Повишение на пикочната киселина Повишение на LDH в кръвта		

<sup>1</sup>(включително и обостряне на *herpes labialis*).

<sup>2</sup>При пациенти с миелосупресия, тромбоцитопения и намаление на хемоглобина са възниквали по-често Възстановяване на тежките хематологични нарушения до нивата преди лечението обикновено се наблюдава до седем до десет дни след преустановяване на лечението с Роферон-А.

<sup>3</sup>(напр. уртикария, ангиоедем, бронхоспазъм и анафилаксия).

<sup>4</sup>включително атриовентрикуларен блок.

<sup>5</sup>(обратима при преустановяване на лечението; засилената загуба на коса може да продължи няколко седмици след края на лечението).

<sup>6</sup>обостряне или провокиране на псориазис.

<sup>7</sup>(предимно при раково болни с бъбречно заболяване).

† Определено от постмаркетинговия опит

\*Присъща на класа продукти, съдържащи интерферон, вижте „Белодробна артериална хипертония“.

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

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

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

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



### Белодробна артериална хипертония

При прием на продукти, съдържащи интерферон алфа, са съобщени случаи на белодробна артериална хипертония (БАХ), особено при пациенти с рискови фактори за БАХ (като портална хипертония, HIV инфекция, цироза). Събитията са съобщени в различни времеви точки, обикновено няколко месеца след начало на лечението с интерферон алфа.

### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез:

Изпълнителната агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев“ № 8

1303 София

тел.: +35 928903417

уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg)

## 4.9 Предозиране

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

Пациенти с тежки реакции към Роферон-А обикновено се възстановяват до няколко дни след преустановяване на лечението при положение, че получат необходимото поддържащо лечение. Кома е била наблюдавана при 0,4 % от пациентите с карцином при провеждане на клинични изпитвания.

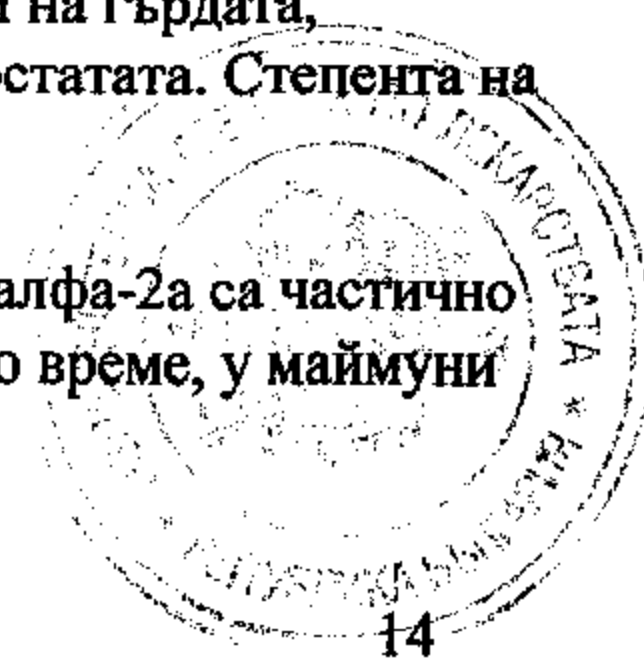
## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Имуностимулатори, интерферони АТС код: L03AB04

Установено е, че Роферон-А притежава много от характеристиките на така наречените препарати от естествен човешки интерферон алфа. Антивирусният ефект на Роферон-А се осъществява чрез индуциране в клетките на резистентност към вирусни инфекции и чрез модулиране на ефекторната част на имунната система за неутрализиране на вирусите или елиминиране на инфектираните с вируси клетки. Основният механизъм на противотуморно действие на Роферон-А все още не е изяснен. В същото време са описани някои промени в човешки туморни клетки, третирани с Роферон-А: в HT 29 клетки се наблюдава значително редуциране на ДНК, РНК и белтъчния синтез. Установено е, че Роферон-А има антипролиферативна активност *in vitro* срещу различни тумори при човека и че потиска растежа на някои човешки туморни присадки върху голи мишки. Известен брой човешки туморни клетъчни линии, получени *in vivo* върху имунокомпрометирани голи мишки, са тествани за чувствителност към Роферон-А. Антипролиферативната активност на Роферон-А е била проучена *in vivo* при редица тумори, в това число мукоиден карцином на гърдата, аденокарцином на цекума, карцином на дебелото черво и карцином на простатата. Степента на антипролиферативна активност е различна.

За разлика от други човешки протеини, много от ефектите на интерферон алфа-2а са частично или напълно потиснати при тестване в други животински видове. В същото време, у маймуни



ghesus, предварително третирани с интерферон алфа-2а, се индуцира значителна активност срещу ваксинния вирус.

### Клинична ефикасност и безопасност

#### Косматоцитетъчна левкемия

Терапевтичната ефикасност на Роферон-А при лечение на косматоцитетъчна левкемия е наблюдавана в едно голямо клинично изпитване с 218 пациенти, от които при 174 е оценявана ефикасността след 16-24 седмици от началото на лечението. Отговор е наблюдаван при 88% от пациентите (пълнен отговор – при 33 %, частичен – при 55 %).

#### Хронична миелогенна левкемия (СМЛ)

Ефикасността на Роферон-А е оценена при 226 пациенти с хронична фаза на СМЛ и е сравнена със 109 болни, лекувани с химиотерапия (хидроксиурея или бусулфан). Двете групи са имали благоприятни характеристики при поставянето на диагнозата (под 10% бластни клетки в кръвта) и лечението е започнало с интерферон до 6 месеца от диагностицирането. Лечението на пациенти с СМЛ в хроничната фаза води до същия процент пациенти (85% - 90%), достигащи хематологичен отговор, както и лечението със стандартна схема на химиотерапия. Освен това, 8% и 38% от пациентите, лекувани с Роферон-А, са получили съответно пълен и частичен цитогенетичен отговор в сравнение с 9% частичен цитогенетичен отговор по време на химиотерапията. Времето до прогресиране от хронична фаза на левкемия до ускорена или бластна фаза е било по-дълго в групата, лекувана с Роферон-А (69 месеца), в сравнение с групата с конвенционална химиотерапия (46 месеца) ( $p < 0,001$ ), както и средната обща преживяемост (72,8 месеца срещу 54,5 месеца,  $p = 0,002$ ).

#### Кожен Т-клетъчен лимфом (СТСЛ)

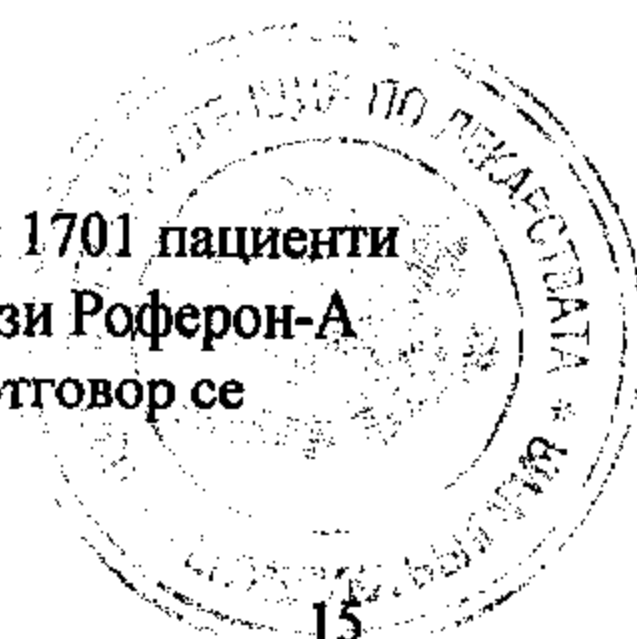
Ефикасността на Роферон-А е оценена при 169 пациенти с СТСЛ, като повечето от тях (78%) са били резистентни към стандартното лечение или са имали рецидив. Сред 85 болни, отговарящи на критериите за оценка, общият отговор към лечението е 58% (20% пълен отговор, 38% частичен отговор). Пациенти от всички стадии на заболяване са се повлияли от терапията. Средната продължителност на пълния отговор от началото на лечението е била 22 месеца, като 94% от болните с пълен отговор са останали в ремисия на 9 месец.

#### Хроничен хепатит В

Ефикасността на Роферон-А за лечение на хроничен хепатит В е оценявана при клинични изпитвания, включващи повече от 900 пациенти. При пилотното контролирано изпитване 238 болни са били рандомизирани в четири групи: пациенти, лекувани с 2,5 милиона IU/m<sup>2</sup>; 5,0 милиона IU/m<sup>2</sup>; 10 милиона IU/m<sup>2</sup> Роферон-А три пъти седмично или оставени без лечение. Продължителността на лечението е била 12-24 седмици в зависимост от отговора, т.е. елиминирането на HBeAg и HBV ДНК от серума. Пациентите са проследявани в продължение на 12 месеца след преустановяване на лечението. Установена е статистически значима разлика в продължителния отговор [елиминиране на антигена на хепатит В е (HBeAg) и ДНК на вируса на хепатит В (HBV ДНК)] между лекувани и нелекувани болни (37% срещу 13%). Разликите в отговорите между групите с различни дозировки не са достигнали статистическа значимост (33%, 34% и 43% за групите с 2,5; 5,0 и 10,0 милиона IU/m<sup>2</sup>). Серологичните и вирусологичните отговори са свързани с подчертано подобрене на чернодробната хистология при проследяване след 12 месеца без лечение.

#### Хроничен хепатит С:

Ефикасността на Роферон-А за лечение на хроничен хепатит С е оценена при 1701 пациенти със 130 контроли, нелекувани или получавали плацебо. В препоръчаните дози Роферон-А индуцира пълен биохимичен отговор в до 85% от болните, като степента на отговор се



поддържа поне 6 месеца след лечението, варирайки от 11 до 44% в зависимост от характеристиките на заболяването преди началото на лечението, дозата на интерферона и продължителността на лечението. Биохимичният отговор към Роферон-А е свързан със значително подобрене на чернодробното заболяване, което се вижда от оценката на чернодробните биопсии преди и след лечението. Съобщава се, че при пациентите с продължителен отговор 3-6 месеца след края на терапията той се поддържа до 4 години.

В едно рандомизирано клинично изпитване при нелекувани и рецидивирали пациенти с вирусологично, биохимично и хистологично документиран хроничен хепатит С е сравнена терапевтичната ефикасност на интерферон алфа-2а, приложен самостоятелно или в комбинация с рибавирин. Шест месеца след края на лечението се постига траен биохимичен и вирусологичен отговор, както и хистологично подобрене.

При пациенти с рецидив се наблюдава десетократно статистически значимо увеличение (от 4% на 43%;  $p < 0,01$ ) на трайния вирусологичен и биохимичен отговор. Благоприятният профил на комбинираното лечение се отразява и в честотата на отговор по отношение на HCV генотипа или изходното вирусно натоварване. Независимо от това, че при пациенти с HCV генотип-1 честотата на траен отговор е по-ниска в сравнение с тази в общата популация (приблизително 30% срещу 0% при монотерапия), относителната полза от комбинирането на интерферон алфа-2а с рибавирин е особено изразена при тази група пациенти. Освен това, при комбинирано лечение се наблюдава по-добър хистологичен отговор.

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

IU 3 пъти седмично) и рибавирин.

За допълнителна информация относно фармакодинамичните свойства, моля, направете справка с кратката характеристика на продукта на рибавирин.

#### Фоликуларен неходжкинов лимфом

Ефикасността на Роферон-А като допълнение към цитотоксична химиотерапия (схема на лечение подобна на СНОР със циклофосфамид, винкристин, преднизон и доксорубицин) е оценена при 122 пациенти с клинично агресивен неходжкинов лимфом, ниска или междинна степен, като е сравнявана със 127 контроли, получаващи същата схема на химиотерапия. Двете схеми на лечение са довели до сравним обективен отговор, но схемата, включваща Роферон-А, е имала по-голям ефект по отношение на удължаване на времето до неуспех на лечението ( $p < 0,001$ ) и на продължителността на пълния отговор ( $p < 0,003$ ).

#### Бъбречно-клетъчен карцином

##### *Комбинация с винбластин*

Ефикасността на Роферон-А, прилаган в комбинация с винбластин, е сравнявана с лечение само с винбластин. Комбинацията на Роферон-А плюс винбластин е имала по-добър ефект в сравнение с лечението само с винбластин при пациенти с локално напреднал метастазирал бъбречно-клетъчен карцином. Средната преживяемост е била 67,8 седмици при 79 пациенти, получавали Роферон-А плюс винбластин, и 37,8 седмици при 81 болни, лекувани само с винбластин ( $p = 0,0049$ ). Общата степен на отговор е била 16,5% при пациентите, лекувани с Роферон-А плюс винбластин, в сравнение с 2,5% при болните, лекувани само с винбластин ( $p = 0,0025$ ).

##### *Комбинация с бевацизумаб (Avastin)*

Пилотното фаза III клинично изпитване сравнява бевацизумаб в комбинация с интерферон алфа-2а (N = 327) с плацебо плюс интерферон алфа-2а (N = 322) като първа линия на лечение при пациенти с нефректомия с напреднал и/или метастазирал бъбречно-клетъчен карцином.

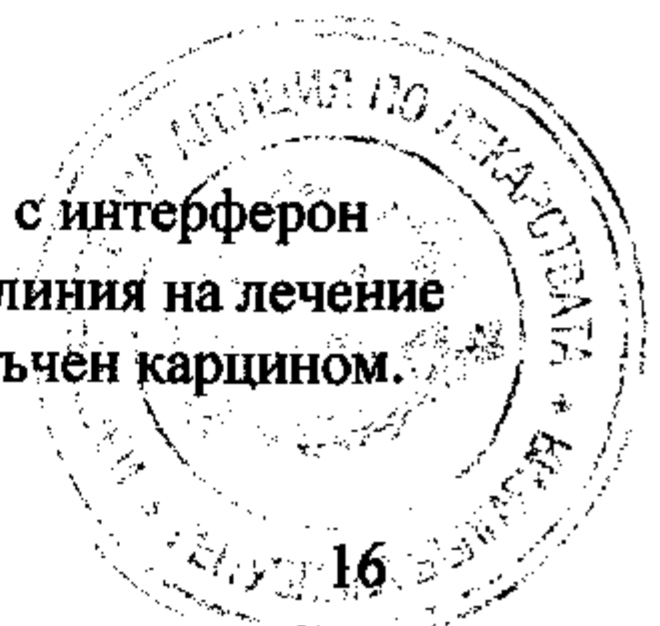




Таблица 1: Резултати от ефикасността в клинично изпитване BO17705

Показател (медианна стойност)	Pbo + IFN N = 322	Bv + IFN N = 327	Коефициент на риска <sup>α</sup>	Стойност на p
Обща преживяемост	21,3 месеца	23,3 месеца	0,91 (0,76 – 1,10)	p = 0,3360 <sup>β</sup>
Преживяемост без прогресия	5,4 месеца	10,2 месеца	0,63 (0,52 – 0,75)	p < 0,0001 <sup>β</sup>
Обща честота на повлияване <sup>γ</sup>	12,8%	31,4%	n/a	p < 0,0001 <sup>δ</sup>

α - определен с 95% ДИ.

β - стойността на p е получена с помощта на Log-Rank Test.

γ - референтните популации са пациентите с измеримо заболяване на изходно ниво [ITT N = 289 / 306].

δ - p- стойността на p е получена с помощта на  $\chi^2$  Test.

#### Оперативно премахнат злокачествен меланом

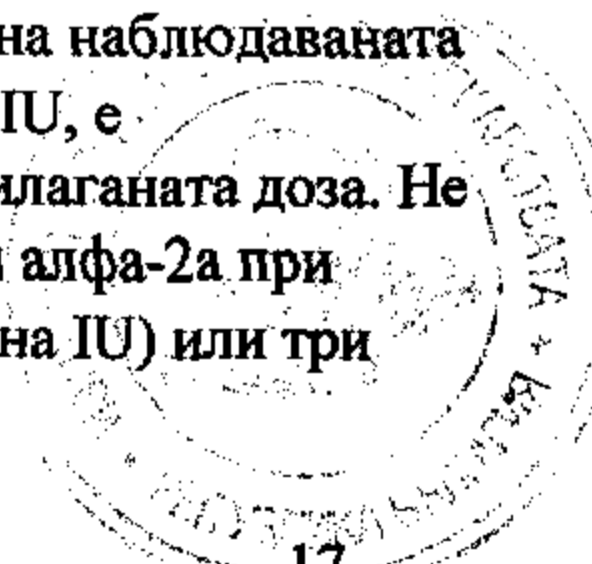
Ефикасността на Роферон-А при пациенти с първичен кожен меланом, по-дебел от 1,5 mm и без клинично доловими метастази в лимфните възли, е била оценявана в едно голяма рандомизирано клинично изпитване, включващо 253 болни, получаващи Роферон-А в доза 3 милиона IU три пъти седмично в продължение на 18 месеца, сравнени с 246 нелекувани контроли. След средно проследяване от 4,4 години е установено значимо удължаване на интервала без рецидив (p = 0,035), но липса на статистически значима разлика в общата преживяемост (p = 0,059) в групата, лекувана с Роферон-А, в сравнение с контролите. Общият ефект от лечението е бил 25% намаление на риска от рецидив.

## 5.2 Фармакокинетични свойства

Серумните концентрации на интерферон алфа-2а показват големи интериндивидуални вариации, както при здрави доброволци, така и при пациенти с дисеминиран карцином. Фармакокинетиката на Роферон-А при животни (маймуни, кучета и мишки) е подобна на наблюдаваната при човека. Фармакокинетиката на Роферон-А при човека е линейна в дозовия диапазон от 3 милиона IU до 198 милиона IU. След венозна инфузия на 36 милиона IU при здрави доброволци елиминационният полуживот на интерферон алфа-2а е 3,7 - 8,5 часа (средно 5,1 часа), обемът на разпределение в равновесно състояние варира от 0,233 до 0,748 l/kg (средно: 0,4 l/kg) и общият клирънс е 2,14 – 3,62 ml/min/kg (средно 2,79 ml/min/kg). След интрамускулно приложение на 36 милиона IU максималните серумни концентрации варират от 1500 до 2580 pg/ml (средно: 2020 pg/ml) при средно време за достигане на максимална стойност от 3,8 часа, а след подкожно приложение на 36 милиона IU от 1250 до 2320 pg/ml (средно: 1730 pg/ml) при средно време за достигане на максимална стойност от 7,3 часа.

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

Фармакокинетиката на интерферон алфа-2а след интрамускулно приложение на еднократни дози при пациенти с дисеминиран карцином и хроничен хепатит В е подобна на наблюдаваната при здрави доброволци. След инжектиране на единични дози до 198 милиона IU, е наблюдавано увеличение на серумните концентрации, пропорционално на прилаганата доза. Не се установяват промени в разпределението или елиминирането на интерферон алфа-2а при приложение два пъти дневно (0,5-36 милиона IU), веднъж дневно (1-54 милиона IU) или три



пъти седмично (1-136 милиона IU) при продължителност на лечението до 28 дни. Бъбречният катаболизъм е основният път за елиминиране на Роферон-А. Приема се, че ролята на жлъчната екскреция и чернодробният метаболизъм за елиминирането на Роферон-А е второстепенна.

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

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

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

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

Експериментално не са наблюдавани мутагенни ефекти, причинени от Роферон-А.

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

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

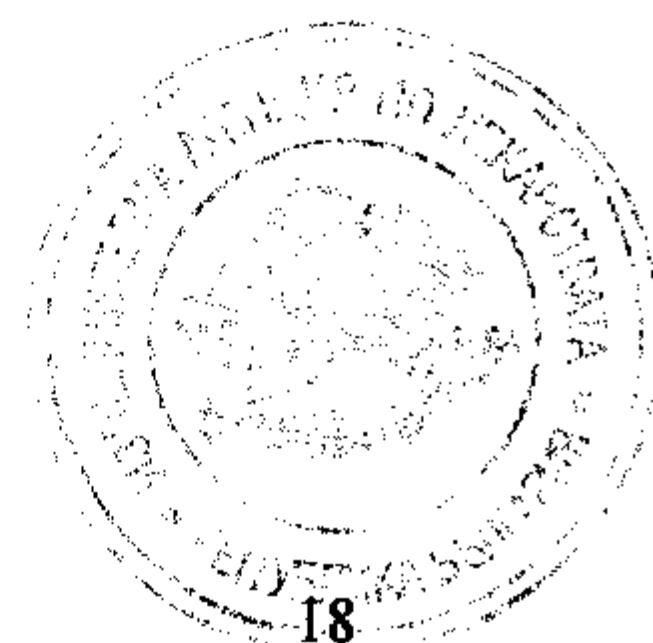
Амониев ацетат  
Натриев хлорид  
Бензилов алкохол (10 mg/1ml)  
Полисорбат 80  
Ледена оцетна киселина  
Натриев хидроксид, разтвор  
Вода за инжекции

### **6.2 Несъвместимости**

Поради липса на проучвания за несъвместимости този лекрствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

### **6.3 Срок на годност**

2 години



#### **6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява в хладилник (2°C до 8°C). Да не се замразява. Предварително напълнените спринцовки да се съхраняват в картонената опаковка, за да се предпазят от светлина.

#### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

0,5 ml разтвор в предварително напълнена спринцовка (стъкло тип I) със запушалка на буталото (бутилова гума), капачка на върха (бутилова гума), бутало (пластмаса), игла (неръждаема стомана); размери на опаковката от 1 и 5. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

#### **6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Само за еднократна употреба.

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него, включително игли и спринцовки, трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

### **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Рош България ЕООД  
ул. „Бяло поле“ №16  
София 1618  
България  
тел.: +359 2 818 44 44  
факс: +359 2 859 11 99  
гореща линия: 0700 10 280 (денонощно на цената на един градски разговор от цялата страна)

### **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Разрешение за употреба: П-13933  
Регистрационен № 20011284

### **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 09 април 1997 г.  
Дата на последно подновяване: 12 юли 2011 г.

### **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Октомври 2016

