

PRILOGA

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Multiferon 3 milijone i.e. raztopina za injiciranje v napolnjenih injekcijskih brizgah

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Napolnjena injekcijska brizga vsebuje 3 milijone i.e. humanega levkocitnega interferona alfa (HuIFN-alfa-Le) v 0,5 ml (3 milijone i.e./0,5 ml).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje v napolnjenih injekcijskih brizgah

Raztopina je bistra in brezbarvna do blede rumena.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Maligni melanom:

Dopolnilno zdravljenje bolnikov s kožnim melanomom z velikim tveganjem, stopnje IIb-III, po 2 začetnih ciklih dakarbazina (DTIC).

Druge indikacije:

Zdravljenje bolnikov, ki so se najprej odzvali na rekombinantni interferon alfa, vendar je bilo kasneje zdravljenje neuspešno, najverjetneje zaradi nevtralizirajočih protiteles.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Multiferon se daje podkožno.

Dopolnilno zdravljenje malignega melanoma:

3 milijone i.e. trikrat tedensko 6 mesecev po 2 začetnih ciklih DTIC 850 mg/m² (intravensko). DTIC je treba uporabiti enkrat vsake 3 tedne in 3 tedne pred začetkom dajanja interferona alfa.

Drugi red zdravljenja virusnih in malignih obolenj:

Klinične izkušnje so omejene, vendar prehod z rekombinantnega interferona alfa na zdravilo Multiferon običajno ne zajema spremembe odmerka (i.e.). Pojavijo se lahko neželeni učinki, podobni tistim ob uvedbi zdravljenja z interferonom alfa, zaradi katerih bo morda potrebno odmerke postopoma zmanjševati.

Če se neprenašanje po ustrezni prilagoditvi odmerka nadaljuje ali ponovno pojavi, je treba zdravljenje z zdravilom Multiferon prekiniti. Po presoji zdravnika si bolnik sam daje podkožni odmerek za vzdrževalno zdravljenje. Mesto injiciranja je treba med zdravljenjem menjavati.

Podatki o varnosti in učinkovitosti uporabe zdravila Multiferon pri otrocih in mladostnikih so zelo omejeni.

4.3 Kontraindikacije

- preobčutljivost na človeški interferon alfa ali katero koli pomožno snov zdravila Multiferon, navedeno v poglavju 6.1.

- huda bolezen srca
- huda okvara delovanja ledvic ali jeter, tudi zaradi metastaz
- huda mielosupresija
- kronični hepatitis z dekompenzirano cirozo jeter
- kronični hepatitis pri bolnikih, ki se zdravijo ali so se pred kratkim zdravili z imunosupresivi z izjemo kratkoročnega zdravljenja s kortikosteroidi
- avtoimuni hepatitis ali anamneza avtoimune bolezni, imunosupresija pri prejemnikih presadkov
- obstoječa bolezen žleze ščitnice, če ni pod nadzorom z običajnim zdravljenjem
- epilepsija in/ali disfunkcija osrednjega živčnega sistema, glejte poglavje 4.4

Otroci in mladostniki:

- Huda psihiatrična bolezen v sedanjosti ali v preteklosti, še zlasti huda depresija, samomorilne misli ali poskus samomora.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Duševne motnje in osrednji živčni sistem (OŽS): Pri nekaterih bolnikih so med zdravljenjem z interferonom alfa, pa tudi po končanem zdravljenju, predvsem v 6-mesečnem obdobju spremljanja, opazili hude učinke na OŽS, še zlasti depresijo, samomorilne misli in poskus samomora. Drugi učinki na OŽS, ki so jih opazili pri uporabi interferonov alfa, vključujejo agresivno vedenje (včasih usmerjeno proti drugim), zmedenost in spreminjanje mentalnega stanja. Bolnike je treba skrbno nadzirati v zvezi s kakršnimi koli znaki ali simptomi duševnih motenj. Če se taki simptomi pojavijo, mora zdravnik, ki zdravilo predpiše, upoštevati možnost resnosti teh neželenih učinkov in potrebo po ustrezni zdravstveni obravnavi. Če simptomi duševnih motenj ne izzvenijo ali se poslabšajo, ali pa so opazne samomorilne misli, se priporoča prekinitve zdravljenja z interferonom alfa, bolnike pa je treba spremljati in ustrezno psihiatrično obravnavati.

Bolniki z obstoječo hudo duševno boleznijo ali anamnezo slednje: Če se oceni, da je zdravljenje z interferonom alfa pri bolnikih z obstoječo hudo duševno boleznijo ali anamnezo slednje potrebno, ga je treba uvesti šele po zagotovitvi ustrezne individualizirane diagnostične in terapevtske obravnave duševne bolezni. Uporaba interferona alfa je kontraindicirana pri otrocih in mladostnikih z obstoječimi hudimi psihiatričnimi boleznimi ali anamnezo slednjih, glejte poglavje 4.3.

Značilnejšo zmanjšano zavest in komo so opazili pri nekaterih bolnikih, običajno starejših, ki so bili zdravljeni z visokimi odmerki interferona-alfa. Čeprav so ti učinki običajno reverzibilni, je znašal čas do polnega okrevanja pri nekaterih bolnikih do tri tedne. V zelo redkih primerih so se pri visokih odmerkih interferona alfa pojavili epileptični napadi.

Med zdravljenjem z interferonom alfa so v redkih primerih poročali o akutnih preobčutljivostnih reakcijah (vključno z urtikarijo, angioedemom, bronhokonstrikcijo in anafilaksijo). Če se pojavijo take reakcije, je treba uporabo zdravila takoj prekiniti in uvesti ustrezno zdravljenje. Zaradi prehodnega izpuščaja zdravljenja ni treba prekiniti.

Zaradi zmernih ali hudih neželenih učinkov bo treba morda prilagoditi bolnikov režim odmerjanja zdravila, v nekaterih primerih pa zdravljenje z zdravilom Multiferon celo prekiniti. Bolnika, pri katerem se med zdravljenjem z zdravilom Multiferon pojavi nenormalno delovanje jeter, je treba skrbno nadzirati, pri znakih in simptomih napredovanja pa je treba zdravljenje prekiniti.

V času zdravljenja z interferonom alfa ali do dva dni po injiciranju se lahko pojavi hipotenzija, zaradi katere je potrebno podporno zdravljenje.

Ker so pri nekaterih bolnikih poročali o hipotenziji zaradi izgube tekočine, je treba pri bolnikih, ki uporabljajo zdravilo Multiferon, vzdrževati ustrezno stopnjo hidriranosti. Morda bo treba tekočino nadomestiti.

Čeprav lahko povišano telesno temperaturo spremljajo gripi podobni simptomi, o katerih pogosto poročajo med zdravljenjem z interferonom alfa, je treba izključiti druge vzroke za povišanje telesne temperature.

Za lajšanje simptomov povišane telesne temperature in glavobola, ki se lahko pojavita med zdravljenjem z zdravilom Multiferon, se uspešno uporablja paracetamol. Priporočeni odmerek paracetamola je 500 mg do 1 g, ki se ga uporabi 30 minut pred aplikacijo zdravila Multiferon. Največji dovoljeni odmerek paracetamola je 1 g štirikrat dnevno.

Zdravilo Multiferon je treba uporabljati previdno pri bolnikih z boleznijo, ki jih izčrpava, na primer pri bolnikih z anamnezo pljučnih bolezni (npr. kronična obstruktivna pljučna bolezen) ali pri bolnikih s sladkorno boleznijo, ki so nagnjeni h ketoacidozi. Previdnost je potrebna tudi pri bolnikih z motnjami strjevanja krvi (kot sta tromboza ali pljučni embolizem).

V redkih primerih so pri bolnikih, ki so se zdravili z interferonom alfa, poročali o pljučnih infiltratih, pnevmonitisu in pljučnici, vključno s smrtnimi primeri. Etiologije niso opredelili. O simptomih so pogosteje poročali pri sočasni uporabi kitajskega in japonskega rastlinskega zdravila, Sho-saiko-to, z interferonom alfa. Pri vseh bolnikih, pri katerih se pojavi povišana telesna temperatura, kašelj, dispneja ali drugi znaki bolezni dihal, je treba opraviti rentgensko preiskavo prsnega koša. Če rentgen pokaže pljučne infiltrate ali pri očitnih znakih slabšega delovanja pljuč, je treba bolnika skrbno nadzirati in zdravljenje z interferonom alfa po potrebi prekiniti. Čeprav so o teh simptomih pogosteje poročali pri bolnikih s kroničnim hepatitisom C, ki so se zdravili z interferonom alfa, so o njih poročali tudi pri bolnikih z onkološkimi boleznimi, ki so dobivali interferon alfa. Kaže, da sta takojšnja prekinitve uporabe interferona alfa in zdravljenje s kortikosteroidi povezana z izginotjem neželenih pljučnih dogodkov.

Po nekajmesečni uporabi interferona alfa lahko pride do neželenih učinkov na očeh, vendar pa so o njih poročali tudi po kratkotrajnem zdravljenju. Vsem bolnikom, ki se pritožujejo zaradi spremenjene ostrine vida ali vidnega polja, ali ki v času zdravljenja z interferonom alfa poročajo o drugih oftalmoloških simptomih, je treba pregledati oči. Ker bo morda treba učinke na očesno mrežnico razlikovati od učinkov, ki se pojavijo pri diabetični ali hipertenzivni retinopatiji, se pred uvedbo zdravljenja z interferonom alfa pri bolnikih s sladkorno boleznijo ali hipertenzivnimi boleznimi priporoča pregled oči.

Bolnike z anamnezo kronične srčne insuficience, miokardnega infarkta in/ali predhodnih ali obstoječih aritmičnih bolezni, ki jih je treba zdraviti z interferonom alfa, je treba skrbno nadzirati. Bolniki s srčnimi boleznimi ali napredovanim rakom morajo pred in med zdravljenjem opraviti EKG. Srčne aritmije (primarno supraventrikularne) se običajno odzovejo na konvencionalno zdravljenje, včasih pa je zaradi njih treba prekiniti zdravljenje z interferonom alfa.

Zaradi poročil, da so se obstoječe psoriazne bolezni poslabšale, je treba interferon alfa pri bolnikih s psoriazo uporabljati le, če možna korist opravičuje možno tveganje.

Preliminarni podatki kažejo, da je morda zdravljenje z interferonom alfa povezano s povečano stopnjo zavrnitve presadkov pri bolnikih, ki so jim presadili jetra ali ledvico.

Med zdravljenjem z interferonom alfa so poročali o razvoju različnih avtoprotiteles. Klinična manifestacija avtoimune bolezni med zdravljenjem z interferonom alfa se lahko pogosteje pojavi pri bolnikih, ki imajo predispozicije za razvoj takih bolezni.

Zdravljenje z interferonom alfa je treba prekiniti pri bolnikih s kroničnim hepatitisom, pri katerih se razvijejo podaljšani učinki na parametre koagulacije, ki bi lahko kazali na jetrno dekompenzacijo.

V redkih primerih so poročali o hiperglikemiji pri bolnikih, zdravljenih z interferonom alfa. Nadzirati je treba ravni glukoze v krvi pri vseh bolnikih, pri katerih se pojavijo simptomi hiperglikemije. Morda

bo treba bolnikom s sladkorno boleznijo prilagoditi predpisani odmerek zdravil za zdravljenje sladkorne bolezni..

Pri blagi ali zmerni okvari delovanja ledvic ali jeter ali pri mielosupresiji je treba bolnika skrbno nadzirati.

Kronični hepatitis C: Pri bolnikih, zdravljenih z interferonom alfa, so občasno poročali o razvoju nepravilnega delovanja žleze ščitnice, bodisi hipotiroidizmu ali hipertiroidizmu. Mehanizem, s katerim lahko interferon alfa spremeni status žleze ščitnice, ni znan. Pred uvedbo zdravljenja z interferonom alfa za kronični hepatitis C je treba pregledati raven ščitnico stimulirajočega hormona (TSH) v serumu. Vsako nepravilno delovanje ščitnice, ki se odkrije na tej točki, je treba zdraviti konvencionalno. Zdravljenje z interferonom alfa se lahko začne, če se z zdravilom ohranjajo ravni TSH znotraj normalnih meja. Izmeriti je treba raven TSH pri vsakem bolniku, pri katerem se v času zdravljenja z interferonom alfa pojavijo simptomi, ki kažejo na možno nepravilno delovanje ščitnice. Zdravljenje z interferonom alfa se lahko nadaljuje pri bolnikih z obstoječo disfunkcijo ščitnice, če se z zdravilom lahko ohranja raven TSH znotraj normalnih meja. Kljub prekinitvi zdravljenja z interferonom alfa se nepravilno delovanje ščitnice, ki se je pojavilo med zdravljenjem, ni popravilo.

Sočasna kemoterapija: Dajanje interferona alfa v kombinaciji z drugimi kemoterapevtiki lahko poveča tveganje za toksičnost (resnost in trajanje), kar lahko zaradi sočasne uporabe zdravil ogroža življenje ali povzroči smrt. Neželeni učinki, o katerih so najpogosteje poročali, in lahko ogrožajo življenje ali so smrtni, zajemajo mukozitis, diarejo, nevtropenijo, poslabšanje delovanja ledvic in nepravilnosti elektrolitov. Zaradi tveganja za povečanje toksičnosti je treba odmerke interferona alfa in kemoterapevtika, ki se uporabljajo sočasno, skrbno prilagoditi.

Z AIDS-om povezan Kaposijev sarkom: Interferona alfa ni dovoljeno uporabljati v kombinaciji z zaviralci proteaze. Za uporabo zdravila Multiferon v kombinaciji z analogi nukleozidnih zaviralcev reverzne transkriptaze ni na voljo podatkov o varnosti.

Laboratorijski testi:

Pri vseh bolnikih je treba pred začetkom zdravljenja z zdravilom Multiferon in v rednih časovnih intervalih med zdravljenjem določiti število levkocitov in diferencialno belo krvno sliko ter ravni trombocitov, elektrolitov, jetrnih encimov, beljakovin v serumu, bilirubina v serumu in kreatinina v serumu.

Pri bolnikih, ki se zdravijo zaradi hepatitisa B ali C, je priporočeni urnik testiranja 1., 2., 4., 8., 12. in 16. teden, nato pa enkrat vsaka dva meseca v času zdravljenja. Če ravni alanin-aminotransferaze (ALT) med zdravljenjem z zdravilom Multiferon nihajo na dvakratno vrednost od izhodiščne ali višje, se lahko zdravljenje nadaljuje, razen če obstajajo znaki ali simptomi jetrne odpovedi. Z naraščanjem ravni ALT je treba v dvotedenskih intervalih nadzirati protrombinski čas in pa ravni alkalne fosfataze, albumina in bilirubina.

Pri bolnikih, ki se zdravijo zaradi malignega melanoma, je treba opraviti jetrne teste in določiti število levkocitov in diferencialno belo krvno sliko, najprej v fazi uvajanja in nato mesečno v fazi vzdrževanja.

Pediatrična uporaba: Klinične izkušnje pri zdravljenju otrok so omejene. Potrebna je skrbna presoja pričakovanih koristi zdravljenja glede na možna tveganja.

Učinek na plodnost: Interferon lahko okvari plodnost. V študijah uporabe interferona pri primatih razen človeka so opazili nenormalnosti menstrualnega cikla. Pri ženskah, zdravljenih s humanim levkocitnim interferonom, so opazili zmanjšane koncentracije estradiola in progesterona v serumu. Zato ženske v rodni dobi ne smejo prejemati zdravila Multiferon, razen če v času zdravljenja uporabljajo učinkovito kontracepcijo. Zdravilo Multiferon je treba uporabljati previdno pri moških v plodni dobi.

Virološka varnost: Zdravilo Multiferon je interferon iz humanih levkocitov, pri izdelavi katerega se kot začetni material uporablja človeška kri (trombocitno-levkocitno plast). Standardni ukrepi za preprečevanje okužb zaradi uporabe zdravil, pridobljenih iz plazme ali človeške krvi, zajemajo izbiro darovalca in preskušanje posamičnih darovanih vzorcev na specifične markerje za okužbe in uvedbo korakov izdelave, ki učinkovito deaktivirajo ali odstranijo viruse. Kljub temu prenosa povzročiteljev okužb pri uporabi zdravil, pridobljenih iz plazme ali človeške krvi, ni mogoče izključiti. To velja tudi za nove, predhodno neznane viruse in druge povzročitelje bolezni.

Velja, da so izvedeni ukrepi učinkoviti za viruse z ovojnico kot so HIV, HBV in HCV in viruse brez ovojnice kot sta HAV in parvovirus B19. Validacija postopka je tudi potrdila, da je učinkovit tudi za virus Sendai (nehumani patogen), ki se uporablja za induciranje levkocitov k proizvodnji interferona.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Zdravilo/medsebojno delovanje z zdravili: Narkotike, hipnotike in pomirjevala je treba uporabljati previdno, če se uporabljajo sočasno z interferonom alfa.

Medsebojnega delovanja med zdravilom Multiferon in drugimi zdravili niso ocenili. Pri uporabi zdravila Multiferon v kombinaciji z drugimi možnimi mielosupresivi je potrebna previdnost.

Interferoni lahko vplivajo na proces oksidativne presnove. To je treba upoštevati pri sočasnem zdravljenju z drugimi zdravili kot sta derivata ksantina teofilin in aminofilin, ki se po tej poti presnavljata. Pri sočasnem zdravljenju z zdravili, ki vsebujejo ksantin, je treba nadzirati ravni teofilina v serumu in po potrebi ustrezno prilagoditi odmerek interferona.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Podatki o uporabi zdravila pri nosečnicah so omejeni. Interferon alfa se lahko med nosečnostjo uporablja samo, če možna korist upraviči možno tveganje za plod.

Interferon alfa je pokazal abortivne učinke pri *Macaca mulatta* (opice rezus) v subkutano danem odmerku, ki je bil 90-krat večji od priporočenega oziroma intramuskularno apliciranem odmerku, ki je bil 180-krat večji od priporočenega odmerka 2 milijona i.e./m². Zaradi tega se zdravilo Multiferon priporoča za ženske v rodni dobi samo, če bodo v času zdravljenja uporabljale učinkovito kontracepcijo.

Ni znano, ali se interferon alfa ali presnovki izločajo v materino mleko. Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem/prekinitvijo zdravljenja z zdravilom Multiferon, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Bolniki, pri katerih se med zdravljenjem z zdravilom Multiferon pojavi utrujenost, zaspanost ali zmedenost, ne smejo voziti avtomobila ali upravljati strojev.

4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki, o katerih najpogosteje poročajo, so povišana telesna temperatura, mrzlica, znojenje, utrujenost, artralgijska, mialgijska, glavobol, anoreksija in navzea. Povišana telesna temperatura in utrujenost sta povezani z odmerkom in izzvenita v 72 urah po prekinitvi ali končanju zdravljenja.

Običajno je te akutne neželene učinke mogoče ublažiti ali odpraviti s sočasno uporabo paracetamola. Z nadaljevanjem zdravljenja ali s prilagoditvijo odmerka neželeni učinki običajno ponehajo, čeprav lahko dalj časa trajajoče zdravljenje povzroči letargijo, slabost in trajno utrujenost.

Preiskave:

Občasni ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$): povečana raven alanin-aminotransferaze (ALT), alkalne fosfataze v krvi in transaminaz, izguba telesne mase

Redki ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$): višje ravni LDH, bilirubina, kreatinina, sečne kisline in sečnine v krvi

Srčne bolezni:

Občasni ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$): aritmije, vključno z atrioventrikularnim blokom, palpitanje
Redki ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$): srčni zastoj, miokardni infarkt, kronično srčno popuščanje, pljučni edem in cianoza

Bolezni krvi in limfatičnega sistema:

Zelo pogosti ($\geq 1/10$): levkopenija
Pogosti ($\geq 1/100$, $< 1/10$): trombocitopenija, anemija
Redki ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$): agranulocitoza, hemolitična anemija
Zelo redki ($< 1/10.000$): idiopatska trombocitopenična purpura

Bolezni živčevja:

Zelo pogosti ($\geq 1/10$): glavobol
Občasni ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$): nevropatija, omotičnost, zaspanost, disgevizija, parestezija, hipoestezija in tremor
Redki ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$): koma, cerebrovaskularni dogodek, konvulzije, začasna erektilna disfunkcija

Očesne bolezni:

Občasni ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$): konjunktivitis, motnje vida
Redki ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$): ishemična retinopatija
Zelo redki ($< 1/10.000$): optična nevropatija, obstrukcija retinalne arterije ali vene, retinopatija, retinalne krvavitve, papilarni edem, retinalni eksudati

Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta:

Občasni ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$): vrtoglavica

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora:

Redki ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$): dispneja, kašelj

Bolezni prebavil:

Zelo pogosti ($\geq 1/10$): driska
Pogosti ($\geq 1/100$, $< 1/10$): navzea, bruhanje
Občasni ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$): bolečine v trebuhu, suha usta
Redki ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$): hipermotilnost, zaprtost, dispepsija, flatulenca, pankreatitis
Zelo redki ($< 1/10.000$): ponovitev želodčnega čira, gastrointestinalne krvavitve, ki ne ogrožajo življenja

Bolezni sečil:

Občasni ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$): proteinurija in večje število celic v urinu
Redki ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$): akutna odpoved ledvic (primarno pri rakavih bolnikih z boleznijo ledvic), okvarjeno delovanje ledvic

Bolezni kože in podkožja:

Zelo pogosti ($\geq 1/10$): alopecija (reverzibilna po končanem zdravljenju, povečano izpadanje las se lahko nadaljuje še nekaj tednov po prekinitvi zdravljenja), povečano znojenje
Občasni ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$): poslabšanje ali provokacija psoriaze, pruritus
Redki ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$): izpuščaji, suha koža in sluznice, epistaksa, rinoreja

Bolezni mišično-skeletnega sistema:

Zelo pogosti ($\geq 1/10$): mialgija, artralgijska
Redki ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$): sistemski eritematozni lupus, artritis
Neznani: rabdomioliza

Bolezni endokrinega sistema:

Redki ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$): hipertiroidizem, hipotiroidizem, bolezni ščitnice

Presnovne in prehranske motnje:

Zelo pogosti ($\geq 1/10$): anoreksija, navzea, klinično neznačilna hipokalcemija

Občasni ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$): neravnovesje elektrolitov, dehidracija

Redki ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$): hiperglikemija

Zelo redki ($< 1/10.000$): sladkorna bolezen, hipertrigliceridemija

Okužbe in parazitske okužbe:

Redki ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$): pljučnica, herpes simpleks (vključno s poslabšanjem labialnega herpesa)

Žilne bolezni:

Občasni ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$): hipertenzija, hipotenzija

Redki ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$): vaskulitis

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije:

Zelo pogosti ($\geq 1/10$): gripi podobni simptomi, utrujenost, povišana telesna temperatura, otrdelost, zmanjšanje apetita

Občasni ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$): bolečine v prsih, edem

Zelo redki ($< 1/10.000$): nekrotične reakcije na mestu injiciranja, reakcije na mestu injiciranja

Bolezni imunskega sistema:

Redki ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$): avtoimuna bolezen, akutne preobčutljivostne reakcije (kot so urtikarija, angioedem, bronhospazem in anafilaksa).

Zelo redki ($< 1/10.000$): sarkoidoza

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov:

Redki ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$): odpoved jeter, poškodba jeter, okvarjeno delovanje jeter

Psihiatrične motnje:

Občasni ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$): depresivna motnja, anksiozna motnja, spremenjen mentalni status, stanje zmedenosti, vedenjske motnje, živčnost, slabšanje spomina, motnje spanja

Redki ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$): samomor, poskus samomora, samomorilne misli

Za varnost glede prenosljivih povzročiteljev glejte poglavje 4.4.

O dentalnih in periodontalnih boleznih (ki lahko povzročijo izgubo zob) ter o izgubi sluha govorijo kot o splošnih učinkih zdravljenja, povezanih s skupino zdravil interferon alfa.

4.9 Preveliko odmerjanje

O prevelikih odmerkih zdravila Multiferon niso poročali, vendar pa je potrebno, kot za vsako farmakološko aktivno zdravilno učinkovino, simptomatično zdravljenje s pogostim nadziranjem življenjskih znakov in z natančnim opazovanjem bolnika.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: imunostimulatorji, interferoni. Oznaka ATC: L03AB01

Zdravilo Multiferon je interferon iz humanih levkocitov, sestavljen iz številnih podtipov interferona alfa, ki se pojavljajo v naravi. Podtipe interferona alfa se prečiščuje iz supernatanta gojišča primarnih

humanih levkocitov (trombocitna-levkocitna plast ali „buffy coat“), izzvanih z virusom Sendai. Postopek prečiščenja temelji na metodi, ki jo je opisal Cantell, modificirani tako, da vključuje postopka imunoafinitetne kromatografije in gelske filtracije za povečanje specifične aktivnosti.

Interferoni so naravno prisotne beljakovine s protivirusnimi, protiproliferativnimi in imunomodulacijskimi lastnostmi z molekulsko maso približno 19.000 do 27.000 Daltonov. Proizvajajo in izločajo jih celice v odziv na virusne okužbe ali različne sintetične in biološke povzročitelje.

Opredeljeni so trije glavni razredi interferonov: alfa, beta in gama. Ti trije razredi sami po sebi niso homogeni in lahko vsebujejo številne različne molekulske vrste interferona. Človeški genom vsebuje 13 funkcionalnih genov, ki kodirajo interferon alfa. Zdravilo Multiferon je klasificirano kot naravni interferon alfa.

Interferoni izvajajo svojo celično aktivnost z vezavo na specifične membranske receptorje na površini celice. Študije z drugimi interferoni so pokazale specifičnost za vrste. Nekatere vrste opic, kot na primer opice rezus, pa so občutljive na farmakodinamično stimulacijo po izpostavljenosti človeškim interferonom vrste 1.

Po vezavi interferona na celično membrano se sproži zapleteno zaporedje intracelularnih procesov, vključno z indukcijo nekaterih encimov. Velja, da je ta postopek vsaj delno odgovoren za različne celične odzive na interferon, vključno z zaviranjem podvajanja virusa v celicah, okuženih z virusom, supresijo celične proliferacije in imunomodulacijske aktivnosti, kot je spodbujanje fagocitne aktivnosti makrofagov in povečanje specifične citotoksičnosti limfocitov za ciljne celice. Vsaka od teh aktivnosti ali vse aktivnosti lahko prispevajo k terapevtskim učinkom interferona.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Za farmakokinetične parametre, o katerih poročajo za interferon alfa, je značilna velika variabilnost. Subkutana uporaba 3 milijonov i.e. povzroči največjo koncentracijo v serumu, ki je približno 15 i.e./ml (razpon: 7-24). Pri kliničnih odmerkih je farmakokinetika interferona alfa linearna in časovno neodvisna. Interferon alfa najverjetneje presnavljajo ledvice. V urinu so našli le zelo majhne količine nespremenjenega interferona alfa. Koncentracije interferona alfa v serumu so se povečale za 3-4-krat pri bolnikih z metastatskim rakom ledvičnih celic. Ni podatkov o vezavi na beljakovine v plazmi.

Nevtralizirajočih protiteles za interferon alfa po zdravljenju z zdravilom Multiferon niso opazili.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Ker je delovanje interferona alfa odvisno od vrste, so z zdravilom Multiferon izvedli le omejen predklinični varnostni program. Toksičnosti v študijah toksičnosti z enim odmerkom na miših in podganah niso opazili.

Študij vpliva na sposobnost razmnoževanja z zdravilom Multiferon niso izvedli, vendar je znano, da interferon alfa v visokih odmerkih pri opicah deluje abortivno.

Študij mutagenosti za zdravilo Multiferon niso izvedli, vendar v študijah z rekombinantnim interferonom alfa poročajo o negativnih rezultatih Amesovega testa in mikronukleus testa.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

humani albumin
brezvodni natrijev dihidrogenfosfat
brezvodni natrijev hidrogenfosfat
natrijev klorid

voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zaradi pomanjkanja študij o kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

30 mesecev

Za enkratno uporabo. Ves preostali material je treba zavreči.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C) v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo. Ne zamrzujte.

Za transport ali za lažjo uporabo lahko zdravilo hranite na sobni temperaturi (25 °C ali manj) do 2 meseca. Zdravila, ki se ga v 2-mesečnem obdobju ne porabi, se ne sme shraniti nazaj v hladilnik za nadaljnjo uporabo. Treba ga je uničiti.

6.5 Vrsta obojnine in vsebina

Injekcijske brizge 1 ml (borosilikatno steklo), plastični bat brizge, injekcijska igla iz nerjavečega jekla za podkožno injiciranje, zatesnjena s silikonom, pritrjena na brizgo z lepilom, strjenim z UV-žarki, plastični pokrov za iglo.

Ena napolnjena injekcijska brizga vsebuje 3 milijone i.e. interferona alfa na 0,5 ml v obliki raztopine za injiciranje, pripravljene za uporabo.

Velikost pakiranja: 6 x 0,5 ml (0,5 ml = 3 milijone i.e.)

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Swedish Orphan Biovitrum International AB
SE-112 76 Stockholm
Švedska

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

5363-I-533/14

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 10.06.2009
Datum zadnjega podaljšanja: 25.04.2014

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

28.03.2013