

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1 NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Multiferon 3 miliony j.m., roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

2 SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda ampułko-strzykawka zawiera 3 miliony j.m. ludzkiego leukocytarnego interferonu alfa (HuIFN-alfa-Le) w 0,5 ml (3 miliony j.m./0,5 ml).

Pełen wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3 POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
Roztwór jest przejrzysty i bezbarwny do jasnożółtego.

4 SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Czerniak złośliwy

Leczenie uzupełniające pacjentów z grupy wysokiego ryzyka z czerniakiem skóry, w fazie IIb-III, po dwóch początkowych cyklach dakarbazyny (DTIC).

Inne wskazania

Leczenie pacjentów, u których początkowo wystąpiła odpowiedź na rekombinowany interferon alfa, lecz u których później leczenie zawodzi, najprawdopodobniej z powodu przeciwciał neutralizujących.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Multiferon podaje się podskórnie.

Leczenie uzupełniające czerniaka złośliwego

3 miliony j.m. trzy razy w tygodniu przez 6 miesięcy po 2 początkowych cyklach produktu DTIC 850 mg/m² pc. (dożylnie). DTIC należy podawać raz na 3 tygodnie, jak również 3 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia interferonem alfa.

Leczenie drugiego rzutu w chorobach wirusowych i nowotworach złośliwych

Doświadczenia kliniczne są ograniczone, lecz po zmianie leku z rekombinowanego interferonu alfa na produkt Multiferon nie ma zwykle konieczności zmiany dawkowania (j.m.). Mogą rozwinąć się działania niepożądane, podobne do występujących po wprowadzeniu leczenia interferonem alfa, co uzasadnia stopniowe zmniejszenie dawki.

Jeżeli objawy nietolerancji utrzymują się lub nawracają po odpowiednim dostosowaniu dawki, leczenie produktem Multiferon należy przerwać. Podczas stosowania podskórnego w leczeniu podtrzymującym, pacjent może podawać sobie dawkę samodzielnie, według uznania lekarza. W czasie trwania leczenia należy zmieniać miejsce wstrzyknięcia.

Dane dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu Multiferon u dzieci i młodzieży są bardzo ograniczone.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na ludzki interferon alfa lub na którąkolwiek substancję pomocniczą produktu Multiferon wymienioną w punkcie 6.1.
- Ciężka choroba serca.
- Ciężkie zaburzenie czynności nerek lub wątroby, w tym spowodowane przez przerzuty.
- Ciężka mielosupresja (zahamowanie czynności szpiku).
- Przewlekłe zapalenie wątroby z niewyrównaną marskością wątroby.
- Przewlekłe zapalenie wątroby u pacjentów, którzy są lub niedawno byli leczeni immunosupresantami, z wyjątkiem krótkotrwałego leczenia kortykosteroidami.
- Autoimmunologiczne zapalenie wątroby, występujące aktualnie lub stwierdzone w wywiadzie, immunosupresja u biorców przeszczepu.
- Występująca wcześniej choroba tarczycy, chyba że jest utrzymywana pod kontrolą za pomocą leczenia konwencjonalnego.
- Padaczka i (lub) zaburzenia czynności ośrodkowego układu nerwowego (OUN), patrz punkt 4.4.

Dzieci i młodzież

- Ciężka choroba psychiczna występująca obecnie lub stwierdzona w wywiadzie, zwłaszcza ciężka depresja, myśli samobójcze lub próba samobójcza.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Psychika i ośrodkowy układ nerwowy (OUN). U pacjentów leczonych interferonem alfa obserwowano ciężkie działania niepożądane dotyczące OUN, szczególnie depresję, myśli samobójcze i próby samobójcze. Zmiany te obserwowano także po zakończeniu terapii, głównie w ciągu 6 następnych miesięcy. Podczas stosowania interferonów alfa obserwowano także agresywne zachowanie (czasem w stosunku do innych osób), splątanie i zmianę stanu psychicznego. Należy ściśle obserwować, czy u pacjenta nie występują jakiegokolwiek przedmiotowe lub podmiotowe objawy zaburzeń psychicznych. Jeśli takie objawy wystąpią, lekarz przepisujący produkt powinien mieć na uwadze potencjalnie poważne skutki tych działań niepożądanych i rozważyć zastosowanie odpowiedniego leczenia. Jeśli objawy te będą się utrzymywały lub nasilały lub też stwierdzi się myśli samobójcze, zaleca się przerwanie leczenia interferonem alfa i poddanie pacjenta leczeniu psychiatrycznemu.

Pacjenci z chorobami psychicznymi występującymi aktualnie lub stwierdzonymi w wywiadzie. Jeśli u pacjentów z występującą aktualnie lub stwierdzoną w wywiadzie ciężką chorobą psychiczną konieczne jest leczenie interferonem alfa, należy je rozpocząć po przeprowadzeniu odpowiedniej diagnostyki i leczeniu choroby psychicznej. Zastosowanie interferonu alfa u dzieci i młodzieży z ciężką chorobą psychiczną występującą aktualnie lub stwierdzoną w wywiadzie jest przeciwwskazane, patrz punkt 4.3.

Znaczące zaburzenia świadomości i śpiączkę obserwowano u niektórych pacjentów, zwykle w wieku podeszłym, leczonych dużymi dawkami interferonu alfa. Pomimo że działania te są zwykle przemijające, u niektórych pacjentów objawy w pełni ustępowały po okresie do trzech tygodni. Bardzo rzadko podczas stosowania dużych dawek interferonu alfa występowały napady padaczkowe.

Podczas leczenia interferonem alfa rzadko obserwowano ostre reakcje nadwrażliwości (w tym pokrzywkę, obrzęk naczynioruchowy, zwężenie oskrzeli oraz anafilaksję). Jeżeli taka reakcja rozwinie się, należy przerwać przyjmowanie leku oraz niezwłocznie rozpocząć odpowiednie leczenie. Jeśli wystąpi przemijająca wysypka, nie ma konieczności przerywania leczenia.

W razie wystąpienia umiarkowanej lub ciężkiej reakcji niepożądanej może być konieczna u pacjenta modyfikacja schematu dawkowania lub, w niektórych przypadkach, zakończenie leczenia produktem Multiferon. Każdego pacjenta, u którego podczas leczenia produktem Multiferon wystąpi

nieprawidłowa czynność wątroby, należy ściśle kontrolować, a jeśli objawy postępują - przerwać leczenie.

W czasie leczenia interferonem alfa lub do dwóch dni po jego podaniu może rozwinąć się niedociśnienie; konieczne jest wtedy zastosowanie leczenia wspomagającego.

Ponieważ u niektórych pacjentów odnotowano niedociśnienie związane z niedoborem płynów, należy utrzymać odpowiednie nawodnienie u chorych leczonych produktem Multiferon. Może być konieczna zmiana płynów.

Mimo że gorączka może być związana z objawami grypopodobnymi, często zgłaszanymi podczas leczenia interferonem alfa, należy upewnić się, że nie występują inne przyczyny podwyższonej temperatury ciała.

Do złagodzenia objawów gorączki oraz bólów głowy, mogących wystąpić podczas leczenia produktem Multiferon, z dobrym skutkiem stosowano paracetamol. Zalecana dawka paracetamolu wynosi od 500 mg do 1 g 30 minut przed podaniem produktu Multiferon. Maksymalna dozwolona dawka paracetamolu wynosi 1 g cztery razy na dobę.

Multiferon należy stosować ostrożnie u pacjentów osłabionych, takich jak pacjenci z chorobą płuc w wywiadzie (np. przewlekłą obturacyjną chorobą płuc) lub u pacjentów z cukrzycą, skłonnych do wystąpienia kwasicy ketonowej. Należy również zachować ostrożność u pacjentów z zaburzeniami krzepliwości (jak zakrzepica lub zator tętnicy płucnej).

Rzadko u pacjentów leczonych interferonem alfa odnotowano nacieki płucne, zapalenie pęcherzyków płucnych i zapalenie płuc, w tym przypadki śmiertelne. Etiologia nie została zidentyfikowana. Objawy notowano częściej, kiedy wraz z interferonem alfa podawano Sho-saiko-to, chiński i japoński lek ziołowy. Jeśli u jakiegokolwiek pacjenta pojawi się gorączka, kaszel, duszność lub inne objawy ze strony układu oddechowego, należy mu zlecić badanie RTG klatki piersiowej. Jeżeli badanie rentgenowskie wykazuje nacieki płucne lub istnieją dowody zaburzonej czynności płuc, pacjenta należy ściśle kontrolować, a leczenie interferonem alfa należy przerwać, jeśli uznana się to za właściwe. Mimo że objawy te notowano częściej u leczonych interferonem alfa pacjentów z przewlekłym zapaleniem wątroby typu C, odnotowano je również u leczonych interferonem alfa pacjentów z chorobami nowotworowymi. Wydaje się, że natychmiastowe przerwanie podawania interferonu alfa i zastosowanie leczenia kortykosteroidami wiąże się z ustąpieniem działań niepożądanych w obrębie płuc.

Działania niepożądane w obrębie oczu mogą wystąpić na skutek stosowania interferonu alfa przez kilka miesięcy, lecz notowane były również po krótszym czasie leczenia. Każdego pacjenta, który skarży się na zmiany ostrości lub pola widzenia lub który podczas leczenia interferonem alfa zgłasza inne objawy zaburzeń oka, należy poddać badaniu okulistycznemu. Ponieważ działanie na siatkówkę oka należy odróżnić od reakcji obserwowanych w retinopatii cukrzycowej lub nadciśnieniowej, u pacjentów z cukrzycą lub zaburzeniami związanymi z nadciśnieniem zalecane jest badanie oka przed rozpoczęciem leczenia interferonem alfa.

Jeśli u pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca, zawałem mięśnia sercowego w wywiadzie i (lub) wcześniejszymi lub aktualnymi zaburzeniami rytmu serca, konieczne jest leczenie interferonem alfa, należy ich ściśle kontrolować. U pacjentów z chorobami serca lub zaawansowanym rakiem należy przeprowadzić badanie EKG przed rozpoczęciem oraz w trakcie leczenia. Arytmie serca (głównie nadkomorowe) zwykle reagują na leczenie konwencjonalne, lecz może być konieczne przerwanie leczenia interferonem alfa.

W związku ze zgłoszeniami zaostrzenia objawów istniejących wcześniej chorób łuszczycowych, u pacjentów z łuszczycą interferon alfa należy stosować wyłącznie wtedy, jeśli potencjalne korzyści uzasadniają podjęcie ewentualnego ryzyka.

Dane wstępne wskazują, że leczenie interferonem alfa może być związane ze zwiększonym ryzykiem odrzucenia przeszczepu u pacjentów, którzy otrzymali przeszczep wątroby lub nerki.

W czasie leczenia interferonem alfa odnotowano rozwój różnych autooprzeciwciał. Podczas leczenia interferonem alfa objawy kliniczne zaburzeń autoimmunologicznych mogą wystąpić częściej u pacjentów z predyspozycjami do rozwoju takich zaburzeń.

Leczenie interferonem alfa należy przerwać u pacjentów z przewlekłym zapaleniem wątroby, u których występuje przedłużony wpływ na wskaźniki krzepnięcia, mogący świadczyć o dekompensacji czynności wątroby.

W rzadkich przypadkach u pacjentów leczonych interferonem alfa notowano hiperglikemię. Należy monitorować stężenie glukozy we krwi u każdego pacjenta z objawami hiperglikemii. Może być konieczna modyfikacja dawkowania leków przeciwcukrzycowych przepisanych pacjentom z cukrzycą.

Jeśli wystąpi lekkie lub umiarkowane zaburzenie czynności nerek lub wątroby - lub zahamowanie czynności szpiku - konieczne jest dokładne monitorowanie.

Przewlekłe zapalenie wątroby typu C: w sporadycznych przypadkach, u pacjentów leczonych interferonem alfa, notowano rozwój zaburzeń tarczycy - zarówno niedoczynność jak i nadczynność. Nie jest znany mechanizm, dzięki któremu interferon alfa może zmieniać stan tarczycy. Przed rozpoczęciem leczenia przewlekłego zapalenia wątroby typu C interferonem alfa należy zbadać poziom hormonu tyreotropowego (TSH) w surowicy. Wszelkie zaburzenia tarczycy, wykryte na tym etapie, należy leczyć konwencjonalnie. Leczenie interferonem alfa można rozpocząć, jeżeli lek ten utrzyma stężenie TSH w granicach normy. Poziom TSH należy badać u każdego pacjenta, u którego podczas terapii interferonem alfa wystąpią objawy świadczące o możliwości zaburzenia czynności tarczycy. Leczenie interferonem alfa można utrzymać u pacjentów z wcześniejszymi zaburzeniami tarczycy, jeżeli lek ten utrzyma stężenie TSH w granicach normy. Przerwanie leczenia interferonem alfa nie prowadziło do ustąpienia zaburzeń czynności tarczycy, które wystąpiły podczas terapii.

Jednoczesna chemioterapia: podawanie interferonu alfa w połączeniu z innymi chemioterapeutykami może zwiększyć ryzyko toksyczności (ciężkość i czas trwania), co może zagrażać życiu lub kończyć się śmiercią w następstwie jednoczesnego podawania leków. Najczęściej zgłaszane działania niepożądane mogące zagrażać życiu lub kończyć się śmiercią obejmują zapalenie błon śluzowych, biegunkę, neutropenię, zaburzenia czynności nerek oraz zaburzenia elektrolitowe. Z powodu ryzyka zwiększonej toksyczności, dawki zarówno interferonu alfa, jak i podawanych jednocześnie chemioterapeutyków należy dobierać z zachowaniem ostrożności.

Mięsak Kaposiego związany z AIDS: interferonu alfa nie należy stosować w połączeniu z inhibitorami proteazy. Brak danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu Multiferon razem z analogami nukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy.

Badania diagnostyczne

Leukocyty i leukogram - jak również pomiary poziomów płytek krwi, elektrolitów, enzymów wątrobowych, białka w surowicy, bilirubiny w surowicy oraz kreatyniny w surowicy - należy wykonywać u wszystkich pacjentów przed rozpoczęciem oraz regularnie podczas leczenia produktem Multiferon.

U pacjentów leczonych na zapalenie wątroby typu B lub C, zaleca się wykonywanie badań zgodnie z następującym harmonogramem: tydzień 1., 2., 4., 8., 12. i 16., a następnie raz w miesiącu podczas cyklu leczenia. Jeżeli w trakcie terapii produktem Multiferon aktywność aminotransferazy alaninowej (AlAT) zwiększy się co najmniej dwukrotnie w stosunku do wartości początkowych, leczenie produktem Multiferon można kontynuować, o ile nie wystąpią objawy niewydolności wątroby. Jeżeli

aktywność ALAT zwiększa się, czas protrombinowy - jak również poziomy fosfatazy alkalicznej, albuminy i bilirubiny - należy kontrolować co dwa tygodnie.

U pacjentów leczonych na czerniaka złośliwego należy przeprowadzić próby wątrobowe, jak również oznaczyć liczbę leukocytów i wykonać leukogram podczas fazy indukcji oraz raz w miesiącu w czasie leczenia podtrzymującego.

Stosowanie u dzieci: doświadczenia kliniczne z podawaniem leku dzieciom są ograniczone. Należy starannie rozważyć oczekiwane korzyści wynikające z leczenia w stosunku do możliwego ryzyka.

Wpływ na płodność: interferon może zaburzać płodność. W badaniach nad stosowaniem interferonu u naczelnych, z wyjątkiem człowieka, zaobserwowano zaburzenia cyklu miesięczkowego. U kobiet leczonych interferonem z ludzkich leukocytów zaobserwowano zmniejszone stężenia estradiolu i progesteronu w surowicy. W związku z tym, kobietom w wieku rozrodczym nie należy podawać produktu Multiferon, chyba że podczas leczenia stosują skuteczną antykoncepcję. U mężczyzn w wieku rozrodczym produkt Multiferon należy stosować zachowując ostrożność.

Bezpieczeństwo wirusologiczne: produkt Multiferon jest interferonem z leukocytów ludzkich, z zastosowaniem krwi ludzkiej (kożuszek leukocytarny) jako surowca w procesie wytwarzania. Standardowe środki zapobiegania zakażeniom wywołanym przez produkty lecznicze wytwarzane z osocza lub krwi ludzkiej obejmują selekcję dawców oraz badanie poszczególnych donacji w celu wykrycia specyficznych markerów infekcji, jak również zastosowanie etapów produkcyjnych, które skutecznie unieczynnają lub usuwają wirusy. Jednakże nie można wykluczyć przeniesienia czynników zakaźnych podczas stosowania produktów leczniczych wyprodukowanych z osocza lub krwi ludzkiej. Dotyczy to również nowych, nieznanych wcześniej wirusów i innych patogenów.

Podjęte działania uważane są za skuteczne dla wirusów osłonkowych, takich jak HIV, HBV i HCV oraz wirusów bezosłonkowych, takich jak HAV i parwowirus B19. Proces został również poddany walidacji i uznany za skuteczny dla wirusa Sendai (niepatogenne dla człowieka), który stosowany jest do stymulacji leukocytów do wytwarzania interferonu.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje między produktami leczniczymi: środki narkotyczne, leki nasenne i uspokajające należy podawać ostrożnie podczas jednoczesnego stosowania interferonu alfa.

Interakcje pomiędzy produktem Multiferon a innymi lekami nie były oceniane. Należy zachować ostrożność, jeżeli produkt Multiferon podawany jest w połączeniu z innymi środkami potencjalnie mielosupresyjnymi.

Interferony mogą wpływać na metaboliczne procesy utleniające. Należy to wziąć pod uwagę podczas jednoczesnego stosowania z produktami leczniczymi, takimi jak pochodne ksantyny - teofilina i aminofilina, które są w ten sposób metabolizowane. Podczas jednoczesnego stosowania z preparatami ksantyny, należy monitorować stężenie teofiliny w surowicy oraz zmodyfikować dawki interferonu, jeśli to konieczne.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania interferonu alfa u kobiet w ciąży. Interferon alfa można stosować w okresie ciąży jedynie wtedy, gdy oczekiwane korzyści przewyższają możliwość wystąpienia zagrożeń dla płodu.

Wykazano, że interferon alfa ma działanie powodujące poronienie u *Macaca mulatta* (makak rezus) po podaniu w dawce 90- i 180-krotnie większej niż zalecana dawka podskórna lub domięśniowa: 2 miliony j.m./m² pc. Z tego powodu produkt Multiferon nie jest zalecany dla kobiet w wieku rozrodczym, chyba że podczas leczenia stosują skuteczną antykoncepcję.

Nie wiadomo, czy interferon alfa lub jego metabolity przenikają do mleka u ludzi. Decyzję o zaprzestaniu karmienia piersią lub zaprzestaniu (powstrzymaniu się) od leczenia produktem Multiferon należy podjąć, biorąc pod uwagę korzyści dla dziecka wynikające z karmienia piersią oraz korzyści dla matki wynikające z leczenia.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Pacjenci, u których podczas leczenia produktem Multiferon występuje zmęczenie, senność lub dezorientacja, powinni unikać prowadzenia samochodu lub obsługiwanie urządzeń mechanicznych.

4.8 Działania niepożądane

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane, to gorączka, dreszcze, potliwość, zmęczenie, bóle stawów, bóle mięśni, ból głowy, jadłowstręt oraz nudności. Gorączka i zmęczenie związane są z dawką i ustępują w ciągu 72 godzin od przerwania lub zakończenia leczenia.

Ostre działania niepożądane można zwykle złagodzić lub wyeliminować podając jednocześnie paracetamol. Ustępują one podczas kontynuacji leczenia lub po modyfikacji dawki, chociaż trwające leczenie może powodować letarg, osłabienie i uporczywe zmęczenie.

Badania diagnostyczne

Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$): zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT), fosfatazy alkalicznej w krwi oraz aminotransferaz, zmniejszenie masy ciała.

Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$): zwiększenie aktywności LDH, stężenia bilirubiny, kreatyniny, kwasu moczowego i mocznika w krwi.

Zaburzenia serca

Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$): arytmie, w tym blok przedsionkowo-komorowy, kołatanie serca.

Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$): zatrzymanie pracy serca, zawał mięśnia sercowego, przewlekła niewydolność serca, obrzęk płuc i sinica.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Bardzo często ($\geq 1/10$): leukopenia.

Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$): trombocytopenia, niedokrwistość.

Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$): agranulocytoza, niedokrwistość hemolityczna.

Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$): idiopatyczna plamica małopłytkowa.

Zaburzenia układu nerwowego

Bardzo często ($\geq 1/10$): ból głowy.

Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$): neuropatia, zawroty głowy, senność, zaburzenia smaku, zaburzenia czucia, osłabienie czucia oraz drżenie.

Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$): śpiączka, udar naczyniowy mózgu, drgawki, czasowe zaburzenia wzroku.

Zaburzenia oka

Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$): zapalenie spojówek, zaburzenia widzenia.

Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$): retinopatia niedokrwienne.

Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$): neuropatia oczna, niedrożność tętnicy lub żyły siatkówki, retinopatia, krwotok siatkówkowy, obrzęk brodawkowy, wysięki w siatkówce.

Zaburzenia ucha i błędnika

Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$): zawroty głowy.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$): duszność, kaszel.

Zaburzenia żołądka i jelit

Bardzo często ($\geq 1/10$): biegunka.

Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$): nudności lub wymioty.

Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$): bóle brzucha, suchość w ustach.

Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$): nadmierna ruchliwość jelit, zaparcia, niestrawność, wzdęcia, zapalenie trzustki.

Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$): nawracające owrzodzenie żołądka, niezagrażające życiu krwawienia z przewodu pokarmowego.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$): białkomocz i zwiększona liczba komórek w moczu.

Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$): ostra niewydolność nerek (głównie u pacjentów z chorobami nerek i chorobą nowotworową), zaburzenie czynności nerek.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Bardzo często ($\geq 1/10$): łysienie (ustępujące po leczeniu, zwiększona utrata włosów może trwać przez kilka tygodni po zakończeniu leczenia), nadmierna potliwość.

Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$): zaostrzenie lub wywołanie łuszczycy, świąd.

Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$): wysypka, suchość skóry i błon śluzowych, krwawienie z nosa, wodnisty wyciek z nosa.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Bardzo często ($\geq 1/10$): bóle mięśni, bóle stawów.

Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$): toczeń rumieniowaty układowy, zapalenie stawów.

Nieznana: rabdomioliza.

Zaburzenia endokrynologiczne

Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$): nadczynność tarczycy, niedoczynność tarczycy, zaburzenia tarczycy.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Bardzo często ($\geq 1/10$): jadłowstręt, nudności, hipokalcemia bez znaczenia klinicznego.

Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$): zaburzenia równowagi elektrolitowej, odwodnienie.

Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$): hiperglikemia.

Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$): cukrzyca, nadmiar trójglicerydów w krwi.

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$): zapalenie płuc, opryszczka pospolita (w tym zaostrzenie opryszczki wargowej).

Zaburzenia naczyniowe

Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$): nadciśnienie tętnicze, niedociśnienie tętnicze.

Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$): zapalenie naczyń.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Bardzo często ($\geq 1/10$): objawy grypopodobne, zmęczenie, gorączka, sztywność, zmniejszenie łaknienia.

Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$): ból w klatce piersiowej, obrzęk.

Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$): reakcje martwicze w miejscu wstrzyknięcia, reakcje w miejscu wstrzyknięcia.

Zaburzenia układu immunologicznego

Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$): choroba autoimmunologiczna, ostre reakcje nadwrażliwości (takie jak pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy, skurcz oskrzeli i anafilaksja).

Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$): sarkoidoza.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$): niewydolność wątroby, uszkodzenie wątroby, zaburzenia czynności wątroby.

Zaburzenia psychiczne

Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$): zaburzenia depresyjne, zaburzenia lękowe, zmieniony stan umysłowy, stan splątania, zaburzenia zachowania, nerwowość, pogorszenie pamięci, zaburzenia snu.

Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$): samobójstwo, próby samobójcze, myśli samobójcze.

Bezpieczeństwo z uwzględnieniem czynników zakaźnych, patrz punkt 4.4.

Sugerowano, że choroby zębów i przyzębia (mogące prowadzić do utraty zębów) oraz utrata słuchu stanowią efekt grupy związany z leczeniem interferonem alfa.

4.9 Przedawkowanie

Nie zgłoszono przypadku przedawkowania produktu Multiferon, lecz tak jak dla jakiegokolwiek substancji farmakologicznie czynnej, wskazane jest leczenie objawowe z częstym monitorowaniem czynności życiowych oraz ścisła obserwacja pacjenta.

5 WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunostymulujące, interferony. Kod ATC: L03AB01

Multiferon jest ludzkim leukocytarnym interferonem, składającym się z kilku naturalnie występujących podtypów interferonu alfa. Podtypy interferonu alfa są oczyszczane z supernatantu pożywki bakteryjnej pierwotnych leukocytów ludzkich (określanych jako kożuszki leukocytarne) stymulowanych wirusem Sendai. Oczyszczanie oparte jest na metodzie opisywanej przez Cantella, zmodyfikowanej przez włączenie etapów chromatografii immunopowinowactwa i filtracji żelowej, w celu zwiększenia aktywności swoistej.

Interferony są naturalnie występującymi białkami, o właściwościach przeciwwirusowych, immunomodulacyjnych i hamujących proliferację, o masie cząsteczkowej wynoszącej około 19 000 do 27 000 daltonów. Są wytwarzane i wydzielane przez komórki w odpowiedzi na zakażenia wirusowe lub różne syntetyczne i biologiczne induktory.

Zidentyfikowano trzy główne klasy interferonów: alfa, beta i gamma. Te trzy klasy nie są jednorodne same w sobie i zawierać mogą różne molekularne rodzaje interferonu. Ludzki genom składa się z 13 genów funkcjonalnych, które kodują interferon alfa. Produkt Multiferon został sklasyfikowany jako naturalny interferon alfa.

Interferony wywierają działanie komórkowe poprzez wiązanie ze specyficznymi receptorami błonowymi na powierzchni komórki. Badania z innymi interferonami wykazały swoistość gatunkową. Jednakże niektóre gatunki małp, takie jak rezusy, są wrażliwe na stymulację farmakodynamiczną po kontakcie z interferonami ludzkimi typu 1.

Po związaniu interferonu z błoną komórkową zapoczątkowany jest złożony ciąg reakcji wewnątrzkomórkowych, w tym indukcja niektórych enzymów. Uważa się, że proces ten przynajmniej częściowo warunkuje różne odpowiedzi komórkowe na interferon, w tym hamowaniem replikacji wirusa w komórkach zakażonych wirusami, tłumienie proliferacji komórek i działań immunomodulacyjnych, takich jak wzmocnienie aktywności fagocytarnej makrofagów i zwiększenie swoistego cytotoksycznego działania limfocytów na komórki docelowe. Dowolna lub wszystkie z tych aktywności mogą przyczynić się do terapeutycznego działania interferonu.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Parametry farmakokinetyczne notowane dla interferonu alfa charakteryzują się dużym stopniem zmienności. Podskórne podanie 3 milionów j.m. wywołuje maksymalne stężenia w surowicy - ok. 15 j.m./ml (zakres: 7-24). Farmakokinetyka interferonu alfa jest liniowa i nie zależy od czasu, podczas stosowania w dawkach klinicznych. Interferon alfa jest najprawdopodobniej metabolizowany w nerkach. Jedyne bardzo małe ilości niezmienionego interferonu alfa wykryto w moczu. Stężenie interferonu alfa w surowicy zwiększyło się 3-4-krotnie u pacjentów z przerzutowym rakiem nerkowokomórkowym. Brak danych na temat wiązania z białkami w osoczu.

Po leczeniu produktem Multiferon nie zaobserwowano neutralizujących przeciwciał przeciw interferonowi alfa.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Ponieważ działanie interferonu alfa jest swoiste gatunkowo, przeprowadzono jedynie ograniczone przedkliniczne badania dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu Multiferon. W badaniach toksyczności po podaniu pojedynczej dawki u myszy i szczurów nie zaobserwowano działania toksycznego.

Nie prowadzono badań nad toksycznym wpływem produktu Multiferon na reprodukcję, lecz znane są przypadki poronień u małp, u których zastosowano duże dawki interferonu alfa.

Nie prowadzono badań nad mutagennością produktu Multiferon, lecz wyniki testu Ames i testu mikrojądrowego, przeprowadzonych na rekombinowanym interferonie alfa, były ujemne.

6 DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Albumina ludzka
Sodu diwodorofosforan bezwodny
Disodu fosforan bezwodny
Sodu chlorek
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

30 miesięcy.

Do jednorazowego użytku. Wszelkie pozostałości produktu należy usunąć.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C) w oryginalnym opakowaniu, w celu ochrony przed światłem. Nie zamrażać.

W czasie transportu lub w celu ułatwienia zastosowania, produkt może być przechowywany w temperaturze pokojowej (poniżej 25°C) przez okres do 2 miesięcy. W przypadku niewykorzystania w ciągu 2 miesięcy, nie należy umieszczać z powrotem w lodówce w celu dalszego przechowywania. Produkt należy zniszczyć.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Ampułka-strzykawka po 1 ml (szkło borokrzemianowe) z plastikowym tłokiem, igła ze stali nierdzewnej do wstrzykiwań podskórnych, zabezpieczona silikonem, przymocowana do ampułko-strzykawki za pomocą kleju utwardzanego promieniami UV, plastikowa osłonka na igłę.

Każda ampułko-strzykawka zawiera 3 miliony j.m. interferonu alfa w 0,5 ml w postaci roztworu do wstrzykiwań, gotowego do użycia.

Wielkość opakowania: 6 × 0,5 ml (0,5 ml = 3 miliony j.m.)

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

7 PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Swedish Orphan Biovitrum International AB
SE-112 76 Sztokholm
Szwecja

8 NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

15993

9 DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 2009.09.29
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

10 DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

2013.03.28