

## Листовка за пациента



Уважаеми пациенти,

Тази листовка Ви дава важна информация относно лекарството. Тя постоянно се актуализира. Поради това прочетете внимателно тази листовка. Разбира се никой не може да представи цялото медицинско познание свързано с Вашето заболяване в тази малка листовка. Вие не можете да разберете всички части от нея без основни медицински познания или персонално съдействие от Вашия лекар. Поради тази причина тази листовка също осигурява специализирана информация за Вашия лекар, така, че той да Ви помогне да я разберете.

Това лекарство се предписва лично на Вас и не бива да го предоставяте на други лица. То може да им навреди, дори ако техните симптоми са същите като Вашите. Ако имате някакви въпроси относно това лекарство или въпроси относно Вашето заболяване моля обърнете се към Вашия лекар или фармацевт.

### Име на лекарствения продукт

Мултиферон

### Състав

#### Лекарствено вещество:

Human leukocyte interferon – alpha ( Interferon alfa natural )

Човешки левкоцитен интерферон ( Interferon alfa natural )

#### Помощни вещества:

Човешки албумин, натриев дихидроген фосфат, динатриев фосфат, натриев хлорид и вода за инжекции.

Не съдържа консерванти.

За получаването на продукта е използвана човешка кръв.

### Лекарствена форма

Инжекционен разтвор, 6 милиона IU/ml

### Притежател на разрешението за употреба

Argiani Pharmaceuticals S.A.

85, Lavron ave 190-02 Athens

Гърция

### Производител

ViraNative AB

Vox 7979 S – 907 36 Umea

Швеция



## **Показания**

Лечението с Мултиферон е показано при пациенти с първоначален отговор на рекомбинантен интерферон алфа, последвано от клинични симптоми за нарушения в лечението. Причината за нарушенията в лечението може да бъде поява на неутрализиращи антитела.

## **Дозировка и начин на употреба**

Мултиферон се прилага чрез инжектиране с пластмасова еднократна инжекционна спринцовка.

Мултиферон се прилага като подкожна инжекция.

Клиничният опит е ограничен. Обикновено се препоръчва да се започне със същата доза Мултиферон в IU, каквато доза рекомбинантен интерферон алфа е приемал пациента. Дозата се определя от естеството на заболяването, клиничния отговор и наблюдаваните нежелани реакции и се определя за всеки пациент на базата на медицинското решение на лекаря. Ако свързаните с Интерферон алфа нежелани реакции, които са наблюдавани по време на началното лечение с рекомбинантен интерферон алфа продължават, дозата на Мултиферон постепенно се намалява. Най-ниската доза при клиничните проучвания е била 3 милиона IU дневно, три, два и един път седмично. При клинични експерименти е била използвана доза от 1,5 милиона IU 5 дни седмично (еднократно седмично до 6 милиона IU).

Продължителността на лечението с рекомбинантен интерферон, последвано от човешки интерферон зависи от естеството на заболяването и индивидуалния клиничен отговор на лечението.

При клинично изследване Мултиферон е прилаган в комбинация с Рибавирин. Дозата на Рибавирин при проучването е била 1000-1200 mg/дневно.

Ако след адекватно прецизиране на дозата, проявите на нетолерантност продължават или се повтарят отново, лечението с Мултиферон трябва да се преустанови. При поддържащо подкожно лечение, по осмотрение на лекаря, пациента може сам да поставя дозата си. Важно е да се променя инжекционното място по време на курса лечението.

## **Противопоказания**

- Свръхчувствителност към човешки интерферон алфа или към някое от помощните вещества в Мултиферон;
- Сериозни предшествващи сърдечни заболявания;
- Сериозна бъбречни или чернодробни заболявания, включително метастази;
- Декомпенсирана цироза на черния дроб;



- Хроничен хепатит при пациенти които се лекуват или са били лекувани с имunosупресивни агенти с изключение на краткотрайна терапия с кортикостероиди;
- Автоимунни хепатити, или анамнеза за автоимунни заболявания, имunosупресия при пациенти с трансплантация;
- Предшестващи заболявания на щитовидната жлеза, неконтролирани с обичайна терапия;
- Епилепсия и/или нарушена функция на централната нервна система

### Специални предпазни мерки при употреба

Остри реакции на свръхчувствителност (напр. уртикария, отичане, затруднено дишане, шок) са били докладвани понякога по време на лечение с интерферон алфа. Ако се констатират такива реакции, приложението трябва да се преустанови и незабавно да се приложи съответното лечение. Появата на преходен обрив не изисква прекратяване на лечението.

Умерени или силно изразени нежелани реакции може да наложат промяна на дозата на пациента, или в някои случаи прекратяване на лечението с Мултиферон. Пациентите, проявили нарушения в чернодробната функция по време на лечението с Мултиферон, трябва да се следят щателно и лечението да се прекрати ако има данни за прогресиране на симптомите.

Понижаване на кръвното налягане може да се установи по време, или до два дни след лечението с интерферон алфа, което може да наложи допълнително лечение.

Адекватно оводняване трябва да бъде поддържано при пациенти реагиращи на лечението с Мултиферон с понижаване на кръвното налягане, свързано с изчерпването на течностите в организма, докладвано при някои пациенти. Може да се наложи вливане на разтвори.

Моментната треска може да се асоциира с грипоподобните симптоми, често докладвани по време на лечението с интерферон. Трябва да се изключат други причини за поддържане на повишена температура.

Парацетамол може да се използва успешно за облекчаване на симптомите на треска и главоболие, които може да се свържат с терапията с Мултиферон. Препоръчителната доза Парацетамол е от 500 mg до 1,0 g дадена 30 минути преди приложението на Мултиферон. Максималната доза парацетамол, която може да бъде дадена е 1,0 g четири пъти дневно.

Мултиферон трябва да се използва с внимание при изтощени пациенти, като и при тези с анамнеза за белодробни заболявания (напр. хронична обструктивна белодробна болест) или захарен диабет със склонност към кетонацидоза. Внимание



трябва да се обърне при пациенти с нарушения в кръвосъсирването (напр. тромбоза, белодробен емболизъм) или тежко потисната функция на костния мозък.

Белодробни инфилтрати, пневмонити и пневмония, включително фатални, са били докладвани при пациенти, лекувани с интерферон алфа. Причината не е била установена. Симптомите са били докладвани рядко, когато шосаикото, китайска фито медицина, е прилагана едновременно с интерферон алфа. На пациентите, развили треска, кашлица, затруднено дишане или други белодробни симптоми, трябва да се направи рентгеново изследване на гръдния кош.

Ако рентгеновото изследване на гръдния кош покаже белодробен инфилтрат или има данни за нарушение на белодробната функция, пациентът трябва да се проследи щателно, и ако е необходимо, лечението с интерферон алфа да се прекрати. Често, тези симптоми са били докладвани при пациенти с хроничен хепатит. С лекувани с интерферон алфа, те също са докладвани при онкологично болни пациенти, лекувани с интерферон алфа. Бързото прекратяване на приложението на интерферон алфа и лечението с кортикостероиди изглежда води до затихване на белодробните нежелани реакции.

Нежеланите реакции от страна на очите изглежда, че настъпват след многомесечно приложение на интерферон алфа, въпреки, че са били докладвани и след кратки периоди на лечение. Всеки пациент който се оплаква от промени в зрителната острота или зрителните полета, или при който се наблюдават други офталмологични симптоми по време на лечението с интерферон алфа, трябва да бъде подложен на офталмологичен преглед. Ретиналните промени е необходимо да се отиференцират от тези, дължащи се на диабетна или причинена от високо кръвно налягане ретинопатия. Основен преглед на очите се препоръчва преди започването на лечението на пациенти със захарен диабет или високо кръвно налягане..

Пациенти с предшестващи психиатрични заболявания или значителни психиатрични разстройства не трябва да се лекуват с Мултиферон.

Тежки реакции от страна на централната нервна система, особено депресия, мисли и опити за самоубийство, са били докладвани при някои пациенти по време на лечението с интерферон алфа. Ако такива симптоми се установят по време на лечението с интерферон алфа, то трябва да се прекрати. Предписващият лекар трябва да осъзнава потенциалната опасност на тези нежелани реакции.

Други редки ефекти върху централната нервна система са обърканост и промени в психичното състояние. По-значително замъгляване на съзнанието и кома са били наблюдавани при някои пациенти, обикновено в старческа възраст, лекувани с високи дози интерферон алфа. Обикновено тези реакции са напълно обратими,



като при някои пациенти пълното възстановяване настъпва до три седмици. Много рядко, при високи дози интерферон алфа са били наблюдавани гърчове.

Пациенти с анамнеза за сърдечна недостатъчност, миокарден инфаркт и/или предипни или настоящи аритмични нарушения, при които се налага лечение с интерферон алфа, трябва щателно да се проследяват. Пациенти със сърдечни заболявания или напреднало злокачествено заболяване трябва да имат електрокардиограма преди и след курса на лечение. Сърдечните аритмии (особенно надкамерните) обикновено се повлияват от обичайната терапия, но може да наложат прекратяване на терапията с интерферон алфа.

Хипертриглицеридемия или утежняване на налична преди лечението хипертриглицеридемия, понякога силно изразена, е била наблюдавана при лечение с интерферон. Поради това се препоръчва следене на липидните нива.

Тъй като е било докладвано изостряне на предшестващо псориатично заболяване, интерферон алфа трябва да се използва при пациенти с псориазис само ако потенциалната полза надхвърля потенциалния риск.

Предварителните проучвания показват, че терапията с интерферон алфа се асоциира с повишена честота на отхвърляне на присадения орган (при бъбречни и чернодробни трансплантации).

Развитието на различни антитела са били докладвани по време на лечение с интерферон алфа. Клинични прояви на автоимунни заболявания по време на лечението с интерферон може да се наблюдават по-често при пациенти, предразположени към развитето на автоимунни заболявания.

Лечението с интерферон алфа трябва да се прекрати при пациенти с хроничен хепатит, които развиват удължаване на коагулационните маркери, което може да е индикация на чернодробна декомпенсация.

Съпътстваща химиотерапия: Прилагането на интерферон алфа в комбинация с други химиотерапевтични агенти може да доведе до повишаване риска от токсичност (степен и продължителност), която може да бъде животозастрашаваща или фатална, като резултат на съвместно приетите лекарства. Най-често докладваните потенциално животозастрашаващи или фатални нежелани реакции, включват възпаления на лигавиците, диария, неутропения, бъбречна недостатъчност и електролитни нарушения. Поради повишеният риск от токсичност трябва да се направи внимателна преценка и проследяване на дозите на интерферон алфа и съпътстващото химиотерапевтично лечение.

Лабораторни тестове: Броене на белите кръвни клетки, диференциално броене, тромбоцитно броене, електролити, чернодробни ензими, серумни протеини,



серумен билирубин и креатинин трябва да се изследват преди, и периодично по време на лечението с Мултиферон.

**Приложение в педиатрията:** Клиничният опит при деца е ограничен. Очакваната полза трябва внимателно да се прецени срещу потенциалния риск.

**Ефект върху фертилитета:** Мултиферон може да наруши фертилността. При изследвания на използването на интерферон при нечовекоподобни примати са били наблюдавани нарушения в менструалния цикъл. Намалена серумна концентрация на естрадиол и прогестерон са докладвани при жени, лекувани с човешки левкоцитен интерферон. Поради тази причина фертилни жени не трябва да получават Мултиферон, ако не прилагат ефективна контрацепция по време на лечебния период. Мултиферон трябва да се прилага с внимание при фертилни мъже.

**Вирусна безопасност:** Мултиферон е човешки левкоцитен интерферон, при който се използва човешка кръв като начален материал в производствения процес. По тази причина пренасянето на инфекциозни заболявания, дължащи се на инфекциозни агенти, не може да бъде напълно изключено. Това също се отнася за патогени с неизвестна за момента природа. Някои типове вируси, напр. парвовирус В19 и хепатит А е особено трудно да бъдат отстранени или инактивирани. Парвовирус В 19 инфекция може да бъде сериозна при бременни жени и пациенти с имунен дефицит или хемолитична анемия. За да се минимализира риска от трансмисия на инфекциозни агенти, изходният материал е стриктно контролиран посредством селекция на донорите чрез медицинско интервю. Освен това всяко индивидуално даряване е изследвано и установено негативно за антитела срещу вирусите причиняващи СПИН, Хепатит В и Хепатит С. В допълнение, производственият процес на Мултиферон включва много стъпки за отстраняване и инактивиране на вируси. Тези стъпки включват преципитационни стъпки и финална нанофилтрация, която задържа вирусите, но позволява да преминава интерферон алфа. Тези стъпки са валидирани като са използвани моделни вируси и процесът се счита за ефективен както за обвити вируси, каквито са вирусите причиняващи СПИН, Хепатит В и Хепатит С, така и за необвити вируси като парвовирус В 19 и вируса причиняващ Хепатит А. Процесът също е валидиран и установен като ефективен за Sendai вирус ( непатогенен за човека ), който се използва при процеса за индуциране на левкоцитите да произвеждат интерферон.

#### **Лекарствени и други взаимодействия.**

**Лекарствени взаимодействия:** Наркотици, сънотворни и успокоителни лекарства трябва да се прилагат с внимание съвместно с интерферон алфа.

Взаимодействията между Мултиферон и други лекарствени напълно оценени. Изисква се внимание когато се прилага



комбинация с други лекарства, потенциално подтискащи функцията на костния мозък.

Интерфероните могат да повлияят оксидационно метаболитните процеси. Това трябва да се обсъди при съвместно лечение с лекарствени продукти, метаболизиращи се по този път, като ксантиновите деривати теофилин и аминофилин. По време на съпътстващото лечение с ксантинови агенти, серумните нива на теофилина трябва да се проследяват и съответно дозата на интерферона да се промени при необходимост.

### **Бременност и кърмене**

Няма надеждни данни при бременни жени. Интерферон алфа трябва да се използва при бременност, ако потенциалната полза надхвърля потенциалния риск за плода. Интерферон алфа е показано, че има аборттиращ ефект при *Maca mulata* (резус маймуни) при 90 и 180 пъти препоръчваната подкожна доза от 2 милиона IU/m<sup>2</sup>. Поради това Мултиферон се препоръчва за лечение на фертилни жени, само ако те използват ефективна контрацепция през лечебния период.

Не е известно дали компоненти от този лекарствен продукт се екскретират в майчиното мляко.

Поради потенциала за нежелани реакции от интерферон алфа при кърмачетата, трябва да се обсъди дали да се прекрати кърменето или да се прекрати лечението, имайки предвид важността на лечението за майката.

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

Пациентите които развиват отпадналост, сънливост или обърканост по време на лечението с Мултиферон, трябва да бъдат предупредени да избягват шофиране и работа с машини.

### **Нежелани лекарствени реакции**

Най-често докладваните нежелани реакции са треска, тръпки, отпадналост, болки в ставите и мускулите, главоболие, безапетитие и гадене. Треската и отпадналостта са дозозависими и обратими в рамките на 72 часа след прекратяване на лечението.

В низходящ ред по честота, по-рядко докладваните нежелани реакции включват опадане на косата, загуба на тегло, диария, повръщане, обриви, депресия, запек, унесеност, възпаление на лигавицата на устната кухина, сърбежи, затруднено дишане, замаяност, невропатия, мравучкане, ускорена сърдечна дейност, понижено кръвно налягане, коремни болки, болки и реакции на инжекционното място, обърканост, страхове и промени във вкуса.

Нежелани лекарствени реакции от страна на очите могат да се наблюдават след многомесечно приложение на интерферон алфа, но такива са били докладвани и при по-кратък период на лечение.



Мисли или опити за самоубийство са били докладвани при някои пациенти по време на лечение с интерферон алфа.

Увеличена или намалена функция на щитовидната жлеза, хепатотоксични и менструални нарушения са били докладвани рядко.

Бъбречни промени: Бъбречна недостатъчност, повишено отделяне на белтъци с урината, електролитни нарушения.

Белодробни инфилтрати, пневмонити и пневмонии, включително фатални, са докладвани рядко при пациенти лекувани с интерферон алфа.

Сърдечно съдовите нежелани реакции, като аритмии, застойна сърдечна недостатъчност и миокарден инфаркт изглежда са свързани с предшестващи сърдечносъдови заболявания и предшестващо лечение с кардиотоксични агенти.

Клинично значими отклонения от лабораторните норми, по-често се установяват при дози по-големи от 10 милиона IU дневно, и включват намаляване на гранулоцитите и броя на белите кръвни клетки, намаляване броя на тромбоцитите и хемоглобиновото ниво, повишаване нивата на алкалната фосфатаза, LDH, серумния креатинин и серумната урея. Повишени серумни нива на ALT/AST са били отбелязани като отклонение при някои не хепатитно болни пациенти.

### **Предозиране**

Предозиране не е било докладвано, но както за други фармакологично активни вещества е показано симптоматично лечение с чест контрол на жизнените показатели и стриктно наблюдение на пациентите.

### **Фармакологични данни**

#### **Фармакотерапевтична група**

Имуномодулиращ агент, естествен левкоцитен интерферон алфа. Цитокини.  
АТС код: L 03 AB 01

#### **Фармацевтични данни**

#### **Физико-химични несъвместимости**

Няма вещества или разтвори които могат да се смесват с Мултиферон

#### **Срок на годност**





1 година при съхранение на температура 2 °С до 8 °С (в хладилник) . След отваряне на ампулата, Мултиферон трябва да се използва незабавно. Частично използваните ампули трябва да се изхвърлят.

#### **Специални условия за съхранение**

Мултиферон трябва да се съхранява при температура от 2 °С до 8 °С (в хладилник) в оригиналните опаковки (с маркиран срок на годност), на места защитени от светлина. С цел транспортиране и улеснена амбулаторна употреба, продуктът може да се съхранява при стайна температура (под 25 °С) до 2 месеца. Ако не се използва в двумесечен срок, продуктът не трябва да се постави обратно в хладилник за продължително съхранение, а трябва да се изхвърли.

#### **Данни за опаковката**

Инжекционен разтвор 6 милиона IU/ml.

Съклени ампули 0,5 ml ( 0,5 ml = 3 милиона IU ) X 5

Съклени ампули 1 ml ( 1 ml = 6 милиона IU ) X 5

#### **Препоръки за употреба**

За подкожно приложение.

По лекарско предписание.

Преди употреба да се прочете внимателно приложената листовка.

Да не се употребява след изтичане срока на годност.

#### **Дата на последна редакция на текста**

Август 2004 год

По всички въпроси свързани с това лекарство, може да се обърнете към представителството на притежателя на разрешението за употреба в Република България на адрес:

„Калиман РТ” АД  
гр. София 1618  
ул. „Вихрен” № 34  
тел. 9559131

