

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. Търговско име на лекарствения продукт

INFERGEN 9 micrograms solution for injection

Инферген 9 микрограма, инжекционен разтвор

### 2. Качествен и количествен състав

0.3 ml съдържат Interferon alfacon-1\* 9 micrograms\*\*/30 micrograms/ml/

\*Получен от *Escherichia coli* чрез рекомбинантна ДНК технология

\*\*Въз основа на първия международен стандарт на СЗО за човешки интерферон – алфа консенсус /94/786/, девет /9/ микрограма Interferon alfacon-1 отговарят на 9000000 Международни единици.

Помощни вещества : Виж раздел 6.1

### 3. Лекарствена форма

Инжекционен разтвор

### 4. Клинични данни

#### 4.1 Показания

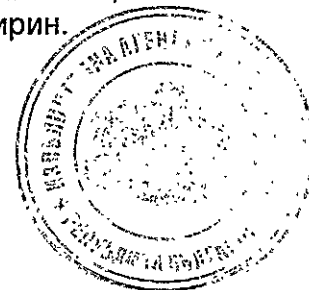
Лечение на пациенти на и над 18 години с хроничен хепатит и серумни маркери за хепатит С вирусна инфекция /HCV/ , т.е. такива с повишени нива на серумните трансаминази без декомпенсирано чернодробно заболяване и които са положителни за серумна HCV-РНК /виж раздел 4.4/. Трябва да се имат предвид съвременните официални насоки за правилната употреба на интерферон за лечение на пациенти с хроничен хепатит С. Интерферон алфакон-1 трябва да се прилага самостоятелно главно в случаи на непоносимост или противопоказание към рибавирин.

#### 4.2 Дозировка и начин на употреба

Лечението с Infergen трябва да се започне под наблюдението на лекар с опит в лечението на това заболяване.

Моля вижте също и кратката характеристика на продукта Ribavirin, когато интерферон алфакон-1 се прилага в комбинация с Рибавирин.

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № 11-144 А6 / 25.08.05 г.	
№ 10 / 17.08.05	<i>[Signature]</i>
ИКОШЕБМ-В	



Дозировка :

Възрастни : 9 µg 3 пъти седмично чрез подкожно инжектиране , независимо дали се прилага самостоятелно или в комбинация с Рибавирин. Данните подкрепящи комбинацията на интерферон-алфакон-1 с Рибавирин са ограничени /виж раздел 5.1/.

Общата седмична доза на интерферон - алфакон-1 трябва да се раздели на равни дози , които се прилагат на най-малко 48 часов интервал.

При прилагане на комбинацията дневната доза рибавирин е 1000-1200 µg дневно разделена на две дози в зависимост от телесното тегло на пациента /1000 mg дневно , ако теглото на пациента е < 75 kg ; 1200 mg дневно, ако теглото на пациента е > 75 kg/

Рибавирин трябва да се дава по време на хранене.

Обичайната продължителност на лечението за пациенти с генотип 1 е 12 месеца , а за пациенти с генотип , различен от 1, може да бъде 24 седмици , решението да се продължи лечението до 1 година трябва да се вземе въз основа на други прогностични фактори /напр. възраст > 40 години, мъжки пол, запълваща фиброза.

Ако не се получи подобрене след 3-4 месечно лечение с 9 микрограма, трябва да се обсъди прекратяване на лечението.

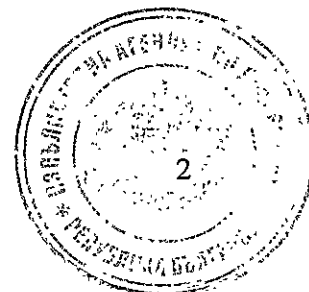
По време на лечението с Infeogen, при поява на нежелани реакции, дозировката трябва да се понижи или лечението да се преустанови докато реакциите отзвучат. Лечението се подновява веднага щом страничните реакции станат поносими. Не се препоръчва понижение на дозата Infeogen под 7.5 микрограма. Ако се появи продължителна или рецидивираща непоносимост след подходящо адаптиране на дозата или ако заболяването прогресира, лечението трябва да се прекрати.

Деца и юноши:

Безопасността и ефективността на Infeogen при деца и юноши под 18 години с хроничен хепатит С не е проучена.

#### 4.3 Противопоказания

- пациенти с известна свръхчувствителност към лекарственото вещество или към някое от помощните вещества;
- пациенти с епилепсия и тежки психически заболявания в анамнезата-тежка депресия, суицидни намерения или други тежко засегнати пациенти със смущения в ЦНС;
- тежко сърдечно заболяване;
- тежка бъбречна или чернодробна функционална недостатъчност;
- пациенти с декомпенсирано чернодробно заболяване;



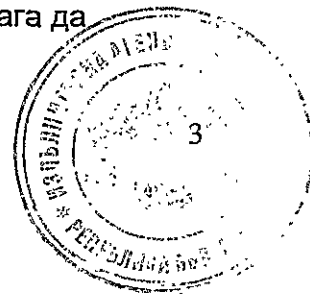
- хроничен хепатит при пациенти, които се третират или са третирани с имunosупресивни лекарствени средства с изключение на краткотрайно приложени кортикостероиди;
- автоимунен хепатит или анамнеза за автоимунно заболяване, имunosупресирани реципиенти на трансплантати;
- съществуващо заболяване на щитовидната жлеза, освен в случаите когато е овладяно с конвенционално лечение.

#### 4.4 Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба

- На всички пациенти с хроничен Хепатит С е направена биопсия на черния дроб преди да се включат в изпитванията , но в някои случаи /напр. пациенти с генотип 2 или 3/ лечението е възможно и без хистологично потвърждение.Трябва да се проверят съвременните насоки на лечение за да се реши дали е необходима чернодробна биопсия преди да започне лечението.
- В отворено многоцентрово изпитване за безопасност с 4 клона при пациенти на които е прилаган интерферон алфакон-1 в комбинация с Рибавирин при около 4 % от пациентите са се образували анти-интерферонови антитела , без корелация с липса на терапевтичен отговор /виж раздел 5.1/
- Пациентите с едновременна HIV инфекция , подложени на Високоактивна Анти-ретровирусна терапия /HAART/ са с по-висок риск от развиване на млечно-кисела ацидоза.Трябва да се внимава когато към HAART се прибави интерферон и рибавирин /виж КХП на рибавирин/.
- Пациенти с напреднала цироза и едновременна HIV инфекция подложени на HAART са с увеличен риск от чернодробна декомпенсация и смърт. Добавянето на интерферона самостоятелно или в комбинация с рибавирин може да увеличи риска.
- Интерферон-алфакон-1 трябва да се използва предпазливо при пациенти с тежка левкопения или тромбоцитопения или които получават средства за които е известно , че предизвикват миелосупресия.Левкопенията, по-специално гранулоцитопения може да бъде тежка при пациенти, лекувани с алфа-интерферони , включително интерферон-алфакон-1 и може да се наложи намаляване на дозата или временно спиране на лечението.

Тромбоцитопенията е обичайно, но по-леко събитие, често свързано с лечението с алфа-интерферон. Лечението трябва да бъде спряно, ако абсолютният брой на неутрофилите е  $< 500 \times 10^6/L$  или ако броят на тромбоцитите е  $< 50 \times 10^9/L$ .

Пациентите които се лекуват с интерферон алфакон-1 трябва да бъдат уведомени, че нежелани реакции при лечението с интерферон могат да бъдат депресивни смущения и суицидни намерения и веднага да



съобщят за тези симптоми на лекуващия лекар. В такива случаи трябва да се обмисли прекратяване на лечението.

Пациентите с конгестивна сърдечна недостатъчност, инфаркт на миокарда и/или предишни или съществуващи в момента ритъмни нарушения трябва да се наблюдават внимателно; ако се налага лечение с интерферон алфакон-1.

При пациенти с хепатит, при които се появят признаци на чернодробна декомпенсация, лечението с интерферон алфакон-1 трябва да се прекрати.

По време на лечението с интерферон алфакон-1 може клинично да се прояви аутоимунно заболяване, по-често при пациенти с предразположение към аутоимунни заболявания.

Съобщава се за тежки остри реакции на свръхчувствителност в редки случаи след лечение с алфа интерферони. Ако се появят реакции на свръхчувствителност /напр. Анафилаксия, бронхоспазъм, оток на фаринкса, ангиоедем, уртикария/, прилагането на лекарствения продукт трябва моментално да се прекрати и да се въведе подходящо медикаментозно лечение.

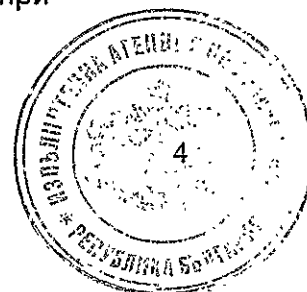
Поради риска от екзацербация на псориазис по време на лечение с интерферон алфакон-1, той трябва да се използва при такива пациенти само ако потенциалната полза превишава потенциалния риск.

Съобщавани са офталмологични смущения при пациенти, лекувани с интерферон алфакон-1. Всеки пациент, който по време на лечението се оплаква от промени в зрителната острота или в зрителното поле, както и от други офталмологични симптоми, трябва да отиде на очен преглед. Преди започване на лечение с интерферон алфакон-1, пациентите със захарен диабет или хипертония трябва да бъдат прегледани от офталмолог.

По време на лечението с интерферон алфакон-1 може да се появи хипотония и да се наложи поддържащо лечение.

Докато треската може да се свърже с грипоподобен синдром, който се проявява по време на лечението, трябва да се изключат другите причини за поява на треска. Грипоподобният синдром може да се контролира чрез прилагане на интерферон алфакон-1 преди лягане или чрез симптоматично лечение с аналгетици - напр. парацетамол.

Интерферон алфакон-1 трябва да се използва внимателно при пациенти със смущения в коагулацията или със заболяване



причиняващо отслабване на организма, напр. белодробно заболяване в анамнезата-хроничен обструктивен бронхит и захарен диабет със склонност към кетоацидоза.

При пациенти с хроничен хепатит С може да се утежни захарния диабет или да се появи при лечение с алфа-интерферон. Интерферон-алфакон-1 трябва да се прилага внимателно при пациенти със захарен диабет в анамнезата.

Рядко по време на лечение с интерферон при пациенти с хроничен хепатит С са наблюдавани белодробни инфилтрати, интерстициална пневмония и пневмония. Пациентите с треска, кашлица, диспнея или други дихателни симптоми, трябва да направят рентгенова снимка на белите дробове. При необходимост лечението с интерферон алфакон-1 може да се спре и да се назначат кортикостероиди.

Ако при пациенти лекувани от хроничен хепатит С с интерферон алфакон-1 се развият аномалии на щитовидната жлеза-хипо или хипертиреоза, те трябва да се овладеят чрез конвенционално лечение на щитовидната жлеза. Съществуващите аномалии трябва също да бъдат овладяни преди започване на лечението с интерферон алфакон-1.

Ако аланин аминотрансферазата се повиши внезапно по време на лечението, то може да продължи, освен ако не се наблюдават признаци и симптоми за чернодробна недостатъчност.

Съществуват значителни различия на специфичните активности на отделните интерферони. Трябва да се разбере, че при преминаването от един вид интерферон към друг, може да е необходимо адаптиране на дозата и/или начина на приложение.

#### **4.5 Лекарствени взаимодействия и други взаимодействия**

Интерферон алфакон-1 може да подтисне концентрацията и активността на цитохром Р450 ензимите /на база данни от опити с животни/.

Плазмената концентрация на активните съставки, за които е известно, че се метаболизират от тези ензими, може да се повиши ако се прилагат заедно с Infergen. При пациенти, които получават лекарствени средства за които е известно, че се метаболизират по този начин Infergen трябва да се прилага внимателно и да се проследяват за промени в терапевтичните и/или токсични концентрации на прилаганите едновременно лекарствени вещества.

Досега няма данни за изследвания на взаимодействията на Infergen и други лекарствени продукти.



## 4.6 Бременност и кърмене

### Бременност

Няма адекватни данни за употребата на интерферон алфакон-1 при бременни. Опитите с животни показват репродуктивна токсичност /виж раздел 5.3/. Потенциалният риск при хора е неизвестен.

Интерферон алфакон-1 трябва да се прилага при бременни само ако ползата за жената превишава потенциалния риск за плода.

Трябва да се вземат подходящи контрацептивни мерки когато един от партньорите употребява интерферон алфакон-1.

### Кърмене

Не е известно дали интерферон алфакон-1 се екскретира в кърмата. Трябва да се реши дали да се преустанови кърменето или лечението като се прецени доколко лекарствения продукт е необходим за майката.

## 4.7 Влияние върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания за влияние върху способността за шофиране и работа с машини. Пациентите с грипозни симптоми, замаяност, депресивни симптоми, обърканост, сънливост и умора трябва да бъдат предупредени да избягват шофиране или работа с машини.

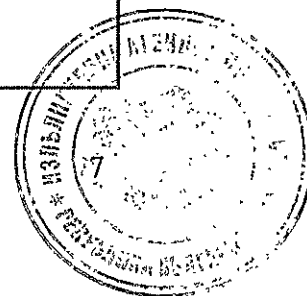
## 4.8 Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите лекарствени реакции, изброени по-долу, са получени от комбинирания опит на клиничните изпитвания и спонтанните съобщения след регистрацията.

Повечето нежелани реакции са леки до умерени и изчезват след прекратяване на терапията. Грипозните симптоми /треска, умора, главоболие, миалгия/ са най-честите нежелани реакции за които се съобщава. Повечето от тях са краткотрайни и могат да се лекуват симптоматично.



Видове системи и органи	Много чести / >1/10/	Чести / >1/100 <1/10	Не много чести / >1/1000, <1/100/	Редки / >1/10000, <1/1000	Много редки / <1/10000/
Инфекции и зарази			Пневмония	Herpes simplex	
Смущения в кръвта и лимфната система	Неутропения Тромбоцитопения Левкопения	Анемия			
Ендокринни смущения		Хипертириозъм Хипотирозъм			
Метаболизъм и смущения в храненето		Хипертриглицеридемия	Хипергликемия		
Психични смущения	Нервност Безсъние Депресия Безпокойство Емоционална лабилност	Обърканост Понижено либидо		Суицидни намерения Опит за самоубийство	
Смущения на нервната система	Замаяност Парестезия хипоестезия	Сънливост Промяна на вкуса	Конвулсии	Периферна невропатия	
Очни смущения	Болка в очите Смущения на ретината				
Смущения на ушите и лабиринта					Глухота
Сърдечни смущения		Хипертензия Хипотензия		Тахикардия	
Респираторни, торакални и медиастинални и смущения	Инфекции Възпаление на ГДП Кашлица	Епистаксис Диспнея			
Стомашно-чревни смущения	Абдоминална болка Гадене Диария Анорексия Диспепсия	Констипация Сухота в устата	Кървене на венците		



	Повръщане				
Чернодробно-жлъчни смущения					Чернодробни смущения
Смущения на кожата и подкожните тъкани	Алопеция Пруритус Обриви				
Смущения в мускуло-скелетната и съединителна тъкан	Болки в гърба				
Бъбречни и пикочни смущения					Бъбречни смущения
Общи смущения и оплаквания в мястото на инжектиране	Болка и реакция в мястото на инжектиране Прилошаване Грипоподобни симптоми Главоболие Умора Треска Миалгия Схващане Артралгия Увеличено изпотяване	Астения Отоци Алергични реакции Промяна в теллото			

Сърдечно-съдовите нежелани реакции, по-специално аритмията, са свързани със съществуващото в момента сърдечно-съдово заболяване или с предишно лечение с кардиотоксични лекарствени средства. Данните за безопасност на комбинираното лечение с рибавирин са ограничени. Освен появата на анемия изглежда, че няма съществена разлика в честотата на нежеланите реакции независимо дали Infeogen се прилага самостоятелно или в комбинация с рибавирин.

#### 4.9 Предозиране

Максимално поносимата доза на интерферон алфакон-1 не е определена при пациенти. Един пациент е получил доза 10 пъти по-висока от предписаната /150 микрограма/ за 3 дни. При това, леко са се засилили анорексията, тръпките, треската и миалгията. Повишените лабораторни стойности са се върнали до предишните за 30 дни.

В случай на инцидентно предозиране е показано симптоматично лечение с често проследяване на жизнените показатели и внимателно наблюдение на пациента.





## 5. Фармакологични данни

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група : Интерферони

АТС код : L03AB09

Interferon alfacon-1 е белтък съставен от 166 аминокиселини, имуномодулятор и имонарегулатор с антивирусни и анти пролиферативни ефекти. Аминокиселинната последователност е консенсусна секвенция /най-разпространените аминокиселини, появяващи се във всеки локус/ от 14 естествено срещащи се, човешки интерферони тип-1. ДНК последователността е синтезирана така, че да кодира консенсусната последователност и молекулата се клонира в експресионна система на *Escherichia coli* чрез рекомбинантни ДНК методи.

Интерфероните осъществяват биологичното си действие чрез свързване със специфични мембранни рецептори върху клетъчната повърхност. В опити за преценка на свързването, интерферон алфакон-1 показва висок афинитет към интерфероновите рецептори тип-1. Свързването е последвано от комплексна последователност на процеси вътре в клетката, които водят до образуване на няколко стимулирани от интерферон генни продукти. Тези генни продукти /каквито са 2-5 олигоаденилат синтетаза и  $\beta$ -2 микроглобулин/ са отговорни за биологичното действие, включително антивирусното, антипролиферативното и имуномодулиращо действие. Всяка или всички от тях допринасят за лечебното действие на интерферон. Антивирусната, антипролиферативната активност, както и активирането на естествените клетки-килъри и стимулираната генна индукция на интерферон алфакон-1, е сравнима благоприятно с естествените интерферони тип-1 в опити "ин-витро" съвременният клиничен опит с Infergen показва, че лечението с интерферон алфакон-1 може да нормализира серумната ALT, клирънса на серумния HCV-RNA и да подобри чернодробната хистология /макар и малко изследвана/ в голяма част от пациентите.

Ефектът на 9  $\mu$ g интерферон алфакон-1 при лечение на хроничен хепатит С вирусна инфекция HCV е сравнен с този на 3 MU интерферон алфа-2b в рандомизирано двойно сляпо клинично изпитване, включващо 704 пациенти, които не са били предварително лекувани с интерферони-тип -1. Общият отговор при пациентите, лекувани 3 пъти седмично с 9  $\mu$ g интерферон алфакон-1 в продължение на до 6 месеца, е подобен на този със сравнителните интерферони.

Ефективността на интерферон алфакон-1 в комбинация с рибавирин е проучена в отворено многоцентрово проучване в 4 клона, като 177 пациенти



са рандомизирани и подложени на интерферон-алфакон-1 в дози 9 или 18 микрограма 3 пъти седмично и рибавирин 1.0/1.2 g дневно или 0.6/0.8 g дневно в продължение на 48 седмици. Поддържаният вирусологичен отговор в групата, получаваща 9 микрограма интерферон алфакон-1 и рибавирин 1.0/1.2 g през 72 седмици, 24 седмици след прекратяване на лечението е 41 % /19 пациенти от 46/. Не е направено сравнение с монотерапията или с комбинация от интерферон алфа и рибавирин. Проби от серума на пациенти от отвореното многоцентрово изпитване за безопасност с 4 клона са подложени на валидирано ензимно имуноизпитване и стандартно антивирусно неутрализиращо биоизпитване за откриване на свързващи и неутрализиращи антитела, съответно към интерферон алфакон-1.

В около 12% от пациентите лечението с интерферон предизвиква образуване на свързващи антитела и само при около 4% се появяват неутрализиращи антитела.

Титърът на неутрализация е много нисък и неутрализиращата активност в антивирусното неутрализиращо биоизпитване е частична. Няма корелация между наличието на неутрализиращи антитела и липса на терапевтичен отговор.

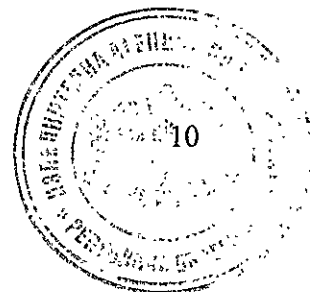
## **5.2 Фармакотерапевтични свойства**

Поради ниските плазмени концентрации е невъзможно да се определи фармакокинетиката на интерферон алфакон-1 при хора. Опитите с животни показват, че след подкожно приложение интерферон алфакон-1 се резорбира бързо. Максимални серумни концентрации се наблюдават след 1 час и 4 часа, съответно при хамстери и резус маймуни. Бионаличността при подкожно приложение е около 100% при двата вида. Клирънсът на интерферон алфакон-1 е главно чрез бъбреците. Терминалното време на полуелиминиране е 1.3 часа при хамстери и 3.4 часа при маймуни.

## **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Предклиничните данни не показват специален риск за хора въз основа на конвенционалните изследвания за фармакологична безопасност, токсичност след многократно приложение и генотоксичност .

Въпреки че когато интерферон алфакон-1 е прилаган при животни по време на бременност, не е показвал тератогенни ефекти, не може да бъде изключено увреждане на плода напр. забавяне на растежа. При изпитванията за репродуктивна токсичност с животни, дози много по-големи от препоръчаната клинична доза предизвикват аборт.



## 6. Фармацевтични данни

### 6.1 Списък на помощните вещества

Sodium chloride, sodium dihydrogen phosphate monohydrate, disodium phosphate anhydrous, water for injection.

### 6.2 Физико-химични несъвместимости

Тъй като липсват изпитвания за съвместимост този лекарствен продукт, не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

### 6.3 Срок на годност

2 години

### 6.4 Специални условия за съхранение

Съхранява се в хладилник /2-8 °C/

Не трябва да се замразява.

По време на срока на годност Infergen може да се съхранява при 15-25°C до 24 часа без да се поставя повторно в хладилник по време на този период.

Флаконите трябва да се изхвърлят, ако не са използвани веднага след това.

Те не трябва да се използват след като са престояли повече от 24 часа при 15-25°C.

### 6.5 Данни за опаковката

Флакони от стъкло, с каучукови запушалки и спринцовка и игли за подкожна инжекция. По 0.3 ml разтвор за инжекция в един флакон.

Големина на опаковката: 1, 6 и 12 флакона.

### 6.6 Препоръки при употреба

- Infergen е бистър и безцветен разтвор
- Инжекционният разтвор трябва да бъде проверен визуално преди употреба и да се използват само бистри разтвори , без частици.
- За еднократна употреба.
- Да се избягва енергичното разклащане.
- Непосредствено преди инжектирането Infergen може да се остави да достигне стайна температура
- Infergen не трябва да се разрежда преди употреба.
- Тъй като продуктът е само за еднократна употреба, всеки неизползван разтвор трябва да се изхвърли според локалните изисквания.



**7. Притежател на разрешението за употреба**

Yamanouchi Europe B.V  
Elisabethhof 19  
NL-2353 EW LEIDERDORP, The Netherlands

**8. Регистрационен номер в регистъра по чл. 28 от ЗЛАХМ**

20000253

**9. Дата на първо разрешаване за употреба на лекарствения продукт**

06.06.2000 г.

**10. Дата на последна редакция на текста**

Март 2005

