

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Multiferon 3 miljoonaa IU, injektioneste, liuos esitötettyssä ruiskussa

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi esitötetty ruisku sisältää 3 miljoonaa kansainvälistä yksikköä (IU) leukosyyttiperäistä ihmisen interferonialfaa (HuIFN-alfa-Le) per 0,5 ml liuosta (3 milj. IU/0,5 ml).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos esitötettyssä ruiskussa
Liuos on kirkas ja väritön tai vaalean kellertävä.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Maligni melanooma:

Levinneisyysasteiden IIb–III ihomelanooman liitännäishoito suuren riskin potilailla kahden dakarbatsiinihoitojakson jälkeen.

Muut käyttöaiheet:

Rekombinantilla interferonialfahoidolla vasteen saavuttaneiden potilaiden hoito, kun vaste on menetetty todennäköisesti neutraloivien vasta-aineiden takia.

4.2 Annostus ja antotapa

Multiferon annetaan ihon alle.

Malignin melanooman liitännäishoito:

3 milj. IU kolmesti viikossa 6 kk ajan. Ennen Multiferon-hoitoa potilaalle annetaan kaksi hoitojaksoa dakarbatsiinia (850 mg/m² laskimoon). Dakarbatsiini annetaan kolmen viikon välein ja kolme viikkoa ennen interferonialfahoidon aloittamista.

Syöpätautien ja virustautien toissijainen hoito:

Kliininen kokemus on vähäistä, mutta annostusta (IU) ei normaalisti tarvitse muuttaa siirryttäessä rekombinantista interferonialfasta Multiferoniin. Potilaille saattaa kehittyä samankaltaisia haittavaikutuksia kuin interferonialfahoidon aloitettaessa, mikä saattaa edellyttää annoksen pienentämistä asteittain.

Jos siedettävyysongelmat eivät häviä tai uusiutuvat asianmukaisista annostusmuutoksista huolimatta, Multiferon-hoito tulee lopettaa. Ihon alle annettavassa ylläpito-hoidossa potilas voi mahdollisesti annostella lääkkeen itse lääkärin päätöksen mukaan. Pistoskohtaa on vaihdeltava hoidon aikana.

Tiedot Multiferonin turvallisuudesta ja tehokkuudesta lapsilla ja nuorilla ovat erittäin rajallisia.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys ihmisen interferonialfalle tai apuaineille
- Vaikea sydänsairaus
- Vaikea munuaisten tai maksan vajaatoiminta, myös metastaaseista johtuva vajaatoiminta
- Vaikea myelosuppressio
- Krooninen hepatiitti, johon liittyy dekompensoitunut maksakirroosi
- Krooninen hepatiitti potilailla, joita hoidetaan tai on hiljattain hoidettu immunosuppressiivisilla aineilla lyhytaikaista kortikosteroidihoitoa lukuun ottamatta
- Autoimmuunihepatiitti, aiempi autoimmuunisairaus tai elinsiirtopotilaiden immunosuppressio
- Anamneesissa kilpirauhassairaus, ellei sitä ole saatu tavanomaisella hoidolla hallintaan
- Epilepsia ja/tai keskushermoston toimintahäiriö, ks. kohta 4.4.

Lapset ja nuoret:

- Ajankohtainen tai aiempi vaikea psyyken häiriö, erityisesti vaikea masennus, itsemurha-ajatukset tai itsemurhayritys.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Psyyke ja keskushermosto: Joillakin potilailla on havaittu vaikeita keskushermostovaikutuksia (erityisesti masennusta, itsemurha-ajatuksia ja itsemurhayrityksiä) interferonialfahoidon aikana ja myös hoidon lopettamisen jälkeen, lähinnä 6 kk pituisen seurantavaiheen aikana. Interferonialfaa käytettäessä on havaittu myös muita keskushermostovaikutuksia, kuten aggressiivista käyttäytymistä (joskus muita kohtaan), sekavuutta ja psyykkisen tilan muutoksia. Potilaita on tarkkailtava tiiviisti psyyken häiriöiden merkkien tai oireiden varalta. Jos tällaisia haittavaikutuksia ilmaantuu, hoidon määränneen lääkärin on arvioitava niiden potentiaalinen vakavuus ja selvítettävä asianmukaisen hoidon tarve. Jos psyyken oireet jatkuvat tai pahenevat tai potilaalla havaitaan itsemurha-ajatuksia, on suositeltavaa keskeyttää interferonialfahoito, seurata potilaan vointia ja järjestää hänelle tarvittaessa psykiatrista hoitoa.

Potilaat, joilla on tai on ollut vaikea psyyken sairaus: Jos interferonialfahoito katsotaan välttämättömäksi potilailla, joilla on tai on ollut vaikea psyyken häiriö, kyseinen psyyken häiriö on diagnosoitava ja hoidettava asianmukaisesti potilaskohtaiseen tapaan ennen interferonialfahoidon aloittamista. Vaikea tämänhetkinen tai aiempi psyyken häiriö on lapsilla ja nuorilla vasta-aihe interferoni-alfan käytölle, ks. kohta 4.3.

Merkittävää tajunnan tason alenemista ja koomaa on esiintynyt joillakin potilailla, lähinnä iäkkäillä potilailla, jotka ovat saaneet suuriannoksista interferonialfahoitoa. Nämä vaikutukset ovat tavallisesti korjautuvia, mutta tilanteen korjautuminen täysin kesti joidenkin potilaiden kohdalla jopa kolme viikkoa. Suuriannoksisen interferonialfahoidon yhteydessä on esiintynyt hyvin harvinaisina tapauksina kouristuskohtauksia.

Interferonialfahoidon aikana on raportoitu harvinaisina tapauksina akuutteja yliherkkyysreaktioita (kuten urtikariaa, angioödemaa, bronkokonstriktiota ja anafylaktisia reaktioita). Jos potilaalle kehittyy tällainen reaktio, lääkkeen käyttö on lopetettava ja asianmukainen lääkärinhoito aloitettava välittömästi. Ohimenevä ihottuma ei vaadi hoidon keskeyttämistä.

Keskivaikeat tai vaikeat haittavaikutukset saattavat edellyttää lääkkeen antoaikataulun muuttamista tai joissakin tapauksissa Multiferon-hoidon lopettamista. Potilaita, joille kehittyy Multiferon-hoidon aikana maksan toimintahäiriöitä, on seurattava tarkoin, ja hoito on keskeytettävä, jos tilanne etenee.

Interferonialfahoidon aikana sekä kahden päivän ajan kunkin injektion jälkeen saattaa esiintyä supportiivista hoitoa vaativaa hypotensiota.

Joillakin potilailla on ilmoitettu nestevajeeseen liittyvää hypotensiota, joten Multiferon-hoitoa saavien potilaiden riittävästä nesteytyksestä on huolehdittava. Nestetasapainon korjaus voi olla tarpeen.

Interferonialfahoidon aikana esiintyy yleisesti flunssankaltaisia oireita, joihin saattaa liittyä kuumetta. Kuumeen muut syyt on kuitenkin suljettava pois.

Multiferon-hoidon aikana mahdollisesti esiintyvien kuume- ja päänsärkyoireiden lievittämiseen on käytetty onnistuneesti parasetamolia. Suositeltava parasetamoliannos on 500–1000 mg puoli tuntia ennen Multiferonin ottamista. Suurin sallittu parasetamoliannos on 1 g neljästi vuorokaudessa.

Multiferonia on käytettävä varoen potilailla, joilla on yleiskuntoa heikentävä sairaus, esimerkiksi aiempi keuhkosairaus (esim. keuhkohtaumatauti) tai ketoasidoosialttiutta aiheuttava diabetes. Varovaisuutta on noudatettava myös potilailla, joilla on veren hyytymishäiriöitä (esim. tromboosi tai keuhkoembolia).

Interferonialfahoitoa saaneilla potilailla on ilmoitettu harvinaisina tapauksina keuhkoinfiltraatteja, pneumoniittia ja keuhkokuumetta. Tilanne on joissakin tapauksissa johtanut kuolemaan. Näiden keuhkoihin kohdistuvien haittavaikutusten etiologiaa ei ole selvitetty. Kyseisiä oireita on ilmoitettu tavallista useammin, kun kiinalaista tai japanilaista Sho-saiko-to-luontaistuotetta on käytetty samanaikaisesti interferonialfan kanssa. Potilaista, joille ilmaantuu kuumetta, yskää, hengenahdistusta tai muita hengitystieoireita, on otettava rintakehän röntgenkuva. Jos röntgenkuvassa näkyy keuhkoinfiltraatteja tai keuhkotoiminnan havaitaan heikentyneen, potilasta on seurattava tarkoin, ja interferonialfahoito on lopetettava tarvittaessa. Näitä oireita on ilmoitettu tavallista useammin kroonista C-hepatiittia sairastaneilla ja siihen interferonialfahoitoa saaneilla potilailla. Niitä on kuitenkin ilmoitettu myös interferonialfahoitoa saaneilla syöpäpotilailla. Keuhkoihin kohdistuvat haittavaikutukset saattavat nähtävästi lievitä, jos interferonialfan käyttö lopetetaan välittömästi ja potilaalle annetaan kortikosteroidihoitoa.

Silmiin kohdistuvia haittavaikutuksia saattaa esiintyä useita kuukausia kestävästi interferonialfahoidon jälkeen, mutta niitä on ilmoitettu myös lyhytkestoisemman hoidon jälkeen. Jos potilas kertoo näön tarkkuuden tai näkökentän muutoksista tai ilmoittaa muita silmäoireita hoidon aikana, hänelle on tehtävä silmätutkimus. Jotta verkkokalvomuutokset pystyttäisiin erottamaan diabeettiseen tai hypertensiiviseen retinopatiaan liittyvistä muutoksista, on suositeltavaa tutkia diabetes- ja hypertensiopotilaiden silmät ennen interferonialfahoidon aloittamista.

Potilaita, joilla on anamneesissa krooninen sydämen vajaatoiminta, sydäninfarkti ja/tai ajankohtaisia tai aiempia rytmihäiriöitä, on seurattava tarkasti interferonialfahoidon aikana. Potilaille, joilla on sydänsairaus tai pitkälle edennyt syöpä, on tehtävä EKG-tutkimuksia ennen hoitoa ja sen aikana. Sydämen rytmihäiriöt (jotka ovat lähinnä supraventrikulaarisia) reagoivat yleensä tavanomaiseen hoitoon, mutta ne voivat vaatia interferonialfahoidon keskeyttämistä.

Potilaan entuudestaan sairastaman psoriaasin pahenemista on ilmoitettu, joten interferonialfaa saa käyttää psoriaasipotilailla vain, jos mahdollinen hyöty ylittää potentiaaliset riskit.

Alustavat tiedot viittaavat siihen, että interferonialfahoito saattaa suurentaa elinsiirteen hyljinnän riskiä maksa- tai munuaissiirteen saaneilla potilailla.

Interferonialfahoidon aikana on ilmoitettu eri autovasta-aineiden kehittymistä. Interferonialfahoidon aikana voi kehittyä autoimmuunisairauksien kliinisiä oireita ja löydöksiä. Niitä esiintyy tavallista yleisemmin näille häiriöille alttiilla potilailla.

Interferonialfahoito on keskeytettävä, jos kroonista hepatiittia sairastavalle potilaalle kehittyä pitkäaikaisia, mahdollisesti maksan vajaatoimintaan viittaavia hyytymisarvojen muutoksia.

Interferonialfahoitoa saaneilla potilailla on ilmoitettu harvinaisina tapauksina hyperglykemiaa. Hyperglykemiaoireita saavien potilaiden verensokeria on seurattava. Diabeetikkojen diabeteslääkityksen annostusta tulee ehkä muuttaa.

Lievä tai keskivaikea munuaisten tai maksan vajaatoiminta tai myelosuppressio edellyttää tarkkaa seurantaa.

Krooninen C-hepatiitti: Interferonialfahoitoa saaneilla potilailla on ilmoitettu harvinaisina tapauksina kilpirauhastoiminnan häiriöitä, joko hypo- tai hypertyreoosia. Interferonialfahoidon kilpirauhastoimintaan vaikuttavia mekanismeja ei tunneta. Potilaan TSH-arvot on tutkittava ennen kroonisen C-hepatiitin interferonialfahoidon aloittamista, ja, tässä vaiheessa mahdollisesti havaittavat kilpirauhastoiminnan häiriöt tulee hoitaa tavanomaiseen tapaan. Interferonialfahoito voidaan aloittaa, jos TSH-arvot saadaan normalisoitumaan lääkähoidolla. TSH-arvot on mitattava, jos potilaalle kehittyä interferonialfahoidon aikana kilpirauhasen toimintahäiriöön viittaavia oireita. Interferonialfahoitoa voidaan jatkaa potilailla, joilla on entuudestaan kilpirauhasen toimintahäiriö, jos TSH-arvot pysyvät lääkähoidolla normaaliarvojen rajoissa. Interferonialfahoidon lopettaminen ei johda hoidon aikana puhjenneiden kilpirauhastoiminnan häiriöiden korjautumiseen.

Samanaikainen kemoterapia: Interferonialfan antaminen yhdessä muiden kemoterapia-aineiden kanssa saattaa lisätä toksisuusriskiä (toksisuuden vaikeusastetta ja kestoa) ja johtaa samanaikaisesti käytettävän lääkevalmisteen aiheuttamiin mahdollisesti henkeä uhkaaviin haittavaikutuksiin tai kuolemaan. Yleisimmin raportoituja, mahdollisesti henkeä uhkaavia tai kuolemaan johtavia haittavaikutuksia ovat mukosiitti, ripuli, neutropenia, munuaisten vajaatoiminta ja elektrolyyttiarvojen häiriöt. Suurentuneen toksisuusriskin takia sekä interferonialfan että samanaikaisesti käytettävän kemoterapia-aineen annostus on sovitettava tarkoin.

AIDSiin liittyvä Kaposin sarkooma: Interferonialfaa ei saa käyttää yhdessä proteaasineestäjien kanssa. Multiferonin ja nukleosidirakenteisten käänteiskopioijaentsyymien estäjien (NRTI-lääkkeiden) samanaikaisen käytön turvallisuudesta ei ole tietoja.

Laboratoriotutkimukset:

Kaikkien potilaiden leukosyyttiarvot, leukosyyttien erittelylaskenta sekä verihiutale-, elektrolyytti- ja maksaentsyymiarvot, seerumin proteiiniarvot ja seerumin bilirubiini- ja kreatiniiniarvot on tutkittava ennen Multiferon-hoidon aloittamista ja säännöllisesti hoidon aikana.

Jos potilas saa hoitoa B- tai C-hepatiitin vuoksi, kyseiset testit on suositeltavaa tehdä viikoilla 1, 2, 4, 8, 12 ja 16 ja tämän jälkeen kuukauden välein koko hoidon ajan. Jos potilaan ALAT-arvot suurenevat Multiferon-hoidon aikana vähintään kaksi kertaa lähtötasoarvojen suuruiseksi, Multiferon-hoitoa voidaan jatkaa, ellei potilaalla ole maksan vajaatoiminnan merkkejä tai oireita. ALAT-arvojen suurentuessa, protrombiiniaikaa sekä AFOS-, albumiini- ja bilirubiiniarvoja on seurattava kahden viikon välein.

Malignia melanoomaa sairastavia potilaita hoidettaessa maksaentsyymiarvot, leukosyyttiarvot ja leukosyyttien erittelylaskenta on tutkittava hoidon aloitusvaiheessa ja kuukauden välein ylläpitovaiheen aikana.

Käyttö lapsilla: Valmisteen käytöstä lapsilla on vain vähän kliinistä kokemusta. Hoidon odotettavissa olevia hyötyjä on punnittava tarkoin suhteessa sen mahdollisiin riskeihin.

Vaikutukset hedelmällisyyteen: Interferoni voi heikentää hedelmällisyyttä. Kädellisillä tehdyissä interferonitutkimuksissa on havaittu kiimakierroon poikkeavuuksia. Leukosyyttiperäistä ihmisen interferonihoitoa saaneilla naisilla on ilmoitettu seerumin estradioli- ja progesteronipitoisuuksien alenemista. Näin ollen hedelmällisessä iässä olevia naisia ei tule hoitaa Multiferonilla, elleivät he käytä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana. Multiferonia tulee käyttää harkiten hedelmällisessä iässä olevilla miehillä.

Virologinen turvallisuus: Multiferon on leukosyyttiperäinen ihmisen interferoni, jonka valmistusmateriaalina käytetään ihmisen veren buffy coat -kerrosta. Sen valmistusprosessissa käytetään tavanomaisia plasmasta ja ihmisen verestä valmistettavien lääkevalmisteiden käyttöön liittyvien infektioiden ehkäisytöitä, mm. luovuttajien seulontaa ja luovutetun veren testaamista eri infektioiden varalta. Valmistuksessa käytetään myös tehokkaasti viruksia inaktivoivia ja tuhoavia menetelmiä. Tartunnanaiheuttajien transmission mahdollisuutta ei silti voida sulkea pois plasmasta tai ihmisverestä valmistettuja lääkevalmisteita käytettäessä. Tämä koskee myös uusia, aiemmin tuntemattomia viruksia ja muita taudinaiheuttajia.

Käytössä olevien menetelmien katsotaan tuhoavan tai inaktivoivan tehokkaasti vaipallisia viruksia (mm. HIV-, HBV- ja HCV-virukset) ja vaipattomia viruksia (mm. HAV-virus ja parvovirus B19). Niiden on myös osoitettu validoidusti tuhoavan tai inaktivoivan Sendai-virusta (taudinaiheuttaja, joka ei infektoi ihmisiä), jota käytetään leukosyyttien interferonituotannon indusoimiseen.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa: Narkoottisten aineiden, hypnoottien ja rauhoittavien lääkkeiden käytössä tulee noudattaa varovaisuutta interferonihoidon aikana.

Multiferonin ja muiden lääkevalmisteiden välisiä mahdollisia yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu. Varovaisuutta tulee noudattaa, jos Multiferonia annetaan yhdessä muiden potentiaalisesti myelosuppressiivisten valmisteiden kanssa.

Interferoni saattaa vaikuttaa oksidatiiviseen metaboliaprosessiin. Tämä tulee ottaa huomioon, jos potilaalle annetaan samanaikaisesti tämän reitin kautta metaboloituvia lääkevalmisteita, esimerkiksi teofylliiniä, aminofylliiniä tai muita ksantiinijohdoksia. Jos ksantiinijohdoksia käytetään yhdessä Multiferon-hoidon kanssa, seerumin teofylliinipitoisuuksia tulee seurata ja interferoninannostusta tulee muuttaa tarvittaessa.

4.6 Raskaus ja imetys

Valmisteen käytöstä raskauden aikana ei ole riittävästi tietoa. Interferonialfaa saa käyttää raskauden aikana vain, jos hoidon mahdollinen hyöty oikeuttaa sikiöön mahdollisesti kohdistuvat riskit.

Interferonialfan on havaittu lisäävän keskenmenoja *Macaca mulatta* -reesusmakakeilla, joille annettiin 90 tai 180 kertaa suositusannosten (2 milj. IU/m²) suuruisia annoksia ihon alle tai lihakseen. Siksi Multiferonia suositellaan käytettäväksi hedelmällisessä iässä olevilla naisilla vain, jos he käyttävät tehokasta ehkäisyä hoidon aikana.

Ei tiedetä, erittyvätkö interferonialfa tai sen metaboliitit äidinmaitoon. On päätettävä, lopettaako äiti imetyksen vai keskeyttääkö/lopettaako hän Multiferon-hoidon. Päätöksenteossa on otettava huomioon imetyksen hyöty lapselle ja hoidon hyöty äidille.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Potilaiden, joilla ilmenee väsymystä, uneliaisuutta tai sekavuutta Multiferon-hoidon aikana, on vältettävä autolla ajamista ja koneiden käyttöä.

4.8 Haittavaikutukset

Useimmin ilmoitettuja haittavaikutuksia ovat kuume, vilunväristykset, hikoilu, väsymys, nivelkiput, lihaskiput, päänsärky, ruokahaluttomuus ja pahoinvointi. Kuume ja väsymys ovat annosriippuvaisia ja menevät ohi 72 tunnin kuluttua hoidon tauottamisesta tai lopettamisesta.

Näitä akuutteja haittavaikutuksia voidaan yleensä lievittää tai hoitaa ottamalla parasetamolia samanaikaisesti Multiferonin kanssa. Haitat lievittyvät yleensä hoidon jatkuessa tai annostusta muutettaessa. Jatkuva lääkitys voi kuitenkin aiheuttaa letargiaa, heikkoutta ja jatkuvaa väsymystä.

Tutkimukset:

Melko harvinaiset ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$): veren ALAT-arvojen, AFOS-arvojen ja transaminaasiarvojen suureneminen, laihtuminen.

Harvinaiset ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$): veren laktaattidehydrogenaasi-, bilirubiini-, kreatiniini-, virtsahappo- ja ureapitoisuuksien suureneminen.

Sydän:

Melko harvinaiset ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$): rytmihäiriöt (mm. AV-katkos), sydämentykytys.

Harvinaiset ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$): sydänpysähdys, sydäninfarkti, krooninen sydämen vajaatoiminta, keuhkopöhö ja syanoosi.

Veri ja imukudos:

Hyvin yleiset ($\geq 1/10$): leukopenia.

Yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$): trombosytopenia, anemia.

Harvinaiset ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$): agranulosytoosi, hemolyyttinen anemia.

Hyvin harvinaiset ($\geq 1/10\ 000$): idiopaattinen trombosytopeeninen purppura.

Hermosto:

Hyvin yleiset ($\geq 1/10$): päänsärky.

Melko harvinaiset ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$): neuropatia, huimaus, uneliaisuus, makuaistin häiriöt, parestesiat, hypestesia ja vapina.

Harvinaiset ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$): kooma, aivoverenkiertohäiriöt, kouristukset, tilapäinen erektiohäiriö.

Silmät:

Melko harvinaiset ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$): konjunktiviitti, näköhäiriöt.

Harvinaiset ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$): iskeeminen retinopatia.

Hyvin harvinaiset ($< 1/10\ 000$): näköhermovauriot, verkkokalvovaltimon tai -laskimon ahtauminen, retinopatia, verkkokalvon verenvuoto, papillaturvotus, verkkokalvon eksudaatit.

Kuulo ja tasapainoelin:

Melko harvinaiset ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$): kiertoaiheus.

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina:

Harvinaiset ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$): hengenahdistus, yskä.

Ruoansulatuselimistö:

Hyvin yleiset ($\geq 1/10$): ripuli.

Yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$): pahoinvointi/oksentelu.

Melko harvinaiset ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$): vatsakipu, suun kuivuminen.

Harvinaiset ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$): ruoansulatuskanavan hypermotiliteetti, ummetus, ylävatsavaivat, ilmavaivat, haimatulehdus.

Hyvin harvinaiset ($< 1/10\ 000$): vatsahaavan uusiutuminen, henkeä uhkaamattomat ruoansulatuskanavan verenvuodot.

Munuaiset ja virtsatie:

Melko harvinaiset ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$): proteinuria ja virtsan solumäärän suureneminen.

Harvinaiset ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$): akuutti munuaisten vajaatoiminta (etenkin syöpäpotilailla, joilla on munuaissairaus), munuaistoiminnan heikentyminen.

Iho ja ihonalainen kudokset:

Hyvin yleiset ($\geq 1/10$): hiusten lähtö (korjaantuu hoidon jälkeen, lisääntynyt hiusten lähtö saattaa jatkua useiden viikkojen ajan hoidon lopettamisen jälkeen), lisääntynyt hikoilu.

Melko harvinaiset ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$): psoriaasin paheneminen tai puhkeaminen, kutina.

Harvinaiset ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$): ihottuma, ihon ja limakalvojen kuivuminen, nenäverenvuoto, voimakas nuha.

Luusto, lihakset ja sidekudos:

Hyvin yleiset ($\geq 1/10$): lihaskipu, nivelkipu.

Harvinaiset ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$): systeeminen lupus erythematosus, niveltulehdus.

Yleisyys tuntematon: rhabdomyolyyysi.

Umpieritys:

Harvinaiset ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$): hypertyreoosi, hypotyreoosi, kilpirauhasen toimintahäiriö.

Aineenvaihdunta ja ravitsemus:

Hyvin yleiset ($\geq 1/10$): ruokahaluttomuus, pahoinvointi, kliinisesti merkityksetön hypokalsemia.

Melko harvinaiset ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$): elektrolyyttitasapainon häiriöt, nestehukka.

Harvinaiset ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$): hyperglykemia.

Hyvin harvinaiset ($< 1/10\ 000$): diabetes mellitus, hypertriglyseridemia.

Infektiot:

Harvinaiset ($> 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$): pneumonia, herpes simplex -infektiot (mm. huuliherpeksen paheneminen).

Verisuonisto:

Melko harvinaiset ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$): hypertensio, hypotensio.

Harvinaiset ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$): vaskuliitti.

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat:

Hyvin yleiset ($\geq 1/10$): flunssankaltaiset oireet, väsymys, kuume, jäykkyys, ruokahalun heikkeneminen.

Melko harvinaiset ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$): rintakipu, turvotus.

Hyvin harvinaiset ($< 1/10\ 000$): nekroottiset reaktiot pistoskohdassa, pistoskohdan reaktiot.

Immuunijärjestelmä:

Harvinaiset ($> 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$): autoimmuunisairaudet, akuutit yliherkkyysoireet (mm. urtikaria, angioödeema, bronkospasmi ja anafylaktinen reaktio).

Hyvin harvinaiset ($< 1/10\ 000$): sarkoidoosi.

Maksa ja sappi:

Harvinaiset ($> 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$): maksan vajaatoiminta, maksavaurio, maksatoiminnan häiriöt.

Psyykkiset häiriöt:

Melko harvinaiset ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$): masennustilat, ahdistuneisuushäiriöt, psyykkisen tilan muutokset, sekavuustilat, käytöshäiriöt, hermostuneisuus, muistin heikkeneminen, unihäiriöt.

Harvinaiset ($> 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$): itsemurha, itsemurhayritys, itsemurha-ajatukset.

Patogeenitartuntojen riskiin liittyvä turvallisuus, ks. kohta 4.4.

Hampaiden ja hampaiden vieruskudoksen ongelmien (jotka voivat johtaa hampaiden irtoamiseen) ja kuulon heikkenemisen on arveltu olevan interferonialfahoidosten luokkavaikutuksia.

4.9 Yliannostus

Multiferon-yliannostustapauksia ei ole ilmoitettu. Kuten kaikkien lääkeaineiden kohdalla, oireenmukainen hoito sekä tiivis elintoimintojen seuranta ja potilaan huolellinen tarkkailu on tarpeen.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Immunostimulantit, interferonit. ATC-koodi: L03AB01

Multiferon on leukosyyttiperäistä ihmisen interferonia, joka koostuu useista luontaisesti esiintyvistä interferonialfan alatyypeistä. Interferonialfan alatyypit puhdistetaan Sendai-virukselle altistettujen ihmisleukosyyttien (ns. buffy coat -kerros) elatusaineen supernatantista. Puhdistus perustuu Cantellin kuvaamaan menetelmään, jota on muokattu lisäämällä siihen immunoaffiniteetikromatografia ja geelifiltraatiovaiheita spesifisen aktiivisuuden parantamiseksi.

Interferonit ovat elimistössä luontaisesti esiintyviä proteiineja, joilla on antiviraalisia, antiproliferatiivisia ja immunomoduloivia ominaisuuksia ja joiden molekyylipaino on keskimäärin 19 000–27 000 Daltonia. Solut tuottavat ja erittävät niitä virusinfektioiden yhteydessä tai altistuttuaan erilaisille synteettisille ja biologisille induktoreille.

Interferonit jaetaan kolmeen pääryhmään eli alfa-, beeta- ja gammainterferoneihin. Nämä kolme ryhmää eivät ole homogeenisia, vaan kuhunkin ryhmään saattaa sisältyä useita molekyyliarakenteeltaan erilaisia interferonityyppejä. Ihmisen genomiin kuuluu 13 interferonialfaa koodaavaa toimivaa geeniiä. Multiferon on luokiteltu luonnolliseksi interferonialfaksi.

Interferonien vaikutus soluihin perustuu siihen, että ne sitoutuvat tiettyihin solukalvon reseptoreihin. Muilla interferoneilla tehdyt tutkimukset ovat osoittaneet, että interferonit ovat lajispesifisiä. Tietyillä apinalajeilla kuten reesusmakakeilla havaitaan kuitenkin farmakodynaamista stimulaatiota ihmisen tyyppin 1 interferonialtistuksen jälkeen.

Kun interferoni on sitoutunut solukalvoon, alkaa monimutkainen solunsisäisten tapahtumien sarja, jonka yhteydessä tiettyjen entsyymien toiminta indusoituu. Tämän prosessin ajatellaan aikaansaavan ainakin osittain interferonihoitoon liittyvät erilaiset solureaktiot, mm. virusten jakautumisen estymisen virusten infektoimissa soluissa, solunjakautumisen suppression ja immunomoduloivat vaikutukset, kuten makrofagien fagosytoosiaktiivisuuden lisääntymisen ja lymfosyyttien kohdesoluihin kohdistaman spesifin sytotoksisuuden voimistumisen. Interferonin terapeuttinen vaikutus perustuu todennäköisesti joihinkin tai kaikkiin näistä vaikutuksista.

5.2 Farmakokinetiikka

Interferonialfan raportoidut farmakokineettiset parametrit vaihtelevat suuresti. Kun lääkettä annetaan 3 milj. IU ihon alle, seerumin huippupitoisuudet ovat 15 IU/ml (vaihteluväli 7–24). Interferonialfan farmakokinetiikka on hoitoannoksilla lineaarista ja ajasta riippumatonta. Interferonialfa metaboloituu todennäköisimmin munuaisissa. Virtsasta on löydetty vain hyvin pieniä määriä muuttumatonta interferonialfaa. Seerumin interferonialfapitoisuudet nousivat 3–4-kertaiseksi potilailla, joilla oli metastattainen munuaissolukarsinoma. Tietoja aineen sitoutumisesta plasman proteiineihin ei ole saatavilla.

Multiferon-hoidon jälkeen ei ole havaittu neutraloivia interferonialfavasta-aineita.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Interferonialfan vaikutus on lajispesifinen, joten Multiferonille on tehty vain rajallisesti prekliinisiä turvallisuustutkimuksia. Kerta-annostoksisuuden tutkimuksissa hiirellä ja rotalla ei havaittu toksisuutta.

Multiferonilla ei ole tehty lisääntymistoksisuustutkimuksia, mutta suurten interferonialfa-annosten tiedetään aiheuttavan keskenmenoja apinoilla.

Multiferonilla ei ole tehty mutageenisuustutkimuksia, mutta rekombinantilla interferonialfalla tehdyissä tutkimuksissa saatiin negatiiviset tulokset Amesin testissä ja mikrotumakokeessa.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Ihmisen albumiini
vedetön natriumdivetyfosfaatti
vedetön dinatriumfosfaatti
natriumkloridi
injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kesto aika

30 kuukautta.

Vain yhtä käyttökertaa varten. Ylijäänyt valmiste tulee hävittää.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C - 8 °C) alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle. Ei saa jäättyä.

Kuljetuksen aikana tai käytön helpottamiseksi valmistetta voidaan säilyttää huoneenlämmössä (korkeintaan 25 °C) enintään 2 kk ajan. Ellei valmistetta ole käytetty 2 kk kuluessa, sitä ei saa laittaa takaisin jääkaappisäilytykseen, vaan se tulee hävittää.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

1 ml:n ruiskut (borosilikaattilasina), joissa muovinen mäntä ja ruostumattomasta teräksestä valmistettu injektioneula ihon alle annettavaa injektiota varten. Neula on sinetöity silikonilla ja kiinnitetty ruiskuun valokoveteisellä liimalla, ja siinä on muovinen neulansuojus.

Yksi esitäytetty ruisku sisältää 3 milj. IU interferonialfaa per 0,5 ml käyttövalmistusta injektionestettä (liuos).

Pakkauskoko: 6 x 0,5 ml (0,5 ml = 3 milj. IU)

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Swedish Orphan Biovitrum International AB
SE-112 76 Stockholm
Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMERO

26996

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

2009-07-02

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

2010-10-08