

UPUTSTVO ZA LEK

Roferon[®]-A, 3 M.i.j./0,5mL, rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu

interferon alfa-2a

Pažljivo pročitajte ovo uputstvo, pre nego što počnete da primate ovaj lek, jer ono sadrži informacije koje su važne za Vas.

- Uputstvo sačuvajte. Može biti potrebno da ga ponovo pročitate.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom lekaru ili medicinskoj sestri.
- Ovaj lek propisan je samo Vama i ne smete ga davati drugima. Može da im škodi, čak i kada imaju iste znake bolesti kao i Vi.
- Ukoliko Vam se javi bilo koje neželjeno dejstvo, obratite se Vašem lekaru ili medicinskoj sestri. Ovo uključuje i bilo koje neželjeno dejstvo koje nije navedeno u ovom uputstvu. Vidite odeljak 4.

U ovom uputstvu pročitacete:

1. Šta je lek Roferon-A i čemu je namenjen
2. Šta treba da znate pre nego što primite lek Roferon-A
3. Kako se primenjuje lek Roferon-A
4. Moguća neželjena dejstva
5. Kako čuvati lek Roferon A
6. Sadržaj pakovanja i ostale informacije

1. Šta je lek Roferon-A i čemu je namenjen

Lek Roferon-A sadrži antivirusni agens koji se zove interferon alfa-2a i koji je sličan prirodnoj supstanci, koju proizvodi organizam da se zaštiti od virusnih infekcija, tumora i činilaca koji deluju spolja negativno na organizam. Kada lek Roferon-A prepozna i napadne tu stranu supstancu, on deluje na nju tako što je menja usporavanjem, blokiranjem ili promenom rasta ili funkcije.

Lek Roferon-A se koristi za lečenje:

- virusnih infekcija kao što su hronični hepatitis B i C.
- raka krvi (kutani T ćelijski limfom, leukemija vlasastih ćelija, hronična mijelogeno leukemija)
- ostalih oblika malignih tumora (rak bubrežnih ćelija, folikularni ne-Hodgkinov limfom, melanom).

Ako niste sigurni zbog čega Vam je propisan lek Roferon-A, o Vašoj bolesti i terapiji treba da popričate sa Vašim lekarom.

2. Šta treba da znate pre nego što primite lek Roferon-A

Lek Roferon-A ne smete primati:

- Ako ste alergični na interferon alfa-2a ili na bilo koju od pomoćnih supstanci leka Roferon A (navedenih u odeljku 6);
- Ako ste bolovali od srčanih bolesti ili sada bolujete od nekog srčanog oboljenja;
- Ako bolujete od teškog oboljenja jetre ili bubrega;
- Ako imate poremećaj koštane srži;
- Ako imate konvulzije, koje nisu kontrolisane odgovarajućom terapijom i/ili druge poremećaje centralnog nervnog sistema;
- Ako imate oboljenje jetre ili cirozu jetre;
- Ako trenutno primete ili ste do nedavno primali lekove protiv hroničnog oboljenja jetre koji slabe Vaš imunski odgovor.

Ne preporučuje se primena leka Roferon-A deci, osim po savetu lekara. „Sindrom ostajanja bez daha“, (veoma ozbiljno stanje kod dece do 3 godine starosti) doveden je u vezu sa benzilalkoholom. Benzilalkohol je pomoćna supstanca koja ulazi u sastav leka Roferon-A. Zbog toga lek Roferon-A rastvor za injekciju nije pogodan lek za malu decu (uključujući prevremeno rođene bebe, novorođenčad ili odojčad).

Kod nekih bolesti lek Roferon-A se može koristiti u kombinaciji sa drugim lekovima. U takvim slučajevima Vaš lekar će Vam objasniti sva dodatna ograničenja koja su povezana sa upotrebom leka Roferon-A.

Upozorenja i mere opreza

Razgovarajte sa svojim lekarom ili medicinskom sestrom pre nego što primite lek Roferon-A.

Obavestite Vašeg lekara ukoliko:

- imate mentalne probleme (psihijatrijske tegobe) ili ste bolovali od psihijatrijskih bolesti,
- imate psorijazu (bolest koja se često ponavlja, a karakteriše se suvim nejednakim i nepravilnim oštećenjima kože u vidu ostrvaca koja se ljušte),
- imate problema sa bubrezima, srcem ili jetrom,
- imate neku autoimunu bolest npr. poremećenu funkciju štitaste žlezde, vaskulitis (zapaljenje krvnih sudova),
- Vam je neki organ transplantiran (npr. bubreg) ili koštana srž, ili se presađivanje planira u skoroj budućnosti,
- ste trudni ili biste mogli da zatrudnite,
- imate lošu krvnu sliku,
- bolujete od dijabetesa (oboljenje koje nastaje usled visokih vrednosti šećera u krvi),
- imate bilo koji drugi poremećaj krvi
- primete terapiju protiv hroničnog hepatitisa C,

- ste istovremeno zaraženi virusom HIV-a i primete dodatne lekove protiv virusa HIV-a,
- uzimate druge lekove (uključujući i one koje vam ne propisuje Vaš lekar),
- ukoliko ste odrasla osoba koja je imala ili ima bolest zavisnosti (npr. alkohol ili droge).

Svom lekaru recite ako imate neki krvni poremećaj ili ako imate dijabetes (šećernu bolest). Vaš lekar treba u određenim vremenskim intervalima da proverava krvnu sliku pomoću laboratorijskih testova krvi kako bi proverio njen sastav, koji se može menjati tokom terapije. Ako do toga dođe, Vaš lekar može da promeni dozu leka Roferon-A, i uskladili je sa trenutnim stanjem, kao i svih drugih lekova koje primete istovremeno.

Drugi lekovi i Roferon-A

Obavestite Vašeg lekara, farmaceuta ili medicinsku sestru ukoliko uzimate, nedavno ste uzimali ili ćete možda uzimati bilo koje druge lekove. Dejstvo tih lekova može da bude smanjeno, povećano ili izmenjeno kada se daju istovremeno sa interferonima. Posebno, koncentracije teofilina u plazmi (ovo je lek protiv astme iz porodice ksantina) mogu biti povećane ako se daje istovremeno sa interferonom, i može biti potrebno podešavanje doze.

Pacijenti koji imaju i infekciju HIV: Laktoacidoza i pogoršanje funkcije jetre su neželjena dejstva koja se dovode u vezu sa visoko efikasnom anti-retrovirusnom terapijom (HAART) za lečenje HIV-a.

Ako primete HAART, kao dodatnu terapiju u kombinaciji sa lekom Roferon-A + ribavirin može se povećati rizik od laktoacidoze i otkazivanja funkcije jetre. Vaš lekar će pratiti znakove i simptome ovih stanja. Molimo da svakako pročitate i *Uputstvo za lek* za ribavirin.

Analize krvi. Ukoliko je potrebno da uradite laboratorijske analize krvi, obavestite lekara ili medicinsku sestru koja radi ovu analizu da uzimate lek Roferon-A. U povremenim i retkim slučajevima lek Roferon-A može da utiče na rezultate tih analiza.

Trudnoća i plodnost

Lek Roferon-A ne smete koristiti ako ste trudni, mislite da ste trudni ili planirate trudnoću, osim ako Vam to ne preporuči Vaš lekar. To je zbog toga što lek Roferon-A može da utiče na vašu bebu. Zbog toga je jako važno da i Vi i Vaš partner koristite efikasne metode zaštite od trudnoće (kontracepciju) dok se lečite lekom Roferon-A.

Kada se lek Roferon-A koristi u kombinaciji sa ribavirinom, i muškarci i žene moraju biti jako obazrivi i moraju preduzeti sve posebne mere predostrožnosti tokom seksualne aktivnosti, jer ako postoji i najmanja verovatnoća da dođe do trudnoće, ribavirin, može jako da naškodi nerođenoj bebi:

- ako ste osoba **ženskog pola** u reproduktivnom periodu i možete da radate, a primete lek Roferon-A u kombinaciji sa ribavirinom, morate imati negativan test na trudnoću pre započinjanja terapije, svakog meseca tokom terapije i još 4 meseca po završetku terapije. I Vi i Vaš partner treba da koristite efikasnu metodu kontracepcije (zaštite od trudnoće) dok ste na terapiji i još 4 meseca posle završetka terapije. O ovome ćete porazgovarati sa Vašim lekarom.
- ako ste osoba **muškog pola** i primete lek Roferon-A u kombinaciji sa ribavirinom, ne smete da imate seksualne odnose sa trudnom ženom bez upotrebe kondoma. Ovo će smanjiti mogućnost da se ribavirin zadrži u telu žene. Ako vaša partnerka nije trudna, ali je u reproduktivnom periodu i može da zatrudni, mora se testirati na trudnoću svakog meseca tokom Vaše terapije i još 7 meseci pošto se Vaša terapija obustavi. I Vi i Vaša partnerka treba da koristite efikasne metode zaštite od začeća dok ste na terapiji i još 7 meseci posle prestanka terapije. O ovome ćete porazgovarati sa Vašim lekarom.

Dojenje

Ukoliko dojite, obratite se za savet svom lekaru ili farmaceutu pre primene ovog leka. Nije poznato da li se ovaj lek izlučuje u majčino mleko. Prema tome, posavetujte se sa Vašim lekarom da li da prestanete da dojite, ili da prestanete da primete lek Roferon-A. U kombinovanoj terapiji sa ribavirinom, uzmite u obzir sve informacije iz *Uputstva za lek* za ribavirin.

Upravljanje vozilima i rukovanje mašinama

Nemojte upravljati vozilima i rukovati mašinama ako ste pospani, umorni ili konfuzni dok primete lek Roferon-A.

Lek Roferon-A sadrži benzil alkohol

Lek Roferon-A sadrži benzilalkohol i stoga se ne sme davati prevremeno rođenim bebama i novorođenčadi. Moće izazvati toksične i alergijske reakcije kod beba i dece do 3 godine starosti.

Ovaj lek sadrži manje od 1mmol natrijuma (23 mg) u 0,5 mL, tj. suštinski je bez natrijuma.

3. Kako se primenjuje lek Roferon-A

Važno je da ovaj lek uvek primete tačno onako kako Vam je to propisao Vaš lekar. Proverite sa svojim lekarom ili farmaceutom ukoliko niste sigurni kako.

Lek Roferon-A Vam mogu davati Vaš lekar ili medicinska sestra, ili Vas Vaš lekar ili medicinska sestra mogu obučiti da sami sebi primenite lek Roferon-A. Nemojte pokušavati da sebi primenite lek Roferon-A, ako za to niste posebno obučeni. Ako niste sasvim sigurni, proverite sa Vašim lekarom ili medicinskom sestrom.

Lek Roferon-A napunjeni injekcioni špic se primenjuje pod kožu (supkutano). Pogledate odeljak 7 za detaljna uputstva.

Napunjeni injekcioni špic je namenjen isključivo za jednokratnu upotrebu.

Doziranje leka Roferon-A

Vaš lekar će da odluči koja je doza najbolja za Vas. Potrebna količina leka Roferon-A koja vam je potrebna zavisice od bolesti koju lečite i mogućih neželjenih dejstava koja se ispolje kod svakog pojedinačnog pacijenta.

Ta doza obično neće prelaziti 36 miliona internacionalnih jedinica (i.j.) na dan.

Ako mislite da je dejstvo Vašeg leka prejako ili preslabo, razgovarajte sa svojim lekarom. Nikada sami nemojte menjati propisanu dozu.

Preporučena doza je:

Leukemija vlasastih ćelija

3 miliona i.j. na dan tokom 16-24 nedelje.

Hronična mijeloidna leukemija

Doza će se normalno povećavati sa 3 miliona i.j. do 9 miliona i.j. jednom dnevno tokom početnog terapijskog perioda od 12 nedelja

Kutani T-ćelijski limfom

Doza će se normalno povećavati sa 3 miliona i.j. do 18 miliona i.j. jednom dnevno tokom početnog terapijskog perioda od 12 nedelja

Karcinom bubrežnih ćelija

Kombinacija sa vinblastinom

Doza će se normalno povećavati sa 3 miliona i.j. do 18 miliona i.j. tri puta nedeljno tokom početnog terapijskog perioda od 12 nedelja

Kombinacija sa bevacizumabom (Avastin)

9 miliona i.j. pod kožu (supkutano) tri puta nedeljno, do progresije bolesti ili u trajanju od 1 godine.

Hronični hepatitis B

2,5 do 5 miliona i.j./kvadratni metar površine tela tri puta nedeljno tokom 4-6 meseci

Hronični hepatitis C

3-6 miliona i.j. tri puta nedeljno tokom 6-12 meseci

Folikularni ne-Hodgkinov limfom (uz hemioterapiju):

6 miliona i.j./ kvadratni metar površine tela od 22. do 26. dana svakog 28-dnevnog ciklusa

Melanom

3 miliona i.j. tri puta nedeljno tokom 18 meseci

Ako dobro reagujete na početnu terapiju lekom Roferon- A vaš lekar može da propiše nastavak primene ove terapije duže vreme (terapija održavanja) i u skladu sa tim će Vam podesiti dozu.

Kombinovana terapija sa ribavirinom kod hroničnog hepatitisa C

U slučaju kombinovane terapije lekom Roferon- A i ribavirinom, morate se pridržavati propisanih doza od strane Vašeg lekara.

Vaš lekar će vam reći kada treba da prestanete da primete lek Roferon- A. Neke bolesti mogu da iziskuju terapiju tokom perioda od više godina.

Ako ste primili više leka Roferon-A nego što treba

Ovaj lek se primenjuje pod strogim nadzorom medicinskog osoblja, tako da nije verovatno da ćete primiti preveliku dozu. Ako imate bilo kakva pitanja, obratite se Vašem lekaru ili bolničkom farmaceutu. Vaš lekar ili medicinska sestra će pratiti tok terapije. Ako Vam se i pored ovoga desi da se ne osećate dobro, da ste umorni i/ili izrazito iscrpljeni obratite se lekaru ili medicinskoj sestri. Ukoliko ste dodatno obučeni da sami sebi primenite terapiju idite u najbližu bolnicu.

Za sva dodatna pitanja oko primene leka Roferon- A obratite se lekaru ili medicinskoj sestri.

Ako ste zaboravili da primite lek Roferon-A

Vaš lekar ili medicinska sestra će se pobrinuti da redovno primite lek, tako da nije verovatno da će neka doza biti izostavljena. Međutim, recite Vašem lekaru ili medicinskoj sestri, ako mislite da su zaboravili da Vam daju propisanu dozu leka.

Ako naglo prestanete da primete lek Roferon-A

O dužini trajanja terapije odlučuje Vaš lekar.

Ako imate dodatnih pitanja u vezi sa primenom ovog leka, obratite se svom lekaru, farmaceutu ili medicinskoj sestri.

4. Moguća neželjena dejstva

Kao i svi lekovi, ovaj lek može da prouzrokuje neželjena dejstva, iako ona ne moraju da se jave kod svih pacijenata koji uzimaju ovaj lek.

Odmah recite svom lekaru ako primetite bilo koje od sledećih ozbiljnih neželjenih dejstava. Možda vam je potrebna neodložna lekarska pomoć:

- ako se kod Vas razviju znaci teške alergijske reakcije (kao što su otežano disanje, zviždanje u grudima ili koprivnjača) dok primete ovaj lek;
- ako primetite da slabije vidite tokom ili nakon primene leka Roferon-A;
- ako se kod Vas pojavi neki od znakova depresije (kao što su tuga, osećaj bezvrednosti ili misli o samoubistvu) dok ste na terapiji lekom Roferon- A.

Druga moguća neželjena dejstva

Veoma često se dešava da se pojave simptomi slični gripu, kao što su umor, drhtavica, bol u mišićima ili zglobovima, glavobolja, znojenje i povišena telesna temperatura. Ova neželjena dejstva se obično ublažavaju uzimanjem paracetamola, a Vaš lekar će Vam propisati koju dozu leka treba primeniti. Nastavkom lečenja ta vrsta simptoma obično se smanjuje. Ova vrsta simptoma se obično povlači sa nastavkom terapije.

Druga veoma česta neželjena dejstva (mogu da se jave kod više od 1 na 10 pacijenata koji uzimaju lek):

- smanjen broj belih krvnih zrnaca (leukocita); Simptomi uključuju povećanu sklonost ka većem broju infekcija
- gubitak apetita
- mučnina
- smanjene vrednosti kalcijuma u krvi
- dijareja
- smanjen apetit
- istanjenje ili gubitak kose (ovo neželjeno dejstvo je obično reverzibilno i povlači se sa prestankom terapije)
- bolest slična gripu; u simptome spada umor, povećanu telesnu temperaturu i drhtavicu
- glavobolja
- pojačano znojenje
- bol u mišićima
- bol u zglobovima

Česta neželjena dejstva (mogu da se jave kod najviše 1 na 10 pacijenata koji uzimaju lek):

- smanjen broj crvenih krvnih zrnaca (eritrocita) ili anemija (u znake spadaju umor, bleđa koža i otežano disanje)
- smanjen broj trombocita (u znake spadaju manje modrice po telu ili krvarenje)
- promene u broju trombocita i crvenih krvnih zrnaca su verovatnije ako primete terapiju protiv raka, uključujući i hemioterapiju, ili ako Vam je oslabljena funkcija koštane srži. Po prestanku terapije lekom Roferon- A sastav Vaše krvi se obično vraća na normalu.
- nepravilan srčani rad
- subjektivni osećaj lupanja srca (palpitacije)
- plavičasta prebojenost kože ili usana (uzrokovana nedostatkom kiseonika u krvi)
- povraćanje ili osećaj mučnine
- bolovi u stomaku
- suva usta
- gorak ukus ili izmenjeno čulo ukusa
- bol u grudima
- oticanje
- gubitak telesne mase

Povremena neželjena dejstva (mogu da se jave kod najviše 1 na 100 pacijenata koji uzimaju lek):

- dehidracija i disbalans elektrolita (promenjene vrednosti rezultata laboratorijskih testova krvi natrijuma ili kalijum)
- depresija
- anksioznost
- konfuzija
- izmenjeno ili neuobičajeno ponašanje

- nervoza
- zaboravnost
- poremećaj spavanja
- mišićna slabost
- promene u osećaju na koži, npr. peckanje (žmarci), utrnulost
- vrtoglavica
- drhtanje ruku
- dremljivost ili pospanost
- konjunktivitis ili crvenilo očiju
- poremećaj vida
- privremeno smanjen ili povećan krvni pritisak
- svrab
- psorijaza ili pogoršanje psorijaze
- analiza urina može pokazati promenjene laboratorijske testove proteina i povećan broj ćelija u urinu
- laboratorijski testovi krvi pokazuju promenjene vrednosti funkcije jetre

Retka neželjena dejstva (mogu da se jave kod najviše 1 na 1000 pacijenata koji uzimaju lek):

- zapaljenje pluća (pneumonija)
- groznica
- genitalni herpes
- ozbiljno smanjenje broja belih krvnih zrnaca (agranulocitoza)
- neuobičajeno oštećenje crvenih krvnih zrnaca (hemolitička anemija)
- autoimunski poremećaji (stanja u kojima Vaš imunski sistem postaje agresor i napada pojedine delove organizma umesto da ih štiti)
- reakcije preosetljivosti, uključujući koprivnjaču, otok lica, usana i grla, zviždanje u plućima i reakcije alergijskog tipa
- povećana ili smanjena funkcija štitaste žlezde
- laboratorijske analize krvi pokazuju povećane vrednosti šećera u krvi ili šećernu bolest (dijabetes)
- samoubistvo ili razmišljanje o samoubistvu ili samopovređivanju
- koma
- moždani udar
- konvulzije (epileptični napadi)
- prolazna ili privremena impotencija (seksualna disfunkcija muškaraca)
- poremećaj vida usled slabe prokrvljenosti zadnjeg dela oka (ishemijska retinopatija)
- srčani udar
- srčana insuficijencija
- ozbiljne srčane tegobe ili problemi sa disanjem
- nakupljanje tečnosti u plućima (što može dovesti do problema sa disanjem)
- zapaljenje krvnih sudova (vaskulitis)
- otežano disanje
- kašalj
- zapaljenje gušterače (pankreatitis)
- ubrzan rad creva (može dovesti do dijareje)
- zatvor (konstipacija)
- gorušica
- nadimanje i gasovi u stomaku
- oslabljena funkcija koja može da dovede do težih poremećaja funkcije jetre, uključujući i insuficijenciju jetre ili zapaljenje jetre (takođe poznato kao hepatitis)
- osip
- suva koža, usta ili usne
- krvarenje iz nosa
- suva sluzokoža nosa ili curenje iz nosa

- autoimunska bolest je stanje gde Vaš imunski sistem postaje aggressor i napada pojedine delove organizma umesto da ih štiti. Ova stanja često su praćena osipom i bolom u zglobovima. Takođe može zahvatiti i druge delove tela (što može dovesti do lupusa ili sistemskog eritemskog lupusa)
- artritis ili bol u zglobovima
- insuficijencija bubrega ili poremećena funkcija bubrega (uglavnom kod pacijenata sa kancerom koji već imaju neku od bubrežnih bolesti)
- laboratorijske analize krvi: pokazuju promene u bubrežnoj funkciji
- laboratorijske analize krvi koje pokazuju promenjene vrednosti mokraćne kiseline i laktat dehidrogenaze
- manija (epizode preteranog poboljšanja raspoloženja)

Veoma retka neželjena dejstva (mogu da se jave kod najviše 1 na 10000 pacijenata koji uzimaju lek):

- autoimunska bolest u kojoj Vaš imunski sistem greškom napada krvne pločice (ćelije koje kontrolišu zgrušavanje krvi (trombocite)) u Vašoj krvi. Ovo može izazvati ozbiljno smanjenje broja trombocita i pojavu sitnih tačkica nalik modricama na Vašoj koži
- sarkoidoza (bolest koja je posledica zapaljenjskih procesa u tkivima u organizmu; sarkoidoza može da zahvati bilo koji deo tela, ali najčešće počinje u plućima ili limfnim čvorovima)
- hipertrigliceridemija i hiperlipidemija (povećane vrednosti nekih lipida/masti u krvi)
- oštećenja mrežnjače (zadnji deo oka) ili krvnih sudova mrežnjače (može dovesti do zamućenja vida ili u ozbiljnim slučajevima do gubitka vida)
- prilikom pregleda Vaš lekar može primetiti promene na mrežnjači, uključujući otok glavnog nerva na zadnjem delu oka
- problemi sa vidom povezani sa glavnim nervom u zadnjem delu oka
- pogoršanje ili ponovna pojava čira želuca i krvarenje u crevima
- crvenilo, otok i bol mesta na koži gde ste primenili lek Roferon- A, može doći do odumiranja dela kože na mesta primene
- problemi povezani sa mentalnim stanjem kao što su poteškoće u razmišljanju, koncentraciji, promene ličnosti ili stanja svesti. Vaš lekar ovo može nazvati encefalopatija.

Nepoznata učestalost: ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka.

- odbacivanje transplantata
- ishemijski kolitis (nedovoljno snabdevanje creva krvlju) i ulcerativni kolitis (zapaljenje debelog creva). Tipični znaci kolitisa su bol u stomaku, krvava stolica (dijareja) i povišena telesna temperatura.
- Plućna arterijska hipertenzija-bolest koju odlikuje intenzivno sužavanje krvnih sudova u plućima dovodeći do povećanja krvnog pritiska u krvnim sudovima koji prenose krv iz srca do pluća. Ovo se može dogoditi pre svega kod pacijenata koji imaju pridružene faktore rizika kao što su infekcija virusom HIV-a ili teška oštećenja jetre (ciroza). Neželjeni događaji se mogu razviti u različito vreme tokom terapije, obično nekoliko meseci nakon početka terapije lekom Roferon-A.

Vaš lekar može da odluči da kombinuje terapiju lekom Roferon-A sa drugim lekovima. U takvim slučajevima mogu se pojaviti i dodatna neželjena dejstva. Vaš lekar će Vam predočiti šta možete da očekujete od ove kombinovane terapije.

Prijavljiivanje neželjenih reakcija

Ukoliko Vam se ispolji bilo koja neželjena reakcija, potrebno je da o tome obavestite lekara, farmaceuta ili medicinsku sestru. Ovo uključuje i svaku moguću neželjenu reakciju koja nije navedena u ovom uputstvu. Prijavljiivanjem neželjenih reakcija možete da pomognete u proceni bezbednosti ovog leka. Sumnju na neželjene reakcije možete da prijavite Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
 Nacionalni centar za farmakovigilancu
 Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
 Republika Srbija
 website: www.alims.gov.rs
 e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

5. Kako čuvati lek Roferon-A

Čuvati lek van vidokruga i domašaja dece.

Ne smete koristiti lek Roferon-A posle isteka roka upotrebe naznačenog na spoljašnjem pakovanju nakon „Važi do“. Datum isteka roka upotrebe odnosi se na poslednji dan navedenog meseca.

Lek čuvati na temperaturi od +2 do +8°C. Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakovanju, radi zaštite od svetlosti.

Nakon prvog otvaranja leka: upotrebiti odmah.

Lek Roferon-A se ne sme koristiti ako primetite da je rastvor замуćen, ako u njemu plutaju čestice ili ako je lek bilo koje druge boje osim bezbojan ili bledo žut.

Neupotrebljivi lekovi se predaju apoteci u kojoj je istaknuto obaveštenje da se u toj apoteci prikupljaju neupotrebljivi lekovi od građana. Neupotrebljivi lekovi se ne smeju bacati u kanalizaciju ili zajedno sa komunalnim otpadom. Ove mere će pomoći u zaštiti životne sredine.

6. Sadržaj pakovanja i ostale informacije

Šta sadrži lek Roferon-A

Aktivna supstanca:

Jedan napunjeni injekcioni špric sadrži 3 miliona internacionalnih jedinica (i.j.) interferona alfa-2a u 0,5mL u vidu bistrog, bezbojnog do bledožutog rastvora za injekcije spremnog za upotrebu.

Pomoćne supstance su: amonijum-acetat; natrijum-hlorid; benzilalkohol (10mg/mL);polisorbat 80; sirćetna kiselina, galcijalna; natrijum-hidroksid i voda za injekcije.

Kako izgleda lek Roferon-A i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je injekcioni špric (staklo tip I) sa plastičnim klipom. Zatvarač na klipu i kapici na špricu su od laminirane butil gume, a kontaktna strana presvučena je fluoresin filmom. U napunjenom injekcionom špricu nalazi se 0,5 mL rastvora za injekciju. Deo unutrašnjeg pakovanja je takođe i igla za potkožnu primenu (supkutanu injekciju) od nerđajućeg čelika.

Jedan napunjeni injekcioni špric sadrži 3 miliona i.j. interferona alfa-2a u 0,5mL rastvora za injekciju spremnog za upotrebu.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 1 napunjeni injekcioni špric.i Uputstvo za lek.

Nosilac dozvole i proizvođač

Nosilac dozvole:

ROCHE D.O.O. BEOGRAD

Milutina Milankovića 11a, Beograd

Proizvođač:

F. HOFFMANN-LA ROCHE LTD

Grenzacherstrasse 124, Bazel, Švajcarska

Ovo uputstvo je poslednji put odobreno

Decembar, 2017.

Režim izdavanja leka:

Lek se može upotrebljavati samo u stacionarnoj zdravstvenoj ustanovi; izuzetno, lek se može izdavati i na lekarski recept, u cilju nastavka terapije kod kuće, što mora biti naznačeno i overeno na poledini lekarskog recepta.

Broj i datum dozvole:

Broj i datum dozvole: 515-01-1019-12-001 od 14.08.2012.

Broj i datum poslednje obnove dozvole: 515-01-00533-17-001 od 14.12.2017.

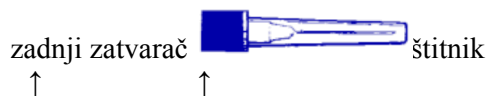
7. Kako da primenite Roferon-A

Ilustrovana uputstva za supkutanu primenu korišćenjem napunjenog injekcionog šprica.

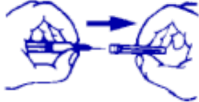

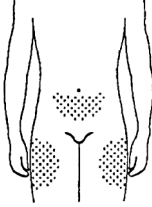


Špric sa rastvorom za injekcije





Igla sa supkutane injekcije



Važno: Pustite da se rastvor zagreje do sobne temperature pre upotrebe (ubrizgavanja).

<p>1. Uzmite iglu iz kutije. Skinite zadnji zatvarač sa igle. Zatim uzmite špric iz kutije i skinite zaštitni poklopac. Stavite iglu na špric. Skinite štitnik sa igle (videti Sliku 1)</p>	 <p>Slika 1.</p>		
<p>2. Špric držite usmeren sa iglom na gore. Pažljivo izbacite vazduh, ako ga ima, gurajući klip naviše.</p>	 <p>Slika 2.</p>	<p>3. Roferon-A se može ubrizgavati ili u prednji gornji deo butine, ili u donji deo stomaka ispod pupka. Preporučuje se da se za svako ubrizgavanje izabere drugo mesto.</p>	 <p>Slika 3.</p>
<p>4. Pre nego što sebi primenite lek, obrišite mesto primene alkoholnim tupferom.</p>	 <p>Slika 4.</p>		
<p>5. Koristeći palac i kažiprst, pritisnite prevoj kože i uvucite iglu do kraja pod uglom od 45 stepeni (videti sliku 5.) Lagano povucite klip unazad. Ako se u špricu pojavi krv, igla je ušla u krvni sud. Ako se to desi, ne smete da primenite lek Roferon-A. Uklonite neiskorišćeni špric i iglu i postupak ponovite sa novom supkutanom injekcijom na drugom mestu, novim špricem i iglom.</p>	 <p>Slika 5.</p>		

<p>6. Ujednačenim pritiskanjem, ubrizgajte pod kožu sadržaj napunjenog injekcionog šprica leka Roferona-A pod kožu do kraja, dok se špric potpuno ne isprazni.</p>	 <p>Slika 6.</p>	<p>7. Da biste izvukli špric, blago pritisnite alkoholnim tupferom na mesto primene, i izvucite iglu pod malim uglom.</p>	 <p>Slika 7.</p>
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------

Napunjeni injekcioni špric je samo za jednokratnu upotrebu. Treba da uklonite svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala. Za sve nedoumice u vezi sa lekom Roferon-A obratite se Vašem lekaru ili farmaceutu.

Potrebno je strogo se pridržavati sledećih pravila tokom korišćenja i odlaganja špriceva i ostalih medicinskih oštrih predmeta:

- Igle i špricevi koji su već korišćeni nikada se ne smeju ponovo koristiti.
- Stavite sve iskorišćene igle i špriceve u kontejner za oštre predmete (kontejner za odlaganje koji se ne može probušiti).
- Držite ovaj kontejner van domašaja dece.
- Iskorišćeni kontejner za oštre predmete ne odlažite nikada u kućni otpad.
- Odložite napunjeni kontejner u skladu sa lokalnim propisima ili prema uputstvima Vašeg pružaoca zdravstvene zaštite.

SLEDEĆE INFORMACIJE NAMENJENE SU ISKLJUČIVO ZDRAVSTVENIM STRUČNJACIMA:

Terapijske indikacije

Roferon-A indikovano u terapiji:

- Leukemije vlasastih ćelija.
- Pacijenata u hroničnoj fazi Filadelfija-hromozom pozitivne hronične mijeloidne leukemije (CML).
Roferon-A nije alternativa terapiji pacijenata obolelih od hronične mijeloidne leukemije koji imaju HLA-identične rođake i kod kojih se planira alogena transplantacija koštane srži, ili za koje je ovaj pristup moguć u neposrednoj budućnosti. Još uvek se ne zna da li se može smatrati da lek Roferon-A ima terapijski potencijal za ovu indikaciju.
- Kutanog limfoma T-ćelija. Interferon alfa-2a (Roferon-A) može biti aktivan kod pacijenata koji imaju progresivnu bolest i koji su otporni na konvencionalnu terapiju ili ona nije za njih odgovarajuća.
- Odraslih pacijenata sa histološki potvrđenim hroničnim hepatitisom B i kod kojih su prisutni markeri virusne replikacije, tj. onih koji su pozitivni na HBV DNK ili HBeAg.
- Odraslih pacijenata sa histološki potvrđenim hroničnim hepatitisom C koji su pozitivni na HCV antitela ili HCV RNK i koji imaju povećane vrednosti alanin aminotransferaze (ALT) u serumu bez dekompenzacije jetre.

Efikasnost interferona alfa-2a u terapiji hepatitisa C povećana je kada se kombinuje sa ribavirinom. Lek Roferon-A treba primenjivati kao monoterapiju, uglavnom, u slučajevima intolerancije na ribavirin ili postojanja kontraindikacija za primenu ribavirina.

- Folikularnog *non-Hodgkin-ovog* limfoma.
- Uznapredovalog karcinoma bubrežnih ćelija.
- Pacijenata sa melanomom stadijuma II po AJCC klasifikaciji (*engl. American Joint Committee on Cancer*; debljina tumora po Breslou (*Breslow*) > 1,5mm, bez zahvaćenosti limfnih čvorova ili širenja po koži) koji su bez znakova bolesti posle hirurškog lečenja.

Doziranje i način primene

Za sve indikacije navedene u odeljku 4.1. ne mogu se koristiti sve jačine leka Roferon-A. Propisane jačine treba da odgovaraju preporučenoj dozi za svaku pojedinačnu indikaciju.

-LEUKEMIJA VLASASTIH ČELIJA

Inicijalno (početno) doziranje:

Tri miliona internacionalnih jedinica (M.i.j.) na dan primenjeno supkutanom injekcijom tokom 16 – 24 nedelje. Ako se razvije intolerancija treba ili smanjiti dnevnu dozu na 1,5 milion internacionalnih jedinica ili promeniti režim na tri puta nedeljno, ili i jedno i drugo.

Doza održavanja:

Tri miliona i.j., tri puta nedeljno primenjeno supkutanom injekcijom. Ako se razvije intolerancija treba smanjiti dozu na 1,5 milion i.j. tri puta nedeljno.

Trajanje terapije:

Pacijente treba lečiti oko šest meseci pre nego što lekar odluči da li treba da nastavi terapiju kod pacijenata sa odgovorom na terapiju ili da je obustavi kod onih koji su bez odgovora. Pacijenti su ovu terapiju primali do najviše 20 uzastopnih meseci. Optimalno trajanje terapije lekom Roferon-A za leukemiju vlasastih ćelija nije utvrđeno.

Još uvek nije utvrđena minimalna efikasna doza leka Roferon-A kod pacijenata obolelih od leukemije vlasastih ćelija.

-HRONIČNA MIJELOIDNA LEUKEMIJA

Lek Roferon-A je indikovano kod pacijenata u hroničnoj fazi Filadelfija-hromozom pozitivne hronične mijeloidne leukemije. Lek Roferon-A nije alternativa terapiji hronične mijeloidne leukemije kod pacijenata koji imaju HLA-identičnog srodnog davaoca i kod kojih se planira transplantacija alogene koštane srži, ili za koje je ovaj pristup moguć u neposrednoj budućnosti.

Lek Roferon-A dovodi do hematološke remisije kod 60% pacijenata u hroničnoj fazi hronične mijeloidne leukemije, nezavisno od prethodne terapije. Dve trećine ovih pacijenata imaju potpuni hematološki odgovor do 18 meseci nakon početka terapije.

Za razliku od citotoksične hemioterapije, održan citogenetski odgovor nakon terapije interferonom alfa-2a može da traje i duže od 40 meseci. Još uvek se ne zna da li se može smatrati da terapija lekom Roferon-A ima kurativni potencijal u ovoj indikaciji.

Doziranje:

Kod pacijenata starijih od 18 godina, preporučuje se da se lek Roferon-A primenjuje supkutanom injekcijom osam do dvanaest nedelja. Preporučuje se sledeća shema doziranja:

Dani 1 – 3	3 miliona i.j. na dan
Dani 4 – 6	6 miliona i.j. na dan
Dani 7 – 84	9 miliona i.j. na dan

Trajanje terapije:

Pacijente treba lečiti najmanje osam nedelja, a poželjno je i dvanaest nedelja pre nego što lekar odluči da li da nastavi sa terapijom kod pacijenata koji daju odgovor na terapiju, ili da je obustavi kod onih pacijenata koji ne pokazuju nikakve promene hematoloških parametara. Pacijente sa odgovorom treba lečiti sve dok se ne postigne potpun hematološki odgovor, ili najduže 18 meseci. Kod svih pacijenata sa potpunim hematološkim odgovorima treba nastaviti terapiju korišćenjem 9 miliona i.j. na dan (optimum) ili 9 miliona i.j. tri puta nedeljno (minimum) kako bi se u najkraćem mogućem vremenu postigao potpuni citogenetski odgovor. Optimalno trajanje terapije lekom Roferon-A za terapiju hronične mijeloidne leukemije nije utvrđeno, iako su dve godine od početka terapije zabeleženi citogenetski odgovori.

Kod dece obolele od hronične mijeloidne leukemije još uvek nisu utvrđeni bezbednost, efikasnost i optimalna doza leka Roferon-A.

-KUTANI LIMFOM T-ĆELIJA (CTCL)

Interferon alfa-2a (Roferon-A) može biti efikasan kod pacijenata sa progresivnim kutanim limfomom T-ćelija kao i kod onih koji su otporni na konvencionalnu terapiju ili ona nije odgovarajuća za njih.

Optimalna shema doziranja nije utvrđena.

Inicijalno (početno) doziranje:

Lek Roferon-A treba primenjivati supkutanom injekcijom, i dozu povećavati do 18 miliona i.j. na dan u trajanju od 12 nedelja kod pacijenata posle navršenih 18 godina. Preporučena shema povećanja doze izgleda ovako:

Dani 1 – 3	3 miliona i.j. na dan
Dani 4 – 6	9 miliona i.j. na dan
Dani 7 – 84	18 miliona i.j. na dan

Doza održavanja:

Lek Roferon-A treba primenjivati supkutanom injekcijom tri puta nedeljno u maksimalnoj dozi koja je prihvatljiva za pacijenta, ali ne većoj od maksimalnih 18 miliona i.j.

Trajanje terapije:

Pacijente treba lečiti najmanje osam nedelja, a poželjno je i dvanaest nedelja pre nego što lekar odluči da li da nastavi sa terapijom kod pacijenata koji daju odgovor na terapiju, ili da je obustavi kod onih pacijenata koji ne pokazuju nikakav odgovor. Minimalno trajanje terapije kod pacijenata koji reaguju treba da bude dvanaest meseci da bi se maksimalno povećala verovatnoća postizanja kompletnog odgovora i povećala šansa za produženi odgovor. Pacijenti su lečeni do maksimalno 40 uzastopnih meseci. Optimalno trajanje terapije lekom Roferon-A kutanog limfoma T-ćelija nije utvrđeno.

Upozorenje:

Objektivni tumorski odgovor nije primećen kod približno 40% pacijenata obolelih od CTCL. Parcijalni odgovori se obično vide u roku od tri meseca, a potpuni odgovor u roku od šest meseci, iako može proći i više od godinu dana do postizanja najboljeg odgovora.

-HRONIČNI HEPATITIS B

Lek Roferon-A je indikovano za terapiju odraslih pacijenata sa histološki dokazanim hroničnim hepatitisom B kod kojih su prisutni markeri virusne replikacije, tj. onih koji su pozitivni na HBV DNK ili HBeAg.

Preporučeno doziranje:

Optimalna shema doziranja još uvek nije utvrđena. Doza se obično kreće u rasponu od 2,5 miliona i.j. do 5,0 miliona i.j./m² telesne površine i primenjuje se supkutano tri puta nedeljno tokom perioda od četiri do šest meseci.

Doziranje treba prilagoditi sa pacijentovom tolerancijom na lek. Ako u roku od tri do četiri meseca od početka primene terapije ne dođe do poboljšanja, treba razmisliti o obustavljanju ove terapije.

Deca: Deca sa hroničnim hepatitisom B dobijala su bezbedno i do 10 miliona i.j./m² telesne površine. Međutim, efikasnost ove terapije nije dokazana.

-HRONIČNI HEPATITIS C

ROFERON-A U KOMBINACIJI SA RIBAVIRINOM PACIJENTI SA RELAPSOM

Lek Roferon-A se daje zajedno sa ribavirinom odraslim pacijentima obolelim od hepatitisa C koji su prethodno imali odgovor na monoterapiju interferonom alfa, ali kod kojih je po obustavljanju ove terapije došlo do relapsa.

Doziranje:

Lek Roferon-A 4,5 miliona i.j. tri puta nedeljno primenjen supkutanom injekcijom tokom perioda od šest meseci.

Doziranje ribavirina:

Doza ribavirina: 1000 mg do 1200mg/dan u dve podeljene doze (jedna ujutru uz doručak, a druga uz večernji obrok). Dodatna objašnjenja o doziranju i načinu primene ribavirina pogledajte u Sažetku karakteristika leka za lek ribavirin.

PRETHODNO NELEČENI PACIJENTI

Efikasnost interferona alfa-2a u terapiji hepatitisa C pojačana je kada se ovaj lek kombinuje sa ribavirinom. Lek Roferon-A treba primenjivati kao monoterapiju uglavnom u slučajevima intolerancije na ribavirin ili ako postoji kontraindikacija za primenu ribavirina.

Doziranje:

Lek Roferon-A 3 do 4,5 miliona i.j. tri puta nedeljno primenjeno supkutanom injekcijom tokom perioda od najmanje šest meseci. Terapiju treba nastaviti još šest meseci kod pacijenata koji su u šestom mesecu primene leka imali negativan HCV RNK, i koji su zaraženi genotipom 1 i koji su pre početka terapije imali veliku koncentraciju virusa u krvi.

Doziranje ribavirina: videti iznad.

U obzir treba uzeti druge negativne prognostičke faktore (starost > 40 godina, muški pol, fibroza jetrenog tkiva, tzv. *bridging fibrosis*) kako bi se terapija mogla produžiti na dvanaest meseci.

Pacijenti koji ne pokazuju virusološki odgovor posle šest meseci terapije (HCV-RNK ispod donje granice detekcije) obično nikada ne postignu trajni virusološki odgovor (HCV-RNK ispod donje granice detekcije šest meseci po završetku terapije).

MONOTERAPIJA LEKOM ROFERON-A

Lek Roferon-A monoterapiju treba primeniti uglavnom u slučajevima intolerancije na ribavirin ili ukoliko postoji kontraindikacija za primenu ribavirina.

Inicijalno (početno) doziranje:

Lek Roferon-A treba davati u dozi od 3 do 6 miliona i.j. primenjeno supkutanom injekcijom tri puta nedeljno tokom šest meseci indukcione terapije, ako to pacijent podnosi. Kod pacijenata koji nemaju odgovor na terapiju posle tri do četiri meseca primene, treba razmisliti o prekidu primene leka Roferon-A.

Doza održavanja:

Pacijenti sa normalizovanim koncentracijama serumske ALT, i/ili kod kojih je HCV RNK ispod granice detekcije, iziskuju terapiju održavanja sa 3 miliona i.j. leka Roferon-A tri puta nedeljno dodatnih šest meseci ili duže do potpune konsolidacije odgovora. Optimalno trajanje terapije još nije utvrđeno, ali se savetuje da terapija traje najmanje dvanaest meseci.

Napomena:

Kod većine pacijenata kod kojih je došlo do pojave relapsa nakon adekvatne monoterapije lekom Roferon-A, to se dogodilo u roku od četiri meseca po završetku terapije.

-FOLIKULARNI *NON-HODGKINOV* LIMFOM

Lek Roferon-A produžava preživljavanje bez simptoma bolesti i bez njene progresije kada se koristi kao dodatna terapija uz hemioterapijske režime tipa CHOP kod pacijenata sa uznapredovalim (velika tumorska

masa) folikularnim *non-Hodgkinovim* limfomom. Međutim, efikasnost dodatne terapije interferonom alfa-2a na ukupno dugoročno preživljavanje ovih pacijenata nije utvrđena.

Preporučeno doziranje:

Lek Roferon-A treba primenjivati istovremeno sa konvencionalnim hemioterapijskim režimima (kao što je kombinacija ciklofosfamida, prednizona, vinkristina i doksorubicina) po shemi kao npr. 6 miliona i.j./m² telesne površine supkutano od 22. do 26. dana svakog 28-odnevnog ciklusa.

-UZNAPREDOVALI KARCINOM BUBREŽNIH ČELIJA

KOMBINACIJA SA VINBLASTINOM

Terapija lekom Roferon-A u kombinaciji sa vinblastinom dovodi do ukupne stope odgovora od približno 17% do 26%, usporava progresiju bolesti i produžava ukupno preživljavanje pacijenata sa uznapredovalim karcinomom bubrežnih ćelija.

Preporuke za doziranje:

Lek Roferon-A treba primenjivati supkutanom injekcijom u dozi od 3 miliona i.j. tri puta nedeljno tokom prvih nedelju dana, 9 miliona i.j. tri puta nedeljno tokom naredne nedelje i 18 miliona i.j. tri puta nedeljno posle toga. Istovremeno treba primenjivati vinblastin intravenski u skladu sa uputstvima proizvođača u dozi od 0,1mg/kg jednom na svake tri nedelje.

Ukoliko pacijent ne podnosi dozu leka Roferon-A od 18 miliona i.j. tri puta nedeljno, ona se može smanjiti na 9 miliona i.j. tri puta nedeljno.

Terapiju treba primenjivati najmanje tri meseca, do maksimalnih dvanaest meseci, ili do razvoja progresije bolesti. Pacijenti koji postignu potpuni odgovor na terapiju, mogu prestati sa primenom leka tri meseca nakon postizanja odgovora.

KOMBINACIJA SA BEVACIZUMABOM (lekom AVASTIN)

Preporuke za doziranje:

Devet miliona i.j. primenjuje se supkutanom injekcijom tri puta nedeljno do progresije bolesti ili najbolje do 12 meseci. Bezbednost i efikasnost primene leka Roferon-A posle 12 meseci nije ispitana.

Terapija lekom Roferon-A može da se započne manjom dozom (3 ili 6 miliona i.j.), ali je preporučenu dozu od 9 miliona i.j. potrebno postići u prve 2 nedelje lečenja.

Ukoliko dozu leka Roferon-A od 9 miliona i.j. tri puta nedeljno pacijent ne podnosi, doza se može smanjiti na minimalnu dozu od 3 miliona i.j. tri puta nedeljno.

Injekcije leka Roferon-A primenjuju se nakon završene infuzije Avastina. Dodatne informacije o kombinovanoj primeni sa lekom Avastin, pogledati *Sažetak karakteristika leka* za lek Avastin.

-HIRURŠKI RESEKTOVAN MELANOM

Adjuvantna terapija malim dozama leka Roferona-A produžava se interval bez simptoma bolesti kod pacijenata bez metastaza na limfnim čvorovima ili udaljenih metastaza nakon resekcije melanoma (debljina tumora > 1,5mm).

Preporuke za doziranje:

Lek Roferon-A treba primenjivati supkutanom injekcijom u dozi od 3 miliona i.j. tri puta nedeljno tokom 18 meseci, pri čemu terapiju treba započeti najkasnije šest nedelja posle hirurškog zahvata. Ako se razvije intolerancija, dozu treba smanjiti na 1,5 milion i.j. tri puta nedeljno.

Kontraindikacije

Lek Roferon-A je kontraindikovano kod pacijenata sa:

– poznatom preosetljivošću na rekombinantni interferon alfa-2a ili neku od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku Lista pomoćnih supstanci;

- teškim oboljenjem srca ili istorijom kardioloških bolesti; nije pokazano direktno kardiotskično dejstvo, ali se smatra da akutna, samoograničavajuća toksičnost (kao što su povišena telesna temperatura, jeza) koja često prati davanje leka Roferon-A može da pogorša već postojeća kardiološka stanja;
- teškim poremećajem funkcije bubrega, jetre ili koštane srži;
- nekontrolisanim napadima (konvulzije) koji nisu kontrolisani odgovarajućom terapijom i/ili sa kompromitovanom funkcijom centralnog nervnog sistema (videti odeljak Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka);
- hroničnim hepatitisom sa uznapredovalom dekompenzovanom bolešću jetre ili cirozom jetre;
- hroničnim hepatitisom koji se leči ili je nedavno bio lečen imunosupresivima..
- benzil alkohol, pomoćna supstanca leka Roferon-A rastvora za injekciju, u retkim situacijama se dovodi u vezu sa potencijalno fatalnim toksičnostima i anafilaktoidnim reakcijama kod dece mlađe od tri godine. Prema tome, lek Roferon-A rastvor za injekciju ne treba koristiti kod nedonoščadi, novorođenčadi, odojčadi i male dece. Lek Roferon-A rastvor sadrži 10mg/mL benzil alkohola.

Kombinovana terapija ribavirinom: Videti i Uputstvo za ribavirin ako će se interferon alfa-2a davati u kombinaciji sa ribavirinom kod pacijenata sa hroničnim hepatitisom C.

Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Kako bi se poboljšalo praćenje bioloških lekova, u karton pacijenta bi trebalo jasno zabeležiti (navesti) zaštićeno ime primenjenog leka.

Lek Roferon-A treba davati pod nadzorom lekara sa iskustvom u lečenju pojedinih indikacija. Odgovarajuće upravljanje terapijom i zbrinjavanje njenih komplikacija moguće je samo ako su na raspolaganju odgovarajući dijagnostički i terapijski uslovi.

Pacijente treba informisati da uz pozitivne efekte terapije ovim lekom, postoji verovatnoća pojave neželjenih dejstava.

Preosetljivost: Ako tokom terapije lekom Roferon-A ili kombinovanom terapijom sa ribavirinom dođe do pojave reakcije preosetljivosti, terapiju treba odmah obustaviti i uvesti odgovarajuću medikamentoznu terapiju. U slučaju pojave prolaznog osipa nije potreban prekid terapije.

Kod transplantiranih bolesnika (npr. transplantacija bubrega ili koštane srži) može oslabiti efekat imunosupresivnog lečenja jer interferoni takođe deluju imunostimulativno. Kao i kod drugih interferona, i kod pacijenata koji su uzimali lek Roferon-A zabeleženi su slučajevi odbacivanja grafta.

Groznica/infekcije: Iako groznica može biti povezana sa sindromom sličnim gripu, prijavljivanim često tokom terapije interferonom, neophodno je isključiti druge uzroke perzistirajuće groznice, pre svega ozbiljne infekcije (bakterijske, virusne, gljivične), posebno kod pacijenata sa neutropenijom. Slučajevi ozbiljnih infekcija (bakterijske, virusne, gljivične) zabeleženi su tokom terapije alfa-interferonima, uključujući lek Roferon-A. Potrebno je odmah započeti adekvatnu anti-infektivnu terapiju, i razmotriti prekid terapije interferonom.

Psihijatrijski poremećaji: Kod pacijenata na terapiji svim interferonima, uključujući i lek Roferon-A može doći do pojave teških psihijatrijskih neželjenih reakcija. Kod pacijenata koji su ranije imali psihijatrijska oboljenja, kao i kod onih koji nisu, može doći do pojave depresije, suicidalnih ideja, pokušaja samoubistva i samog samoubistva. Pacijente kod kojih je primenjen lek Roferon-A treba pažljivo pratiti da bi se na vreme primetili znaci mogućeg razvoja depresije. Lekari treba da obaveste pacijente o mogućem razvoju depresije pre uvođenja terapije, a pacijentima treba savetovati da odmah prijave svaki eventualni znak ili simptom depresije. U takvim slučajevima treba uzeti u obzir i primenu psihijatrijske intervencije i/ili obustavljanje terapije.

Pacijenti koji boluju od bolesti zavisnosti: Pacijenti koji su inficirani HCV i boluju od bolesti zavisnosti (alkohol, kanabis, itd.), imaju veći rizik da obole od psihijatrijskih poremećaja ili da dođe do pogoršanja već

postojećih psihijatrijskih poremećaja kada su na terapiji interferonom alfa. Ukoliko se proceni da je terapija interferonom alfa neophodna kod ovakvih pacijenata, trebalo bi pažljivo proceniti i adekvatno tretirati prisustvo psihijatrijskih oboljenja kao i mogućnost upotrebe drugih lekova, pre nego što se počne sa terapijom. Ukoliko je neophodno, može se pristupiti interdisciplinarnom načinu lečenja, gde bi se uključili i stručnjaci za mentalno zdravlje ili specijalisti za bolesti zavisnosti, koji bi procenili, lečili i pratili pacijenta. Pacijente bi trebalo pažljivo pratiti tokom terapije, pa čak i nakon njenog završetka. Preporučuje se rana prevencija ponovne pojave ili razvoja psihijatrijskih bolesti i zloupotrebe supstanci.

Oftalmološki događaji: Kao i sa drugim interferonima, u toku terapije lekom Roferon-A zabeleženi su slučajevi pojave retinopatije uključujući retinalne hemoragije, bele tačkice, papiloedem, trombozu retinalne arterije ili vensku trombozu, kao i neuropatiju očnog živca koja može da dovede do gubitka vida. Svaki pacijent koji se žali na slabljenje ili gubitak vida mora se podvrgnuti oftalmološkom pregledu. Budući da se ovi oftalmološki poremećaji mogu dovesti u vezu sa drugim stanjima, pre uvođenja monoterapije lekom Roferon-A ili kombinovane terapije sa ribavirinom, preporuka je da se pacijenti podvrgnu oftalmološkom pregledu ako pate od dijabetes melitusa ili hipertenzije. Roferon-A monoterapiju ili kombinovanu terapiju sa ribavirinom treba obustaviti kod pacijenata kod kojih se razvijaju novi oftalmološki poremećaji, ili ako dođe do pogoršanja postojećeg.

Endokrini događaji: Kod pacijenata koji su na terapiji lekom Roferon-A retko dolazi do pojave hiperglikemije. Svim pacijentima kod kojih se pojave simptomi hiperglikemije treba meriti vrednosti glukoze u krvi i na odgovarajući način ih pratiti. Kod pacijenata sa šećernom bolešću možda će biti potrebno dodatno podešavanje antidijabetske terapije.

Kada je prisutna blaga do umerena bubrežna, hepatička ili mijeloidna disfunkcija, potrebno je pažljivo praćenje ovih funkcija.

Funkcija jetre: Pretpostavlja se da interferon alfa u retkim slučajevima može da uzrokuje pogoršanje osnovnog autoimunog oboljenja kod pacijenata koji boluju od hepatitisa. Stoga se kod pacijenata obolelih od hepatitisa sa autoimunim oboljenjem u anamnezi savetuje poseban oprez. Ako dođe do pogoršanja funkcije jetre kod ovih pacijenata, treba razmotriti mogućnost određivanja autoimunih antitela. Ako je neophodno, terapiju treba obustaviti.

Supresija koštane srži: Poseban oprez savetuje se pri primeni leka Roferon-A kod pacijenata sa teškom mijelosupresijom, budući da on ispoljava supresivno dejstvo na koštanu srž, što dovodi do smanjenog broja belih krvnih zrnaca, posebno granulocita, trombocita i, povremeno smanjena koncentracija hemoglobina. Navedeni događaji povećavaju rizik od pojave infekcije ili hemoragije, pa ih je potrebno pažljivo pratiti. Takođe je neophodno kontrolisati krvnu sliku pre započinjanja terapije, ali i u odgovarajućim intervalima za vreme trajanja terapije lekom Roferon-A.

Autoimune bolesti: Tokom terapije alfa interferonima primećen je razvoj različitih autoimunih-antitela. Kliničke manifestacije autoimune bolesti tokom terapije interferonom javljaju se češće kod pacijenata koji imaju predizpoziciju za razvoj autoimunih bolesti. Kod pacijenata sa osnovnom autoimunom bolešću ili kliničkom istorijom već preležanih autoimunih bolesti, preporučuje se praćenje simptoma koji ukazuju na ove bolesti, kao i praćenje vrednosti autoantitela i TSH.

Upotreba leka Roferon-A kod dece se ne preporučuje jer bezbednost i efikasnost leka Roferon-A kod dece nisu utvrđeni.

Efikasnost kod pacijenata sa hroničnim hepatitisom B ili C koji su na hemodijalizi ili imaju hemofiliju ili ko-infekciju virusom humane imunodeficijencije nije dokazana.

Ovaj proizvod sadrži manje od 1mmol natrijuma (23mg) na 0,5mL, odnosno, smatra se da suštinski ne sadrži natrijum.

Kombinovana terapija sa ribavirinom: Ukoliko se interferon alfa-2a primenjuje u kombinaciji sa ribavirinom kod pacijenata sa hroničnim hepatitisom C, potrebno je videti i *Sažetak karakteristika leka za ribavirin.*

Pacijenti koinficirani virusom HIV-a koji primaju efikasnu antiretrovirusnu terapiju (HAART) mogu biti izloženi povećanom riziku od razvoja laktoacidoze. Treba biti oprezan kada se lek Roferon-A i ribavirin daju uz HAART terapiju (videti *Sažetak karakteristika leka* za ribavirin).

Kod pacijenata koinficiranih HIV-om sa uznapređovalom cirozom koji primaju HAART mogu biti izloženi povećanom riziku od dekompenzacije jetre i smrti. Dodatno lečenje alfa interferonima u monoterapiji ili u kombinaciji sa ribavirinom može da poveća rizik u ovoj podgrupi pacijenata.

Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

S obzirom na to da alfa-interferoni menjaju ćelijski metabolizam, postoji mogućnost da modifikuju aktivnost drugih lekova. U jednoj maloj studiji, pokazano je da lek Roferon-A ima dejstvo na specifične mikrozomalne enzimske sisteme. Nije utvrđeno kakav je klinički značaj ovih nalaza.

Alfa-interferoni mogu da utiču na oksidativne metaboličke procese. Ovo treba imati u vidu kada se lek Roferon-A propisuje zajedno sa lekovima koji se metabolizuju ovim putem. Međutim, za sada ne postoje konkretnije informacije.

Zabeleženo je da lek Roferon-A smanjuje klirens teofilina.

S obzirom na to da lek Roferon-A može da utiče na funkciju centralnog nervnog sistema, do interakcija može da dođe kod istovremenog davanja lekova sa centralnim delovanjem. Interferoni mogu da povećaju neurotoksična, hematotoksična ili kardiotoksična dejstva lekova koji se daju istovremeno ili su davani ranije.

Kombinovana terapija sa ribavirinom: Ukoliko se interferon alfa-2a primenjuje u kombinaciji sa ribavirinom kod pacijenata sa hroničnim hepatitisom C, potrebno je videti i *Sažetak karakteristika leka* za ribavirin.

Rezultati kontrolisane kliničke studije kod pacijenata sa karcinomom bubrega nisu ukazali na značajan efekat bevacizumaba (Avastin) na farmakokinetiku interferona alfa-2a (Roferon-A).

Plodnost, trudnoća i dojenje

Muškarci i žene koji primaju lek Roferon-A treba da koriste efikasnu kontracepciju. Nema odgovarajućih podataka o upotrebi leka Roferon-A kod trudnica. Primenom doza daleko većih od klinički preporučenih, kod skotnih ženki rezus majmuna u ranoj i srednjoj fazi trudnoće, zabeleženi su učestaliji slučajevi pobačaja (videti odeljak 5.3. Predklinički podaci o bezbednosti leka). Iako ispitivanja na životinjama nisu pokazala da lek Roferon-A ima teratogeno dejstvo, ne može se isključiti oštećenje fetusa upotrebom ovog leka tokom trudnoće. Tokom trudnoće, lek Roferon-A treba davati samo ako korist po ženu opravdava potencijalni rizik po fetus.

Nije poznato da li se ovaj lek izlučuje u majčino mleko. Mora se doneti odluka o tome da li da se prekine dojenje ili da se prekine terapija ovim lekom, uzimajući u obzir značaj leka za majku.

Kombinovana terapija sa ribavirinom kod pacijenata sa hroničnim hepatitisom C:

Kod svih životinjskih vrsta izloženih ribavirinu pokazana su značajna teratogena i/ili embriocidna dejstva. Terapija ribavirinom je kontraindikovana kod trudnica. Mora se posebno voditi računa kako bi se izbegla trudnoća kod ženskih pacijenata ili partnerki muških pacijenata koji primaju lek Roferon-A u kombinaciji sa ribavirinom. Pacijentkinje u reproduktivnom periodu kao i njihovi partneri moraju da koriste efikasna kontraceptivna sredstva tokom terapije i još 4 meseca po okončanju terapije. Pacijenti muškog pola i njihove partnerke moraju da koriste efikasna kontraceptivna sredstva tokom terapije i još 7 meseca po obustavi ove terapije. Treba pročitati *Sažetak karakteristika leka* za ribavirin.

Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Nije bilo spovedenih studija o delovanju na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanju mašinama. Međutim, zavisno od doze i režima doziranja, kao i od osetljivosti svakog pojedinog pacijenta lek Roferon-A može da ima uticaja na brzinu reakcija čime mogu biti oslabljene neke sposobnosti, npr. upravljanje vozilima i rukovanje mašinama, itd.

Neželjena dejstva

Kombinovana terapija sa ribavirinom: Ukoliko se interferon alfa-2a primenjuje u kombinaciji sa ribavirinom kod pacijenata sa hroničnim hepatitisom C, potrebno je videti i *Sažetak karakteristika leka za ribavirin.*

Sledeći podaci o neželjenim reakcijama zasnivaju se na informacijama koje su dobijene na osnovu terapije pacijenata sa širokim spektrom malignih oboljenja, koji su često refraktarni na prethodnu terapiju i imaju uznapredovalu bolest, pacijenata sa hroničnim hepatitisom B, i pacijenata sa hroničnim hepatitisom C.

Kod približno dve trećine pacijenata sa karcinomom javlja se anoreksija, a kod jedne polovine mučnina. Kardiovaskularni i plućni poremećaji beleže se kod jedne petine obolelih od karcinoma i obuhvataju prolaznu hipotenziju, hipertenziju, edeme, cijanozu, aritmije, palpitacije i bol u grudima. Kod većine pacijenata sa karcinomom primenjuvane su doze značajno veće od doza koje se sada preporučuju i čime se može objasniti veća učestalost i težina neželjenih reakcija kod ove grupe pacijenata u poređenju sa pacijentima sa hepatitisom B kod kojih su neželjene reakcije obično prolazne i pacijenti se vraćaju na status pre terapije u roku od 1 do 2 nedelje po prekidu terapije. Kardiovaskularni poremećaji su veoma retko prijavljivani kod obolelih od hepatitisa B. Kod obolelih od hepatitisa B promene transaminaza obično ukazuju na poboljšanje kliničkog stanja pacijenta.

Većina pacijenata ima simptome slične gripu, kao što su zamor, pireksija, rigor, smanjeni apetit, mialgija, glavobolja, artralgija i dijaforeza. Ova akutna neželjena dejstva obično se mogu smanjiti ili eliminisati istovremenim davanjem paracetamola i obično se smanjuju tokom trajanja terapije ili prilagođavanjem doze iako nastavak terapije može da dovede do letargije, astenije i zamora.

U okviru grupa po učestalosti ispoljavanja, neželjena dejstva prikazana su prema opadajućoj ozbiljnosti:

Klasa sistema organa	Veoma česta (≥1/10)	Česta (≥1/100 do <1/10)	Povremena (≥1/1 000 do <1/100)	Retka (≥1/10 000 do <1/1 000)	Veoma retka (<1/10 000)	Nepoznata (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka)
Infekcije i infestacije				Pneumonija, Herpes simplex ¹		
Poremećaji krvi i limfnog sistema ²	Leukopenija	Trombocitopenija, Anemija		Agranulocitoza, Hemolitička anemija	Idiopatska trombocitopenijska purpura	Neutropenija
Poremećaji imunskog sistema				Autoimune bolesti, Reakcije akutne preosetljivosti ³	Sarkoidoza	Odbacivanje grafta †
Endokrini poremećaji				Hipotiroidizam, Hipertiroidizam, Tiroidna disfunkcija		
Poremećaji metabolizma i ishrane	Anoreksija, Mučnina, blaga hipokalcemija		Dehidracija, Elektrolitni disbalans	Diabetes mellitus, Hiperglikemija	Hipertrigliceridemija, Hiperlipidemija	
Psihijatrijski poremećaji			Depresija, Anksioznost, Promene mentalnog	Samoubistvo, Pokušaj samoubistva, Suicidne ideje,		

			stanja, Stanje konfuznosti, Neobičajeno ponašanje, Nervoza, Oslabljeno pamćenje, Poremećaj spavanja	Manija		
Poremećaji nervnog sistema	Glavobolja	Disgeuzija	Neuropatija, Vrtoglavica, Hipoestezija, Parestezija, Tremor, Somnolencija	Koma, Cerebrovaskula rni događaj, Konvulzije, Prolazna erektilna disfunkcija	Encefalopatija	
Poremećaji oka			Poremećaji vida, Konjunktivitis	Ishemijska retinopatija	Tromboza retinalne arterije, Neuropatija očnog nerva, Retinalna hemoragija, Tromboza retinalne vene, Retinalni eksudati, Retinopatija, Edem papile	
Poremećaji uha i labirinta			Vertigo			
Kardiološki poremećaji		Aritmije ⁴ Palpitacije, Cijanoza		Kardiorespirato rni zastoj, Infarkt miokarda, Kongestivna srčana insuficijencija, Plućni edem		
Vaskularni poremećaji			Hipertenzija, Hipotenzija	Vaskulitis		
Respiratorni, torakalni i medijastinaln i poremećaji				Dispneja, Kašalj		Plućna arterijska hipertenzija *
Gastrointesti nalni poremećaji	Dijareja	Povraćanje, Abdominal ni bol, Mučnina, Suva usta		Pankreatitis, Intestinalni hipermotilitet, Konstipacija, Dispepsija, Flatulencija	Reaktivacija peptičkog ulkusa, Gastrointestinal no krvarenje (nije opasno po život)	Ishemijski kolitis, Ulcerozni kolitis
Hepato-				Hepatička		

bilijarni poremećaji				insuficijencija Hepatitis Hepatička disfunkcija		
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Alopecija ⁵ Pojačano znojenje		Psorijaza ⁶ Pruritus	Ospa, Suva koža, Krvarenje iz nosa, Suva sluzokoža Rinoreja		
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	Mijalgija, Artralgija			Sistemska lupus eritematozus, Artritis		
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema			Proteinurija, Povećani broj ćelija u urinu	Akutna bubrežna insuficijencija, ⁷ Oštećena funkcija bubrega		
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Bolest slična gripu, Smanjen apetit, Pireksija, Rigori, Zamor	Bol u grudima, Edem			Nekroza na mestu primene injekcije, Reakcija na mestu primene injekcije	
Ispitivanja		Gubitak telesne mase	Povećane vrednosti ALT, Povećane vrednosti transaminaza, Povećane vrednosti alkalne fosfataze u krvi	Povećane vrednosti kreatinina u krvi, Povećane vrednosti uree u krvi, Povećane vrednosti bilirubin u krvi, Povećane vrednosti mokraćne kiseline u krvi, Povećane vrednosti LDH u krvi		

¹ (uključujući egzacerbaciju herpesa na usnama)

² kod pacijenata sa mijelosupresijom češće je dolazilo do trombocitopenije i smanjene vrednosti hemoglobina. Do oporavka težih hematoloških odstupanja na vrednosti pre početka lečenja, obično se uočavaju za sedam do deset dana nakon prekida lečenja lekom Roferon-A.

³ (npr. urtikarija, angioedem, bronhospazam i anafilaksa)

⁴ uključujući i atrioventrikularni blok

⁵ (reverzibilno nastaje nakon prekida terapije; pojačano opadanje kose može da se nastavi i nekoliko nedelja po završetku terapije)

⁶ egzacerbacija ili razvoj psorijaze

⁷ (uglavnom kod onkoloških pacijenata sa bubrežnim oboljenjem)

† Identifikovano u postmarketinškom iskustvu

*Zajedničko za grupu interferonskih lekova, videti ispod: Plućna arterijska hipertenzija

Alfa interferoni uključujući lek Roferon-A, sami ili u kombinaciji sa ribavirinom, retko mogu da se dovedu u vezu sa pancitopenijom, a veoma retko su prijavljivani slučajevi aplastične anemije.

Kod nekih pacijenata može doći do stvaranja neutrališućih antitela na interferone. U nekim kliničkim stanjima (kancer, sistemski lupus eritematosus, herpes zoster) mogu se spontano pojaviti i antitela na humani leukocitni interferon kod onih koji nikada ranije nisu primali egzogene interferone. Klinički značaj razvoja antitela nije u potpunosti razjašnjen.

U kliničkim ispitivanjima u kojima je korišćen liofilizovani Roferon-A koji je čuvan na temperaturi od 25°C, neutralizujuća antitela na Roferon-A pronađena su kod otprilike jedne petine pacijenata. Kod pacijenata obolelih od hepatitisa C, zabeležen je trend da pacijenti koji reaguju i razviju neutrališuća antitela prestaju da daju odgovor na ovaj lek mnogo pre nego kod pacijenata kod kojih se ne razviju takva antitela. Nisu zabeležene druge kliničke posledice prisustva antitela na lek Roferon-A. Klinički značaj razvoja ovih antitela nije u potpunosti razjašnjen.

Još uvek nema podataka o pojavi neutrališućih antitela iz kliničkih ispitivanja u kojima je primenjivan liofilizovani Roferon-A ili Roferon-A rastvor za injekciju čuvan na temperaturi od 4°C. U ispitivanjima na miševima relativna imunogenost liofilizovanog Roferona A, povećava se sa proteklim vremenom, ukoliko se materijal čuva na temperaturi od 25°C. Ovakvo povećanje imunogenosti nije primećeno ako se liofilizovani Roferon A čuva na temperaturi od 4°C, što su preporučeni uslovi čuvanja.

Plućna arterijska hipertenzija

Prijavljeni su slučajevi pojave plućne arterijske hipertenzije (PAH) prilikom upotrebe interferona alfa, posebno kod pacijenata kod kojih postoji faktor rizika za pojavu PAH (kao što su portalna hipertenzija, infekcija virusom HIV-a, ciroza). Događaji su prijavljivani u različito vreme, najčešće nekoliko meseci nakon početka terapije interferonom alfa.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

Preoziranje

Nema podataka o predoziranju, ali ponavljane velike doze interferona mogu da budu povezane sa pojavom duboke letargije, umorom, izrazitom iscrpljenošću i komom. Ovakve pacijente treba hospitalizovati radi opservacije i davanja odgovarajuće suportivne terapije.

Pacijenti koji razviju teške reakcije na lek Roferon-A obično će se oporaviti u roku od nekoliko dana po obustavljanju ove terapije, ako im se da odgovarajuća suportivna terapija. U kliničkim ispitivanjima koma je zabeležena kod 0,4% pacijenata obolelih od karcinoma.

Lista pomoćnih supstanci

Amonijum-acetat;
Natrijum-hlorid;
Benzilalkohol;
Polisorbat 80;
Sirćetna kiselina, glacijalna;
Natrijum-hidroksid;
Voda za injekcije.

Inkompatibilnost

U odsustvu ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lek se ne sme mešati sa drugim lekovima.

Rok upotrebe

Rok upotrebe neotvorenog leka: 2 godine.

Rok upotrebe nakon prvog otvaranja/rekonstitucije/razblaženja: upotrebiti odmah.

Posebne mere opreza pri čuvanju

Lek Roferon A, napunjene injekcione špricave čuvati na temperaturi 2°C -8°C. Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakovanju, radi zaštite od svetlosti.

Za uslove čuvanja nakon prvog otvaranja leka, videti odeljak Rok upotrebe.

Priroda i sadržaj pakovanja i posebne opreme za primenu leka

Unutrašnje pakovanje je injekcioni špric (staklo tip I) sa plastičnim klipom. Zatvarač na klipom i kapici na špricu su od laminirane butil gume, a kontaktna strana presvučena je fluororesin filmom. U napunjenom injekcionom špricu nalazi se 0,5 mL rastvora za injekciju. Deo unutrašnjeg pakovanja je takođe i igla za potkožnu primenu (supkutanu injekciju) od nerđajućeg čelika.

Jedan napunjeni injekcioni špric sadrži 3 miliona i.j. interferona alfa-2a u 0,5mL rastvora za injekciju spremnog za upotrebu.

Spoljašnje pakovanje je kartonska kutija u kojoj se nalazi 1 napunjeni injekcioni špric.i Uputstvo za lek.

Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Samo za jednokratnu upotrebu.

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.