

1. IME ZDRAVILA

Roferon-A 6 mio i.e./0,5 ml raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Vsaka napolnjena injekcijska brizga vsebuje 6 mio i.e. interferona alfa-2a* v 0,5 ml** (6 mio i.e./0,5 ml).

* pridobljen s tehnologijo rekombinantne DNA iz *Escherichie coli*

** vsebuje presežek volumna

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

Pomožne snovi, ki imajo znan učinek:

benzilalkohol (10 mg/1 ml).

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi.

Raztopina je bistra in brezbarvna do rahlo rumena.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Roferon-A je indicirano za zdravljenje:

- dlakastocelične levkemije,
- progresivnega, asimptomatskega Kaposijevega sarkoma pri bolnikih z AIDS-om, katerih koncentracija celic CD₄ je večja od 250/ml,
- kronične mieloične levkemije s prisotnim kromosomom Philadelphia v kroničnem obdobju. Zdravilo Roferon-A ni alternativno zdravljenje za bolnike s kronično mieloično levkemijo, ki imajo HLA - identičnega sorodnega dajalca in pri katerih v neposredni prihodnosti pričakujemo ali predvidevamo alogenično presaditev kostnega mozga. Zaenkrat še ni znano, če lahko z zdravilom Roferon-A to bolezen popolnoma ozdravimo.
- kožnega limfoma celic T. Zdravljenje z interferonom alfa-2a (Roferon-A) je lahko učinkovito pri bolnikih z napredovalo boleznijo, ki so odporni proti običajnemu zdravljenju ali pa zanj niso primerni.
- odraslih bolnikov s histološko potrjenim kroničnim hepatitisom B, ter prisotnimi označevalci virusnega razmnoževanja, to je tistih bolnikov, ki so HBV-DNA ali HBe-Ag pozitivni.
- odraslih bolnikov s histološko potrjenim kroničnim hepatitisom C, ki so pozitivni na HCV protitelesa ali HCV-RNA in imajo zvečano serumsko aktivnost alanin transferaze (ALT) brez jetrne dekompenzacije.

Učinkovitost interferona alfa-2a je pri zdravljenju hepatitisa C v kombinaciji z ribavirinom povečana. Samostojno zdravljenje z zdravilom Roferon-A naj se uporablja le v primeru kontraindikacij ali slabe prenosljivosti ribavirina.

- folikularnega ne-Hodgkinovega limfoma,
- napredovalega karcinoma ledvic,
- bolnikov z malignim melanomom AJCC stadija II (debelina tumorja po Breslowu > 1,5 mm, ki nimajo zasevkov v bezgavkah ali znakov vraščanja v podkožje) in po kirurškem zdravljenju ne kažejo bolezni.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Za indikacije, navedene v poglavju 4.1, se ne more uporabljati vseh razpoložljivih jakosti zdravila Roferon-A. Predpisana jakost naj odgovarja priporočenemu odmerku za vsako posamezno indikacijo.

– DLAKASTOCELIČNA LEVKEMIJA

Začetni odmerek

3 milijone i.e. zdravila Roferon-A na dan podkožno, 16 do 24 tednov. Če se pojavijo neželeni učinki, zmanjšamo dnevni odmerek na 1,5 milijona i.e. ali dajemo le trikrat na teden ali pa upoštevamo oboje.

Vzdrževalni odmerek

3 milijone i.e. zdravila Roferon-A podkožno, trikrat na teden. Če se pojavijo neželeni učinki, zmanjšamo odmerek na 1,5 milijona i.e. trikrat na teden.

Trajanje zdravljenja

Bolnike je z zdravilom Roferon-A potrebno zdraviti približno šest mesecev, preden se zdravnik odloči za nadaljevanje zdravljenja pri odzivnih bolnikih ali prekinitev zdravljenja pri bolnikih, ki se nanj niso odzvali. Bolnike so zdravili do 20 zaporednih mesecev. Optimalnega trajanja zdravljenja dlakastocelične levkemije z zdravilom Roferon-A niso določili.

Minimalnega učinkovitega odmerka zdravila Roferon-A pri dlakastocelični anemiji niso določili.

– KAPOSIJEV SARKOM PRI OBOLELIH Z AIDSOM

Zdravilo Roferon-A je indicirano za zdravljenje napredujočega, asimptomatičnega Kaposijevega sarkoma pri bolnikih z aidsom, pri katerih je koncentracija CD4 večja od 250/ml. Bolnikov z aidsom in koncentracijo CD4 manjšo od 250/ml, oz. tistih, pri katerih so se že javljale oportunistične okužbe ali konstitucijski simptomi, z zdravilom Roferon-A ne zdravimo, saj ni verjetno, da bi na zdravljenje odgovorili. Optimalnega odmerjanja še niso določili.

Zdravila Roferon-A ne smemo uporabljati skupaj s proteaznimi zaviralci. Z izjemo zidovudina, podatkov o varnosti kombiniranja zdravila Roferon-A z zaviralci reverzne transkriptaze ni.

Začetni odmerek

Odmerek zdravila Roferon-A za bolnike, starejše od 18 let, postopno večamo do najmanj 18 milijonov i.e. na dan podkožno, če ni neželenih učinkov, pa do 36 milijonov i.e. Te bolnike zdravimo deset do dvanajst tednov. Priporočena shema stopnjevanega odmerjanja je:

1. do 3. dan: 3 milijone i.e. na dan,
 4. do 6. dan: 9 milijonov i.e. na dan,
 7. do 9. dan: 18 milijonov i.e. na dan.
- Če ni neželenih učinkov, pa dajemo 36 milijonov i.e. na dan od 10. do 84. dne.

Vzdrževalni odmerek

Zdravilo Roferon-A dajemo podkožno trikrat na teden v največjem odmerku, ki ne povzroča neželenih učinkov, vendar ne presega 36 milijonov i.e.

Zdravljenje s 3 milijoni i.e. zdravila Roferon-A na dan je bilo pri bolnikih s Kaposijevim sarkomom ob aidsu manj učinkovito kot po priporočenem odmerjanju.

Trajanje zdravljenja

Za oceno uspešnosti zdravljenja je potrebno redno spremljati in dokumentirati spremembo tumorja. Bolnike je z zdravilom Roferon-A potrebno zdraviti najmanj deset, po možnosti pa najmanj dvanajst tednov, preden se zdravnik odloči za nadaljevanje zdravljenja pri odzivnih bolnikih ali prekinitev zdravljenja pri bolnikih, ki se nanj niso odzvali. Učinke zdravljenja so bolniki običajno pokazali po približno treh mesecih zdravljenja. Bolnike so zdravili do 20 zaporednih mesecev. Če je zdravljenje uspešno, bolnike zdravimo najmanj dokler ne izginejo znaki tumorja. Optimalnega trajanja zdravljenja z zdravilom Roferon-A za bolnike s Kaposijevim sarkomom ob aidsu niso določili.

Opomba

Pri Kaposijevem sarkomu se tumorji običajno hitro ponovno pojavijo po prekinitvi zdravljenja z zdravilom Roferon-A.

– KRONIČNA MIELOIČNA LEVKEMIJA

Zdravljenje z zdravilom Roferon-A je indicirano pri bolnikih s kronično mieloično levkemijo (KML) s prisotnim kromosom Philadelphia v kroničnem obdobju bolezni. Zdravila Roferon-A ne uporabljamo kot alternativno zdravljenje pri bolnikih s kronično mieloično levkemijo, ki imajo HLA - skladnega sorodnega dajalca in pri katerih v neposredni prihodnosti pričakujemo ali predvidevamo alogenično presaditev kostnega mozga.

Z zdravilom Roferon-A dosežemo hematološko remisijo bolezni pri 60 % bolnikov s KML v kroničnem obdobju bolezni, ne glede na predhodno zdravljenje. Popoln hematološki odziv dosežemo najkasneje po 18 mesecih zdravljenja pri dveh tretjinah teh bolnikov.

Z interferonom alfa-2a lahko dosežemo trajen citogenetični odziv, ki lahko traja več kot 40 mesecev, medtem ko s citotoksično kemoterapijo tega ne moremo doseči. Zaenkrat še ni povsem znano, če lahko z zdravilom Roferon-A to bolezen popolnoma ozdravimo.

Odmerjanje

Priporočeno dajanje zdravila Roferon-A bolnikom, starejšim od 18 let, je podkožno osem do dvanajst tednov. Priporočena shema je:

- 1 do 3. dan: 3 milijone i.e. na dan,
- 4. do 6. dan: 6 milijonov i.e. na dan,
- 7. do 84. dan: 9 milijonov i.e. na dan.

Trajanje zdravljenja

Bolnike je z zdravilom Roferon-A potrebno zdraviti najmanj osem, po možnosti pa najmanj dvanajst tednov, preden se zdravnik odloči za nadaljevanje zdravljenja pri odzivnih bolnikih ali za prekinitev zdravljenja pri bolnikih, ki niso pokazali nobenih sprememb v histoloških parametrih. Učinkovito zdravljenje nadaljujemo do celovitega hematološkega odziva, oziroma do največ 18 mesecev. Pri vseh bolnikih s popolnim hematološkim

odzivom nadaljujemo zdravljenje z 9 milijoni i.e. zdravila Roferon-A na dan (optimalno) ali pa vsaj z 9 milijoni i.e. zdravila Roferon-A trikrat tedensko (minimalno), da v najkrajšem možnem času dosežemo citogenetični odziv. Pri bolnikih s kronično mieloično levkemijo optimalnega trajanja zdravljenja z zdravilom Roferon-A niso določili, čeprav so se citogenetični odgovori pojavljali tudi po dveh letih zdravljenja.

Pri otrocih s KML še niso opredelili varnosti, učinkovitosti in optimalnega odmerka zdravila Roferon-A.

– KOŽNI LIMFOM CELIC T

Zdravljenje z zdravilom Roferon-A je lahko učinkovito pri bolnikih z napredovalim kožnim limfomom celic T, ki so odporni proti običajnemu zdravljenju ali pa zanj niso primerni.

Optimalnega odmerka niso določili.

Začetni odmerek

Zdravilo Roferon-A dajemo podkožno. Bolnikom, starejšim od 18 let, odmerek postopno večamo do 18 milijonov i.e. na dan in jih zdravimo skupno 12 tednov.

Priporočena shema stopnjevanega odmerjanja je:

- 1. do 3. dan: 3 milijone i.e. na dan,
- 4. do 6. dan: 9 milijonov i.e. na dan,
- 7. do 84. dan: 18 milijonov i.e. na dan.

Vzdrževalni odmerek

Zdravilo Roferon-A dajemo podkožno trikrat na teden v največjem odmerku, ki ne povzroča neželenih učinkov, vendar ne presega 18 milijonov i.e.

Trajanje zdravljenja

Bolnike je z zdravilom Roferon-A potrebno zdraviti najmanj osem, po možnosti pa najmanj dvanajst tednov preden se zdravnik odloči za nadaljevanje zdravljenja pri odzivnih bolnikih ali za prekinitev zdravljenja pri bolnikih, ki se nanj niso odzvali. Učinkovito zdravljenje naj traja vsaj dvanajst mesecev, ker s tem do skrajnosti zvečamo možnost popolnega odziva in izboljšamo možnosti za trajni odziv. Bolnike so zdravili do 40 zaporednih mesecev. Pri bolnikih s kožnim limfomom celic T optimalnega trajanja zdravljenja z zdravilom Roferon-A niso določili.

Opozorilo

Zdravljenje z zdravilom Roferon-A ni učinkovito pri približno 40 % bolnikov s kožnimi limfomi celic T. Delne odzive običajno ugotovimo v treh mesecih, popolne pa v šestih, čeprav lahko občasno traja več kot leto za dosego najboljšega odziva na zdravljenje.

– KRONIČNI HEPATITIS B

Zdravilo Roferon-A je indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov s histološko potrjenim kroničnim hepatitisom B, ki imajo prisotne označevalce virusnega razmnoževanja, to je bolnikov, ki so HBV-DNA ali HBe-Ag pozitivni.

Priporočeno odmerjanje

Optimalne sheme zdravljenja še niso določili. Odmerek zdravila Roferon-A je običajno med 2,5 in 5 milijoni i.e./m² telesne površine, apliciran podkožno, trikrat na teden, štiri do šest mesecev.

Odmerek lahko prilagajamo bolnikovemu prenašanju zdravila. Če po 3 do 4 mesecih ne ugotovimo izboljšanja bolezni, moramo razmisliti o prekinitvi zdravljenja.

Otroci: odmerki zdravila Roferon-A do 10 milijonov i.e./m² so varni za zdravljenje otrok s kroničnim hepatitisom B. Uspešnost zdravljenja z zdravilom Roferon-A zaenkrat ni znana.

– KRONIČNI HEPATITIS C

KOMBINIRANO ZDRAVLJENJE Z ZDRAVILOM ROFERON-A IN RIBAVIRINOM

BOLNIKI, PRI KATERIH SE JE BOLEZEN PONOVILO

Zdravilo Roferon-A v kombinaciji z ribavirinom uporabljamo za zdravljenje odraslih bolnikov s kroničnim hepatitisom C, ki so se predhodno odzvali na samostojno zdravljenje z interferonom alfa, a se je bolezen po prekinitvi zdravljenja ponovno pojavila.

Odmerek

Zdravilo Roferon-A: 4,5 mio i.e. trikrat na teden s subkutano injekcijo 6 mesecev.

Odmerek ribavirina

1.000 mg do 1.200 mg/dan v dveh razdeljenih odmerkih (enkrat zjutraj z zajtrkom in enkrat z večernim obrokom). Prosimo glejte SPC za ribavirin za podrobnosti o odmerjanju in načinu uporabe.

NOVI BOLNIKI

Učinkovitost interferona alfa-2a je pri zdravljenju hepatitisa C v kombinaciji z ribavirinom povečana. Samostojno zdravljenje z zdravilom Roferon-A naj se v glavnem uporablja le v primeru kontraindikacij ali slabe prenosljivosti ribavirina.

Odmerek

Zdravilo Roferon-A: 3 do 4,5 mio i.e. trikrat na teden s subkutano injekcijo najmanj 6 mesecev. Bolniki, pri katerih je HCV-RNA v šestem mesecu zdravljenja negativna, ki so okuženi z genotipom I in so imeli pred zdravljenjem visoko virusno breme, morajo zdravljenje nadaljevati še dodatnih 6 mesecev.

Odmerek ribavirina: glejte zgoraj.

Pred podaljšanjem zdravljenja na 12 mesecev je treba preučiti druge negativne napovedne dejavnike (starost nad 40 let, moški spol, premostitvena fibroza).

Pri bolnikih, pri katerih po 6 mesecih zdravljenja ni virološkega odziva (HCV-RNA pod spodnjo mejo detekcije), v splošnem ne pride do trajnega virološkega odziva (HCV-RNA pod spodnjo mejo detekcije 6 mesecev po prekinitvi zdravljenja).

SAMOSTOJNO ZDRAVLJENJE Z ZDRAVILOM ROFERON-A

Z zdravilom Roferon-A samim zdravimo večinoma le v primeru kontraindikacij ali slabe prenosljivosti ribavirina.

Začetni odmerek

3 do 6 milijonov i.e. zdravila Roferon-A dajemo 6 mesecev podkožno, trikrat na teden kot indukcijsko terapijo, če bolnik zdravilo dobro prenaša. Pri bolnikih, ki se po treh do štirih mesecih ne odzovejo na zdravljenje, je potrebno razmisliti o ukinitvi zdravila Roferon-A.

Vzdrževalni odmerek

Bolniki, ki so dosegli normalno aktivnost alanin aminotransferaze (ALT) in/ali HCV-RNA ne zaznamo več, potrebujejo nadaljnje zdravljenje še 6 mesecev s 3 milijoni i.e. zdravila Roferon-A trikrat na teden, da bi utrdili doseženi učinek. Optimalnega trajanja zdravljenja še niso določili, priporočljivo pa je vsaj 12 mesečno zdravljenje.

Opomba

Pri večini bolnikov, katerih bolezen se poslabša po primernem samostojnem zdravljenju z zdravilom Roferon-A, se znaki poslabšanja običajno pojavijo prve štiri mesece po prenehanju zdravljenja.

– FOLIKULARNI NE-HODGKINOV LIMFOM

Pri bolnikih z napredovalim (visoko tumorsko breme) folikularnim ne-Hodgkinovim limfomom dajanje zdravila Roferon-A kot dodatek shemi kemoterapije (CHOP ali podobni) podaljša preživetje brez bolezni in brez poslabšanja bolezni. Dolgoročen učinek dodatnega zdravljenja z interferonom alfa-2a na celokupno dolgoročno preživetje teh bolnikov zaenkrat ni znan.

Priporočeno odmerjanje

Zdravilo Roferon-A lahko dajemo v kombinaciji z običajno shemo kemoterapije (npr. kombinacija ciklofosfamida, prednizona, vinkristina in doksorubicina) kot 6 milijonov i.e./m² telesne površine podkožno od 22. do 26. dne. Zdravljenje ponavljamo vsakih 28 dni.

– NAPREDOVALI KARCINOM LEDVIC

KOMBINIRANO ZDRAVLJENJE Z VINBLASTINOM

Zdravljenje z zdravilom Roferon-A v kombinaciji z vinblastinom povzroči približno 17-26 % splošen odziv, odloži napredovanje bolezni in podaljša preživetje pri bolnikih z napredovalim karcinomom ledvic.

Priporočeno odmerjanje

Zdravilo Roferon-A lahko dajemo prvi teden podkožno v odmerku 3 milijonov i.e. trikrat na teden, drugi teden v odmerku 9 milijonov i.e. trikrat na teden, v naslednjih tednih pa v odmerku 18 milijonov i.e. trikrat na teden. Sočasno dajemo vinblastin intravensko v odmerku 0,1 mg/kg na tri tedne po proizvajalčevem navodilu.

Če odmerek 18 milijonov i.e. zdravila Roferon-A trikrat na teden povzroča neželene učinke, lahko odmerek zmanjšamo na 9 milijonov i.e. trikrat na teden.

Zdravljenje naj traja najmanj tri do največ dvanajst mesecev ali do napredovanja bolezni. Če je zdravljenje učinkovito, lahko bolniki prenehajo z zdravljenjem tri mesece po doseženemu učinku.

KOMBINIRANO ZDRAVLJENJE Z BEVACIZUMABOM (ZDRAVILO AVASTIN)

Priporočeno odmerjanje

9 milijonov i.e. subkutano trikrat na teden do napredovanja bolezni ali do 12 mesecev.

Varnosti in učinkovitosti zdravljenja z zdravilom Roferon-A po preteku 12 mesecev niso proučevali.

Zdravljenje z zdravilom Roferon-A lahko začnemo z manjšim odmerkom (3 ali 6 milijonov i.e.), vendar je treba priporočeni odmerek 9 milijonov i.e. doseči v prvih 2 tednih zdravljenja.

Če odmerka 9 milijonov i.e. zdravila Roferon-A trikrat na teden bolnik ne prenaša dobro, lahko odmerek zmanjšamo na minimalno 3 milijone i.e. trikrat na teden.

Injekcije zdravila Roferon-A se dajejo potem, ko je infuzija zdravila Avastin zaključena. Za več informacij o kombiniranem zdravljenju z zdravilom Avastin glejte SPC za zdravilo Avastin.

– KIRURŠKO ZDRAVLJENI MALIGNI MELANOM

Adjuvantno zdravljenje z nizkimi odmerki zdravila Roferon-A podaljša obdobje v odsotnosti bolezni pri bolnikih brez bezgavčnih ali oddaljenih zasevkov po radikalnem kirurškem zdravljenju melanoma (debelina tumorja večja od 1,5 mm).

Priporočeno odmerjanje

Zdravilo Roferon-A dajemo v odmerku 3 milijone i.e., podkožno, trikrat tedensko 18 mesecev. Z zdravljenjem z zdravilom Roferon-A moramo pričeti v prvih 6 tednih po kirurškem posegu.

Če bolnik zdravila ne prenaša, odmerek zmanjšamo na 1,5 milijonov i.e. trikrat na teden.

4.3 Kontraindikacije

Zdravljenje z zdravilom Roferon-A je kontraindicirano pri bolnikih:

- z znano preobčutljivostjo na rekombinantni interferon alfa-2a ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1;
- z anamnezo težav s srcem ali hudo boleznijo srca. Čeprav direktnega toksičnega delovanja zdravila Roferon-A na srce niso pokazali, pa akutni, samo-omejevalni, pogosti neželeni učinki zdravljenja, kot sta zvečana telesna temperatura in mrzlica, lahko poslabšajo že obstoječe težave s srcem;
- s hudo prizadetostjo ledvic, jeter ali kostnega mozga;
- z nenadzorovano epilepsijo in/ali okrnjenim delovanjem osrednjega živčevja (glejte poglavje 4.4.);
- s kroničnim hepatitisom z napredovalo, dekompenzirano jetrno boleznijo ali cirozo jeter;
- s kroničnim hepatitisom, ki se zdravijo ali so se nedavno zdravili z imunosupresivnimi učinkovinami.
- Benzilalkohol, pomožna snov v zdravilu Roferon-A raztopini za injiciranje, je bil v redkih primerih povezan s potencialno smrtnimi zastrupitvami in anafilaktoidnimi reakcijami pri otrocih do 3. leta starosti. Zato zdravilo Roferon-A raztopine za injiciranje ne smemo dajati nedonošenčkom, novorojenčkom, dojenčkom in otrokom do 3. leta starosti. Raztopina zdravila Roferon-A vsebuje 10 mg/ml benzilalkohola.

Kombinirano zdravljenje z ribavirinom: v primeru kombiniranega zdravljenja interferona alfa-2a in ribavirina pri bolnikih s kroničnim hepatitisom C glejte tudi SPC za ribavirin.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Za izboljšanje sledljivosti bioloških zdravil, je treba lastniško ime uporabljenega zdravila jasno zabeležiti (navesti) v bolnikovo kartoteko.

Zdravljenje z zdravilom Roferon-A mora skrbno spremljati zdravnik, ki ima izkušnje z zdravljenjem bolezni, ki jih lahko zdravimo z zdravilom Roferon-A. Zdravljenje je možno ustrezno voditi, zaplete pa nadzorovati samo v ustanovah s primerno opremo za diagnostiko in zdravljenje.

Bolniki morajo biti pred začetkom zdravljenja seznanjeni ne samo o prednostih zdravljenja, ampak tudi o tem, da bodo verjetno izkusili neželene pojave.

Preobčutljivost: če med zdravljenjem z zdravilom Roferon-A ali v kombinaciji z ribavirinom nastopi preobčutljivostna reakcija moramo zdravljenje prekiniti in nemudoma nuditi medicinsko pomoč. Prehodni izpuščaji ne zahtevajo prekinitve zdravljenja.

Po presaditvah (npr. ledvic ali kostnega mozga) lahko interferoni oslabijo delovanje imunosupresivnih zdravil, saj posedujejo imunostimulativno delovanje. Tako kot pri drugih alfa interferonih, so pri bolnikih, ki jemljejo zdravilo Roferon-A, poročali o zavrnitvah presadka.

Zvišana telesna temperatura/okužbe: čeprav je zvišana telesna temperatura lahko povezana z gripi podobnim sindromom, ki ga pogosto opisujejo med zdravljenjem z interferoni, moramo izključiti druge vzroke dolgotrajne zvišane telesne temperature, še posebno resne okužbe (bakterijske, virusne, glivične), zlasti pri bolnikih z nevtropenijo. Med zdravljenjem z interferoni alfa, vključno z zdravilom Roferon-A, so poročali o resnih okužbah (bakterijskih, virusnih, glivičnih). Okužbe je treba nemudoma začeti zdraviti in premisliti o prekinitvi zdravljenja z zdravilom Roferon-A.

Duševne bolezni: pri bolnikih, ki se zdravijo z interferoni, vključno z zdravilom Roferon-A, se lahko pojavijo znaki hudih duševnih neželenih učinkov. Depresija, samomorilne misli, samomorilni poskus in samomor se lahko pojavijo pri bolnikih z ali brez predhodnih duševnih obolenj. Zdravniki morajo skrbno spremljati morebitne znake depresije pri vseh bolnikih, ki se zdravijo z zdravilom Roferon-A. Zdravniki morajo bolnike pred začetkom zdravljenja opozoriti na možen razvoj depresije, bolniki pa morajo nemudoma sporočiti kakršenkoli znak ali simptom depresije. V primeru izraženih znakov depresije je potrebna pomoč psihiatra in/ali prekinitve zdravljenja z zdravilom Roferon-A.

Bolniki z anamnezo uporabe/zlorabe psihoaktivnih substanc: pri bolnikih, ki so okuženi z virusom hepatitisa C in imajo sočasno anamnezo zlorabe psihoaktivnih substanc (alkohol, kanabis, ipd.), obstaja povečano tveganje za nastanek novih ali poslabšanje že obstoječih psihiatričnih motenj, če jih zdravimo z interferonom alfa. Če je zdravljenje z interferoni alfa pri teh bolnikih nujno, je treba obstoječe simptome psihiatričnih motenj in možnost jemanja drugih substanc pazljivo oceniti in ustrezno obravnavati pred pričetkom zdravljenja. Če je potrebno, je treba razmisliti o sodelovanju z drugimi specialisti, kot je specialist psihiater ali specialist za zdravljenje odvisnosti, ter stanje oceniti, spremljati in bolnika zdraviti. Bolnike je treba skrbno spremljati med zdravljenjem in tudi po njegovem zaključku. Priporočljivo je, da v primeru ponovnega pojava ali pojava novih psihiatričnih motenj in jemanja psihoaktivnih substanc ukrepamo zgodaj.

Spremembe na očeh: kot pri drugih interferonih, so se po zdravljenju z zdravilom Roferon-A pojavile retinopatije s krvavitvami v mrežnico, vatasti eksudati, papiloedem, tromboza retinalne arterije ali venska tromboza in optična nevropatija, kar lahko povzroči izgubo vida. Vsak bolnik, pri katerem se pojavi poslabšanje vida mora opraviti pregled oči. Ker se lahko ti očesni pojavi pojavijo skupaj z ostalimi bolezenskimi stanji, se priporoča pregled oči pred začetkom monoterapije z zdravilom Roferon-A ali pred začetkom kombiniranega zdravljenja z ribavirinom pri bolnikih z diabetesom ali hipertenzijo. Pri bolnikih, pri katerih se razvijejo ali poslabšajo oftalmološke motnje, je treba monoterapijo z zdravilom Roferon-A ali kombinirano zdravljenje z ribavirinom prekiniti.

Endokrini sistem: v redkih primerih so pri zdravljenju z zdravilom Roferon-A opazili pojav hiperglikemije. Vsem bolnikom pri katerih se pojavijo simptomi hiperglikemije, je potrebno določiti krvni sladkor in spremljanje nadaljevati. V nekaterih primerih je potrebno bolnikom s sladkorno boleznijo prilagoditi antidiabetično zdravljenje.

Med zdravljenjem z zdravilom Roferon-A moramo pri bolnikih z blago ali zmerno prizadetostjo ledvic, jeter ali kostnega mozga skrbno spremljati delovanje teh organov.

Delovanje jeter: v redkih primerih so interferon alfa povezovali s poslabšanjem sočasno prisotne avtoimunske bolezni pri bolnikih s hepatitisom. Takšne bolnike zdravimo previdno, in v primeru poslabšanja delovanja jeter preverimo koncentracijo avtoproteles. Če je potrebno, zdravljenje z zdravilom Roferon-A prekinemo.

Zaviranje kostnega mozga: pri dajanju zdravila Roferon-A bolnikom s hudo prizadetostjo kostnega mozga je potrebna izredna previdnost. Zaradi zaviralnega delovanja zdravila Roferon-A na kostni mozeg se lahko pri predhodni hudi prizadetosti kostnega mozga pojavijo levkopenija (posebno granulopenija), trombocitopenija in redkeje zmanjšanje koncentracije hemoglobina. Zato se lahko poveča verjetnost okužb in krvavitev. Med zdravljenjem z zdravilom Roferon-A moramo zato nadzorovati pojav teh dogodkov in redno kontrolirati krvno sliko, in sicer pred začetkom zdravljenja in med njim v primernih razmakih.

Avtoimunska bolezen: med zdravljenjem z interferoni alfa se lahko pojavijo različna avtoprotitelesa. Klinične manifestacije avtoimunske bolezni se pojavijo pogosteje pri ljudeh, nagnjenih k avtoimunskim boleznim. Pri bolnikih, ki imajo ali so imeli avtoimune bolezni v preteklosti, je priporočljivo skrbno nadzorovanje simptomov, ki nakazujejo na te bolezni, kot tudi določanje avtoprotiteles in vrednosti TSH.

Uporaba zdravila Roferon-A za otroke ni priporočljiva, ker zanje nista preverjeni varnost in učinkovitost zdravljenja.

Pri bolnikih s kroničnim hepatitisom B ali C, ki so na hemodializi ali imajo hemofilijo ali sočasno okužbo s virusom HIV, uspešnost zdravljenja zaenkrat ni znana.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) v 0,5 ml, zato ga lahko smatramo za natrija prosto.

Kombinirano zdravljenje z ribavirinom: v primeru kombiniranega zdravljenja interferona alfa-2a in ribavirina pri bolnikih s kroničnim hepatitisom C glejte tudi SPC za ribavirin.

Pri bolnikih, ki so sočasno okuženi z virusom HIV in prejemajo visokoaktivno protiretrovirusno terapijo (HAART - *Highly Active Anti-Retroviral Therapy*), obstaja večje tveganje za nastanek laktacidoze. Pri uvajanju zdravila Roferon-A in ribavirina v HAART, je zato potrebna previdnost (glejte SPC za ribavirin).

Pri sočasno okuženih bolnikih z napredovalo cirozo, ki prejemajo HAART, je lahko tveganje za jetrno dekompenzacijo in smrt večje. Dodatek alfa interferonov samostojno ali v kombinaciji z ribavirinom lahko zveča tveganje pri tej podskupini bolnikov.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Interferoni alfa spremenijo celično presnovo, zato lahko vplivajo na delovanje drugih zdravil. V manjši študiji so ugotovili, da zdravilo Roferon-A vpliva na specifične mikrosomske encime, vendar klinični pomen tega ni znan.

Interferoni alfa lahko delujejo na oksidativne presnovne procese. Slednje moramo upoštevati pri sočasnem vnosu zdravil, ki se presnavljajo po tej poti. Specifičnih podatkov še ni na voljo.

Zdravilo Roferon-A lahko zmanjša očistek teofilina.

Ker lahko zdravilo Roferon-A deluje tudi na osrednje živčevje, moramo pri sočasnem dajanju zdravil, ki delujejo na osrednje živčevje to upoštevati. Nevrotoksično, hematotoksično in kardiotoksično delovanje zdravil, ki smo jih dali pred interferoni ali sočasno z njim, se lahko poveča.

Kombinirano zdravljenje z ribavirinom: v primeru kombiniranega zdravljenja interferona alfa-2a in ribavirina pri bolnikih s kroničnim hepatitisom C glejte tudi SPC za ribavirin.

Rezultati iz kontroliranega kliničnega preskušanja pri bolnikih s karcinomom ledvic so pokazali, da bevacizumab (zdravilo Avastin) nima pomembnega vpliva na farmakokinetiko interferona alfa-2a (zdravilo Roferon-A).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Tako moški kot ženske morajo med zdravljenjem z zdravilom Roferon-A uporabljati učinkovito kontracepcijo. O uporabi zdravila Roferon-A pri nosečnicah ni ustreznih podatkov. Če so dajali opicam Rhesus v zgodnjem do srednjem fetalnem obdobju bistveno večje odmerke, kot jih klinično uporabljajo pri ljudeh, so povrgle (glejte poglavje 5.3). Čeprav poskusi pri živalih niso pokazali teratogenega delovanja zdravila Roferon-A, škodljivega učinka na plod ni možno izključiti. Nosečnice zdravimo z zdravilom Roferon-A samo, če korist za mater upravičuje morebitno tveganje za plod.

Ni znano, če se zdravilo izloča v materino mleko. Odločiti se moramo, ali prekinemo dojenje ali jemanje zdravila glede na pomembnost zdravljenja za mater.

Uporaba z ribavirinom pri bolnikih s kroničnim hepatitisom C

Pri vseh živalskih vrstah, ki so bile izpostavljene ribavirinu, so se pokazali teratogeni ali embriocidni učinki ali oboji. Zdravljenje z ribavirinom je kontraindicirano pri nosečnicah. Posebno skrb je treba nameniti preprečevanju nosečnosti pri bolnicah ali partnerkah bolnikov, ki jemljejo zdravilo Roferon-A v kombinaciji z ribavirinom. Tako bolnice v rodni dobi kot njihovi partnerji morajo uporabljati učinkovito metodo kontracepcije med zdravljenjem in 4 mesece po končanem zdravljenju. Tako bolniki kot njihove partnerke morajo uporabljati učinkovito metodo kontracepcije med zdravljenjem in 7 mesecev po končanem zdravljenju. Prosimo glejte SPC za ribavirin.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso izvedli, vendar je vpliv na upravljanje vozil in strojev odvisen od velikosti odmerka, pogostnosti dajanja in občutljivosti posameznika za zdravilo. Zdravilo Roferon-A lahko vpliva na hitrost reakcij, ki lahko postanejo neustrezne med upravljanjem vozil in strojev.

4.8 Neželeni učinki

Kombinirano zdravljenje z ribavirinom: v primeru kombiniranega zdravljenja interferona alfa-2a in ribavirina pri bolnikih s kroničnim hepatitisom C glejte tudi SPC za ribavirin.

Neželeni učinki so zbrani na osnovi podatkov zdravljenja bolnikov z različnimi vrstami raka, ki so bili večinoma odporni proti predhodnemu zdravljenju in so imeli znake napredovale bolezni ter bolnikov s kroničnim hepatitisom B in C.

Približno dve tretjini bolnikov z rakom je izkusilo anoreksijo in polovica slabost. Kardiovaskularne in pulmonalne težave so bile opažene pri približno eni petini bolnikov z rakom in so obsegale prehodno hipotenzijo, hipertenzijo, edem, cianozo, aritmije, palpitacije in bolečino v prsnem košu. Večina bolnikov z rakom je prejela znatno večje odmerke zdravila, kot jih priporočamo danes, kar pojasni večjo pogostnost in hudost neželenih učinkov pri bolnikih z rakom kot pri bolnikih s hepatitisom B, kjer so le-ti prehodni in se bolniki v enem do dveh tednih po koncu zdravljenja vrnejo v enako stanje kot pred zdravljenjem. Težave s srcem in ožiljem so bile pri bolnikih s hepatitisom B zelo redko opažene. Spremembe v vrednostih transaminaz so navadno znak za izboljšanje kliničnega stanja bolnikov s hepatitisom B.

Pri večini bolnikov so se pojavili gripi podobni simptomi, kot so utrujenost, zvišana telesna temperatura, okorelost, zmanjšan apetit, mialgija, glavobol, artralgijska in potenja. Ti akutni neželeni učinki se lahko zmanjšajo ali prenehajo po sočasnem dajanju paracetamola ali pa spontano z nadaljevanjem zdravljenja ali zmanjšanjem odmerka zdravila. Včasih lahko nadaljevanje zdravljenja povzroči zaspanost, oslabelost in utrujenost.

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti:

Organski sistem	zelo pogosti ($\geq 1/10$)	pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	občasni ($\geq 1/1.000$ do $\leq 1/100$)	redki ($\geq 1/10.000$ do $\leq 1/1.000$)	zelo redki ($\leq 1/10.000$)	neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti)
Infekcijske in parazitske bolezni				- pljučnica - Herpes simpleks ¹		
Bolezni krvi in limfatičnega sistema ²	- levkopenija	- trombocitope- nija - anemija		- agranulocitoza - hemolitična anemija	- idiopatična trombocitopenična purpura	- nevtropenija
Bolezni imunskega sistema				- avtoimunski pojavi - akutne preobčutljivostne reakcije ³	- sarkoidoza	- zavrnitve presadka†
Bolezni endokrinega sistema				- hipotiroidizem - hipertiroidizem - tiroidna disfunkcija		
Presnovne in prehranske motnje	- anoreksija - navzea - neznačilna hipokalcemija		- dehidracija - elektrolitsko neravnovesje	- sladkorna bolezen - hiperglikemija	- hipertrigliceride- mija - hiperlipidemija	
Psihiatrične motnje			- depresija - tesnoba - sprememba mentalnih sposobnosti - stanje zmedenosti - nenavadno vedenje - nervoza - okrnjen spomin - motnje spanja	- samomor - poskus samomora - samomorilne misli - manija		
Bolezni živčevja	- glavobol	- spremenjen občutek okusa	- nevropatija - omotica - hipestezija - parestezija - tremor - somnolenca	- koma - cerebrovaskularni dogodek - konvulzije - prehodna erektilna disfunkcija	- encefalopatija	
Očesne bolezni			- motnje vida - konjunktivitis	- ishemična retinopatija	- tromboza retinalne arterije - optična nevropatija - retinalna hemoragija - tromboza retinalne vene - retinalni eksudati - retinopatija - edem papile	
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta			- vrtoglavica			
Srčne bolezni		- aritmije ⁴ - palpitacije - cianoza		- kardiorespiratorni zastoj - miokardni infarkt - kongestivno srčno popuščanje - pljučni edem		
Žilne bolezni			- hipertenzija	- vaskulitis		

Organski sistem	zelo pogosti (≥ 1/10)	pogosti (≥ 1/100 do < 1/10)	občasni (≥ 1/1.000 do ≤ 1/100)	redki (≥ 1/10.000 do ≤ 1/1.000)	zelo redki (≤ 1/10.000)	neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti)
			- hipotenzija			
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora				- dispneja - kašelj		- pljučna arterijska hipertenzija*
Bolezni prebavil	- diareja	- bruhanje - bolečina v trebuhi - navzea - suha usta		- pankreatitis - intestinalna hipermotiliteta - zaprtje - dispepsija - flatulenca	- reaktivacija peptičnega ulkusa - krvavitve iz prebavnega trakta, ki niso živlensko ogrožujoče	- ishemični kolitis - ulcerativni kolitis
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov				- odpoved jeter - hepatitis - jetrna disfunkcija		
Bolezni kože in podkožja	- alopecija ⁵ - povečano potenje		- psoriaza ⁶ - pruritus	- kožni izpuščaj - suha koža - epistaksa - suhost sluznice - rinoreja		
Bolezni mišično- skeletalnega sistema in vezivnega tkiva	- mialgija - artralgija			- sistemski lupus eritematozus - artritis		
Bolezni sečil			- proteinurija - povečano število celic v urinu	- akutna ledvična odpoved ⁷ - ledvična okvara		
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	- gripi podobna bolezen - zmanjšan apetit -povišana telesna temperatura - okorelost - utrujenost	- bolečina v prsni koši - edem			- nekroza na mestu injiciranja - reakcija na mestu injiciranja	
Preiskave		- izguba telesne mase	- povečanje vrednosti ALT - povečanje vrednosti transaminaze - povečanje vrednosti alkalne fosfataze v krvi	- povečanje vrednosti kreatinina v krvi - povečanje vrednosti uree v krvi - povečanje vrednosti bilirubina v krvi - povečanje vrednosti sečne kisline v krvi - povečanje vrednosti LDH v krvi		

¹(vključno s poslabšanjem labialnega herpesa)

²Pri bolnikih z motenim delovanjem kostnega mozga sta bili trombocitopenija in zmanjšanje koncentracije hemoglobina pogostejši. Hude spremembe v krvni sliki, ki so se pojavile med zdravljenjem, so se običajno popravile na vrednosti pred zdravljenjem v sedmih do desetih dneh po končanem zdravljenju z zdravilom Roferon-A.

³(npr. urtikarija, angioedem, bronhospazem in anafilaksija)

⁴ vključno z atrioventrikularnim blokom

⁵(reverzibilna po prenehanju jemanja; povečano izpadanje las se lahko nadaljuje več tednov po prenehanju zdravljenja)

⁶ poslabšanje ali sprožitev psoriaze

⁷(večinoma pri bolnikih z rakom in ledvično boleznijo)

† identificirali po prihodu zdravila na trg

* Velja za skupino zdravil, ki vsebujejo interferone – glejte Pljučna arterijska hipertenzija spodaj.

Pri samostojnem zdravljenju z alfa interferoni, vključno z zdravilom Roferon-A, ali v kombinaciji z ribavirinom, so redko poročali o pancitopeniji, ki bi lahko bila povezana z zdravljenjem, o aplastični anemij pa zelo redko.

Pri nekaterih bolnikih lahko nastanejo nevtralizirajoča protitelesa proti interferonom. Pri bolnikih z rakom, sistemskim lupusom eritematosusom in herpes zostrom, ki niso nikoli dobivali eksogenega interferona, se prav tako lahko spontano pojavijo protitelesa proti človeškemu levkocitnemu interferonu. Klinični pomen razvoja protiteles še ni bil v celoti pojasnjen.

V kliničnih preskušanjih so nevtralizirajoča protitelesa proti zdravilu Roferon-A pri uporabi liofiliziranega zdravila Roferon-A ugotovili pri petini bolnikov, ki so zdravilo shranjevali pri 25°C. Pri bolnikih s hepatitisom C, ki so se odzvali na zdravljenje in razvili nevtralizirajoča protitelesa, so ugotovili zmanjšanje odzivnosti na interferon, ko so se z njim še zdravili, do tega pojava je prišlo prej kot pri bolnikih brez protiteles. Druge klinične posledice zaradi pojava protiteles proti zdravilu Roferon-A niso opisane. Klinični pomen nastanka protiteles še ni popolnoma razjasnjen.

O nastanku nevtralizirajočih protiteles proti liofiliziranemu zdravilu Roferon-A ali injekcijski raztopini zdravila Roferon-A hranjeni pri 4 °C, iz kliničnih preskušanj zaenkrat ni podatkov. Pri miškah so ugotovili, da se relativna imunogenost liofiliziranega zdravila Roferon-A veča sorazmerno s trajanjem shranjevanja pri 25 °C. Slednjega niso zasledili, če so liofilizirano zdravilo Roferon-A hranili pri 4 °C, kar je priporočena temperatura shranjevanja.

Pljučna arterijska hipertenzija

Pri uporabi zdravil, ki vsebujejo interferon alfa, so poročali o primerih pljučne arterijske hipertenzije (PAH), zlasti pri bolnikih z dejavniki tveganja zanjo (to so na primer portalna hipertenzija, okužba z virusom HIV ali ciroza). O dogodkih so poročali ob različnih časovnih točkah, običajno nekaj mesecev po začetku zdravljenja z interferonom alfa.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Univerzitetni klinični center Ljubljana, Interna klinika

Center za zastrupitve

Zaloška cesta 2

SI-1000 Ljubljana

Faks: + 386 (0)1 434 76 46

e-pošta: farmakovigilanca@kclj.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Poročil o čezmerno odmerjenem interferonu pri človeku ni, vendar ponavljajoče se dajanje velikih odmerkov lahko povzroči globoko zaspanost, utrujenost, izčrpanost in komo. Take bolnike moramo sprejeti v bolnišnico na opazovanje in ustrezno simptomatično zdravljenje.

Bolniki s hudimi neželenimi učinki ob ustrezni oskrbi običajno okrevajo v nekaj dneh po prenehanju zdravljenja. Komo so med kliničnimi preskušnji ugotovili pri 0,4 % bolnikov z rakom.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: imunostimulansi, interferoni, ATC oznaka L03AB04.

Načini delovanja zdravila Roferon-A so zelo podobni kot pri naravnih pripravkih človeškega interferona alfa. Protivirusno delovanje zdravila Roferon-A temelji na spodbujanju rezistence na virusno okužbo v celicah in delovanju na efektorski del imunskega odziva za nevtralizacijo virusov in eliminacijo z virusom okuženih celic. Natančen način protitumorskega delovanja zdravila Roferon-A še ni docela raziskan, je pa opisanih nekaj sprememb nastalih pod vplivom zdravila Roferon-A: v celicah HT 29 se zmanjša sinteza DNA, RNA in beljakovin. *In vitro* so ugotovili, da deluje zdravilo Roferon-A zaviralno na rast različnih tumorjev pri človeku in da zavira rast nekaterih človeških tumorjev, ki so jih presadili v gole miši. Le redke vrste človeških tumorskih celičnih linij gojenih *in vivo* v golih miškah z zavrtim imunskim sistemom so preizkušali na občutljivost za zdravilo Roferon-A. Stopnja zaviralnega delovanja zdravila Roferon-A *in vivo* na tumorje, vključujoč mukoidni rak dojke, adenokarcinom slepiča, rak širokega črevesa ter rak prostate, je bila različna.

V nasprotju z drugimi humanimi proteini veliko učinkov interferona alfa-2a pri človeku, ne zasledimo oz. so zmanjšani pri nekaterih drugih živalskih vrstah. Pomembno protivirusno delovanje na virus vakcinije pa je bilo sproženo pri opicah Rhesus, ki so prejemale interferon alfa-2a.

Klinična učinkovitost in varnost

Dlakastocelična levkemija

Terapevtsko učinkovitost zdravila Roferon-A pri zdravljenju dlakastocelične levkemije so dokazali v obsežnem preskušanju, ki je vključevalo 218 bolnikov. Pri 174 bolnikih so učinkovitost zdravljenja ovrednotili po 16-24 tednih zdravljenja. Odzivnost so opazili pri 88 % bolnikov (popoln odziv pri 33 %, delni odziv pri 55 %).

Kaposijev sarkom pri AIDSU

Učinkovitost zdravila Roferon-A pri zdravljenju Kaposijevega sarkoma pri bolnikih z aidsom so ocenjevali pri 364 bolnikih, ki so prejemali od 3 do 54 milijonov i.e. na dan. Objektivni delež odgovorov (14 % do 50 %) je bil povezan z odmerki. Najboljšo celotno terapevtsko korist so ugotovili pri odmerku 36 milijonov i.e. na dan (13,3 % popoln odziv, 12,2 % delni odziv). Dober prognostični dejavnik za odziv je bilo visoko izhodiščno število CD4 limfocitov. Odziv na zdravilo Roferon-A so opazili pri 46 % bolnikov s koncentracijo CD4 večjo kot 400/ml. Odziv na zdravljenje z zdravilom Roferon-A je bil najmočnejši prognostični dejavnik za preživetje.

Kronična mieloična levkemija

Učinkovitost zdravila Roferon-A pri zdravljenju kroničnega obdobja kronične mieloične levkemije so ocenjevali pri 226 bolnikih in jo primerjali z učinkovitostjo pri 109 bolnikih, ki so prejemali kemoterapijo (hidroksiurea ali busulfan). Obe skupini sta imeli ugodne značilnosti ob diagnozi (manj kot 10 % blastov v krvi), zdravljenje z interferonom pa so uvedli v 6 mesecih po diagnozi. Bolniki s kronično mieloično levkemijo v kroničnem obdobju ob zdravljenju z zdravilom Roferon-A dosežejo hematološki odziv v enakem odstotku (85-90 %) kot s standardnim citostatičnim zdravljenjem. Pri zdravljenju z zdravilom Roferon-A je 8 % bolnikov doseglo popoln citogenetični odziv, 38 % bolnikov pa delni citogenetični odziv. Pri zdravljenju s kemoterapijo je delni citogenetični odziv doseglo 9 % bolnikov. Čas do napredovanja bolezni iz kroničnega

obdobja levkemije v obdobje pospešenega poteka ali v blastno preobrazbo je bil v skupini, zdravljeni z zdravilom Roferon-A, daljši (69 mesecev) kot v skupini, zdravljeni s standardno kemoterapijo (46 mesecev) ($p < 0,001$). Prav tako je bila večja mediana celokupnega preživetja bolnikov (72,8 meseca v primerjavi s 54,5 meseca, $p = 0,002$).

Kožni limfom celic T

Učinkovitost zdravila Roferon-A so ocenjevali pri 169 bolnikih z kožnim limfomom celic T. Večina od teh bolnikov (78 %) je bila ali odporna na standardno zdravljenje ali pa se je bolezen po standardnem zdravljenju pri njih ponovno pojavila. Med 85 vrednotenimi bolniki je bil splošen odziv na zdravljenje 58 % (20 % popoln odziv, 38 % delni odziv). Na zdravljenje so bili odzivni bolniki z vsemi stadiji bolezni. Mediana trajanja popolnega odziva od začetka zdravljenja je bila 22 mesecev. Pri 94 % popolnoma odzivnih bolnikov je remisija trajala 9 mesecev.

Kronični hepatitis B

Učinkovitost zdravila Roferon-A pri zdravljenju kroničnega hepatitisa B so ocenjevali v preskušanjih, ki so zajemala preko 900 bolnikov. V ključni kontrolirani študiji so 238 bolnikov randomizirali v štiri skupine: bolniki so prejeli odmerek 2,5 milijonov i.e./m², 5,0 milijonov i.e./m², 10 milijonov i.e./m² zdravila Roferon-A trikrat na teden ali nobenega zdravljenja. Trajanje zdravljenja je bilo odvisno od odziva, to je očistka HBe-Ag in HBV-DNA iz seruma, in je znašalo od 12 do 24 tednov. Bolnike so spremljali do 12 mesecev po končanem zdravljenju. Med zdravljenimi in nezdravljenimi bolniki je bila statistično značilna razlika v trajnem odzivu [očistek antigena e hepatitisa B (Hbe-Ag) in virusne DNA hepatitisa B (HBV-DNA)], 37 % pri zdravljenih bolnikih in 13 % pri nezdravljenih bolnikih. Razlike v odzivu pri skupinah z različnimi odmerki niso bile statistično značilne (33 %, 34 %, 43 % za skupine z 2,5 milijoni i.e., 5,0 milijoni i.e. in 10 milijoni i.e./m²). Serološki in virološki odzivi, ki so jih zasledovali po 12 mesecih po končanem zdravljenju, so bili povezani z znatnim izboljšanjem histologije jeter.

Kronični hepatitis C

Učinkovitost zdravila Roferon-A pri zdravljenju kroničnega hepatitisa C so ocenjevali pri 1.701 bolnikih, od tega jih je bilo 130 nezdravljenih ali pa so predstavljali kontrolo in prejeli placebo. Pri jemanju priporočenih odmerkov zdravila Roferon-A je prišlo do popolnega biokemičnega odziva pri do 85 % bolnikov. Delež odgovorov, odvisen od značilnosti bolezni pred zdravljenjem, odmerka interferona in trajanja zdravljenja, je trajal najmanj 6 mesecev po končanem zdravljenju (obseg od 11 do 44 %). Biokemični odziv na zdravilo Roferon-A je povezan z znatnim izboljšanjem jetrne bolezni, kar je pokazala primerjava biopsij jeter pred in po zdravljenju. Pri bolnikih, pri katerih je trajal odziv 3 do 6 mesecev po končanem zdravljenju, so poročali o trajnem odzivu tudi do 4 let.

Terapevtsko učinkovitost interferona alfa-2a samega in v kombinaciji z ribavirinom so primerjali v dvojno slepem randomiziranem kliničnem preskušanju pri bolnikih z virološko, biokemično in histološko potrjenim kroničnim hepatitisom C, ki so bili predhodno nezdravljeni ali pa se je bolezen pri njih ponovno pojavila. 6 mesecev po končanem zdravljenju so ugotovili trajen biokemični in virološki odziv kot tudi histološko izboljšanje.

Pri bolnikih, pri katerih se je bolezen ponovno pojavila, so opazili statistično značilno 10-kratno povečanje (od 4 % na 43 %; $p < 0,01$) trajnega virološkega in biokemičnega odziva. Ugodne lastnosti kombiniranega zdravljenja so se odrazile tudi v deležu odgovorov glede na HCV genotip ali izhodiščno virusno breme.

Čeprav je bil delež trajnih odgovorov pri bolnikih s HCV genotipom I nižji kot pri celotni populaciji (približno 30 % v primerjavi z 0 % pri bolnikih zdravljenih samo z interferonom alfa-2a), je za te bolnike relativna korist kombiniranega zdravljenja interferona alfa-2a in ribavirina zelo pomembna. Kombinirano zdravljenje je bilo podprto tudi s histološkim izboljšanjem.

V manjši študiji predhodno nezdravljenih bolnikov, ki so prejeli 3 milijone i.e. interferona alfa-2a trikrat na teden z ribavirinom, so dobili ugodne rezultate v korist kombiniranega zdravljenja.

Za ostale informacije o farmakodinamskih lastnostih, glejte SPC za ribavirin.

Folikularni ne-Hodgkinov limfom

Učinkovitost zdravila Roferon-A dodanega citotoksični kemoterapiji (CHOP shema – ciklofosamid, vinkristin, prednizon in doksorubicin) so ocenjevali pri 122 bolnikih s klinično agresivnimi ne-Hodgkinovimi limfomi nizke ali srednje stopnje malignosti. Primerjali so jih s 127 kontrolnimi bolniki, ki so prejeli enako

kemoterapevtsko shemo. Pri obeh shemah so dobili primerljive objektivne odzive, vendar pa so pri režimu, ki je vključeval zdravilo Roferon-A, ugotovili večji učinek na podaljšanje časa do poslabšanja bolezn (p < 0,001) in trajanje popolnega odziva (p < 0,003).

Karcinom ledvic

1) Kombinirano zdravljenje z vinblastinom

Učinkovitost zdravila Roferon-A danega v kombinaciji z vinblastinom so primerjali z učinkovitostjo vinblastina samega. Kombinacija zdravila Roferon-A in vinblastina je pri zdravljenju bolnikov z lokalnim napredovalim ali metastatskim karcinomom ledvic boljša od zdravljenja z vinblastinom samim. Mediana preživetja pri 79 bolnikih, ki so prejeli zdravilo Roferon-A in vinblastin, je bila 67,8 tednov, pri 81 bolnikih, ki so prejeli le vinblastin pa 37,8 tednov (p = 0,049). Celotni delež odgovorov pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Roferon-A in vinblastin, je bil 16,5 %, pri bolnikih, ki so prejeli le vinblastin, pa 2,5 % (p = 0,025).

2) Kombinirano zdravljenje z bevacizumabom (zdravilo Avastin)

V ključni študiji faze III so primerjali kombinacijo bevacizumaba in interferona alfa-2a (n = 327) s kombinacijo placeba in interferona alfa-2a (n = 322) v prvi liniji zdravljenja bolnikov z napredovalim in/ali metastatskim karcinomom ledvic po nefrektomiji.

Preglednica 1: Rezultati učinkovitosti za študijo BO17705

parameter (mediana)	placebo + interferon alfa 2a n = 322	bevacizumab + interferon alfa 2a n = 327	razmerje ogroženosti ^a	p-vrednost
celokupno preživetje	21,3 meseca	23,3 meseca	0,91 (0,76 – 1,10)	p = 0,3360 ^β
preživetje brez napredovanja bolezn	5,4 meseca	10,2 meseca	0,63 (0,52 – 0,75)	p < 0,0001 ^β
celokupni odgovor na zdravljenje ^γ	12,8 %	31,4 %	NA	p < 0,0001 ^δ

^a – določeno z intervalom zaupanja (95 %).

^β - p-vrednost pridobljena s pomočjo testa Log-Rank

^γ - kot referenca so vzete populacije tistih bolnikov z merljivo boleznijo pred začetkom zdravljenja [ITT (*intent to treat population – populacija bolnikov, ki so jo nameravali zdraviti*); n = 289 / 306]

^δ - p- vrednost pridobljena s pomočjo testa χ^2

Kirurško zdravljeni maligni melanom

Učinkovitost zdravila Roferon-A pri bolnikih s primarnim kožnim melanomom, debelejšim od 1,5 mm, brez zasevkov v bezgavkah, so ocenjevali v obsežni randomizirani študiji, ki je vključevala 253 bolnikov, ki so prejeli zdravilo Roferon-A v odmerku 3 milijone i.e. trikrat na teden 18 mesecev ter jo primerjali z učinkovitostjo pri 246 nezdravljenih kontrolnih bolnikih. Po mediani spremljanja po končanem zdravljenju 4,4 leta so pri bolnikih zdravljenih z zdravilom Roferon-A v primerjavi s kontrolno skupino zasledili značilno podaljšanje obdobja brez poslabšanja bolezn (p = 0,035), ni pa bilo statistično značilne razlike v celokupnem preživetju (p = 0,059). Učinek celotnega zdravljenja je bilo 25 % zmanjšanje tveganja ponovitve bolezn.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Serumske koncentracije interferona alfa-2a so odražale veliko raznolikost med posamezniki, tako pri zdravih prostovoljcih kot pri bolnikih z rakavimi zasevki. Pri človeku je farmakokinetika zdravila Roferon-A podobna kot pri živalih (opicah, psih, miših). Farmakokinetika zdravila Roferon-A pri ljudeh je linearna pri odmerkih od 3 do 198 milijonov i.e.. Pri zdravih osebah je bil razpolovni čas izločanja po venski infuziji 36 milijonov i.e. interferona alfa-2a od 3,7 do 8,5 ure (srednji 5,1 ure), volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja od 0,223 l/kg do 0,748 l/kg (srednji 0,4 l/kg), skupni očistek interferona alfa-2a iz telesa pa 2,14 do

3,62 ml/min/kg (srednji 2,79 ml/min/kg). Po dajanju 36 milijonov i.e. zdravila Roferon-A v mišico so po srednjem času do najvišje koncentracije 3,8 ure ugotovili najvišje koncentracije učinkovine med 1.500 pg/ml in 2.580 pg/ml (srednja 2.020 pg/ml), po dajanju 36 milijonov i.e. zdravila Roferon-A podkožno, pa so po srednjem času do najvišje koncentracije 7,3 ure ugotovili koncentracije učinkovine med 1.250 in 2.320 pg/ml (srednja 1.730 pg/ml).

Po injekciji zdravila Roferon-A v mišico ali podkožno je navidezen delež absorbiranega odmerka več kot 80 %.

Pri zdravih prostovoljcih je bila farmakokinetika interferona alfa-2a po dajanju enkratnih odmerkov v mišico podobna kot pri bolnikih z rakavimi zasevki in kroničnim aktivnim hepatitisom B. Po enkratnih odmerkih do 198 milijonov i.e. zdravila Roferon-A je bilo zvečanje koncentracije interferona alfa-2a v serumu sorazmerno z odmerkom. V porazdelitvi interferona alfa-2a in izločanju niso ugotovili razlik med shemami odmerjanja dvakrat na dan (0,5 do 36 milijonov i.e.), enkrat na dan (1 do 54 milijonov i.e.) in trikrat na teden (1 do 136 milijonov i.e.), ki so trajala do 28 dni. Razgradnja in izločanje zdravila Roferon-A iz telesa poteka pretežno skozi ledvice. Presnova zdravila Roferon-A v jetrih in izločanje z žolčem sta manj pomembni.

Pri nekaterih bolnikih z razširjenim rakom, ki so jim dajali zdravilo Roferon-A enkrat ali večkrat dnevno v mišico do skupno 28 dni, so ugotovili dvakrat do štirikrat večje najvišje koncentracije učinkovine v serumu kot po enkratnih odmerkih. Kljub temu pa večkratno odmerjanje ni spremenilo kazalcev porazdelitve in izločanja učinkovine v študijah z več različnimi odmerjanji.

Za ostale informacije o farmakokinetičnih lastnostih, glejte SPC za ribavirin.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Zaradi vrstne specifičnosti humanega interferona so z zdravilom Roferon-A izvedli le omejeno število toksikoloških študij. Akutno parenteralno toksičnost zdravila Roferon-A so raziskovali pri miših, podganah, kuncih in belih dihurjih, ki so jim dajali v veno do 30 milijonov i.e. zdravila Roferon-A na kg telesne mase in v mišico po 500 milijonov i.e. na kg telesne mase. Pri poskusnih živalih niso ugotovili poginov, ki bi bili povezani z načinom dajanja zdravila Roferon-A. Odmerki zdravila Roferon-A so pri poskusih znatno presegali velikost priporočenih odmerkov pri človeku, pa kljub temu niso zasledili pomembnih neželenih učinkov. Le pri opicah Rhesus so zasledili pogoste splave v zgodnjem do srednjem fetalnem obdobju in prehodne motnje s podaljšanjem menstrualnega cikla. Pomembnost teh izsledkov za človeka ni znana.

Zvečanega števila mutacij po dajanju zdravila Roferon-A pri poskusih niso ugotovili.

Za ostale informacije o predkliničnih podatkih o varnosti, glejte SPC za ribavirin.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

amonijev acetat,
natrijev klorid,
benzilalkohol (10 mg/1 ml),
polisorbat 80,
koncentrirana očetna kislina (ledocet),
natrijev hidroksid,
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzujte. Napolnjeno injekcijsko brizgo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

0,5 ml raztopine v napoljnjeni injekcijski brizgi (steklo tip I) z zamaškom (guma), pokrovčkom na brizgi (guma), palico bata (plastika) in iglo (nerjaveče jeklo); pakiranja: po 1, 5, 6, 12 in 30 napolnjenih injekcijskih brizg.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Samo za enkratno uporabo.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material, vključno z iglami in injekcijskimi brizgami, zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Roche farmacevtska družba d.o.o., Vodovodna cesta 109, 1000 Ljubljana

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/97/01370/011-015

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 7. julij 1997

Datum zadnjega podaljšanja: 12. marec 2009

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

17.10.2015