

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Roferon-A, 9 mln j.m./0,5 ml, roztwór do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Roferon-A dostępny jest w ampułkostrzykawkach, jako gotowy do użycia roztwór do wstrzykiwań. Każda ampułkostrzykawka zawiera 9 milionów (mln) jednostek międzynarodowych interferonu alfa-2a (*Interferonum alfa-2a*) w 0,5 ml*.

* Zawiera nadmiar objętości.

Rekombinowany interferon alfa-2a wytwarzany metodą inżynierii genetycznej z *Escherichia coli*.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: alkohol benzylowy (10 mg/1 ml).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań.

Roztwór jest przejrzysty i bezbarwny do jasnożółtego.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Roferon-A jest wskazany w leczeniu:

- białaczki włochatokomórkowej,
- przewlekłej fazy białaczki szpikowej przewlekłej z obecnością chromosomu Filadelfia. Leczenie produktem Roferon-A przewlekłej fazy białaczki szpikowej nie jest alternatywną metodą leczenia u pacjentów posiadających dawców spokrewnionych zgodnych w układzie HLA i u których jest planowane lub możliwe w bliskiej przyszłości wykonanie allogenicznego przeszczepienia szpiku kostnego. Jak dotąd nadal nie wiadomo, czy zastosowanie produktu Roferon-A może być uważane za metodę leczenia umożliwiającą uzyskanie wyleczenia w tym wskazaniu,
- chłoniaków skórnych z limfocytów T. Interferon alfa-2a (Roferon-A) może wykazywać aktywność u pacjentów z postępującym procesem chorobowym, u których istnieje oporność na leczenie lub którzy nie kwalifikują się do leczenia konwencjonalnego,
- dorosłych pacjentów z potwierdzonym histologicznie wirusowym zapaleniem wątroby typu B, u których są obecne markery replikacji wirusa, tzn. tych, u których wyniki oznaczeń HBV DNA lub HBeAg są dodatnie,
- dorosłych pacjentów z potwierdzonym histologicznie wirusowym zapaleniem wątroby typu C, u których wyniki oznaczeń przeciwciał przeciwko HCV lub HCV RNA są dodatnie i u których stwierdza się podwyższoną aktywność aminotransferazy alaninowej (AlAT) w surowicy bez dekompensacji czynności wątroby,

Skuteczność interferonu alfa-2a w leczeniu wirusowego zapalenia wątroby typu C zwiększa się, jeśli stosuje się go w skojarzeniu z rybawiryną. Roferon-A w monoterapii powinno się stosować głównie w przypadku nietolerancji rybawiryny lub przeciwwskazań do jej stosowania.

- chłoniaków nieziarniczych typu grudkowego,
- zaawansowanego stadium raka nerki,
- pacjentów z czerniakiem złośliwym w II stopniu zaawansowania wg AJCC (grubość nacieku wg Breslowa > 1,5 mm, bez zajęcia węzłów chłonnych i bez rozprzestrzeniania się w skórze), u których po leczeniu chirurgicznym nie stwierdza się oznak choroby.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Nie wszystkie dostępne dawki produktu Roferon-A mogą być stosowane we wszystkich wskazaniach wymienionych w punkcie 4.1. Przepisana dawka produktu powinna odpowiadać zalecanej dawce produktu dla każdego indywidualnego wskazania.

Produkt leczniczy Roferon-A można zastąpić innym lekiem biologicznie podobnym jedynie za zgodą lekarza prowadzącego.

- Białaczka włochatokomórkowa

Dawka początkowa

3 miliony j.m. na dobę, podawane we wstrzyknięciach podskórnych przez 16-24 tygodni. W przypadku wystąpienia nietolerancji produktu należy zmniejszyć jego dawkę do 1,5 miliona j.m. i (lub) zmniejszyć częstość podawania do trzech razy w tygodniu.

Dawka podtrzymująca

3 miliony j.m., podawane trzy razy w tygodniu we wstrzyknięciach podskórnych. W przypadku nietolerancji dawkę produktu należy zmniejszyć do 1,5 miliona j.m. trzy razy w tygodniu.

Czas trwania leczenia

Pacjenci powinni być leczeni przez około 6 miesięcy, zanim lekarz podejmie decyzję, czy kontynuować leczenie u chorych, u których uzyskano odpowiedź na leczenie, czy przerwać u tych, u których nie obserwuje się odpowiedzi na leczenie. Leczenie produktem Roferon-A prowadzono maksymalnie przez 20 kolejnych miesięcy. Nie określono optymalnego czasu stosowania produktu Roferon-A u chorych na białaczkę włochatokomórkową.

Nie ustalono minimalnej skutecznej dawki produktu Roferon-A w leczeniu białaczki włochatokomórkowej.

- Przewlekła faza białaczki szpikowej

Produkt Roferon-A wskazany jest w leczeniu pacjentów w przewlekłej fazie białaczki szpikowej przewlekłej z dodatnim chromosomem Filadelfia. Leczenie produktem Roferon-A pacjentów chorych na przewlekłą białaczkę szpikową nie jest alternatywną metodą leczenia u osób posiadających dawców spokrewnionych zgodnych w układzie HLA i u których jest planowane lub możliwe w bliskiej przyszłości wykonanie allogenicznego przeszczepienia szpiku kostnego.

Zastosowanie produktu Roferon-A pozwala na uzyskanie remisji hematologicznej u 60% pacjentów w przewlekłej fazie CML, niezależnie od poprzedniego leczenia. U dwóch trzecich z tych pacjentów obserwuje się całkowitą odpowiedź hematologiczną, która może wystąpić nawet po 18 miesiącach od rozpoczęcia leczenia.

W przeciwieństwie do chemioterapii cytotoksycznej, interferon alfa-2a pozwala na uzyskanie trwałej odpowiedzi cytogenetycznej, utrzymującej się ponad 40 miesięcy. Nadal nie wiadomo, czy leczenie produktem Roferon-A może prowadzić do trwałego wyleczenia w tym wskazaniu.

Dawkowanie

Zaleca się, aby Roferon-A podawać we wstrzyknięciach podskórnych przez 8 do 12 tygodni u pacjentów w wieku 18 lat i starszych. Zalecany jest następujący schemat dawkowania:

dni 1-3	3 miliony j.m. na dobę
dni 4-6	6 milionów j.m. na dobę
dni 7-84	9 milionów j.m. na dobę

Czas trwania leczenia

Pacjenci powinni być leczeni przez minimalny okres 8 tygodni, a najlepiej przez co najmniej 12 tygodni, zanim lekarz podejmie decyzję, czy kontynuować leczenie u chorych, u których uzyskano odpowiedź na leczenie, czy przerwać je u tych, u których nie obserwuje się żadnych zmian parametrów hematologicznych. U pacjentów, u których uzyskano odpowiedź na leczenie, należy je kontynuować do czasu uzyskania całkowitej remisji hematologicznej lub przez maksymalnie 18 miesięcy. U wszystkich pacjentów, u których uzyskano całkowitą odpowiedź hematologiczną, należy kontynuować leczenie w dawce 9 mln j.m. na dobę (dawka optymalna) lub 9 mln. j.m. trzy razy w tygodniu (dawka minimalna), aby uzyskać remisję cytogenetyczną w najkrótszym możliwym czasie. Optymalny czas trwania leczenia produktem Roferon-A pacjentów chorych na przewlekłą białaczkę szpikową nie został jeszcze określony, chociaż wystąpienie remisji cytogenetycznej obserwowano po dwóch latach od rozpoczęcia leczenia.

Stopień bezpieczeństwa, skuteczność i optymalna dawka produktu Roferon-A u dzieci z przewlekłą białaczką szpikową nie zostały jeszcze ustalone.

- Chłoniaki skórne z limfocytów T (CTCL)

Interferon alfa-2a (Roferon-A) może wykazywać aktywność u pacjentów z postępującym chłoniakiem skórnym z limfocytów T, u których istnieje oporność na leczenie lub którzy nie kwalifikują się do leczenia konwencjonalnego.

Nie ustalono optymalnego dawkowania w tym wskazaniu.

Dawka początkowa

Roferon-A powinien być podawany we wstrzyknięciach podskórnych w dawce wzrastającej do 18 milionów j.m. na dobę przez 12 tygodni u pacjentów w wieku 18 lat i starszych. Zalecany jest następujący schemat zwiększania dawki:

dni 1-3	3 miliony j.m. na dobę
dni 4-6	9 milionów j.m. na dobę
dni 7-84	18 milionów j.m. na dobę

Dawka podtrzymująca

Roferon-A powinien być podawany we wstrzyknięciach podskórnych trzy razy w tygodniu w maksymalnej tolerowanej przez chorego dawce, ale nie większej niż 18 milionów j.m.

Czas trwania leczenia

Pacjent powinien być leczony przez minimum 8, a najlepiej 12 tygodni, zanim lekarz podejmie decyzję, czy kontynuować leczenie u pacjentów, u których uzyskano odpowiedź na leczenie, czy przerwać je u tych, u których nie uzyskano odpowiedzi. Minimalny czas leczenia pacjentów, u których uzyskano odpowiedź, powinien wynosić 12 miesięcy, aby zmaksymalizować szansę na uzyskanie odpowiedzi całkowitej i zwiększyć szansę na wydłużenie czasu trwania odpowiedzi. Leczenie produktem Roferon-A prowadzono przez okres do 40 kolejnych miesięcy. Nie określono optymalnego

czasu stosowania produktu Roferon-A w leczeniu pacjentów chorych na chłoniaki skórne z limfocytów T.

Uwaga

U około 40% pacjentów z CTCL nie obserwuje się obiektywnej odpowiedzi ze strony guza na leczenie. Częściowe odpowiedzi obserwuje się zazwyczaj w ciągu 3 miesięcy, a całkowite w ciągu 6 miesięcy, chociaż czasami może upłynąć ponad rok do czasu uzyskania maksymalnej odpowiedzi.

- Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B

Produkt Roferon-A jest wskazany do leczenia dorosłych chorych na potwierdzone histologicznie przewlekłe zapalenie wątroby typu B, u których stwierdza się obecność markerów replikacji wirusa, tj. u chorych z dodatnimi wynikami oznaczeń HBV DNA lub HBeAg.

Zalecane dawkowanie

Nie ustalono dotąd optymalnego schematu dawkowania. Stosowana jest zazwyczaj dawka w zakresie od 2,5 milionów j.m. do 5,0 milionów j.m./m² powierzchni ciała, podawana podskórnie trzy razy w tygodniu przez okres od 4 do 6 miesięcy.

Wielkość dawki dostosowuje się w zależności od tolerancji produktu przez pacjenta. W przypadku braku poprawy po 3-4 miesiącach leczenia należy rozważyć możliwość zaprzestania leczenia.

Dzieci. Dzieciom z przewlekłym zapaleniem wątroby typu B podawano produkt w dawce do 10 milionów j.m./m² pc. z dobrą tolerancją. Jednakże nie wykazano skuteczności terapii.

- Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C

Produkt Roferon-A w skojarzeniu z rybawiryną

PACJENCI Z NAWROTEM CHOROBY

Produkt Roferon-A jest stosowany w skojarzeniu z rybawiryną u dorosłych pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C, u których uprzednio uzyskano odpowiedź na leczenie interferonem alfa w monoterapii, ale u których doszło do nawrotu choroby po zaprzestaniu podawania produktu.

Dawkowanie

Roferon-A: 4,5 milionów j.m. trzy razy w tygodniu we wstrzyknięciu podskórnym przez 6 miesięcy.

Dawkowanie rybawiryny

Dawka rybawiryny: 1000 mg do 1200 mg na dobę w dwóch dawkach podzielonych (jedna rano podczas śniadania i jedna podczas kolacji). W celu uzyskania dalszych informacji dotyczących dawkowania i sposobu podawania rybawiryny należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego zawierającego rybawirynę.

PACJENCI DOTYCHCZAS NIELECZENI

Skuteczność interferonu alfa-2a w leczeniu pacjentów chorych na wirusowe zapalenie wątroby typu C jest zwiększona, gdy stosowany jest w skojarzeniu z rybawiryną. Roferon-A w monoterapii powinien być stosowany głównie w przypadku nietolerancji rybawiryny lub przeciwwskazań do jej stosowania.

Dawkowanie

Roferon-A: 3 do 4,5 milionów j.m. trzy razy w tygodniu we wstrzyknięciu podskórnym przez co najmniej 6 miesięcy. Leczenie powinno być kontynuowane przez następne 6 miesięcy u tych pacjentów, u których uzyskano ujemny wynik badania na HCV RNA w szóstym miesiącu terapii oraz u tych, którzy są zakażeni genotypem 1 i stwierdzono u nich wysoką wiramię przed rozpoczęciem leczenia.

Dawkowanie rybawiryny: jak wyżej

Inne niekorzystne czynniki prognostyczne (wiek >40 lat, płeć męska, włóknienie mostkowe wątroby) należy wziąć pod uwagę przy podejmowaniu decyzji o przedłużeniu leczenia do 12 miesięcy.

Pacjenci, u których nie uzyskano odpowiedzi wirusologicznej po 6 miesiącach leczenia (HCV-RNA poniżej dolnej granicy wykrywalności), zwykle nie uzyskują utrwalonej odpowiedzi wirusologicznej (HCV-RNA poniżej granicy wykrywalności 6 miesięcy po zakończeniu leczenia).

Roferon-A w monoterapii

Roferon-A w monoterapii powinien być stosowany głównie w przypadku nietolerancji rybawiryny lub przeciwwskazań do jej stosowania.

Dawka początkowa

Roferon-A powinien być podawany w dawce 3 do 6 milionów j.m. we wstrzyknięciu podskórnym trzy razy w tygodniu przez okres 6 miesięcy, jako leczenie indukcyjne, jeśli produkt jest dobrze tolerowany. U pacjentów, u których nie uzyskano odpowiedzi po 3-4 miesiącach leczenia, należy rozważyć zakończenie leczenia produktem Roferon-A.

Dawka podtrzymująca

Pacjenci, u których uzyskano normalizację aktywności ALAT w surowicy i (lub) HCV-RNA jest niewykrywalny, wymagają leczenia podtrzymującego produktem Roferon-A w dawce 3 miliony j.m. trzy razy w tygodniu przez następne sześć miesięcy lub dłużej w celu konsolidacji odpowiedzi całkowitej. Optymalny czas trwania leczenia nie został jeszcze ustalony, ale zaleca się prowadzenie leczenia przez co najmniej 12 miesięcy.

Uwaga

U większości pacjentów nawrót choroby, przy prawidłowym leczeniu produktem Roferon-A w monoterapii, nastąpił w ciągu czterech miesięcy od zakończenia leczenia.

- Chłoniaki nieziarnicze typu grudkowego

Zastosowanie produktu Roferon-A w skojarzeniu z chemioterapią wg schematu CHOP lub podobnego u pacjentów z zaawansowanym chłoniakiem nieziarniczym typu grudkowego (duża masa nowotworu) powoduje wydłużenie czasu bez choroby i czasu bez progresji choroby. Jednakże, nie ustalono dotąd wpływu dodatkowego zastosowania interferonu alfa-2a na długoterminowe przeżycie tych pacjentów.

Zalecane dawkowanie

Produkt Roferon-A powinien być podawany jednocześnie z chemioterapią konwencjonalną (taką jak skojarzone podawanie cyklofosfamid, prednizonu, winkrystyny i doksorubicyny) w dawce 6 milionów j.m./m² pc. podawanej podskórną od dnia 22. do dnia 26. każdego 28 -dniowego cyklu leczenia.

- Zaawansowane stadium raka nerki

Produkt Roferon-A w skojarzeniu z winblastyną

Leczenie produktem Roferon-A w skojarzeniu z winblastyną pozwala na uzyskanie całkowitego odsetka odpowiedzi wynoszącego około 17-26%, powoduje opóźnienie progresji choroby i wydłużenie czasu przeżycia całkowitego u pacjentów z zaawansowanym rakiem nerki.

Zalecane dawkowanie

Roferon-A powinien być podawany we wstrzyknięciu podskórnym w dawce 3 miliony j.m. trzy razy w tygodniu przez pierwszy tydzień, 9 mln j.m. trzy razy w tygodniu w drugim tygodniu i 18 milionów j.m. trzy razy w tygodniu w kolejnych tygodniach. Stosowana jednocześnie winblastyna powinna być

podawana dożylnie, zgodnie z zaleceniami producenta w dawce 0,1 mg/kg masy ciała raz na trzy tygodnie.

Jeżeli produkt Roferon-A w dawce 18 mln j.m. trzy razy w tygodniu nie jest przez pacjenta tolerowany, dawkę produktu można zmniejszyć do 9 mln j.m. 3 razy w tygodniu.

Leczenie powinno trwać co najmniej trzy miesiące, a maksymalnie 12 miesięcy lub do momentu progresji choroby. U pacjentów, u których uzyskano odpowiedź całkowitą, leczenie można zakończyć w 3 miesiące po uzyskaniu trwałej odpowiedzi.

Produkt Roferon-A w skojarzeniu z bewacyzumabem (produktem Avastin)

Zalecane dawkowanie

Roferon-A powinien być podawany podskórnie w dawce 9 milionów j.m. trzy razy w tygodniu do czasu progresji choroby lub przez okres do 12 miesięcy. Nie oceniano bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu Roferon-A podawanego dłużej niż 12 miesięcy.

Leczenie produktem Roferon-A może być rozpoczęte od mniejszej dawki (3 lub 6 milionów j.m.), jednakże zalecana dawka 9 milionów j.m. powinna zostać osiągnięta w ciągu pierwszych dwóch tygodni leczenia.

Jeśli dojdzie do wystąpienia nietolerancji leczenia produktem Roferon-A w dawce 9 milionów j.m. trzy razy w tygodniu, dawkę należy zmniejszyć do dawki minimalnej wynoszącej 3 miliony j.m. trzy razy w tygodniu.

Wstrzyknięcia produktu Roferon-A należy podać po zakończeniu infuzji produktu Avastin.

W celu uzyskania dalszych informacji dotyczących stosowania Roferon-A w skojarzeniu z produktem Avastin należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego Avastin.

- Czerniak złośliwy po leczeniu chirurgicznym

Leczenie uzupełniające z zastosowaniem małych dawek produktu Roferon-A powoduje wydłużenie okresu bez choroby u pacjentów, u których po chirurgicznym usunięciu czerniaka złośliwego (grubość guza >1,5 mm) nie stwierdza się zajęcia węzłów chłonnych ani przerzutów odległych.

Zalecane dawkowanie

Roferon-A powinien być podawany podskórnie w dawce 3 miliony j.m. trzy razy w tygodniu przez 18 miesięcy, a leczenie należy rozpocząć nie później niż sześć tygodni po leczeniu chirurgicznym.

Jeśli dojdzie do wystąpienia nietolerancji leczenia, dawkę należy zmniejszyć do 1,5 miliona j.m. trzy razy w tygodniu.

4.3 Przeciwwskazania

Roferon-A jest przeciwwskazany u pacjentów z:

- wcześniej występującą nadwrażliwością na rekombinowany interferon alfa-2a lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1,
- ciężkimi chorobami serca obecnie lub w przeszłości. Nie wykazano bezpośredniego kardi toksycznego działania produktu Roferon-A, lecz jest prawdopodobne, że ostre samoograniczające objawy toksyczności (tj. gorączka, dreszcze), często związane z podawaniem produktu, mogą spowodować zaostrzenie wcześniej występujących dolegliwości ze strony serca,
- ciężką niewydolnością nerek, wątroby lub szpiku,
- napadami drgawek niepoddającymi się leczeniu i (lub) zaburzeniami czynności ośrodkowego układu nerwowego (patrz punkt 4.4),
- przewlekłym zapaleniem wątroby z zaawansowaną, niewyrównaną niewydolnością lub marskością wątroby,
- przewlekłym zapaleniem wątroby, które jest aktualnie, lub było niedawno leczone produktami immunosupresyjnymi,

- alkohol benzylowy, który jest składnikiem produktu Roferon-A w postaci roztworu do wstrzykiwań, w rzadkich przypadkach może być związany z zagrażającą życiu toksycznością i reakcjami anafilaktycznymi u dzieci do lat trzech. Dlatego też produktu Roferon-A w postaci roztworu do wstrzykiwań nie wolno stosować u noworodków i małych dzieci. Roferon-A w postaci roztworu zawiera 10 mg/ml alkoholu benzylowego.

Leczenie w skojarzeniu z rybawiryną: jeśli interferon alfa-2a ma być stosowany w skojarzeniu z rybawiryną u pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C, należy zapoznać się z drukami informacyjnymi rybawiryny.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

W celu łatwiejszej identyfikacji biologicznych produktów leczniczych, nazwę handlową produktu stosowanego u pacjenta należy wyraźnie zapisać (wyróżnić) w dokumentacji pacjenta.

Podawanie produktu Roferon-A powinno być prowadzone pod kontrolą lekarza mającego doświadczenie w leczeniu chorób będących wskazaniami do stosowania tego produktu. Prawidłowe prowadzenie leczenia oraz postępowanie w przypadku wystąpienia jego powikłań wymaga dostępu do odpowiedniego zaplecza diagnostycznego i terapeutycznego.

Pacjenci powinni być poinformowani nie tylko o korzyściach płynących z leczenia, ale również o prawdopodobieństwie wystąpienia działań niepożądanych.

Nadwrażliwość. Jeżeli podczas podawania produktu Roferon-A w monoterapii lub w skojarzeniu z rybawiryną dojdzie do wystąpienia reakcji nadwrażliwości, wówczas terapię należy przerwać i natychmiast zastosować odpowiednie leczenie. Przemijające wysypki nie stanowią wskazania do przerwania terapii.

Skuteczność leków immunosupresyjnych u osób po przeszczepieniach (np. nerek lub szpiku kostnego) może być mniejsza, ponieważ interferony wywierają również działanie immunostymulujące. Tak jak w przypadku stosowania innych interferonów alfa, u chorych otrzymujących Roferon-A odnotowano przypadki odrzucenia przeszczepu.

Gorączka (zakażenia). Chociaż gorączka może być związana z zespołem objawów grypopodobnych często zgłaszanym w przebiegu leczenia interferonem, należy wykluczyć inne przyczyny utrzymujące się gorączki, w szczególności ciężkie zakażenia (bakteryjne, wirusowe, grzybicze), zwłaszcza u chorych z neutropenią. Podczas leczenia alfa-interferonami, w tym produktem Roferon-A, donoszono o ciężkich infekcjach (bakteryjnych, wirusowych, grzybiczych). W takim przypadku należy natychmiast wdrożyć odpowiednie leczenie zakażenia i rozważyć zakończenie leczenia produktem Roferon-A.

Psychiatria. U chorych otrzymujących interferony, w tym również Roferon-A, mogą wystąpić działania niepożądane w postaci ciężkich zaburzeń psychicznych. Niezależnie od tego, czy w przeszłości rozpoznawano chorobę psychiczną czy nie, mogą wystąpić: depresja, myśli i próby samobójcze oraz samobójstwa. Lekarze powinni monitorować wszystkich pacjentów otrzymujących Roferon-A pod kątem wystąpienia objawów depresji. Przed rozpoczęciem terapii należy informować pacjentów o możliwości wystąpienia depresji. Jakiegokolwiek oznaki czy objawy depresji powinny być natychmiast zgłaszane lekarzowi. W takich przypadkach należy rozważyć interwencję psychiatryczną i (lub) odstawienie produktu.

Pacjenci używający lub nadużywający substancji psychoaktywnych. U pacjentów zakażonych HCV, u których występują zaburzenia związane z nadużywaniem substancji psychoaktywnych (alkoholu, pochodnych konopi indyjskich, itp.), jest podwyższone ryzyko rozwoju nowych lub zaostrzenie już istniejących zaburzeń psychicznych podczas leczenia interferonem alfa. Jeśli u tych pacjentów zastosowanie interferonu alfa uzna się za konieczne, przed rozpoczęciem terapii należy określić, czy u pacjenta nie występują choroby psychiczne i uważnie ocenić możliwość używania innych substancji psychoaktywnych oraz wdrożyć odpowiednie postępowanie. W razie konieczności należy rozważyć

wielodyscyplinarne podejście do problemu, uwzględniając w procesie oceny, leczenia i dalszej obserwacji pacjenta udział specjalisty z dziedziny zdrowia psychicznego lub specjalisty od uzależnień. W trakcie leczenia, a nawet po jego zakończeniu, pacjenta należy ściśle kontrolować. Jeśli wystąpią lub powrócą zaburzenia psychiczne lub związane z używaniem substancji psychoaktywnych, zaleca się wczesną interwencję.

Okulistyka. Podobnie jak w przypadku innych interferonów, również po leczeniu produktem Roferon-A zgłaszano przypadki retinopatii włącznie z krwotokiem do siatkówki i wysiękami w siatkówce podobnymi do waty, tarczę zastoinową, zakrzepicę tętnicy lub żyły siatkówki i neuropatię oczną, mogące prowadzić do utraty wzroku. Każdy pacjent, który zgłasza pogorszenie lub utratę wzroku, musi zostać poddany badaniu okulistycznemu. Ponieważ powikłania okulistyczne mogą być związane z innymi stanami chorobowymi, przed rozpoczęciem podawania produktu Roferon-A w monoterapii lub w skojarzeniu z rybawiryną u pacjentów z cukrzycą i nadciśnieniem tętniczym zaleca się wykonanie badania okulistycznego. Podawanie produktu Roferon-A w monoterapii lub w skojarzeniu z rybawiryną należy przerwać w przypadku wystąpienia nowych lub nasilenia się już istniejących zaburzeń okulistycznych.

Endokrynologia. U pacjentów leczonych produktem Roferon-A rzadko obserwowano hiperglikemię. U pacjentów z objawami hiperglikemii należy oznaczyć i odpowiednio monitorować stężenie glukozy we krwi. Pacjenci chorzy na cukrzycę mogą wymagać zmian dotychczasowego leczenia przeciwcukrzycowego.

W razie wystąpienia nieznacznych lub umiarkowanych zaburzeń czynności nerek, wątroby lub szpiku należy ściśle kontrolować parametry określające czynność tych narządów.

Czynność wątroby. Podejrzewano, że w rzadkich przypadkach interferon-alfa może powodować zaostrzenie zasadniczej choroby autoimmunologicznej u pacjentów z zapaleniem wątroby. Dlatego też należy zachować ostrożność stosując produkt u pacjentów z chorobą autoimmunologiczną w wywiadzie. Jeśli dojdzie do poważnego zaburzenia czynności wątroby, zaleca się oznaczenie poziomu przeciwciał autoimmunologicznych. Jeśli zajdzie taka konieczność, leczenie należy przerwać.

Supresja szpiku. Szczególną ostrożność należy zachować podczas stosowania produktu Roferon-A u pacjentów z ciężkim upośledzeniem czynności szpiku, ponieważ ma on działanie mielosupresyjne, prowadzące do zmniejszenia liczby leukocytów, a zwłaszcza granulocytów, zmniejszenia liczby płytek krwi oraz (rzadziej) do zmniejszenia stężenia hemoglobiny. Może to powodować zwiększenie ryzyka wystąpienia infekcji lub krwotoku. Ważne jest ściśle monitorowanie takich objawów; zaleca się okresowe kontrolowanie morfologii krwi obwodowej zarówno przed podaniem produktu Roferon-A, jak i w określonych odstępach czasu w trakcie leczenia.

Autoimmunologia. U osób leczonych interferonami alfa donoszono o powstawaniu różnych autooprzeciwciał. Objawy kliniczne związane z chorobą autoimmunologiczną w trakcie leczenia interferonem występują częściej u tych osób, które mają skłonność do chorób o podłożu autoimmunologicznym. U pacjentów ze współistniejącymi, lub stwierdzanymi w przeszłości zaburzeniami autoimmunologicznymi, zaleca się monitorowanie objawów mogących sugerować wystąpienie takich zaburzeń, jak również wykonywanie pomiarów stężenia autooprzeciwciał i stężenia TSH.

Nie zaleca się stosowania produktu Roferon-A u dzieci, ponieważ bezpieczeństwo i skuteczność produktu w tej grupie wiekowej nie zostały ustalone.

Nie wykazywano skuteczności produktu u tych pacjentów z wirusowym zapaleniem wątroby typu B lub C, którzy są poddawani hemodializie, mają hemofilię lub współistniejące zakażenie wirusem HIV.

Produkt zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na 0,5 ml roztworu w ampułkostrzykawce. Produkt jest określany jako „wolny od sodu”.

Leczenie w skojarzeniu z rybawiryną. Jeśli interferon alfa-2a ma być stosowany w skojarzeniu z rybawiryną u pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C, wówczas należy zapoznać się z drukami informacyjnymi dotyczącymi rybawiryny.

U pacjentów ze współistniejącym zakażeniem HIV, u których stosuje się intensywne leczenie przeciwretrowirusowe (HAART, ang. Highly Active Anti-Retroviral Therapy), może wystąpić zwiększone ryzyko rozwoju kwasicy mleczanowej. Dlatego też w tej grupie pacjentów, w przypadku wprowadzania terapii produktem Roferon-A i rybawiryną, należy zachować szczególną ostrożność (patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego dla rybawiryny).

Pacjenci z zakażeniem HIV i zaawansowaną marskością wątroby, u których stosuje się jednocześnie HAART mogą wykazywać zwiększone ryzyko rozwoju niewyrównanej niewydolności wątroby i zgonu. Dodanie do leczenia interferonów alfa w monoterapii lub w skojarzeniu z rybawiryną może zwiększać to ryzyko w tej grupie pacjentów.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Ponieważ interferony alfa zmieniają metabolizm komórkowy, istnieje możliwość, że będą one modyfikować działanie innych leków. W niewielkim badaniu wykazano, że produkt Roferon-A wpływa na specyficzny mikrosomalny układ enzymatyczny. Kliniczne znaczenie tego odkrycia nie jest znane.

Interferony alfa mogą wpływać niekorzystnie na metaboliczne procesy utleniania; należy mieć to na uwadze, przepisując jednocześnie terapię lekami metabolizowanymi w ten sposób. Jednakże, jak dotąd, szczegółowe informacje na ten temat nie są dostępne.

Doniesiono o zmniejszeniu klirensu teofiliny przez produkt Roferon-A.

Ponieważ produkt Roferon-A może wpływać niekorzystnie na czynności ośrodkowego układu nerwowego, może dochodzić do interakcji ze stosowanymi równocześnie lekami działającymi na ośrodkowy układ nerwowy. Objawy neurotoksyczności, hematotoksyczności lub kardiotoxyczności leków podawanych jednocześnie lub przed zastosowaniem interferonów mogą się zwiększać.

Leczenie w skojarzeniu z rybawiryną: jeśli interferon alfa-2a ma być stosowany w skojarzeniu z rybawiryną u pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C, należy zapoznać się z drukami informacyjnymi produktu zawierającego rybawirynę.

W kontrolowanym badaniu klinicznym z udziałem pacjentów chorych na raka nerki wykazano, że bewacyzumab (Avastin) nie wywiera znaczącego wpływu na farmakokinetykę interferonu alfa-2a (Roferon-A).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Mężczyźni i kobiety leczeni produktem Roferon-A powinni stosować skuteczną antykoncepcję. Nie ma wystarczających danych dotyczących stosowania produktu Roferon-A u kobiet w ciąży. Podczas stosowania dawek wielokrotnie większych niż dawki zalecane klinicznie, u ciężarnych małp *Rhesus* we wczesnym do środkowego okresie ciąży obserwowano przypadki poronienia (patrz punkt 5.3). Pomimo iż w badaniach przeprowadzanych na zwierzętach nie wykazano, aby produkt Roferon-A miał właściwości teratogenne, nie można wykluczyć ryzyka uszkodzenia płodu w czasie ciąży. W okresie ciąży produkt Roferon-A powinien być stosowany wyłącznie, jeśli korzyści z jego stosowania dla kobiety równoważą potencjalne ryzyko dla płodu.

Nie wiadomo, czy produkt jest wydzielany z mlekiem matki. Biorąc pod uwagę potencjalne korzyści ze stosowania produktu dla matki należy podjąć decyzję, czy zaprzestać karmienia piersią, czy też odstawić produkt.

Stosowanie z rybawiryną u pacjentów chorych na przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C

Wykazano istotne działanie teratogenne i (lub) embriotoksyczne u zwierząt poddanych działaniu rybawiryny. Rybawiryna jest przeciwwskazana u kobiet w ciąży. W celu uniknięcia ciąży u pacjentek lub partnerek mężczyzn leczonych produktem Roferon-A w skojarzeniu z rybawiryną, należy podjąć wszelkie środki ostrożności. Pacjentki mogące potencjalnie zajść w ciążę oraz ich partnerzy muszą stosować skuteczną antykoncepcję podczas leczenia i przez 4 miesiące po jego zakończeniu. Pacjenci i ich partnerki muszą stosować skuteczną antykoncepcję podczas leczenia i przez 7 miesięcy po jego zakończeniu. Należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego dla rybawiryny.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednakże, w zależności od dawki produktu, schematu dawkowania, jak również wrażliwości osobniczej, Roferon-A może mieć wpływ na szybkość reakcji, co może niekorzystnie wpływać na wykonywanie pewnych czynności, np. prowadzenie pojazdów mechanicznych, obsługiwane urządzeń mechanicznych.

4.8 Działania niepożądane

Leczenie w skojarzeniu z rybawiryną: jeśli interferon alfa-2a ma być stosowany w skojarzeniu z rybawiryną u pacjentów z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C, należy zapoznać się z drukami informacyjnymi rybawiryny.

Podane poniżej dane o działaniach niepożądanych oparte są na informacjach uzyskanych z leczenia pacjentów chorych na różne typy nowotworów, u których w wielu przypadkach występowała oporność na zastosowane uprzednio leczenie i będących w zaawansowanym stadium choroby, pacjentów z przewlekłym zapaleniem wątroby typu B oraz pacjentów z przewlekłym zapaleniem wątroby typu C.

U około dwóch trzecich pacjentów chorych na nowotwory występował jadłowstręt, a u połowy nudności. Zaburzenia ze strony układu krążenia i oddechowego obserwowano u około jednej piątej pacjentów z chorobami nowotworowymi i obejmowały one przemijające spadki ciśnienia tętniczego, nadciśnienie tętnicze, obrzęk, sinicę, zaburzenia rytmu serca, uczucie kołatania serca oraz ból w klatce piersiowej. Większość pacjentów z nowotworami otrzymywała dawki produktu znacznie większe niż obecnie zalecane, co mogło być przyczyną częstszych i bardziej nasilonych działań niepożądanych w tej grupie pacjentów w porównaniu z chorymi na zapalenie wątroby typu B, u których działania niepożądane były zazwyczaj przemijające i pacjenci wracali do stanu sprzed leczenia w ciągu jednego do dwóch tygodni po zakończeniu terapii. Zaburzenia ze strony układu krążenia u chorych na zapalenie wątroby typu B obserwowano bardzo rzadko. U pacjentów chorych na zapalenie wątroby typu B zmiany w aktywności aminotransferaz zazwyczaj świadczyły o rozpoczynającej się poprawie stanu klinicznego.

U większości pacjentów występowały objawy grypopodobne, takie jak zmęczenie, gorączka, dreszcze, zmniejszenie apetytu, bóle mięśniowe, bóle głowy, bóle stawów oraz obfite pocenie. Tego typu nasilone działania niepożądane zazwyczaj zmniejszają się lub ustępują po podaniu paracetamolu oraz zmniejsza się ich nasilenie w trakcie dalszego leczenia w przypadku utrzymania dotychczasowej dawki produktu lub po jej modyfikacji, chociaż kontynuowanie leczenia może prowadzić do letargu, uczucia osłabienia i zmęczenia.

Częstość działań niepożądanych przedstawiono według zmniejszającego się stopnia ciężkości.

Układ, narząd	Bardzo często ≥1/10	Często ≥1/100 do <1/10	Niezbyt często ≥1/1000 do <1/100	Rzadko ≥1/10 000 do <1/1000	Bardzo rzadko <1/10 000	Częstość nieznana (nie może być oceniona na podstawie dostępnych danych)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze				zapalenie płuc, zakażenie wirusem opryszczki (<i>Herpes simplex</i>) ¹		

Układ, narząd	Bardzo często ≥1/10	Często ≥1/100 do <1/10	Niezbęd często ≥1/1000 do <1/100	Rzadko ≥1/10 000 do <1/1000	Bardzo rzadko <1/10 000	Częstość nieznana (nie może być oceniona na podstawie dostępnych danych)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego ²	leukopenia	trombocytopenia, niedokrwistość		agranulocytoza, niedokrwistość hemolityczna	idiopatyczna plamica małopłytkowa	neutropenia
Zaburzenia układu immunologicznego				zaburzenia autoimmunologiczne, ostre reakcje nadwrażliwości ³	sarkoidoza	odrzucenie przeszczepu†
Zaburzenia endokrynologiczne				niedoczynność tarczycy, nadczynność tarczycy, zaburzenia czynności tarczycy		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	jadłowstręt, nudności, nieznaczna hipokalcemia		odwodnienie, zaburzenia równowagi elektrolitowej	cukrzyca, hiperglikemia	hipertriglicerydemia, hiperlipidemia	
Zaburzenia psychiczne			depresja, lęk, zmiany sprawności umysłowej, stan splątania, zaburzenia zachowania, nerwowość, zaburzenia pamięci, zaburzenie snu	samobójstwo, próba samobójcza, myśli samobójcze, mania		
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy	zaburzenia smaku	neuropatia, zawroty głowy, niedoczulica, parestezje, drżenie, senność	śpiączka, incydenty naczyniowo-mózgowe, drgawki, przemijające zaburzenia wzroku	encefalopatia	
Zaburzenia oka			zaburzenia widzenia, zapalenie spojówek	niedokrwienność retinopatia	zakrzepica tętnicy siatkówki, neuropatia nerwu wzrokowego, krwotok do siatkówki, zakrzepica żył siatkówki, wysięki do siatkówki, retinopatia, obrzęk tarczy nerwu wzrokowego	
Zaburzenia ucha i błędniaka			zawroty głowy			zaburzenia słuchu
Zaburzenia serca		zaburzenia rytmu serca ⁴ , uczucie kołatania serca, sinica		zatrzymanie krążenia i oddychania, zawał mięśnia sercowego, zastoinowa niewydolność serca, obrzęk płuc		
Zaburzenia naczyniowe			nadciśnienie tętnicze, niedociśnienie tętnicze	zapalenie naczyń		
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia				duszność, kaszel		tętnicze nadciśnienie płucne*
Zaburzenia żołądka i jelit	biegunka	wymioty, ból brzucha, nudności, suchość w ustach		zapalenie trzustki, wzmócona perystaltyka jelit, zaparcie, niestrawność, wzdęcia	nawrót choroby wrzodowej, krwawienie z przewodu pokarmowego (niezagrażające życiu)	niedokrwienne zapalenie jelit, wrzodziejące zapalenie jelita grubego
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych				niewydolność wątroby, zapalenie wątroby, zaburzenie czynności wątroby		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	łyseń ⁵ , wzmócona potliwość		łuszczyca ⁶ , świąd	wysypka, suchość skóry, krwawienia z nosa, suchość błon śluzowych, wysięk wodnisty z nosa		odbarwienie skóry

Układ, narząd	Bardzo często ≥1/10	Często ≥1/100 do <1/10	Niezbędnie często ≥1/1000 do <1/100	Rzadko ≥1/10 000 do <1/1000	Bardzo rzadko <1/10 000	Częstość nieznana (nie może być oceniona na podstawie dostępnych danych)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	bóle mięśni, bóle stawów			toczeń rumieniowaty układowy, zapalenie stawów		
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			białkomocz, zwiększona liczba komórek w moczu	ostra niewydolność nerek ⁷ , zaburzenie czynności nerek		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	objawy grypopodobne, zmniejszenie, apetytu, gorączka, dreszcze, zmęczenie	ból w klatce piersiowej, obrzęk			martwica w miejscu wstrzyknięcia, reakcja w miejscu wstrzyknięcia	
Badania diagnostyczne		zmniejszenie masy ciała	zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej, zwiększona aktywność fosfatazy zasadowej we krwi	podwyższone stężenie kreatyniny we krwi, wzrost stężenia mocznika we krwi, wzrost stężenia bilirubiny we krwi, wzrost stężenia kwasu moczowego we krwi, zwiększona aktywność dehydrogenazy mleczanowej we krwi, zmiany aktywności aminotransferaz		

¹ Z zaostrzeniem opryszczki wargowej wyłącznie.

² U chorych w mielosupresji, trombocytopenia i zmniejszone stężenia hemoglobiny występowały częściej. Powrót do wartości sprzed leczenia, w przypadku poważnych odchył parametrów hematologicznych, następował zwykle w ciągu 7 do 10 dni po zakończeniu leczenia produktem Roferon-A.

³ Np. pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy, skurcz oskrzeli i anafilaksja.

⁴ Z blokiem przedsionkowo-komorowym wyłącznie.

⁵ Ustupujące po odstawieniu produktu; nasilone łysienie może trwać przez kilka tygodni po zakończeniu leczenia.

⁶ Zaostrzenie lub wywołanie łuszczycy.

⁷ Głównie u chorych na nowotwory z towarzyszącą chorobą nerek.

† Stwierdzone w badaniach prowadzonych po wprowadzeniu produktu do obrotu.

* Oznaczenie grupy produktów zawierających interferon, patrz punkt Tętnicze nadciśnienie płucne.

Tętnicze nadciśnienie płucne

W związku ze stosowaniem produktów zawierających interferon alfa zgłaszano przypadki tętniczego nadciśnienia płucnego (ang. pulmonary arterial hypertension, PAH), szczególnie u pacjentów z czynnikami ryzyka wystąpienia PAH (takimi jak nadciśnienie wrotne, zakażenie wirusem HIV, marskość wątroby). Zdarzenia zgłaszano w różnych punktach czasowych, zazwyczaj kilka miesięcy po rozpoczęciu leczenia interferonem alfa.

Stosowanie interferonów alfa, w tym produktu Roferon-A w monoterapii lub w połączeniu z rybawiryną, rzadko może być związane z występowaniem pancytopenii, bardzo rzadko donoszono o przypadkach anemii aplastycznej.

U niektórych pacjentów mogą powstawać przeciwciała neutralizujące skierowane przeciwko interferonom. W niektórych stanach klinicznych (choroba nowotworowa, toczeń rumieniowaty układowy, półpasiec) przeciwciała przeciwko interferonowi z ludzkich leukocytów mogą również powstać spontanicznie u pacjentów, którzy nigdy nie otrzymywali egzogennych interferonów. Kliniczne znaczenie powstawania przeciwciał nie zostało jeszcze całkowicie wyjaśnione.

W badaniach klinicznych, w których stosowano produkt Roferon-A w postaci liofilizatu przechowywany w temperaturze 25°C, przeciwciała neutralizujące skierowane przeciwko produktowi Roferon-A zostały wykryte u około jednej piątej pacjentów. U pacjentów z wirusowym zapaleniem wątroby typu C, u których uzyskano odpowiedź na leczenie, jeśli doszło u nich do powstania przeciwciał neutralizujących, obserwowano zanikanie odpowiedzi na produkt pomimo kontynuowania leczenia, i do zanikania odpowiedzi dochodziło u nich wcześniej niż u pacjentów, u których nie doszło do powstania tych przeciwciał. Nie stwierdzono żadnych innych klinicznych następstw występowania

przeciwciał przeciwko produktowi Roferon-A. Kliniczne znaczenie powstawania przeciwciał nie zostało jeszcze całkowicie wyjaśnione.

Nie ma danych z badań klinicznych dotyczących powstawania przeciwciał neutralizujących, w których stosowano produkt Roferon-A w postaci liofilizatu lub produkt Roferon-A w postaci roztworu do wstrzykiwań przechowywany w temperaturze 4°C. W badaniach przeprowadzonych na myszach wykazano, że relatywna immunogenność produktu Roferon-A w postaci liofilizatu wzrasta z czasem, jeśli produkt jest przechowywany w temperaturze 25°C, podczas gdy wzrost immunogenności nie jest obserwowany, jeśli produkt Roferon-A w postaci liofilizatu jest przechowywany w zalecanej temperaturze 4°C.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

PL-02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Nie opisywano przypadków przedawkowania produktu Roferon-A, ale duże dawki interferonu podawane długotrwale mogą być związane z wystąpieniem głębokiej senności, osłabienia, wyczerpania i śpiączki. Takich pacjentów należy hospitalizować w celu obserwacji i zastosować u nich odpowiednie leczenie wspomagające.

U pacjentów, u których obserwowano wystąpienie ciężkich działań niepożądanych w trakcie leczenia produktem Roferon-A, zwykle ustępowały one w ciągu kilku dni od momentu odstawienia produktu, po zastosowaniu odpowiedniego leczenia podtrzymującego. W trakcie badań klinicznych obserwowano wystąpienie śpiączki u 0,4% pacjentów chorych na nowotwory.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki immunostymulujące, interferony; kod ATC: L 03 AB 04

Wykazano, że Roferon-A posiada wiele właściwości naturalnego, ludzkiego alfa-interferonu. Produkt Roferon-A wywiera działanie przeciwwirusowe poprzez wywoływanie w komórkach stanu oporności na zakażenie wirusami oraz modulowanie efektorowej części układu immunologicznego, odpowiedzialnej za neutralizację wirusów lub eliminację zakażonych wirusami komórek. Mechanizm przeciwnowotworowego działania produktu Roferon-A nie został dotąd poznany. Jednakże, różnorodne zmiany opisywano w ludzkich komórkach nowotworowych pod wpływem produktu Roferon-A: w komórkach HT 29 stwierdzono wyraźne zmniejszenie syntezy DNA, RNA i białek. Stwierdzono, że Roferon-A wywiera działanie przeciwproliferacyjne *in vitro* w stosunku do komórek wielu ludzkich nowotworów i hamuje wzrost niektórych ludzkich nowotworów przeszczepionych na nagie myszy. Testom na wrażliwość na produkt Roferon-A poddawano niewielką liczbę ludzkich linii komórek nowotworowych wzrastających *in vivo* u mających obniżoną odporność nagich mysz. Aktywność przeciwproliferacyjna *in vivo* produktu Roferon-A badano na nowotworach takich, jak

śluzowaty rak piersi, gruczolakorak kątńicy, rak jelita grubego i rak prostaty. Stopień aktywności przeciwproliferacyjnej był różny.

W przeciwieństwie do innych białek ludzkich, większość działań interferonu alfa-2a jest częściowo lub całkowicie zahamowana, gdy są one testowane na innych gatunkach zwierząt. Niemniej jednak, uzyskano znamienne odporność przeciwwirusową u małp *Rhesus* leczonych przed zakażeniem interferonem alfa-2a.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Białaczka włochatokomórkowa

Skuteczność terapeutyczną produktu Roferon-A w leczeniu białaczki włochatokomórkowej wykazano w dużym badaniu klinicznym, obejmującym 218 pacjentów, spośród których u 174 oceniano skuteczność po 16-24 tygodniach leczenia. Odpowiedzi obserwowano u 88% pacjentów (u 33% odpowiedzi całkowite, u 55% odpowiedzi częściowe).

Przewlekła białaczka szpikowa (CML)

Skuteczność produktu Roferon-A oceniano u 226 pacjentów w przewlekłej fazie CML, i porównywano z wynikami leczenia 109 chorych otrzymujących chemioterapię (hydroksymocznik lub busulfan). W obu grupach pacjentów stwierdzano przy rozpoznaniu korzystne cechy (mniej niż 10% blastów we krwi obwodowej), a leczenie interferonem rozpoczynano w ciągu 6 miesięcy od rozpoznania. Leczenie pacjentów chorych na CML w fazie przewlekłej pozwala na uzyskanie takiego samego odsetka odpowiedzi hematologicznych (85-90%), jak w przypadku stosowania standardowych schematów chemioterapii. Ponadto, u pacjentów leczonych produktem Roferon-A uzyskano 8% całkowitych odpowiedzi cytogenetycznych i 38% częściowych odpowiedzi cytogenetycznych w porównaniu do 9% częściowych odpowiedzi cytogenetycznych uzyskanych po zastosowaniu chemioterapii. Czas do progresji fazy przewlekłej białaczki w fazę przyspieszoną lub blastyczną był dłuższy w grupie pacjentów leczonych produktem Roferon-A (69 miesięcy) niż w grupie pacjentów otrzymujących konwencjonalną chemioterapię (46 miesięcy) ($p < 0,001$), podobnie mediana czasu przeżycia całkowitego (72,8 miesiąca w porównaniu do 54,5 miesiąca, $p = 0,002$).

Chłoniaki skórne z limfocytów T (CTCL)

Skuteczność produktu Roferon-A oceniano u 169 pacjentów chorych na CTCL, z których u większości (78%) występowała oporność na leczenie lub doszło do nawrotu choroby po leczeniu standardowym. Spośród 85 ocenianych pacjentów, całkowity odsetek odpowiedzi wynosił 58% (20% odpowiedzi całkowitych, 38% odpowiedzi częściowych). Odpowiedź na leczenie uzyskano u pacjentów ze wszystkimi stopniami zaawansowania. Mediana czasu trwania odpowiedzi całkowitych od początku leczenia wynosiła 22 miesiące, przy czym 94% chorych, u których uzyskano odpowiedź całkowitą, pozostawało w remisji po 9 miesiącach.

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B

Skuteczność produktu Roferon-A w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu B oceniano w badaniach klinicznych obejmujących ponad 900 pacjentów. W kontrolowanym badaniu rejestracyjnym 238 pacjentów randomizowano do czterech grup: pacjenci otrzymywali 2,5 mln j.m./m² pc., 5 mln j.m./m² pc., 10 mln j.m./m² pc. produktu Roferon-A trzy razy w tygodniu, lub nie byli leczeni. Czas trwania leczenia wynosił 12-24 tygodnie, w zależności od odpowiedzi, tj. zanikania HBeAg lub HBV DNA z surowicy. Pacjentów obserwowano przez okres do 12 miesięcy po zakończeniu leczenia. Wykazano statystycznie znamienne różnice w odsetku trwałych odpowiedzi [zanikanie antygenu e wirusa zapalenia wątroby typu B (HBeAg) oraz DNA wirusa zapalenia wątroby typu B (HBV DNA)] pomiędzy pacjentami leczonymi i nieleczonymi (37% w porównaniu do 13%). Różnice w odsetku odpowiedzi pomiędzy grupami otrzymującymi różne dawki produktu nie osiągnęły znamienności statystycznej (33%, 34% i 43% dla grup otrzymujących 2,5, 5 i 10 mln j.m./m² pc.). Odpowiedzi serologiczna i wirusologiczna związane były ze znaczącą poprawą w badaniu histologicznym wątroby po 12 miesiącach obserwacji bez leczenia.

Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C

Skuteczność produktu Roferon-A w leczeniu przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C oceniano u 1701 pacjentów, porównując ich ze 130 chorymi nieleczonymi lub otrzymującymi placebo. Podawanie produktu Roferon-A w zalecanych dawkach pozwala na uzyskanie całkowitej remisji biochemicznej u do 85% pacjentów, a odsetek odpowiedzi utrzymujących się przez co najmniej 6 miesięcy po zakończeniu leczenia waha się od 11 do 44% w zależności od stanu choroby przed leczeniem, dawki interferonu oraz czasu trwania leczenia. Odpowiedź biochemiczna na leczenie produktem Roferon-A związana jest ze znamieną poprawą stanu wątroby, co wykazano poprzez ocenę w biopsji wątroby przed i po leczeniu. U pacjentów, u których odpowiedź nadal była obecna w 3 do 6 miesięcy po zakończeniu leczenia, obserwowano utrzymywanie się odpowiedzi przez okres do 4 lat.

Skuteczność terapeutyczna interferonu alfa-2a w monoterapii oraz w skojarzeniu z rybawiryną była porównywana w randomizowanym badaniu z podwójnie ślełą próbą, które obejmowało pacjentów uprzednio nieleczonych oraz pacjentów z nawrotem zakażenia, z wirusologicznie, biochemicznie i histologicznie udokumentowanym przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C. W sześć miesięcy po zakończeniu leczenia oceniano stan biochemicznej i wirusologicznej odpowiedzi na leczenie, jak również poprawę stanu histologicznego.

U pacjentów z nawrotem obserwowano statystycznie znamieny dziesięciokrotny wzrost (od 4% do 43%, $p < 0,01$) odsetka trwałej odpowiedzi wirusologicznej i biochemicznej. Korzystny wynik stosowania leczenia skojarzonego był również odzwierciedlony w odsetku odpowiedzi w zależności od genotypu wirusa HCV lub wyjściowej liczby cząstek wirusa. Pomimo, że odsetki utrwalonej odpowiedzi u pacjentów z genotypem-1 HCV były niższe niż w całej grupie osób leczonych (około 30% w porównaniu z 0% przy stosowaniu monoterapii), względne korzyści ze stosowania rybawiryny w połączeniu z interferonem alfa-2a były szczególnie znamienne w tej grupie pacjentów. Wyniki badania histologicznego również potwierdziły lepszą skuteczność leczenia skojarzonego. Wyniki dodatkowego badania pacjentów uprzednio nieleczonych, którym podawano interferon alfa-2 (3 mln. j.m. 3 razy na tydzień) z rybawiryną były korzystne.

Dalsze informacje dotyczące właściwości farmakodynamicznych zamieszczono w Charakterystyce Produktu Leczniczego zawierającego rybawirynę.

Chłoniaki nieziarnicze typu grudkowego

Skuteczność produktu Roferon-A w skojarzeniu z chemioterapią cytotoksyczną (schemat chemioterapii wg CHOP lub podobny, składający się z cyklofosfamidu, winkrystyny, prednizonu i doksorubicyny) oceniana była u 122 pacjentów chorych na chłoniaki nieziarnicze o niskim lub pośrednim stopniu złośliwości i agresywnym przebiegu klinicznym, których porównywano do 127 pacjentów z grupy kontrolnej, otrzymujących ten sam schemat chemioterapii. W przypadku obu schematów leczenia uzyskano porównywalne odsetki odpowiedzi obiektywnych, lecz u pacjentów otrzymujących schemat zawierający Roferon-A uzyskano wydłużenie czasu do wystąpienia niepowodzenia leczenia ($p < 0,001$), czasu trwania odpowiedzi całkowitych ($p < 0,003$).

Rak nerki

Roferon-A w skojarzeniu z winblastyną

Skuteczność produktu Roferon-A, podawanego w skojarzeniu z winblastyną, była porównywana do leczenia winblastyną w monoterapii. Schemat leczenia skojarzonego Roferon-A z winblastyną jest skuteczniejszy od winblastyny stosowanej w monoterapii w leczeniu pacjentów chorych na miejscowo zaawansowanego lub rozsianego raka nerki. Mediana przeżycia wynosiła 67,8 tygodnia dla 79 chorych otrzymujących Roferon-A z winblastyną oraz 37,8 tygodnia u 81 pacjentów leczonych wyłącznie winblastyną ($p = 0,0049$). Całkowity odsetek odpowiedzi wynosił 16,5% u pacjentów leczonych produktem Roferon-A z winblastyną i 2,5% u pacjentów leczonych wyłącznie winblastyną ($p = 0,0025$).

Roferon-A w skojarzeniu z bewacyzumabem (produktem Avastin)

W głównym badaniu fazy III porównywano terapię bewacyzumabem w skojarzeniu z interferonem alfa-2a (N=327) do terapii placebo z interferonem alfa-2a (N=322) w leczeniu pierwszej linii pacjentów po resekcji nerki z zaawansowanym i (lub) rozsianym rakiem nerki.

Tabela 1. Ocena skuteczności w badaniu BO17705

Parametr (wartość średnia)	Placebo + IFN N = 322	Bewacyzumab + IFN N = 327	Współczynnik ryzyka^a	Współczynnik p
Przeżycie całkowite	21,3 miesiąca	23,3 miesiąca	0,91 (0,76 – 1,10)	p = 0,3360 ^β
Czas przeżycia wolny od progresji	5,4 miesiąca	10,2 miesiąca	0,63 (0,52 – 0,75)	p < 0,0001 ^β
Całkowity współczynnik odpowiedzi ^γ	12,8%	31,4%	nie dotyczy	p < 0,0001 ^δ

^α - określono na poziomie 95% przedziału ufności.

^β - wartość p uzyskano stosując Test Log - Rank.

^γ - populację odniesienia stanowiła grupa pacjentów, u których choroba była wyjściowo mierzalna (ITT N = 289/306)

^δ - wartość p uzyskano stosując Test Chi Kwadrat

Czerniak złośliwy po leczeniu chirurgicznym

Skuteczność produktu Roferon-A u pacjentów z pierwotnym czerniakiem złośliwym skóry o grubości nacieku większej niż 1,5 mm i bez wykrywalnych w badaniu klinicznym przerzutów do węzłów chłonnych oceniana była w dużym randomizowanym badaniu obejmującym 253 pacjentów otrzymujących Roferon-A w dawce 3 mln j.m. trzy razy w tygodniu przez 18 miesięcy, w porównaniu do 246 chorych nieleczonych pacjentów z grupy kontrolnej. Po medianie czasu obserwacji wynoszącym 4,4 lat wykazano znamienne wydłużenie czasu do nawrotu (p = 0,035), lecz nie wykazano statystycznie znamiennej różnicy w czasie przeżycia całkowitego (p = 0,059) w grupie leczonej produktem Roferon-A w porównaniu do grupy kontrolnej. Całkowitym skutkiem leczenia była redukcja ryzyka nawrotu o 25%.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Stężenia interferonu alfa-2a w surowicy krwi wykazywały duże różnice osobnicze, zarówno u zdrowych ochotników, jak i pacjentów z rozsianą chorobą nowotworową. Farmakokinetyka produktu Roferon-A w badaniach na zwierzętach (małpy, psy i myszy) była zbliżona do obserwowanej u ludzi. Farmakokinetyka produktu Roferon-A u ludzi była liniowa w zakresie od ponad 3 milionów do 198 milionów j.m. U zdrowych osób, połowa dawki interferonu alfa-2a była wydalana z organizmu w ciągu 3,7 - 8,5 godzin (średnio 5,1 godziny), objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym wynosiła 0,223 - 0,748 l/kg (średnio 0,4 l/kg), a całkowity klirens wynosił 2,14 - 3,62 ml/min/kg (średnio 2,79 ml/min/kg) po podaniu 36 milionów j.m. w infuzji dożylniej. Po podaniu domięśniowym 36 milionów j.m. maksymalne stężenie produktu w surowicy wynosiło od 1500 do 2580 pg/ml (średnio 2020 pg/ml) w średnim czasie 3,8 godz., a po podaniu podskórnym 36 milionów j.m. 1250 do 2320 pg/ml (średnio 1730 pg/ml) w średnim czasie 7,3 godz.

Proporcja wchłoniętej dawki po podaniu domięśniowym lub podskórnym wynosi ponad 80%.

Właściwości farmakokinetyczne interferonu alfa-2a po podaniu jednorazowej dawki domięśniowej u pacjentów z rozsianą chorobą nowotworową i przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B były podobne jak u zdrowych ochotników. Wzrost stężenia w surowicy był proporcjonalny do zastosowanej pojedynczej dawki do 198 milionów j.m. Nie było zmian w dystrybucji i wydalaniu interferonu alfa-2a podczas podawania dwa razy na dobę (0,5 - 3,6 milionów j.m.), lub podaniu jednej dawki dobowo (1 - 54 miliony j.m.), lub trzy razy w tygodniu (1 - 136 milionów j.m.) przy stosowaniu produktu do 28 dni. Katabolizm nerkowy jest główną drogą eliminacji produktu Roferon-A. Wydalanie z żółcią i metabolizm wątrobowy odgrywają mniejszą rolę w wydalaniu produktu Roferon-A.

Wykazano, że po podawaniu produktu Roferon-A domięśniowo, raz na dobę lub częściej, przez okres do 28 dni u niektórych pacjentów z rozsiałym nowotworem, uzyskiwano maksymalne stężenie w osoczu dwa do cztery razy większe niż po podaniu pojedynczych dawek. Jednakże, wielokrotne dawkowanie nie zmieniało parametrów dystrybucji i wydalania podczas badania różnych sposobów dawkowania.

Dalsze informacje dotyczące właściwości farmakokinetycznych zamieszczono w Charakterystyce Produktu Leczniczego zawierającego rybawirynę.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Ze względu na specyficzność gatunkową ludzkiego interferonu, przeprowadzone zostały jedynie ograniczone badania toksyczności produktu Roferon-A. Ostrą toksyczność podczas parenteralnego stosowania produktu Roferon-A w dawkach do 30 milionów j.m./kg w podaniu dożylnym i do 500 milionów j.m./kg w podaniu domięśniowym badano u myszy, szczurów, królików i fretek. Nie stwierdzono w tym zakresie dawek występowania śmiertelności u żadnego z gatunków zwierząt, bez względu na drogę podawania produktu Roferon-A. Po zastosowaniu dawek znacznie przekraczających dawki zalecane klinicznie nie obserwowano znaczących objawów niepożądanych, z wyjątkiem poronień, gdy produkt stosowano u ciężarnych małp *Rhesus* we wczesnym do środkowego okresie ciąży, oraz występowania przemijających zaburzeń cyklu miesięczkowego, w tym przedłużenia okresu menstruacji u nieciężarnych małp. Znaczenie tych obserwacji u ludzi nie zostało ustalone.

Nie obserwowano w warunkach eksperymentalnych działania mutagennego produktu Roferon-A.

W celu uzyskania dalszych informacji dotyczących nieklinicznych danych o bezpieczeństwie należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego dla rybawiryny.

6. DANE FARMACEUTYCZNE:

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu chlorek
Amonu octan
Alkohol benzylowy
Polisorbat 80
Kwas octowy lodowaty
Sodu wodorotlenek
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze 2°C–8°C. Przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem. Nie zamrażać.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

0,5 ml roztworu w ampułkostrzykawce (szkło typu I) z korkiem (guma butylowa), końcówką korka (guma butylowa), tłokiem (tworzywo sztuczne) oraz igłą (stal nierdzewna).

Każda ampułkostrzykawka gotowego do użycia roztworu zawiera 9 mln j.m. interferonu alfa-2a w 0,5 ml.

Wielkości opakowań: opakowanie zawiera 1 ampułkostrzykawkę.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Ampułkostrzykawka produktu Roferon-A jest przeznaczona do jednorazowego podania.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady, łącznie ze strzykawkami i igłami, należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Roche Polska Sp. z o.o, ul. Domaniewska 39 B, 02-672 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 4654

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 15 grudnia 1999 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 19 lutego 2014 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO