

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

ROFERON-A 6 miljoen Internationale Eenheden (IE) oplossing voor injectie in voorgevulde spuit

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

ROFERON-A 6 MIE oplossing voor injectie in voorgevulde spuit:
Elke voorgevulde spuit bevat 6 miljoen Internationale Eenheden (IE) interferon alfa-2a* per 0,5 ml** (6 miljoen IE/0,5 ml).

*geproduceerd middels genetische manipulatie van Escherichia coli.
** bevat volume-overmaat.

Voor een volledig lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.
Hulpstoffen waar is aangetoond dat ze een bekend effect hebben:
Benzylalcohol (10 mg/1 ml)

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie in voorgevulde spuiten.
De oplossing is helder en kleurloos tot lichtgeel.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Roferon-A is bestemd voor de behandeling van:

- haarcelleukemie.
- Philadelphia-chromosoom positieve chronische myeloïde leukemie in de chronische fase. Roferon-A is geen alternatieve behandeling voor CML-patiënten met een HLA identiek familielid en bij wie een allogene beenmergtransplantatie is gepland of mogelijk is in de nabije toekomst. Het is nog steeds niet bekend of Roferon-A bij deze indicatie een curatief effect heeft.
- Cutaan T-cel lymfoom. Interferon alfa-2a (Roferon-A) kan werkzaam zijn bij patiënten met progressief cutaan T-cel lymfoom bij wie de gebruikelijke vormen van behandeling geen effect hebben of voor wie deze niet geschikt zijn.
- Volwassen patiënten met histologisch bewezen chronische hepatitis B met aanwijsbare virale replicatie, dat wil zeggen bij patiënten die positief zijn voor HBV-DNA of HBsAg.
- Volwassen patiënten met histologisch bewezen chronische hepatitis C die positief zijn voor HCV antilichamen of HCV RNA en met een verhoogde serumconcentratie alanine-aminotransferase (ALT) zonder leverdecompensatie.

De effectiviteit van interferon alfa-2a wordt bij de behandeling van hepatitis C verhoogd wanneer het gecombineerd wordt met ribavirine. Roferon-A dient, voornamelijk in geval van intolerantie voor ribavirine of wanneer ribavirine gecontra-indiceerd is, als monotherapie gegeven te worden.

- Folliculair non-Hodgkin lymfoom.
- Gevorderd niercelcarcinoom
- Patiënten met AJCC stadium II maligne melanoom (Breslow tumordikte > 1,5 mm, zonder betrokkenheid van de lymfeklieren of cutane verspreiding) die ziektevrij zijn na chirurgie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De verschillende galenische formules van Roferon-A kunnen niet aangewend worden in alle indicaties vermeld in de rubriek 4.1. De gevulde spuitjes mogen enkel voorgeschreven worden daar waar de overeenstemmende dosis gevraagd wordt.

- **HAARCELLEUKEMIE**

Aanvangsdosering

3 miljoen IE per dag, toe te dienen per subcutane injectie, gedurende 16-24 weken. Als intolerantie ontstaat, dient of de dagdosis te worden verlaagd tot 1.500.000 IE of het doseringsschema te worden gewijzigd in driemaal per week of beide.

Onderhoudsdosering

3 miljoen IE, driemaal per week toe te dienen per subcutane injectie. Als intolerantie ontstaat, dient de dosis te worden verlaagd tot 1.500.000 IE driemaal per week.

Duur van behandeling

Patiënten dienen gedurende ongeveer zes maanden te worden behandeld voordat de arts besluit om, afhankelijk van de respons van de patiënt, de behandeling voort te zetten of te staken. Patiënten zijn tot aan 20 opeenvolgende maanden behandeld. De optimale duur van behandeling met Roferon-A bij haarcelleukemie is niet vastgesteld.

De minimum effectieve dosis Roferon-A bij haarcelleukemie is niet vastgesteld.

- **CHRONISCHE MYELOÏDE LEUKEMIE**

Roferon-A is bestemd voor de behandeling van patiënten met Philadelphia-chromosoom positieve chronische myeloïde leukemie in de chronische fase. Roferon-A is geen alternatieve behandeling voor CML-patiënten met een HLA identiek familielid en bij wie een allogene beenmergtransplantatie is gepland of mogelijk is in de nabije toekomst.

Roferon-A leidt bij 60% van de patiënten met CML in de chronische fase tot hematologische remissies, ongeacht de voorafgaande behandeling. Bij tweederde van deze patiënten wordt een volledige hematologische respons bereikt die in voorkomende gevallen pas 18 maanden na aanvang van de behandeling optreedt.

In tegenstelling tot cytotoxische chemotherapie is interferon alfa-2a in staat om gedurende meer dan 40 maanden een aanhoudende, continue cytogenetische respons te bewerkstelligen. Het is nog steeds niet bekend of Roferon-A bij deze indicatie een mogelijk curatief effect heeft.

Dosering

Het wordt aanbevolen om Roferon-A subcutaan toe te dienen gedurende 8 tot 12 weken aan patiënten van 18 jaar en ouder. Het aanbevolen doseringsschema is als volgt:

| | |
|----------|----------------------|
| Dag 1-3 | 3 miljoen IE per dag |
| Dag 4-6 | 6 miljoen IE per dag |
| Dag 7-84 | 9 miljoen IE per dag |

Duur van behandeling

Patiënten dienen gedurende een periode van minimaal 8 weken, en bij voorkeur gedurende ten minste 12 weken, te worden behandeld voordat de arts besluit om bij patiënten die reageren op de behandeling, de behandeling voort te zetten of deze te staken bij patiënten bij wie geen veranderingen in de hematologische parameters optreden. Bij patiënten bij wie de behandeling effect heeft, dient de behandeling te worden voortgezet totdat een volledige hematologische respons is bereikt, of gedurende maximaal 18 maanden. Alle patiënten met een volledige hematologische respons dienen de behandeling met 9 miljoen IE per dag (maximaal) of 9 miljoen IE driemaal per week (minimaal) voort te zetten om in een zo kort mogelijke tijd een cytogenetische respons te bereiken. De optimale duur van behandeling met Roferon-A bij patiënten met chronische myeloïde leukemie is nog niet vastgesteld, hoewel in voorkomende gevallen een cytogenetische respons pas 2 jaar na aanvang van de behandeling is waargenomen.

De veiligheid, effectiviteit en optimale dosering van Roferon-A bij kinderen met CML zijn nog niet vastgesteld.

- **CUTAAN T-CEL LYMFROOM (CTCL)**

Interferon alfa-2a (Roferon-A) kan werkzaam zijn bij patiënten met progressief cutaan T-cel lymfoom bij wie de gebruikelijke vormen van behandeling geen effect hebben of voor wie deze niet geschikt zijn.

De optimale dosering is niet vastgesteld.

Aanvangsdosering

Roferon-A dient subcutaan te worden toegediend. De dosis dient trapsgewijs te worden verhoogd tot 18 miljoen IE per dag en gedurende een periode van in totaal 12 weken te worden gegeven aan patiënten van 18 jaar en ouder. Het aanbevolen doseringsschema is als volgt:

| | |
|----------|-----------------------|
| Dag 1-3 | 3 miljoen IE per dag |
| Dag 4-6 | 9 miljoen IE per dag |
| Dag 7-84 | 18 miljoen IE per dag |

Onderhoudsdosering

Roferon-A dient driemaal per week subcutaan te worden toegediend. De dosis mag zo hoog zijn als de patiënt kan verdragen, maar mag niet meer zijn dan 18 miljoen IE.

Duur van behandeling

Patiënten dienen te worden behandeld gedurende een periode van minimaal acht weken, en bij voorkeur ten minste 12 weken, voordat de arts besluit om, afhankelijk van de respons van de patiënt, de behandeling voort te zetten of te staken. De minimale behandelingsduur bij patiënten die goed reageren dient 12 maanden te zijn om de kans op het bereiken van een volledige respons zo groot mogelijk te laten zijn en de kans op een langdurige respons te verhogen. Patiënten zijn tot aan 40 opeenvolgende maanden behandeld. De optimale duur van behandeling met Roferon-A bij cutaan T-cel lymfoom is niet vastgesteld.

Waarschuwing

Objectieve tumorrespons is niet waargenomen bij ongeveer 40% van de patiënten met CTCL. Gewoonlijk wordt binnen drie maanden een partiële respons bereikt en een complete respons binnen zes maanden, hoewel het soms meer dan een jaar kan duren voordat de maximale respons wordt bereikt.

- **CHRONISCHE HEPATITIS B**

Roferon-A is bestemd voor de behandeling van volwassen patiënten met histologisch bewezen chronische hepatitis B met aanwijsbare virale replicatie, dat wil zeggen bij patiënten die positief zijn voor HBV-DNA of HBsAg.

Aanbeveling met betrekking tot de dosering

Het optimale doseringsschema staat nog niet vast. De dosis varieert doorgaans van 2.500.000 IE tot 5 miljoen IE/m² lichaamsoppervlak bij subcutane toediening driemaal per week gedurende vier tot zes maanden.

De dosis kan worden aangepast op geleide van de tolerantie van de patiënt voor het geneesmiddel. Indien na een behandeling van drie tot vier maanden geen verbetering wordt waargenomen, dient te worden overwogen om de behandeling te staken.

Kinderen: doses tot 10 miljoen IE/m² zijn veilig toegediend aan kinderen met chronische hepatitis B. De therapeutische werkzaamheid is echter niet aangetoond.

- CHRONISCHE HEPATITIS C

ROFERON-A IN COMBINATIE MET RIBAVIRINE

Recidiverende patiënten

Roferon-A wordt in combinatie met ribavirine toegediend aan volwassen patiënten met chronische hepatitis C die eerder gereageerd hebben op een behandeling met interferon alpha monotherapie, maar die recidiveerden nadat de behandeling was gestopt.

Dosering

Roferon-A: 4.500.000 IE 3 maal per week door middel van een subcutane injectie gedurende een periode van 6 maanden.

Dosering van ribavirine

Dosis ribavirine: 1000 tot 1200 mg/dag verdeeld over twee doses (één 's morgens bij het ontbijt en één 's avonds bij het avondmaal). Voor overige informatie over dosering en wijze van toediening van ribavirine wordt verwezen naar de Samenvatting van Productkenmerken van ribavirine.

Niet eerder behandelde patiënten

De effectiviteit van interferon alfa-2a wordt bij de behandeling van hepatitis C verhoogd wanneer het gecombineerd wordt met ribavirine. Roferon-A dient, voornamelijk in geval van intolerantie voor ribavirine of wanneer ribavirine gecontra-indiceerd is, als monotherapie gegeven te worden.

Dosering

Roferon-A: 3 miljoen tot 4.500.000 IE 3 maal per week door middel van een subcutane injectie gedurende een periode van tenminste 6 maanden. De behandeling dient aanvullend 6 maanden te worden voortgezet bij patiënten die na 6 maanden negatief zijn voor HCV RNA en geïnfecteerd zijn met genotype 1 en bij wie voorafgaand aan de behandeling een hoge "viral load" bestond.

Dosering van ribavirine: zie boven

Om de therapie te verlengen tot 12 maanden dienen andere negatieve prognostische factoren (leeftijd boven 40 jaar, mannelijk geslacht, "bridging" fibrose) in aanmerking te worden genomen.

Bij patiënten bij wie na 6 maanden therapie geen virologische respons aantoonbaar is (HCV-RNA beneden de detectiegrens) zal in het algemeen geen blijvende virologische respons optreden (HCV-RNA zes maanden na het staken van de therapie beneden de detectiegrens).

ROFERON-A MONOTHERAPIE

Roferon-A dient, voornamelijk in geval van intolerantie voor ribavirine of wanneer ribavirine gecontra-indiceerd is, als monotherapie gegeven te worden.

Aanvangsdosering

Roferon-A dient in een dosis van 3 miljoen tot 6 miljoen IE door middel van subcutane injectie, drie maal per week gedurende een periode van 6 maanden te worden toegediend als inductietherapie, als de patiënt het kan verdragen. Bij patiënten, die na 3 tot 4 maanden therapie niet op de behandeling reageren, dient staken van de behandeling overwogen te worden.

Onderhoudsdosering

Patiënten bij wie het serum-ALT is genormaliseerd en/of bij wie HCV RNA niet meer detecteerbaar is, hebben een onderhoudsdosering nodig van 3 miljoen IE Roferon-A drie maal per week gedurende nogmaals een periode van 6 maanden of langer om een volledige respons te consolideren. De optimale behandelingsduur is nog niet vastgesteld maar een therapie van tenminste 12 maanden wordt aangeraden.

Te noteren

Bij de meeste patiënten, die na een adequate behandeling met Roferon-A monotherapie een terugval krijgen, zal deze terugval binnen vier maanden na het staken van de behandeling optreden.

- FOLLICULAIR NON-HODGKIN LYMFROOM

Bij patiënten met gevorderde folliculair non-Hodgkin lymfoom (en een hoge tumorbelasting) verlengt Roferon-A de ziektevrije en progressievrije overlevingsperiode als het samen wordt toegediend met een chemotherapiebehandeling zoals een CHOP-kuur. In hoeverre de toevoeging van interferon alfa-2a de totale lange termijn overleving bij deze patiënten beïnvloedt, is echter nog niet vastgesteld.

Aanbevolen dosering

Roferon-A moet toegediend worden samen met een conventionele chemotherapiebehandeling (zoals cyclofosfamide, prednison, vincristine en doxorubicine). De aanbevolen dosering bedraagt 6 miljoen IE/m² subcutaan van dag 22 tot dag 26, telkens in een cyclus van 28 dagen.

- GEVORDERD NIERCELCARCINOOM

COMBINATIE MET VINBLSTINE

Therapie met Roferon-A in combinatie met vinblastine bij patiënten met een gevorderd niercelcarcinoom, verbetert in het algemeen de respons bij benadering met 17-26%, vertraagt de ziekteprogressie en verlengt de overleving in het algemeen.

Aanbevolen dosering

Roferon-A dient subcutaan te worden toegediend. De dosering is 3 miljoen IE Roferon-A driemaal per week gedurende één week, 9 miljoen IE driemaal per week in de daarop volgende week en daarna 18 miljoen IE driemaal per week. Tegelijkertijd dient vinblastine intraveneus volgens aanwijzingen van de fabrikant te worden gegeven in een dosering van 0.1 mg/kg eenmaal per drie weken.

Als de dosering van 18 miljoen IE driemaal per week niet goed wordt verdragen, kan de dosis verlaagd worden tot 9 miljoen IE driemaal per week.

De behandeling dient te worden toegepast met een minimale duur van 3 maanden tot maximaal 12 maanden of tot een progressie van de ziekte optreedt. Bij patiënten, bij wie een volledige respons wordt bereikt, kan de behandeling worden gestopt drie maanden nadat de respons is vastgesteld.

COMBINATIE MET BEVACIZUMAB (AVASTIN)

Aanbevolen dosering

9 MIE Roferon via subcutane injectie driemaal per week tot progressie van de ziekte of tot 12 maanden. De veiligheid en werkzaamheid van Roferon-A therapie na 12 maanden is niet onderzocht.

Behandeling met Roferon-A kan worden geïnitieerd met een lagere dosering (3 of 6 MIE), de aanbevolen dosering van 9 MIE dient echter te worden bereikt binnen de eerste 2 weken van de behandeling. Indien de Roferon-A dosering van 9 MIE niet wordt verdragen, kan de dosering worden verlaagd tot een minimumdosering van 3 MIE driemaal per week.

Roferon-A injecties worden gegeven nadat de Avastin infusie is afgerond. Voor meer informatie over de combinatie met Avastin, zie de Samenvatting van Productkenmerken van Avastin.

- **MALIGNE MELANOOM, NA CHIRURGISCHE RESECTIE**

Een aanvullende behandeling met een lage dosis Roferon-A verlengt het ziekte-vrije interval bij patiënten zonder lymfkliermetastasen of metastasen op afstand na resectie van een melanoom (tumordikte > 1,5 mm).

Aanbevolen dosering

Roferon-A dient subcutaan te worden toegediend. De dosering is driemaal per week 3 miljoen IE Roferon-A gedurende 18 maanden, niet later dan 6 weken na de resectie te beginnen. Als onverdraagbaarheid ontstaat dient de dosis tot 1.500.000 driemaal per week verlaagd te worden.

4.3 Contra-indicaties

Roferon-A is gecontraïndiceerd bij patiënten:

- die overgevoelig zijn voor recombinant interferon alfa-2a of enig ander bestanddeel van het preparaat dat in rubriek 6.1 vermeld is;
- met een ernstige, reeds bestaande hartaandoening of met een of andere vorm van hartaandoeningen in de anamnese. Een direct cardiotoxisch effect is niet aangetoond, maar wellicht kunnen acute, spontaan voorbijgaande bijwerkingen (koorts en koude rillingen bijvoorbeeld) die vaak met de toediening van Roferon-A gepaard gaan, reeds bestaande hartaandoeningen verergeren;- met ernstige nier- en leverfunctiestoornissen of een stoornis van het myeloïde systeem;- Ongecontroleerde epilepsie-aanvallen en/of een anderszins gestoorde functie van het centrale zenuwstelsel (zie rubriek 4.4);- met chronische hepatitis en een vergevorderde, gedecompenseerde leverziekte of levercirrose;- met chronische hepatitis die onder behandeling zijn, of recentelijk zijn behandeld met immunosuppressieve middelen;- Benzylalcohol, een der bestanddelen van de Roferon-A oplossing, is in zeldzame gevallen in verband gebracht met potentiële fatale toxische effecten en anafylactoïde reacties bij kinderen jonger dan 3 jaar. Daarom dient Roferon-A oplossing voor injectie niet gebruikt te worden bij prematuren, pasgeborenen, zuigelingen of peuters tot 3 jaar. Roferon-A oplossing voor injectie bevat 10 mg/ml benzylalcohol.

Combinatietherapie met ribavirine: zie ook de Samenvatting van Productkenmerken van ribavirine als interferon alfa-2a wordt toegediend in combinatie met ribavirine bij patiënten met chronische hepatitis C.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Om de traceerbaarheid van biologische geneesmiddelen te verbeteren, zou de handelsnaam van het toegediende product duidelijk moeten opgenomen (of vermeld) worden in de patiënten fiche.

Behandeling met Roferon-A dient plaats te vinden onder supervisie van een medisch specialist die ervaren is in de behandeling van de betreffende

indicatie. Voor het effectief instellen van de behandeling en het reageren op complicaties die uit de behandeling kunnen voortvloeien, is het noodzakelijk dat adequate klinische en diagnostische faciliteiten ter beschikking staan.

Patiënten dienen behalve over de voordelen van behandeling ook te worden geïnformeerd over de te verwachten bijwerkingen.

Overgevoeligheid: als er zich een overgevoeligheidsreactie ontwikkelt tijdens behandeling met Roferon-A in monotherapie of in combinatie met ribavirine, moet de behandeling worden stopgezet en moet onmiddellijk een geschikte medische behandeling worden gestart. Bij een voorbijgaande rash hoeft de behandeling niet te worden onderbroken.

Bij transplantatiepatiënten (nier- of beenmergtransplantatie bijvoorbeeld) kan de therapeutische onderdrukking van het immuunsysteem zijn afgenomen omdat interferonen het immuunsysteem ook activeren. Net als bij andere alfa interferonen, zijn afstotingen van transplantaten bij patiënten die Roferon-A gebruiken gemeld.

Koorts/infecties: koorts kan het gevolg zijn van een pseudogriepachtig syndroom, dat vaak wordt gerapporteerd onder behandeling met interferon, maar toch moeten andere oorzaken van persisterende koorts, inzonderheid ernstige (bacteriële, virale of mycotische) infecties, worden opgespoord, vooral bij neutropenische patiënten. Ernstige (bacteriële, virale, mycotische) infecties werden gerapporteerd tijdens behandeling met interferonen alfa zoals Roferon-A. Er moet onmiddellijk een geschikte anti-infectieuze behandeling worden gestart en een stopzetting van de behandeling dient te worden overwogen.

Psychiatrische stoornissen: er kunnen ernstige psychiatrische bijwerkingen optreden bij patiënten die worden behandeld met interferonen waaronder Roferon-A. Depressie, zelfmoordgedachten, zelfmoordpogingen en zelfmoord kunnen optreden, ongeacht of de patiënten al dan niet psychiatrische antecedenten vertonen. Artsen moeten letten op het optreden van tekenen van depressie bij alle patiënten die worden behandeld met Roferon. Voor het starten van de behandeling moeten de artsen de patiënten waarschuwen voor het mogelijke optreden van een depressie en de patiënten moeten tekenen of symptomen van een depressie onmiddellijk signaleren. In dergelijke gevallen moet een psychiatrisch advies en/of stopzetting van de behandeling worden overwogen.

Patiënten die drugs gebruiken/misbruiken:

HCV-geïnfecteerde patiënten met een gelijktijdig optredende verslaving aan drugs (alcohol, cannabis, etc.) hebben een verhoogd risico op de ontwikkeling van psychiatrische stoornissen of de verergering van bestaande psychiatrische stoornissen bij behandeling met interferon-alfa. Als behandeling met interferon- alfa nodig wordt geacht bij deze patiënten, moet de aanwezigheid van psychiatrische co-morbiditeiten en de kans op andere verslavingen nauwgezet beoordeeld en adequaat worden behandeld voordat begonnen wordt met behandeling. Indien nodig moet een interdisciplinaire aanpak, waarbij een psychiatrisch zorgverlener of verslavingspecialist betrokken is, worden overwogen om de patiënt te evalueren, behandelen en begeleiden. Patiënten moeten nauwgezet gevolgd worden tijdens de behandeling en zelfs na het staken van de behandeling. Vroege interventie bij herhaald optreden of ontwikkeling van psychiatrische stoornissen en verslaving is aanbevolen.

Oogafwijkingen: net zoals met andere interferonen werden na behandeling met Roferon-A gevallen gemeld van een retinopathie met inbegrip van netvliesbloedingen, cotton-woolvlekken, papiloedeem, trombose van de vena of de arteria centralis retinae en neuritis optica die kan leiden tot gezichtsverlies. Een patiënt die klaagt dat hij minder goed of niet meer ziet, moet een oogonderzoek ondergaan. Aangezien die oculaire evenementen kunnen optreden in samenhang met andere ziekten, wordt aanbevolen een oogonderzoek uit te voeren voor de start van de behandeling met Roferon-A in monotherapie of in combinatie met ribavirine bij patiënten met een diabetes mellitus of hypertensie. De behandeling met Roferon-A in monotherapie of in combinatie met ribavirine moet worden stopgezet bij patiënten die nieuwe oogafwijkingen of een verergering van bestaande oogafwijkingen ontwikkelen.

Endocriene stoornissen: Hyperglycemie is in zeldzame gevallen waargenomen bij patiënten die behandeld werden met Roferon-A. Bij alle patiënten, bij wie zich symptomen van hyperglycemie ontwikkelen, dient regelmatig het glucosegehalte in het bloed bepaald te worden en ze dienen dienovereenkomstig vervolgd te worden. Bij diabetes mellitus-patiënten kan een dosisaanpassing van de anti-diabetische therapie vereist zijn.

Bij lichte tot matige nier-, lever- of beenmerginsufficiëntie is een nauwgezette bewaking van die functies noodzakelijk.

Leverfunctie: in zeldzame gevallen werd interferon alfa-2a ervan verdacht een verergering van een onderliggende auto-immuunziekte te veroorzaken bij patiënten met hepatitis. Voorzichtigheid is dan ook geboden bij de behandeling van patiënten met hepatitis met antecedenten van auto-immuunziekte. Als de leverfunctie bij die patiënten verslechtert, moet worden overwogen om antistoffen die geassocieerd zijn met auto-immune hepatitis, op te sporen. Zo nodig moet de behandeling worden onderbroken.

Beenmergsuppressie: de grootste voorzichtigheid is geboden bij toediening van Roferon-A aan patiënten met een ernstige beenmergsuppressie aangezien Roferon-A het beenmerg onderdrukt, wat leidt tot een daling van het aantal witte bloedcellen, vooral granulocyten, en bloedplaatjes en, minder vaak, tot een daling van het hemoglobinegehalte. Dat kan het risico op infectie of bloeding verhogen. Het is belangrijk dat die parameters nauwgezet worden bewaakt bij die patiënten door regelmatig een bloedtelling met formule aan te vragen voor en tijdens behandeling met Roferon-A.

Auto-immuniteit: Gedurende behandeling met alfa-interferonen is melding gemaakt van het ontstaan van verschillende auto-antilichamen. Klinische symptomen van een auto-immuunziekte gedurende de behandeling met interferon treden vaker op bij patiënten die gepredisponeerd zijn voor het ontstaan van auto-immuunziekten. Bij patiënten met onderliggende auto-immuunziekten of met een klinische voorgeschiedenis hiervan wordt zowel onderzoek naar de symptomen die op deze aandoeningen wijzen, als bepaling van auto-antilichamen en het TSH-peil aanbevolen.

Het gebruik van Roferon-A bij kinderen wordt niet aanbevolen aangezien de veiligheid en werkzaamheid van Roferon-A bij kinderen niet zijn bepaald.

Bij patiënten met chronische hepatitis B of C, die lijden aan hemofilie of behandeld worden met hemodialyse of die ook zijn geïnfecteerd met het humane immunodeficiëntievirus (HIV), is de effectiviteit niet aangetoond.

De voorgevulde spuiten bevatten minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per 0,5 ml of 0,6 ml. Ze zijn dus vrijwel "zoutloos".

Combinatietherapie met ribavirine: zie ook de Samenvatting van Productkenmerken van ribavirine als interferon alfa-2a wordt toegediend in combinatie met ribavirine bij patiënten met chronische hepatitis C.

Patiënten die een co-infectie met hiv vertonen en een zeer actieve antiretrovirale behandeling (HAART) krijgen, kunnen een hoger risico vertonen op ontwikkeling van melkzuuracidose. Voorzichtigheid is geboden als Roferon-A en ribavirine aan de HAART-behandeling worden toegevoegd (zie de SPK van ribavirine).

Patiënten met een co-infectie en een gevorderde cirrose die een HAART krijgen, kunnen een hoger risico lopen op leverdecompensatie en overlijden. Toevoeging van een behandeling met alfa-interferonen alleen of in combinatie met ribavirine kan het risico bij die patiënten verhogen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Aangezien alfa-interferonen de stofwisseling van de cel veranderen is het in principe mogelijk dat Roferon-A de werking van andere geneesmiddelen beïnvloedt. In een kleine studie bleek Roferon-A een effect te hebben op bepaalde microsomale enzymsystemen. In hoeverre deze bevindingen klinisch relevant zijn is niet bekend.

Alfa-interferonen kunnen het oxydatieve metaboliseringsproces beïnvloeden. Hiermee dient rekening te worden gehouden bij het gelijktijdig voorschrijven van geneesmiddelen die langs deze weg worden gemetaboliseerd. Tot dusver zijn er echter nog geen specifieke gegevens beschikbaar.

Reductie van de theofylline-klaring is gemeld in verband met het gebruik van Roferon-A.

Aangezien Roferon-A de functies van het centraal zenuwstelsel kan beïnvloeden, kunnen interacties optreden na gelijktijdige toediening van geneesmiddelen zoals centraal werkende geneesmiddelen. Het neurotoxische, hematotoxische en cardiotoxische effect van eerder of gelijktijdig toegediende geneesmiddelen kan door interferonen worden versterkt.

Combinatietherapie met ribavirine: zie ook de Samenvatting van Productkenmerken van ribavirine als interferon alfa-2a wordt toegediend in combinatie met ribavirine bij patiënten met chronische hepatitis C.

Resultaten uit een gecontroleerde klinische studie bij patiënten met niercelkanker, lieten geen significant effect zien van bevacizumab (Avastin) op de farmacokinetiek van interferon alfa-2a (Roferon-A).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Mannen en vrouwen die worden behandeld met Roferon-A dienen effectieve anticonceptie toe te passen.

Aangaande het gebruik van Roferon-A bij zwangere vrouwen zijn onvoldoende gegevens beschikbaar. Toen doses die vele malen hoger waren dan de aanbevolen klinische dosis, vroeg of midden in de foetale periode werden toegediend aan zwangere rhesusapen werd een abortief effect waargenomen (zie rubriek 5.3). Hoewel uit dierproeven niet bleek dat Roferon-A teratogeen is, kan schade aan het foetus ten gevolge van gebruik gedurende de zwangerschap niet worden uitgesloten. Tijdens de zwangerschap dient Roferon-A alleen te worden toegediend wanneer de voordelen voor de vrouw het potentiële risico voor het foetus rechtvaardigen.

Aangezien het niet bekend is of dit geneesmiddel in de moedermelk wordt uitgescheiden, dient of de borstvoeding te worden gestaakt of de behandeling te worden onderbroken, waarbij rekening moet worden gehouden met het belang van het geneesmiddel voor de moeder.

Gebruik met ribavirine bij patiënten met chronische hepatitis C:

Significante teratogene en/of embryocidale effecten zijn aangetoond in alle diersoorten die werden blootgesteld aan ribavirine. Behandeling met ribavirine is gecontraïndiceerd bij vrouwen die zwanger zijn. Bijzondere voorzorgsmaatregelen moeten worden getroffen om zwangerschap te voorkomen bij vrouwelijke patiënten, of partners van mannelijke patiënten, die Roferon-A in combinatie met ribavirine gebruiken. Vruchtbare vrouwen en hun partners moeten beiden effectieve contraceptie gebruiken tijdens en gedurende 4 maanden na de behandeling. Mannelijke patiënten en hun vrouwelijke partners moeten beiden een effectieve contraceptie gebruiken tijdens de behandeling en gedurende 7 maanden na de behandeling. Zie ook de Samenvatting van Productkenmerken van ribavirine.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Echter, afhankelijk van de dosis en het doseringsschema alsmede de sensitiviteit van de individuele patiënt kan Roferon-A het reactievermogen beïnvloeden met mogelijk een nadelig effect op het uitvoeren van bepaalde taken zoals autorijden, het gebruik van machines e.d.

4.8 Bijwerkingen

Combinatietherapie met ribavirine: zie ook de Samenvatting van Productkenmerken van ribavirine als interferon alfa-2a wordt toegediend in combinatie met ribavirine bij patiënten met chronische hepatitis C.

De volgende gegevens met betrekking tot bijwerkingen zijn gebaseerd op informatie die is verkregen tijdens de behandeling van kankerpatiënten met een grote verscheidenheid van maligniteiten bij wie de voorgaande behandeling vaak geen effect had en bij wie de ziekte in een vergevorderd stadium was, van patiënten met chronische hepatitis B en van patiënten met chronische hepatitis C.

Ongeveer twee derde van de patiënten met kanker heeft anorexie vertoond en de helft nausea. Cardiovasculaire en pulmonale stoornissen werden gezien bij bijna één kankerpatiënt op de vijf en omvatten hypotensie, hypertensie, oedeem, cyanose, ritmestoornissen, hartkloppingen en pijn in de borstkas. Het merendeel van de kankerpatiënten kreeg doses toegediend die significant hoger waren dan de dosis die nu wordt aanbevolen en dat is waarschijnlijk de reden dat bijwerkingen in deze groep patiënten vaker optraden en ernstiger van aard waren dan bij de patiënten met hepatitis B bij wie de bijwerkingen gewoonlijk van voorbijgaande aard zijn en binnen een à twee weken na beëindiging van de behandeling zijn verdwenen. Cardiovasculaire stoornissen worden zeer zelden gezien bij patiënten met hepatitis B. Bij die patiënten getuigt een verandering van de transaminasen gewoonlijk van een verbetering van de klinische toestand van de patiënt.

Het merendeel van de patiënten vertoonde op griep lijkende symptomen zoals vermoeidheid, koorts, koude rillingen, verlies van eetlust, spierpijn, hoofdpijn, gewrichtspijn en transpireren. Gelijktijdige toediening van paracetamol kan deze acute bijwerkingen gewoonlijk verminderen of doen verdwijnen. Zij worden meestal minder bij voortgaande behandeling en door verlaging van de dosis. Voortgaande behandeling kan echter leiden tot lethargie, asthenie en vermoeidheid.

Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

| Lichaams-systeem | Zeer vaak (≥1/10) | Vaak (≥1/100 à <1/10) | Soms (≥1/1000 à ≤1/100) | Zelden (≥1/10000 à ≤1/1000) | Zeer zelden (≤1/10000) | Frequentie niet bekend (kan niet bepaald worden) |
|--|---|-------------------------|---|---|--|--|
| Infecties en parasitaire aandoeningen | | | | -Longontsteking -Herpes simplex ¹ | | |
| Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen ² | -Leukopenie | -Trombopenie -Anemie | | - Agranulocytose • | • | Neutropenie |
| Immuunsysteem-aandoeningen | | | | -Autoimmun aandoening -Acute overvoeligheidsreacties ³ | -Sarcoïdose | -Afstoting van transplantaten † |
| Endocrine aandoeningen | | | | -Hyperthyroïdie -Hypothyroïdie • | | |
| Voedings- en stofwisselingsstoornissen | -Anorexie -Misselijkheid - Inconsequentiële hypocalciëmie | | -Dehydratatie -Verstoring van de electrolytenbalans | -Diabetes mellitus -Hyperglycemie | - Hypertriglyceridemie - Hyperlipidemie | |
| Psychische stoornissen | | | -Depressie -Angst -Verandering mentale functie -Verwardheid -Abnormaal gedrag -Zenuwachtigheid -Vergeetachtigheid -Slaapstoornis | -Zelfmoord -Zelfmoordpoging -Zelfmoordgedachten -Manie | | |
| Zenuwstelsel-aandoeningen | -Hoofdpijn | -Dysgeusie | -Neuropathie -Duizeligheid -Hypoesthesie -Paresthesie -Tremor -Somnolentie | -Coma -Cerebrovasculaire bijwerkingen -Convulsies -Tijdelijke impotentie | - Encefalopathie | |

| | | | | | | |
|--|--|---|--|---|--|---|
| Oogaandoeningen | | | -Visusstoornissen -Conjunctivitis | -Ischemische retinopathie | -Trombose in de arterie van de retina • -Bloedingen van de retina -Trombose in de vene van de retina • -Retinopathie -Papilloedeem | |
| Evenwichts- orgaan- en ooraandoeningen | | | -Vertigo | | | -Verminderd gehoor |
| Hartaandoeningen | | -Arithmieën ⁴ -Palpaties -Cyanose | | -Hart-/adem- stilstand -Myocardinfarct -Congestief hartfalen -Longoedeem | | |
| Bloedvat- aandoeningen | | | -Hypertensie -Hypotensie | -Vascularitis | | |
| Ademhalings- stelsel- en mediastinum- aandoeningen | | | | -Dyspneu -Hoest | | Pulmonale arteriële hypertensie* |
| Maagdarmstelsel- aandoeningen | -Diarree | -Braken -Buikpijn -Misselijkheid -Droge mond | | -Pancreatitis -Hypermotiliteit -Constipatie -Dyspepsie -Flatulentie | -Reactivering van een maagzweer • | -Ischemische colitis -Colitis ulcerosa |
| Lever- an galaandoeningen | | | | -Leverfalen -Hépatitis -Leverfunctie- stoornissen | | |
| Huid- en onderhuid- aandoeningen | -Alopecia ⁵ -Toegenomen zweeten | | -Psoriasis ⁶ -Pruritis | -Uitslag -Droge huid -Epistaxis -Droge slijmvliezen -Rinorroe | | - Depigmentatie van de huid |
| Skeletspierstelsel- en bindweefsel- aandoeningen | -Myalgie -Artralgie | | | -Systemische lupus erythematodus -Arthritis | | |
| Nier- en urineweg- aandoeningen | | | -Proteinurie -Verhoogd aantal cellen in de urine | -Acute nierfalen ⁷ -Nierfunctie- stoornissen | | |
| Algemene aandoeningen en toedieningsplaats- stoornissen | -Griepachtige verschijnselen -Verlies van eetlust -Koorts -Koude rillingen -Vermoeidheid | -Pijn op de borst -Oedeem | | | -Necrose op de injectieplaats -Reacties op de injectieplaats | |

| | | | | | | |
|-------------|--|-------------------|--|--|--|--|
| Onderzoeken | | - Gewichtsverlies | -Verhoogd ALT -Verhoogd transaminase -Verhoogd alkalische fosfatase in het bloed | -Verhoogd creatinine in het bloed -Verhoogd ureum in het bloed -Verhoogd bilirubine in het bloed -Verhoogd urinezuur in het bloed -Verhoogd LDH in het bloed | | |
|-------------|--|-------------------|--|--|--|--|

1 (met inbegrip van exacerbatie van herpes labialis)

2 Bij patiënten met beenmerginsufficiëntie zijn trombopenie en een daling van het hemoglobinegehalte vaker voorgekomen. Doorgaans keerden die parameters terug naar de waarden van voor de behandeling 7 tot 10 dagen na stopzetting van de behandeling met Roferon-A.

3 (bv. urticaria, Quincke-oedeem, bronchospasme en anafylaxie)

4 met inbegrip van atrioventriculair blok

5 (reversibel bij stopzetting; de toename van de haaruitval kan nog enkele weken aanhouden na het einde van de behandeling)

6 exacerbatie of ontstaan van psoriasis

7 (vooral bij kankerpatiënten met een nierziekte)

† vastgesteld tijdens de postmarketing-fase

*Klasse-aanduiding voor interferonproducten, zie onder 'Pulmonale arteriële hypertensie'

Zelden kunnen interferonen alfa waaronder Roferon-A alleen of in combinatie met ribavirine in verband worden gebracht met een pancytopenie en zeer zelden werd beenmergplasie gerapporteerd.

Bij sommige mensen kunnen neutraliserende antistoffen tegen interferonen verschijnen. In sommige klinische situaties (kanker, lupus erythematoses disseminatus, herpes zoster) kunnen humane leukocytaire antistoffen tegen interferon ook spontaan verschijnen bij patiënten die nooit exogeen interferon hebben gekregen. De klinische betekenis van het ontstaan van antistoffen is nog niet volledig opgehelderd.

In klinisch onderzoek, waarbij gelyofiliseerd Roferon-A werd gebruikt dat bij 25°C werd opgeslagen, werden neutraliserende antilichamen aangetroffen bij ongeveer een vijfde van de patiënten. Bij patiënten met hepatitis C is er een tendens waargenomen dat patiënten die respons vertonen en neutraliserende antilichamen ontwikkelen, de verkregen respons verliezen gedurende de behandeling en deze eerder verliezen dan patiënten die dergelijke antilichamen niet ontwikkelen. Er zijn geen andere klinische gevolgen gedocumenteerd over de aanwezigheid van antilichamen tegen Roferon-A. De klinische significantie van de ontwikkeling van antilichamen is niet volledig opgehelderd.

Er zijn nog geen gegevens over neutraliserende antilichamen bekend uit klinische studies, waarin gelyofiliseerd Roferon-A of Roferon-A oplossing werd gebruikt, dat bij 4°C werd bewaard. Echter, in een muismodel stijgt de relatieve immunogeniciteit van gelyofiliseerd Roferon-A evenredig met de tijdsduur dat het materiaal bij 25°C wordt bewaard. Een dergelijke stijging in immunogeniciteit wordt niet waargenomen indien gelyofiliseerd Roferon-A wordt bewaard bij 4°C, de aanbevolen bewaarconditie.

Pulmonale arteriële hypertensie

Met interferon-alfa bevattende producten zijn gevallen van pulmonale arteriële hypertensie (PAH) gemeld, met name bij patiënten met risicofactoren voor PAH (zoals portale hypertensie, hiv-infectie, cirrose). De voorvallen werden op verscheidene tijdstippen gemeld, doorgaans enkele maanden na aanvang van de behandeling met interferon alfa.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem:

België

Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten
Afdeling Vigilantie
EUROSTATION II
Victor Hortaplein, 40/40
B-1060 Brussel
Website: www.fagg.be
e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Er zijn geen gevallen van overdosering bekend, maar herhaalde hoge doses interferon kunnen gepaard gaan met intense lethargie, vermoeidheid, uitputting en coma. Dergelijke patiënten moeten ter observatie in het ziekenhuis worden opgenomen en een passende ondersteunende behandeling ontvangen.

Patiënten bij wie zich bij behandeling met Roferon-A ernstige nevenverschijnselen voordoen, herstellen gewoonlijk binnen enkele dagen na het staken van de behandeling wanneer zij een passende ondersteunende behandeling ontvangen. In klinische studies is coma waargenomen bij 0,4% van de kankerpatiënten.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische klassificatie: Immunostimulantia, Interferonen
ATC code L03AB04

Het is gebleken dat Roferon-A veel eigenschappen heeft van de zogenaamde natuurlijke humane alfa-interferon preparaten. Roferon-A oefent zijn antivirale effect uit door in cellen weerstand tegen virale infecties op te wekken en door het gedeelte van het immuunsysteem dat verantwoordelijk is voor de neutralisatie van virussen en de eliminatie van met virussen geïnfecteerde cellen te moduleren. Langs welke weg Roferon-A zijn tegen tumoren gerichte werking uitoefent is nog niet precies bekend. Een aantal veranderingen in de tumorcellen van de mens tijdens behandeling met Roferon-A is echter wel beschreven: HT 29 cellen laten een significante vermindering zien van DNA, RNA en eiwitsynthese. *In vitro* is een antiproliferatieve werking ten aanzien van diverse humane tumoren aangetoond, evenals een remming van de groei van enkele, bij naakte muizen geënte, humane tumoren. Een beperkt aantal humane tumorcellijnen die *in vivo* waren gekweekt in naakte muizen waarbij het immuunsysteem was onderdrukt, is getest op gevoeligheid voor Roferon-A. Het antiproliferatieve effect van Roferon-A op tumoren, met inbegrip van mucoïd mammacarcinoom, adenocarcinoom van het caecum, coloncarcinoom en prostaatacarcinoom, is *in vivo* onderzocht. De mate waarin Roferon-A een antiproliferatief effect heeft varieert.

In tegenstelling tot andere humane eiwitten wordt veel van het effect van interferon alfa-2a gedeeltelijk of volledig teniet gedaan wanneer het wordt getest bij andere diersoorten. Een significante antivaccinia virus activiteit werd echter opgewekt bij rhesusapen die voorbehandeld waren met interferon alfa-2a.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Haarcelleukemie

De therapeutische effectiviteit van Roferon-A bij de behandeling van haarcelleukemie is aangetoond in een grote studie met 218 patiënten. Bij 174 van deze patiënten kon de effectiviteit na 16 tot 24 weken therapie geëvalueerd worden en bij 88 % werd een respons waargenomen (complete respons 33 %, partiële respons 55 %).

Chronische myeloïde leukemie (CML)

De effectiviteit van Roferon-A werd beoordeeld bij 226 patiënten met CML in de chronische fase en werd vergeleken met de effectiviteit bij 109 patiënten die chemotherapie kregen (hydroxycarbamide of busulfan). Beide groepen hadden gunstige diagnostische kenmerken (minder dan 10 % blastische cellen in het bloed) en de behandeling met interferon werd binnen 6 maanden na de diagnose ingesteld. Behandeling met Roferon-A van patiënten met CML in de chronische fase leidt naar verhouding tot eenzelfde aantal patiënten (85-90 %) met een hematologische respons als behandeling met standaard chemotherapeutische behandelingschema's. Daarenboven leidde de behandeling van patiënten met Roferon-A bij 8 % tot een complete cytogenetische respons en bij 38 % tot een partiële cytogenetische respons; ter vergelijking versus 9 % partiële cytogenetische respons tijdens chemotherapie. De tijd tot progressie van de chronische fase van leukemie tot een versnelde fase of blastencrisis (acutisatie) was langer bij de met Roferon-A behandelde groep (69 maanden) dan bij de met conventionele chemotherapie behandelde groep (46 maanden) ($p < 0,001$) en de mediane overlevingsduur was over het geheel genomen 72,8 maanden versus 54,5 maanden ($p = 0,002$).

Cutaan T-cel lymfoom (CTCL)

De effectiviteit van Roferon-A werd beoordeeld bij 169 patiënten met CTCL van wie de meerderheid (78 %) niet meer reageerde op of recideerde na standaardbehandeling. Bij de 85 evalueerbare patiënten was over het geheel genomen de behandelingsrespons 58 % (20 % complete respons, 38 % partiële respons). In alle ziektestadia reageerden patiënten op de behandeling. De mediane duur van de complete respons was 22 maanden vanaf het begin van de behandeling waarbij 94 % van de patiënten met een complete respons in remissie bleven na 9 maanden.

Chronische hepatitis B

De effectiviteit van Roferon-A bij de behandeling van chronische hepatitis B werd beoordeeld in studies waarbij meer dan 900 patiënten betrokken waren. In de cruciale vergelijkende studie werden 238 patiënten gerandomiseerd over 4 groepen: de patiënten kregen driemaal per week 2,5 miljoen IE per m², 5,0 miljoen IE per m², 10,0 miljoen IE per m² Roferon-A of geen behandeling. Afhankelijk van de respons (d.w.z. het verdwijnen van HbeAg en HBV-DNA uit het serum) was de behandelingsduur 12-24 weken. Na het stoppen van de behandeling werden de patiënten gedurende 12 maanden gevolgd. Er was een statistisch significant verschil ten aanzien van de blijvende respons [het verdwijnen van het hepatitis Be antigeen (HbeAg) en hepatitis B virus-DNA (HBV DNA)] tussen de behandelde en onbehandelde patiënten (37 % versus 13 %). Het verschil in respons bij de verschillende dosisgroepen was niet statistisch significant (33 %, 34 % en 43 % voor respectievelijk 2,5, 5,0 en 10,0 miljoen IE per m²). Bij een follow-up, 12 maanden nadat behandeling was gestopt, werd de serologische en virologische respons geassocieerd met een duidelijke verbetering in de leverhistologie.

Chronische hepatitis C

De effectiviteit van Roferon-A bij de behandeling van chronische hepatitis C is beoordeeld bij 1701 patiënten met 130 controlepatiënten zonder behandeling of op placebo. Bij de aanbevolen doses brengt Roferon-A een complete biochemische respons teweeg bij tot 85 % van de patiënten waarbij de respons gedurende tenminste 6 maanden aanhield bij 11 tot 44 % afhankelijk van de ziektekenmerken voorafgaand aan de behandeling, de IFN dosis en de behandelingsduur. De biochemische respons op Roferon-A wordt geassocieerd met een significante verbetering van de leveraandoening zoals wordt aangetoond door leverbiopsieën voor en na de behandeling. Ten aanzien van de patiënten bij wie de respons na afloop van de therapie 3-6 maanden aanhoudt, is gemeld dat de respons tot 4 jaar bleef bestaan.

De therapeutische effectiviteit van interferon alfa-2a in monotherapie en in combinatie met ribavirine werd vergeleken in een dubbelblinde vergelijkende klinische studie bij niet eerder behandelde patiënten en bij recidiverende patiënten met een virologisch, biochemisch en histologisch aangetoonde chronische hepatitis C. Zes maanden na het einde van de therapie werd beoordeeld of de biochemische en virologische respons blijvend was en ook de histologische verbetering werd beoordeeld.

Er werd een statistisch significante 10-voudige toename (van 4 % tot 43 %; $p < 0,01$) waargenomen in de blijvende virologische en biochemische respons bij recidiverende patiënten. De doeltreffendheid van de combinatietherapie werd ook gereflecteerd in de mate van respons met betrekking tot het HCV-genotype of de "viral load" bij het begin van de behandeling. Ofschoon de mate van blijvende respons bij patiënten met HCV genotype-1 lager was dan bij de totale populatie, is het relatieve voordeel van ribavirine in combinatie met interferon alfa-2a met name significant bij deze groep patiënten (ongeveer 30 % versus 0 % in de monotherapie arm). Bovendien was de histologische verbetering in het voordeel van de combinatietherapie. Ondersteunende gunstige resultaten werden gemeld bij een kleine studie met niet eerder behandelde patiënten die behandeld werden met interferon alfa-2a (3 miljoen IE driemaal per week) plus ribavirine.

Voor overige informatie over farmacodynamische eigenschappen wordt verwezen naar de Samenvatting van Productkenmerken van ribavirine.

Folliculair Non-Hodgkin lymfoom

Bij 122 patiënten met klinisch agressieve "low-grade" of "intermediate-grade" non-Hodgkin lymfomen werd de effectiviteit van Roferon-A beoordeeld als toevoeging aan cytotoxische chemotherapie (CHOP-achtige behandeling met cyclofosfamide, vincristine, prednison en doxorubicine) en vergeleken met de effectiviteit bij 127 controlepatiënten die dezelfde chemotherapie kregen. De twee behandelingen veroorzaakten een vergelijkbare objectieve respons maar de combinatie waarbij Roferon-A werd gegeven, had een groter effect door verlenging van de tijd tot progressie ($p < 0,001$) evenals van de duur van de complete respons ($p < 0,003$).

Niercelcarcinoom

Combinatie met vinblastine

De effectiviteit van Roferon-A in combinatie met vinblastine werd vergeleken met vinblastine alleen. De combinatie Roferon-A plus vinblastine is superieur aan alleen vinblastine bij de behandeling van patiënten met lokaal gevorderd of gemetastaseerd niercelcarcinoom. De mediane overlevingsduur was 67,8 weken voor de 79 patiënten die met de combinatie Roferon-A plus vinblastine behandeld werden en 37,8 weken voor de 81 patiënten op vinblastine alleen ($p = 0,0049$). Over het geheel genomen was de respons 16,5 % bij patiënten die met de combinatie Roferon-A plus vinblastine behandeld werden en 2,5 % bij patiënten op vinblastine alleen ($p = 0,0025$).

Combinatie met bevacizumab (Avastin)

In de grote fase III registratiestudie werd bevacizumab in combinatie met interferon alfa-2a ($N = 327$) vergeleken met placebo plus interferon alfa-2a ($N = 322$) als eerstelijns behandeling van patiënten met gevorderde en/of gemetastaseerde niercelkanker bij wie nefrectomie was uitgevoerd.

Tabel 1: Werkzaamheidsresultaten voor studie BO17705

| Parameter (mediane waarde) | Pbo + IFN N = 322 | Bv + IFN N = 327 | Hazard Ratio ^α | p-value |
|------------------------------------|-------------------|------------------|---------------------------|---------------------------|
| Totale overleving | 21,3 maanden | 23,3 maanden | 0,91 (0,76 – 1,10) | $p = 0,3360$ ^β |
| Progressievrije overleving | 5,4 maanden | 10,2 maanden | 0,63 (0,52 – 0,75) | $p < 0,0001$ ^β |
| Overall response rate ^γ | 12,8 % | 31,4 % | N/A | $p < 0,0001$ ^δ |

α – bepaald met een 95 % betrouwbaarheidsinterval (BI).

β - p-waarde werd bepaald d.m.v. Log-Rank Test

γ - referentiepopulaties zijn die patiënten met meetbare ziekte bij aanvang [ITT N = 289 / 306]

δ - p-waarde werd bepaald d.m.v. χ^2 Test

Maligne melanoom, na chirurgische resectie

De effectiviteit van Roferon-A werd beoordeeld bij patiënten met primaire huidmelanomen met een dikte van meer dan 1,5 mm zonder klinisch aantoonbare lymfekliermetastasen. In een grote gerandomiseerde studie werden 253 patiënten die driemaal per week gedurende 18 maanden 3 miljoen IE Roferon-A kregen, vergeleken met 246 onbehandelde controlepatiënten. Na een mediane follow-up van 4,4 jaar werd in vergelijking met de controlepatiënten bij de met Roferon-A behandelde patiënten een significante verlenging van de recidiefrije interval gezien ($p = 0,035$) zonder statistisch significant verschil in globale overlevingsduur ($p = 0,059$). Over het geheel genomen was het behandelingseffect een 25 % reductie van het recidiefrisico.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De serumconcentratie van interferon alfa-2a liet grote interindividuele verschillen zien, zowel bij gezonde vrijwilligers als bij patiënten met gemetastaseerde maligniteiten. De farmacokinetiek van Roferon-A bij dieren (aap, hond en muis) kwam overeen met die welke bij de mens werd gezien. De farmacokinetiek van Roferon-A bij de mens was lineair bij een dosisbereik van 3 miljoen tot 198 miljoen IE. Bij gezonde mensen had interferon alfa-2a na toediening van 36 miljoen IE i.v. een eliminatiehalfwaardetijd van 3,7 tot 8,5 uur (gemiddeld 5,1 uur), een steady state distributievolume van 0,223 tot 0,748 l/kg (gemiddeld 0,4 l/kg) en een totale klaring van 2,14 tot 3,62 ml/min/kg (gemiddeld 2,79 ml/min/kg). Na intramusculaire toediening van 36 miljoen IE varieerde de piek serumconcentratie van 1500 tot 2580 pg/ml (gemiddeld 2020 pg/ml) bij een gemiddelde tijd om de piek te bereiken van 3,8 uur, en na subcutane toediening van 36 miljoen IE van 1250 tot 2320 pg/ml (gemiddeld 1730 pg/ml) bij een gemiddelde tijd van 7,3 uur.

Na intramusculaire of subcutane injectie wordt meer dan 80% van de geïnjecteerde dosis in het systeem opgenomen.

De farmacokinetiek van interferon alfa-2a na eenmalige intramusculaire toediening bij patiënten met gemetastaseerde maligniteiten en chronische hepatitis B kwam overeen met die welke werd gevonden bij gezonde vrijwilligers. Een dosis-afhankelijke stijging van de serumconcentratie werd gezien na eenmalige doses tot 198 miljoen IE. Er waren geen veranderingen in de distributie of eliminatie van interferon alfa-2a bij de volgende doseringsschema's: tweemaal daags (0,5 tot 36 miljoen IE); eenmaal daags (1 tot 54 miljoen IE); driemaal per week (1 tot 136 miljoen IE), waarbij oplopend tot 28 dagen werd gedoseerd. Eliminatie en afbraak van Roferon-A vinden voornamelijk plaats in de nieren. Afbraak in de lever en uitscheiding via de gal vinden in mindere mate plaats.

Intramusculaire toediening van Roferon-A eenmaal of meerdere malen per dag oplopend tot 28 dagen bij een aantal patiënten met gemetastaseerde maligniteiten leidde tot piek plasmaconcentraties die twee tot vier keer zo hoog waren als die welke werden gezien na eenmalige doses. Meervoudige dosering veroorzaakte echter bij verschillende doseringsschema's geen veranderingen in de distributie- of eliminatieparameters.

Voor overige informatie over farmacokinetische gegevens wordt verwezen naar de Samenvatting van Productkenmerken van ribavirine.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Gezien de species-specificiteit van humaan interferon is slechts een beperkt aantal toxicologische studies met Roferon-A uitgevoerd. De acute parenterale toxiciteit van Roferon-A is onderzocht bij muizen, ratten, konijnen en fretten bij doses tot aan 30 miljoen IE/kg i.v. en 500 miljoen IE/kg intramusculair. Er werd bij geen van de onderzochte species mortaliteit waargenomen die aan de behandeling met Roferon-A kon worden toegeschreven, ongeacht de wijze van toediening. Bij doses die vele malen hoger waren dan de aanbevolen klinische dosis werden geen significante bijwerkingen waargenomen, met uitzondering van een abortief effect wanneer de doses vroeg tot midden in de foetale periode werden toegediend aan zwangere rhesusapen, en voorbijgaande verstoring van de menstruatiecyclus waaronder verlengde menstruele perioden bij niet-zwangere apen. De relevantie van deze waarnemingen is niet vastgesteld.

Bij experimenten zijn geen mutagene effecten van Roferon-A aangetoond.

Voor overige informatie over gegevens uit het preklinische veiligheidsonderzoek wordt verwezen naar de Samenvatting van Productkenmerken van ribavirine.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Ammoniumacetaat
Natriumchloride
Benzylalcohol (10 mg/1 ml)
Polysorbaat 80
Jszajin
Natriumhydroxide-oplossing
Water voor inspuibare bereidingen

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

In verband met het ontbreken van onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C tot 8°C). Niet in de vriezer bewaren. De container in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaringsvoorschriften van het geneesmiddel na reconstitutie, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

0,5 ml oplossing in voorgevulde spuit (type I glas), met een stopper (butyl rubber), een beschermdopje (butyl rubber), zuigerstaaf (plastic), naald (roestvrij staal). Dozen van 1, 5, 6, 12 en 30 voorgevulde spuiten en multi-packs met 12 (2 verpakkingen van 6) en 30 (5 verpakkingen van 6) voorgevulde spuiten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

Al het ongebruikte product of afvalmateriaal, inclusief naalden en spuiten, dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

N.V. Roche S.A.
Dantestraat 75
B-1070 Brussel

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Roferon-A 6 MIE/0,5 ml: BE207627

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING / HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van de eerste vergunning: 25/07/1996

Datum van de hernieuwing van de vergunning: 28/08/2008

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

07/2018