KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ROFERON®-A 6 mio I.U. enjeksiyona hazır şırınga

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde: Her şırınga 0.5 ml'de 6 milyon internasyonal ünite (MIU) interferon alfa-2a içerir.
Yardımcı madde(ler):
Sodyum*: 0.123 mmol/ml
Benzil alkol: 10 mg/1ml

Yardımcı maddeler için, 6.1.'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyona hazır şırınga.
Renksiz ve açık sarı arası renkte, şeffaf çözelti.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Lenfatik veya hematopoetik sistemin neoplazmları: Tüylü hücreli lösemi, multipl miyelom, kutanöz T hücreli lenfoma, Philadelphia kromozom pozitif, kronik miyelositik lösemi ve miyeloproliferatif hastalıklara bağlı trombositoz.
ROFERON-A düşük evreli non-Hodgkin lenfomalı hastalarda kemoterapiye (radyoterapiyle beraber veya tek başına) adjuvan tedavi olarak endikedir.

Solid neoplazmlar: Fırsatçı enfeksiyon geçmişi olmayan AIDS'e bağlı Kaposi sarkomlu hastalar, ilerlemiş renal hücre karsinomu, metastatik malign melanom, nodal veya uzak metastaz yapmayan cerrahi rezeksiyon yapılmış malign melanomu olan hastalar.

Viral hastalıklar: Serum ALT düzeyleri ve viral replikasyon markerları yüksek, HBV-DNA, DNA polimeraz veya HBeAg pozitif olan, karaciğer dekompansasyonu (Child Pugh A kategorisi) olmayan (örn., karaciğer biyopsisi ile kanıtlanmış) kronik hepatit B hastaları; HCV antikorları pozitif ve serum ALT düzeyleri yüksek olan, karaciğer dekompansasyonu (Child Pugh A kategorisi) olmayan (örn., karaciğer biyopsisi ile kanıtlanmış) kronik hepatit C hastaları; kondilomata akuminata.

ROFERON-A'yı kronik hepatit C hastalarında kullanmanın en uygun yolu ribavirin ile kombinasyon halindedir. Bu kombinasyon, geçmişte tedavi edilmemiş ve aynı zamanda geçmişte interferon alfa tedavisine cevap vermiş ve tedavi sona erdirildikten sonra relaps görülmüş hastalarda endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Bölüm 4.1'de belirtilen endikasyonların tümünde, ROFERON-A'nın mevcut tüm dozajları kullanılamaz. Reçete edilen dozaj, her ayrı endikasyon için önerilen doza uygun olmalıdır.

Doktor tarafından başka şekilde tavsiye edilmediği takdirde;

Pozoloji/ uygulama sıklığı ve süresi:

Tüylü Hücreli Lösemi:

Başlangıç dozu: 16-24 hafta boyunca subkutan enjeksiyonla uygulanan 3 MIU/gündür. Eğer intolerans gelişirse ya günlük doz 1.5 MIU'ye indirilmeli, ya enjeksiyonlar haftada üç kez yapılmalı, ya da her iki yöntem birlikte uygulanmalıdır.

İdame dozu: Haftada üç kere subkutan enjeksiyonla uygulanan 3 MIU. İntolerans gelişirse doz haftada üç kere, 1.5 MIU'ya düşürülmelidir.

Tedavi süresi: Doktor tedaviye yanıt veren hastalarda tedaviye devam etme veya tedaviye yanıt vermeyen hastalarda tedaviyi kesme kararı vermeden önceki yaklaşık 6 ay boyunca hastalar tedavi edilmelidir. Hastalar ardışık 20 ay tedavi edilir. Tüylü hücreli lösemide ROFERON-A tedavisinin optimum süresi belirlenmemiştir.

Tüylü hücreli lösemide ROFERON-A tedavisinin minimum etkili dozu belirlenmemiştir.

Multipl Miyelom:

Başlangıç dozu: ROFERON-A haftada 3 kez 3 MIU dozunda uygulanmalıdır.

İdame dozu: Hastanın kişisel toleransına göre doz, haftalık artışlarla haftada 3 kez verilen maksimum tolere edilebilen doza (9-18 MIU) kadar yükseltilebilir.

Tedavi süresi: Bu doz şemasına, hastalıkta ciddi bir ilerleme veya ciddi intolerans gelişmedikçe kesintisiz olarak devam edilebilir.

Kutanöz T-Hücreli Lenfoma (KTHL):

ROFERON-A, standart tedaviye uygun olmayan ya da yanıt vermeyen ve progresif kutanöz T hücreli lenfomada etkili olabilir.

Optimal doz saptanmamıştır.

Başlangıç dozu: 18 yaş veya üzerindeki hastalarda tedaviye subkutan enjeksiyonla 3 MIU dozla başlanmalı ve 18 MIU doza arttırılarak bu tedaviye toplam 12 hafta boyunca devam edilmelidir. Önerilen doz artırım şeması aşağıdadır:

1-3 gün	3 MIU/gün
4-6 gün	9 MIU/gün
7-84 gün	18 MIU/gün

İdame dozu: ROFERON-A, hasta tarafından tolere edilen maksimum dozda fakat ~~bir seferde~~ 18 MIU'yi aşmayacak şekilde, haftada 3 kez subkutan enjeksiyonla uygulanmalıdır.

Tedavi süresi: Cevap alınan hastalarda tedaviye devam etmek veya cevap alınmayan hastalarda tedaviyi kesme kararı verilmeden önce tedavi en az 8 hafta, tercihen en az 12 hafta sürdürülmelidir. Cevap alınan hastalarda tam veya uzun süreli cevap alma şansını artırmak için minimum tedavi süresi 12 ay olmalıdır. Hastalar 40 aya kadar kesintisiz tedavi görebilmektedir. Kutanöz T-hücreli lenfomada ROFERON-A tedavisinin optimum süresi belirlenmemiştir.

Uyarı:
KTHL hastalarının yaklaşık % 40'ında objektif tümör yanıtı gözlenmemiştir.
Genellikle ilk üç ay içinde kısmi yanıt ve altı ay içinde tam yanıt alınmasına rağmen, en iyi yanıtı sağlamak için bazen 12 aydan daha fazla süre gerekebilir. Optimal süre saptanmamıştır.

Kronik Miyelositik Lösemi (KML):

ROFERON-A, Philadelphia kromozomu yönünden pozitif kronik miyelositik lösemi olup kronik fazdaki hastaların tedavisinde etkilidir. ROFERON-A, aynı HLA'ya sahip bir akrabası bulunan ve yakın gelecekte allojenik kemik iliği transplantasyonu için aday olan veya olabilecek KML hastaları için alternatif bir tedavi değildir.
ROFERON-A, tedavi öncesinden bağımsız olarak KML'nin kronik fazındaki hastaların %60'ında hematolojik remisyon sağlar. Bu hastaların üçte ikisinde tedavi başladıktan sonra en geç 18 aya kadar tam bir hematolojik yanıt alınır.
Sitotoksik kemoterapiye kıyasla interferon alfa-2a, 40 aydan sonra sürekli ve kalıcı sitogenetik yanıtlar oluşturabilmektedir. ROFERON-A'nın, bu endikasyonda iyileştirme potansiyeline sahip bir tedavi olup olmadığı bilinmemektedir.

Trombositoz: Trombositoz geliştiren KML hastalarında ROFERON-A trombosit sayısını ve ayrıca trombohemorajik komplikasyon sıklığını azaltır ve lösemi oluşturma potansiyeli yoktur.

Doz: ROFERON-A'nın 18 yaş ve üzerindeki hastalara 8-12 hafta süreyle günde 3-9 MIU subkutan enjeksiyonla uygulanması tavsiye edilmektedir. Önerilen doz artırım şeması şöyledir:

1-3 gün	3 MIU/gün
4-6 gün	6 MIU/gün
7-84 gün	9 MIU/gün

Tedavi süresi: Hekimin cevap alınan hastalarda tedaviyi sürdürme ya da hematolojik parametrelerde herhangi bir değişim göstermeyen hastalarda tedaviyi kesme kararı vermesinden önce, hastalar en az 8, tercihen 12, hafta süreyle tedavi edilmelidir. KML'de cevap alınan hastalarda tam hematolojik yanıt elde edilene kadar veya azami 18 ay süreyle tedavi sürdürülmelidir. Tam hematolojik yanıt alınan tüm hastalar en kısa zamanda sitogenetik bir yanıt elde etmek için günde 9 MIU (optimal) veya haftada 3 kez 9 MIU (minimum) ile tedaviye devam etmelidirler. KML'de ROFERON-A tedavisinin optimum süresi belirlenmemiştir ancak sitogenetik yanıtlar tedavi başlangıcından iki yıl sonra da gözlemlenmiştir.

Kronik miyelositik lösemili çocuklarda etkililiği, güvenliği ve optimal dozu belirlenmemiştir.

Kronik Miyelositik Lösemi (KML) Dışındaki Diğer Miyeloproliferatif Hastalıklarda Görülen Trombositoz:
Tavsiye edilen doz artırım şeması aşağıdaki gibidir:
1-3 gün 3 MIU/gün
4-30 gün 6 MIU/gün

Tedavi süresi: Haftada iki-üç kez verilen ve iyi tolere edilen günlük 1-3 MIU'lik doz genellikle trombosit sayısını normal aralıkta tutmak için yeterlidir. Ancak dozun her hastaya göre titre edilerek tolere edilebilen en yüksek dozun bulunması gereklidir.

Düşük Evreli Non-Hodgkin Lenfoma:

ROFERON-A, ilerlemiş düşük evreli non-Hodgkin lenfoma olan hastalarda CHOP benzeri kemoterapi rejimlerine adjuvan tedavi olarak kullanıldığında, hastalıksız ve progresyonsuz sağkalımı arttırmaktadır. Bununla birlikte, bu hastalarda adjuvan ROFERON-A tedavisinin genel uzun dönem sağkalım üzerindeki etkililiği belirlenmemiştir.

Tavsiye edilen doz: ROFERON-A klasik kemoterapiden (radyoterapi ile birlikte veya tek başına) sonra en az 12 ay süreyle haftada 3 kez 3 MIU dozunda idame tedavisi olarak verilmelidir. ROFERON-A'ya hasta kemo-radyoterapinin etkilerinden kurtulur kurtulmaz yani genellikle 4-6 hafta sonra başlanmalıdır. ROFERON-A klasik bir kemoterapi rejimi (örneğin siklofosfamid, prednison, vinkristin ve doksorubisin kombinasyonu gibi) ile birlikte de uygulanabilir ve buradaki şema her 28 günlük siklusun 22 ile 26. günleri arasında 6 MIU/m^2 subkutan şeklindedir. Kemoterapi ile birlikte verildiğinde, ROFERON-A kemoterapi ile aynı zamanda başlanabilir.

AIDS'e Bağlı Kaposi Sarkomu:

ROFERON-A, CD4 sayımı >250/mm^3 olan AIDS'li, progresif, asemptomatik Kaposi sarkomlu hastaların tedavisinde endikedir. CD4 sayımı <250/mm^3 olan veya fırsatçı enfeksiyonları ya da genel semptomları olan AIDS'li hastalar ROFERON-A tedavisine yanıt vermeyeceğinden bu tedaviye başlatılmamalıdır. Optimal pozoloji henüz tam olarak belirlenmemiştir.
ROFERON-A proteaz inhibitörleri ile birlikte kullanılmamalıdır. Zidovudin hariç, ROFERON-A ile revers transkriptaz inhibitörleri kombinasyonlarının güvenliliği hakkında yeterli bilgi mevcut değildir.

Başlangıç dozu: 18 yaş ve üzerindeki hastalara toplam 10-12 hafta süreyle subkutan enjeksiyonla günde 3 MIU verilebilir; daha sonra bu doz günde en az 18 MIU'ya çıkarılır (mümkünse günde 36 MIU'ya). Önerilen doz artırma programı şöyledir:
1-3.günler: günde 3 MIU
4-6.günler: günde 9 MIU
7-9.günler: günde 18 MIU ve tolere ediliyorsa dozu
10-84.günlerde 36 MIU'ya çıkarın.

İdame dozu: Hastanın tolere edebildiği maksimum dozda fakat ~~bir seferde~~ 36 MIU'yu aşmayacak şekilde haftada üç kez subkutan enjeksiyonla uygulanmalıdır.

AIDS'e bağlı Kaposi sarkomu olup günlük 3 MIU ROFERON-A tedavisi uygulanan hastalar, önerilen dozla tedavi uygulanan hastalara kıyasla daha düşük oranda yanıt göstermiştir.

Tedavi süresi: Tedaviye cevabı belirlemek için lezyonların gelişimi kaydedilmelidir. Cevap alınan hastalarda tedaviye devam etmek veya cevap alınamayan hastalarda tedaviyi kesme kararı verilmeden önce tedavi en az 10, tercihen en az 12 hafta sürdürülmelidir. Genelde hastalar tedavinin yaklaşık üç ayından sonra yanıta ait belirti göstermektedir. Hastalar kesintisiz 20 aya kadar tedavi görmektedir. Eğer tedaviye cevap alınırsa tedavi en azından tümörün varlığından eser kalmayana kadar sürdürülmelidir. AIDS'e bağlı Kaposi sarkomunda ROFERON-A tedavisi için optimal süre saptanmamıştır. İlaç tedavisi kesildiği zaman Kaposi sarkomu lezyonları sıklıkla tekrar ortaya çıkmaktadır.

<u>İlerlemiş Renal Hücreli Karsinom:</u>

Reküran veya metastatik karsinomlu hastalarda en yüksek düzeydeki tümöral cevap oranı, haftada 3 kez verilen orta doz ROFERON-A monoterapisinden çok, ya monoterapi şeklindeki yüksek doz (36 milyon I.U./gün) ROFERON-A ile ya da vinblastin ile kombine edilen orta doz (18 milyon I.U./haftada 3 kez) ROFERON-A ile elde edilmektedir. Düşük doz (günlük 2 milyon I.U./m^2 vücut yüzey alanı) ROFERON-A tedavisinde ise hastalarda herhangi bir cevap oluşmamıştır. ROFERON-A monoterapisi ile karşılaştırıldığında, vinblastin-ROFERON-A kombinasyonunda yalnızca hafif-orta derece lökopeni ve granülositopeni sıklığında küçük bir artma ortaya çıkmaktadır. Hastalığın cevap süresi ve hayatta kalma süresi ROFERON-A monoterapisi veya vinblastin ROFERON-A kombinasyon tedavisi gören hastalarda benzerdir.

<u>a) ROFERON-A monoterapisi</u>

Başlangıç dozu: Günlük 3 MIU olan başlangıç dozu en az 18 milyon I.U./güne, mümkünse 36 milyon I.U./güne kadar artırılmalı ve bu tedaviye 8-12 hafta devam edilmelidir. Önerilen doz artırım programı aşağıdadır:
1-3. günler: 3 milyon I.U./gün;
4-6. günler: 9 milyon I.U./gün;
7-9. günler: 18 milyon I.U./gün ve tolere edilebildiği takdirde:
10-84. günler: 36 milyon I.U./gün

İdame dozu: ROFERON-A hasta tarafından tolere edilen maksimum dozda, fakat bir seferde 36 milyon I.U.'yi aşmayacak şekilde haftada 3 kez uygulanmalıdır.

Tedavi süresi: Cevap alınan hastalarda tedaviye devam etmek veya cevap alınamayan hastalarda tedaviyi kesmek kararı verilmeden önce tedavi en az 8, tercihen 12, hafta sürdürülmelidir. Hastalar 16 aya kadar tedavi görmektedir.

<u>b) ROFERON-A ile vinblastin</u>:

İlerlemiş renal hücreli karsinom hastalarında vinblastin ile kombinasyon halinde ROFERON-A tedavisi yaklaşık %17-26 oranında genel yanıt, hastalığın ilerlemesinde gecikme ve genel sağkalım süresinde artış sağlamaktadır.

Önerilen doz: Bir hafta süreyle subkutan enjeksiyonla haftada üç kez 3 MIU, sonraki haftada, haftada üç kez 9 MIU ve daha sonra haftada üç kez 18 MIU. Eşlik eden vinblastin, üretici firmanın önerilerine uyularak 3 haftada bir, 0.1 mg/kg'lık dozlarla intravenöz yolla uygulanmalıdır.
Haftada üç kere 18 MIU ROFERON-A tolere edilemezse doz haftada üç kez 9 MIU'ya düşürülebilir.

Tedaviye en az 3 ay devam edilmeli ve en çok 12 ay sürdürülmelidir (veya hastalık ilerleyene kadar). Tam yanıt alınan hastalarda yanıt kalıcı olduktan üç ay sonra tedavi kesilebilir.

Cerrahi Rezeksiyon Yapılmış Malign Melanom

Nodal ya da uzak metastaz görülmeyen hastalarda, melanom (tümör kalınlığı > 1.5 mm) rezekte edildikten sonra düşük doz ROFERON-A ile adjuvan terapi hastalıksız sağkalımı artırır.

Önerilen doz: ROFERON-A ameliyattan sonraki 6 haftadan geç başlanmamak şartıyla, 18 ay boyunca, haftada üç kez 3 MIU'luk dozlar halinde subkutan uygulanmalıdır. Tolerans oluşması durumunda doz, haftada üç kez 1.5 MIU'ya düşürülmelidir.

Metastatik Malign Melanom

Önerilen doz: En az 12 hafta süreyle, haftada üç kez 18 MIU veya hastanın tolere edebildiği maksimum doz.
Doktor tedaviye yanıt veren hastalarda tedaviye devam etme veya tedaviye yanıt vermeyen hastalarda tedaviyi kesme kararı vermeden önceki en az 12 hafta boyunca hastalar tedavi edilmelidir. Hastalar ardışık 24 ay boyunca tedavi edilirler.

Kronik ~~Aktif~~ Hepatit B:

ROFERON-A, histolojik kanıtlanmış kronik hepatit B olup viral replikasyona ilişkin belirteçleri bulunan yani HBV DNA veya HBeAg pozitif erişkin hastaların tedavisinde etkilidir.

Önerilen doz: Optimum tedavi programı belirlenmemiştir. Doz, 4-6 ay süreyle haftada üç kez subkutan uygulanan 4.5-9 MIU'dur (2.5-5 M.I.U./m^2 vücut yüzey alanı). Hastanın ilaca toleransı ölçüsünde doz değişiklikleri yapılabilir. Üç-dört ay süren tedaviden sonra hiçbir iyileşme olmazsa tedavi kesilebilir.

Çocuklar: Kronik hepatit B'li çocuklarda 10 MIU/m^2'ye kadar dozlar güvenli şekilde uygulanabilir. Bununla birlikte, tedavinin etkililiği gösterilmemiştir.

Kronik Hepatit C

ROFERON-A'nın hepatit C'deki etkililiği ribavirin ile birlikte verildiğinde artmaktadır. Ribavirinin tolere edilmediği veya kontrendike olduğu durumlarda, ROFERON-A tek başına verilmelidir.

Ribavirin İle Birlikte ROFERON-A Kullanımı

Önerilen doz: Daha önce tedavi görmemiş hastaların tedavisi: ROFERON-A en az 6 ay süreyle haftada üç kez subkutan enjeksiyonla 3-4.5 MIU dozda uygulanmalıdır. Altıncı ayda HCV RNA negatif olan, genotip 1 ile enfekte olan ve tedavi öncesinde viral yükü fazla olan hastalarda tedaviye 6 ay daha devam edilmesi gerekir.

Daha önce tedavi görmemiş hastalar
Ribavirin ile birlikte verildiğinde, interferon alfa-2a'nın hepatit C tedavisindeki etkinliği artar. ROFERON-A toleranssızlık durumunda veya ribavirine karşı kontrendikasyon olduğunda tek başına verilmelidir.

Relapslı hastalar:
Daha önce interferon alfa monoterapisine yanıt verip, tedavinin sonlandırılması ardından relaps görülen kronik hepatit C'li erişkin hastalarda ROFERON-A, ribavirin ile kombinasyon halinde uygulanmaktadır.

ROFERON-A 6 ay süreyle haftada üç kez subkutan enjeksiyonla 4.5 MIU dozda uygulanmalıdır.

Ribavirin Dozu: İkiye bölünmüş dozlar halinde (biri sabah kahvaltısında ve diğeri akşam yemeğinde) 1000 mg - 1200 mg/gün. Ribavirinin pozolojisi ve uygulama biçimi ile ilgili daha fazla bilgi için ribavirin ürün bilgilerine bakınız.

Ribavirin Dozajı: Yukarıya bakınız.
Tedaviyi 12 aya kadar çıkarmak için diğer prognostik faktörler (yaş > 40 yıl, erkek cinsiyet, köprüleşme fibrozu varlığı) dikkate alınmalıdır.
Tedavinin altı ayından sonra virolojik yanıt alınamayan hastalar (HCV-RNA ölçüm sınırının alt limitinin altında) virolojik yanıtı kalıcı olan hastalar haline genellikle gelmezler (tedavi kesildikten altı ay sonra HCV-RNA ölçüm sınırının alt limitinin altında).
Interferon alfa-2a ve ribavirin ile yapılan klinik çalışmalardan elde edilen veriler 6 aylık tedavi süresine dayanmaktadır. Buna rağmen, hastanın başlangıç karakteristiklerine bağlı olarak (örn. genotip), kronik hepatit C'nin standart tedavisi halihazırda 6-12 ay arasıdır.

ROFERON-A monoterapisi:
Ribavirinin tolere edilmediği veya kontrendike olduğu durumlarda, ROFERON-A tek başına verilmelidir.

Önerilen doz:
Başlangıç dozu: Hastanın toleransı izin verdiği ölçüde, 6 ay boyunca haftada üç kez subkutan enjeksiyonla 3-6 MIU'dur. 3-4 ay tedavi ardından yanıt vermeyen hastalarda ROFERON-A sonlandırılabilir.

İdame doz: Serum ALT düzeyi normale dönen ve/veya HCV RNA ölçüm sınırı altına düşen hastalara, ilave 6 ay veya daha uzun süre boyunca haftada üç kez 3 MIU idame tedavi uygulanmalıdır. Optimum tedavi süresi belirlenmemiştir ancak en az 12 ay tedavi önerilir.

Dikkat:
Tek başına ROFERON-A ile yeterli tedavi uygulanan hastaların çoğunda relaps, tedavinin sona ermesini izleyen dört ay içinde gerçekleşir.

Kondilomata Akuminata
1-2 ay süreyle, haftada üç kez 1-3 MIU.

Uygulama şekli:

ROFERON-A subkutan enjeksiyonla uygulanmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/ Karaciğer yetmezliği:
Özel bir kullanım durumu bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:
ROFERON-A'nın çocuklardaki güvenliliği ve etkililiği saptanmamış olduğundan, ROFERON-A'nın 18 yaş altındaki popülasyonda kullanılması önerilmez.

Geriyatrik popülasyon:
Özel bir kullanım durumu bulunmamaktadır.

4.3 Kontrendikasyonlar

ROFERON-A aşağıda belirtilen hastalar için kontrendikedir:
- Rekombinant interferon alfa-2a'ya veya yardımcı maddelerin herhangi birine karşı aşırı duyarlılık hikayesi olanlar,
- Daha önceden ağır kalp hastalığı ya da herhangi bir kalp hastalığı hikayesi bulunanlar. Doğrudan kardiyotoksik etki gösterilememiştir. Bununla beraber ROFERON-A kullanımı ile sıklıkla ilişkisi olan, kendi içinde sınırlı, akut toksisitelerin (örneğin ateş, titreme) daha önceden var olan kalp hastalıklarını alevlendirebilmesi olasıdır,
- Ağır böbrek, karaciğer ya da kemik iliği disfonksiyonu,
- Epilepsi ve/veya santral sinir sistemi fonksiyon bozukluğu,
- İlerlemiş dekompanse karaciğer hastalığı veya karaciğer sirozu olanlar,
- Kısa dönem steroid tedavisi hariç, yakın geçmişte veya halen immünosupresiflerle tedavi edilen kronik hepatitli hastalar,
- Aynı HLA'ya sahip bir akrabası bulunan ve yakın gelecekte allojenik kemik iliği transplantasyonu için aday olabilecek KML hastaları,
- ROFERON-A'nın yardımcı maddelerinden biri olan benzil alkolün, nadiren de olsa 3 yaşına kadar olan çocuklarda potansiyel ölümcül toksisitelerle ve anafilaktik reaksiyonlarla ilişkilendirilmektedir. Bu nedenle ROFERON-A yeni doğanlarda, 3 yaşına kadar çocuklarda ve prematüre bebeklerde kullanılmamalıdır. ROFERON-A solüsyonu 10 mg / ml benzil alkol içermektedir.

- Otoimmün hepatit tanısı konmuş hastalar.

Ribavirin ile kombinasyon tedavisi: Kronik hepatit C hastalarında ROFERON-A ribavirin ile kombinasyon halinde uygulanacaksa, ribavirin ürün bilgilerini - inceleyiniz. Ayrıca onaylı ribavirin ürün bilgilerine başvurunuz.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Biyolojik tıbbi ürünlerin izlenebilirliğini geliştirebilmek için, uygulanan müstahzarın adının hasta dosyasına kaydedilmesi gerekmektedir.

ROFERON-A, nöropsikiyatrik, otoimmün, iskemik ve enfeksiyöz hastalıklara bağlı olarak ölümlere neden olabilir veya bu hastalıkların gelişimini hızlandırabilir.

ROFERON-A, ilgili endikasyonların tedavisinde deneyimli bir hekim kontrolünde uygulanmalıdır. Uygun tedavinin yürütülmesi ve komplikasyonların giderilmesi ancak yeterli teşhis ve tedavi olanaklarının sağlandığı hallerde mümkündür. Hafif ile orta dereceli renal, hepatik veya miyeloid fonksiyon bozukluğu olanlarda bu fonksiyonlar yakından izlenmelidir.

Hastalar tedavinin faydalarının yanısıra, advers reaksiyon yaşayabilecekleri konusunda da bilgilendirilmelidir.

Hepatik fonksiyon: Otoimmün hastalık öyküsü olan kronik hepatitli hastalara interferon alfa-2a verilirken dikkatli olunması önerilir. Sonuç olarak, ROFERON-A tedavisi sırasında karaciğer işlevlerinde anormallik görülen hastalar yakından izlenmeli, bu hastalarda karaciğer fonksiyonunda kötüleşme meydana gelirse otoimmün antikorların varlığı düşünülmeli ve gerektiğinde tedavi kesilmelidir. Nadir vakalarda interferon alfa tedavisinden sonra ciddi karaciğer fonksiyon bozukluğu ve karaciğer yetmezliği bildirilmiştir. Hepatik dekompensasyon ve ölüm vakaları bildirilmiştir.

Kemik iliği supresyonu: ROFERON-A'nın ciddi miyelosupresyonlu hastalara uygulanması sırasında, ürünün kemik iliği üzerine olan supresif etkisi dolayısıyla (özellikle granülositler olmak üzere akyuvarlar ve trombosit sayılarında düşme, daha az yaygın olarak da hemoglobin konsantrasyonunda azalmaya yol açar) çok dikkatli olunmalıdır. Bu durum enfeksiyon veya hemoraji riskini artırabilir. Hastalarda bu olayların yakından izlenmesi ve ROFERON-A tedavisi öncesinde ve sırasında uygun aralıklarla tam kan sayımlarının yapılması önemlidir.

Enfeksiyonlar: Interferon tedavisi sırasında ateş, sıklıkla rapor edilen grip benzeri sendromla ilişkilendirilse de, özellikle nötropenili hastalarda kalıcı ateşin diğer nedenleri önlenmelidir. ROFERON-A'yı da içeren alfa interferon tedavilerinde ciddi enfeksiyonlar (bakteriyel, viral, fungal) bildirilmiştir. Acilen uygun anti-infektif tedaviye başlanmalı ve tedavinin sonlandırılması seçeneği düşünülmelidir.

Psikiyatrik: **ROFERON-A'yı da içeren alfa interferon tedavilerinde ağır psikiyatrik yan etkiler ortaya çıkabilir. Geçmişte psikiyatrik bozukluğu bulunan veya bulunmayan hastalarda depresyon, intihar eğilimi ve intihar görülebilir.** Geçmişinde depresyon hikayesi bulunan hastalarda ROFERON-A dikkatle kullanılmalı ve doktorlar ROFERON-A ile tedavi edilen hastaları

depresyon kanıtı açısından yakından izlemelidir. Hastalara tedavinin başlamasından önce depresyonun başlama olasılığından bahsedilmeli ve hastalar herhangi bir depresyon işareti veya belirtisini acilen rapor etmelidirler. Bu vakalarda psikiyatrik müdahale ve tedavinin sonlandırılması durumu değerlendirilmelidir.

Madde bağımlısı hastalar: HCV ile enfekte olan, eşlik eden madde (alkol, kannabis, vb) bağımlılığı olan hastalarda, alfa interferon ile tedavi edildiklerinde psikiyatrik bozukluk gelişmesi veya mevcut psikiyatrik hastalığın alevlenmesi riski yüksektir. Eğer bu hastalarda alfa interferon tedavisi gerekli görüldüyse, tedaviye başlanmadan önce, eşlik eden psikiyatrik hastalıkların varlığı ve diğer maddelerin kullanılma potansiyeli dikkatle değerlendirilmeli ve gerektiği şekilde yönetilmelidir. Eğer gerekli ise, hastayı değerlendirmek, tedavi etmek ve takip etmek için akıl sağlığı merkezleri veya bağımlılık uzmanları dahil disiplinler arası yaklaşım düşünülmelidir. Hastalar tedavi sırasında ve hatta tedaviye son verildikten sonra yakından gözlenmelidir. Psikiyatrik rahatsızlıkların ve madde bağımlılığının gelişmemesi ya da tekrar ortaya çıkmaması için erken müdahale önerilmektedir.

Oftalmolojik: Görme kaybı veya azalması, maküler ödem, retinal arter veya ven trombozunu da içeren retinopati, retinal hemorajiler ve retinada yumuşak eksüda, optik nörit ve papillödemi, interferon alfa-2a veya diğer alfa interferonlar ile tedavi sonucu meydana gelir veya şiddetlenirler. Tüm hastalar başlangıçta bir göz taramasından geçmelidirler. Önceden oftalmolojik bir rahatsızlığı bulunan hastalar (ör. diyabetik veya hipertansiyona bağlı retinopati), interferon alfa monoterapisi veya ribavirin ile kombinasyon tedavisine başlamadan önce ve tedavi süresince periyodik oftalmolojik muayeneden geçmelidirler. Göz ile ilgili bir belirti gelişen hastalar hızlı ve tam bir göz muayenesinden geçmelidirler. Tedavi sırasında ilaçla ilişkili olabilecek yeni veya kötüleşen göz sorunları gelişen hastalarda ROFERON-A tedavisi sonlandırılmalıdır.

Pankreatit: Alfa interferon tedavisi alan ve belirgin trigliserit yükselmesi gelişen hastalarda pankreatit gözlenmiştir. Bazı vakalarda ölüm olayları gözlenmiştir. ROFERON-A ile bir nedensellik ilişkisi kurulmamasına rağmen, belirgin trigliserit yükselmesi pankreatit gelişmesi için bir risk faktörüdür. Pankreatit göstergesi olan belirti ve bulguların gözlenmesi durumunda ROFERON-A tedavisine ara verilmelidir. Pankreatit teşhisi koyulan hastalarda, ROFERON-A tedavisinin kesilmesi düşünülmelidir.

Aşırı Duyarlılık: Interferon alfa-2a'yı da içeren alfa interferon tedavilerinde ciddi, akut aşırı duyarlılık reaksiyonları (örn. ürtiker, anjiyoödem, bronkokonstriksiyon ve anaflaksi) nadiren gözlenmiştir. ROFERON-A veya ROFERON-A /ribavirin tedavisi sırasında böyle bir reaksiyon gelişirse, tedavi sonlandırılmalı ve uygun medikal tedaviye acilen başlanmalıdır. Geçici döküntüler tedaviye müdahale edilmesini gerektirmez.

Nakil hastalarında (örn. böbrek veya kemik iliği nakli): İnterferonlar ayrıca bağışıklık uyarıcı etki gösterdiğinden, terapötik immünosupresyon zayıflayabilir. Diğer alfa interferonlar ile olduğu gibi, ROFERON-A kullanan hastalarda greft rejeksiyonları bildirilmiştir.

Endokrin: ROFERON-A ile tedavi edilen hastalarda ender olarak hiperglisemi gözlenmiştir. Semptomatik hastaların kan glukoz düzeyleri ölçülmeli ve izlenmelidir.

Diabetes mellituslu hastalarda antidiyabetik tedavi programında değişiklik yapılması gerekebilir.

Hafif ila orta şiddette renal, hepatik veya myeloid fonksiyon bozukluğu olması durumunda, bu fonksiyonların yakından takip edilmesi gerekmektedir.

Otoimmün: Alfa-interferonlarla tedavi sırasında farklı oto-antikorların geliştiği bildirilmiştir. İnterferon tedavisi sırasında otoimmün hastalığa ilişkin klinik belirtiler otoimmün bozukluk eğilimi olan hastalarda daha sık görülür. Altta yatan otoimmün hastalığı veya klinik otoimmün hastalık geçmişi olan hastalarda, oto-antikorların ve TSH düzeyinin ölçülmesinin yanısıra, bu hastalığa işaret eden semptomların izlenmesi önerilmektedir.

ROFERON-A'nın çocuklardaki güvenliliği ve etkililiği saptanmamış olduğundan, ROFERON-A'nın çocuklarda kullanılması önerilmez.

Hemodiyalizdeki veya hemofilisi olan veya insan immünyetmezlik virüsü ile ko-enfekte olmuş kronik hepatit B veya kronik hepatit C hastalarında etkililik gösterilmemiştir.

Ribavirin ile kombinasyon tedavisi: Kronik hepatit C hastalarında ROFERON-A ribavirin ile kombinasyon halinde uygulanacaksa, ribavirin ürün bilgilerini de inceleyiniz. Ribavirin, ROFERON-A ile kombine olarak hamile kadınlara uygulanmamalıdır.

HIV ile ko-enfekte olmuş ve Yüksek Etkili Anti-Retroviral Tedavisi alan hastalar laktik asidoz gelişmesi bakımından artmış risk altında olabilirler. Yüksek Etkili Anti-Retroviral Tedavisine ROFERON-A'nın ve ribavirin'in eklenmesi sırasında dikkatli olunmalıdır (ribavirin ürün bilgilerine bakınız).

Yüksek Etkili Anti-Retroviral Tedavisi alan ileri evre sirozlu ko-enfekte olmuş hastalar, artmış hepatik dekompansasyon ve ölüm riski altında olabilirler. Alfa interferonların tek başına veya ribavirin ile kombinasyon halinde tedaviye eklenmesi bu hasta alt grubunda riski artırabilir.

Alfa-interferonların kullanılması nadiren psoriasisin indüklenmesi veya ağırlaşmasına eşlik eder.

Transplantasyon yapılan hastalarda (örneğin böbrek veya kemik iliği transplantasyonu) interferonların da immünostimulan etki göstermeleri nedeniyle terapötik immünosupresyon zayıflayabilmektedir. Diğer alfa interferonlarla olduğu gibi, ROFERON-A kullanan hastalarda transplant reddi bildirilmiştir.

ROFERON-A her mL'sinde 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder; yani esasında sodyum içermediği kabul edilebilir.

ROFERON-A enjeksiyon solüsyonu benzil alkol içerir. Benzil alkol ile ilişkili olarak kalıcı nöropsikiyatrik bozukluklar ve birçok organ sisteminde yetersizlik bildirilmiştir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Alfa-interferonlar karaciğerdeki mikrozomal P450 sitokrom enzimlerin aktivitesini azaltarak oksidatif metabolizmayı etkileyebilirler. ROFERON-A ile beraber bu yolla metabolize edilen ilaçlar uygulandığında bunu dikkate almak gerekir. Aynı anda uygulanan alfa-interferonların teofilin klerensini azalttığı bildirilmiştir.
İnterferonlar önceden veya aynı anda uygulanan ilaçların nörotoksik, hematotoksik veya kardiyotoksik etkilerini artırabilir. Santral etki gösteren ilaçlar uygulandığında etkileşimler olabilir.

Ribavirin ile kombinasyon tedavisi: Kronik hepatit C'li hastalarda interferon alfa-2a ribavirin ile birlikte uygulanacaksa ribavirin ürün bilgilerine başvurunuz.

Renal kanserli hastalarda yapılan kontrollü bir klinik çalışmadan elde edilen sonuçlar, bevasizumab (ALTUZAN)'ın ROFERON-A farmakokinetiklerine anlamlı bir etkisi olmadığını göstermiştir.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye
Gebelik kategorisi: C
Ribavirin ile birlikte kullanılırsa gebelik kategorisi X'tir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (kontrasepsiyon)
ROFERON-A alan kadınlar ve erkekler etkili bir kontrasepsiyon uygulamalıdırlar.
Hasta veya partneri etkili bir kontraseptif uygulamıyorsa, doğurgan kadınlar ve partnerleri ribavirin kombinasyon tedavisi kullanmamalıdır.

Kronik hepatit C'li hastalarda ribavirin ile birlikte kullanım:

Kronik hepatit C'li hastalarda interferon alfa-2a ribavirin ile birlikte uygulanacaksa ribavirin ürün bilgilerine başvurunuz. Çocuk sahibi olabilme potansiyeli bulunan kadın hastalar ve partnerleri ROFERON-A tedavisi boyunca ve tedavi bitiminden 4 ay sonrasına kadar etkili bir kontrasepsiyon uygulamalıdırlar. ROFERON-A alan erkek hastalar ve partnerleri tedavi süresince ve tedavi bitiminden 7 ay sonrasına kadar etkili bir kontrasepsiyon uygulamalıdırlar (bkz. ribavirin ürün bilgileri).

Gebelik dönemi
Gebelikte ROFERON-A ancak hastaya ilacın sağlayacağı yarar fetusun karşılaşabileceği riski dengeleyebildiği takdirde kullanılmalıdır. Hayvan testleri ROFERON-A'nın teratojen olduğunu işaret etmese de, gebelik sırasında ilaç kullanımı yüzünden fetusun zarar görebileceği ihtimali gözardı edilemez. Hamile Rhesus maymunlarına erken ve orta-fetal dönemde klinik dozdan aşırı yüksek dozlar verildiğinde, abortif etki görülmüştür. Ribavirine maruz kalan bütün hayvan türlerinde teratojenik ve/veya embriyosidal etki görülmüştür.

ROFERON-A - ribavirin kombinasyonu hamile kadınlarda uygulanmamalıdır.

Laktasyon dönemi
İlacın anne sütü ile atılıp atılmadığı bilinmemektedir. İlacın anne için önemi değerlendirilerek emzirmenin ya da ilacın kesilmesine gerek olup olmadığı

belirlenmelidir. Yardımcı maddelerden benzil alkol plasentadan geçebilir. Doğumdan veya sezaryenden hemen önce ROFERON-A enjeksiyon solüsyonunun uygulandığı durumlarda prematüre bebeklerde toksisite olasılığı hesaba katılmalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite:
Üreme yeteneği konusunda bilgi mevcut değildir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Doz ve tedavi programına ve hastanın duyarlılığına bağlı olarak ROFERON-A araç veya makine kullanma gibi belli becerileri bozabilecek şekilde hastanın tepki sürelerini etkileyebilir.

4.8 İstenmeyen etkiler

Advers reaksiyonlarla ilgili aşağıdaki veriler çok çeşitli maligniteleri olan, daha önceki tedavilere yanıt vermemiş olan hastaların, hastalığın ilerlemiş dönemlerinde bulunan kanserli hastaların, kronik B ve kronik C hepatitli hastaların tedavisinden elde edilen bilgilere dayanmaktadır.

Advers ilaç reaksiyonları aşağıda tanımlanan sıklığa göre listelenmiştir:
Çok yaygın (≥1/10); yaygın (≥1/100 ile <1/10), yaygın olmayan (≥1/1.000 ile <1/100); seyrek (≥1/10.000 ile <1/1.000); çok seyrek (<1/10.000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Enfeksiyonlar

Seyrek: Pnömoni, Herpes simpleks (Herpes labialis'in alevlenmesini de içeren).

***Kan ve lenf sistemi hastalıkları**

Çok yaygın: Lökopeni

Yaygın: Miyeloid işlevleri baskılanmış hastalarda doz sınırlamasını gerektiren geçici lökopeni, trombositopeni, hemoglobinde düşüş, çürükler ve pıhtılaşma bozuklukları, aplastik anemi, tromboflebit, ekimoz, deride kanamalar.

Yaygın olmayan: Miyeloid işlevleri baskılanmamış hastalarda trombositopeni.

Seyrek: Hemoglobin ve hematokritte düşüş (ROFERON-A tedavisi kesildikten sonraki 7-10 gün içinde hematolojik parametrelerin tedavi öncesi düzeylere döndüğü gözlenmiştir), agranülositoz, hemolitik anemi.

Çok seyrek: İdiyopatik trombositopenik purpura (ITP).

Bilinmiyor: Nötropeni

*Myeloid işlevleri baskılanmış hastalarda trombositopeni ve hemoglobinde düşüş daha sık meydana gelmektedir. Şiddetli hematolojik sapmaların tedavi öncesindeki seviyelere gelmesi genellikle ROFERON-A tedavisinin bitiminden 7 ila 10 gün sonra olmaktadır.

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Seyrek: Otoimmün olaylar (örn. vaskülit, artrit, hemolitik anemi, tiroid disfonksiyonu ve lupus eritematosus sendromu), akut hipersensitivite reaksiyonları (ürtiker, anjiyoödem, bronkospazm ve anafilaksi).

Çok seyrek: Sarkoidoz

Bilinmiyor: Greft reddi (pazarlama sonrası deneyimlerde tespit edilmiştir).

Endokrin hastalıkları

Seyrek: Hipotiroidizm, hipertiroidizm, tiroid disfonksiyonu.

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Çok yaygın: Bulantı, önemsiz hipokalsemi, anoreksi.

Yaygın olmayan: Dehidrasyon, elektrolit dengesizliği

Seyrek: Hiperglisemi, diabetes mellitus.

Çok seyrek: Hipertrigliseridemi, hiperlipidemi.

Psikiyatrik hastalıklar

Çok yaygın: İrritabilite, uykusuzluk,

Yaygın: Senkop, nöbet, cinsel işlev bozukluğu.

Yaygın olmayan: Depresyon, anksiyete, mental durum değişikliği, karmaşık düşünce durumu, anormal davranışlar, asabiyet, hafıza kaybı, uyku bozuklukları.

Seyrek: İntihar, intihar teşebbüsü, intihar eğilimi, mani

ROFERON-A alan hastalarda intihar eğilimi nadir olarak görülebilir. Bu hastalarda tedavi kesilmelidir.

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Baş ağrısı

Yaygın: Konsantrasyon bozukluğu, libido bozukluğu, yürüyüş bozuklukları, tat alma duyusunda bozukluk (disgüzi).

Yaygın olmayan: Baş dönmesi, vertigo, zihinsel faaliyette azalma, unutkanlık, depresyon, uyuşukluk, konfüzyon, anksiyete ve sinirlilik gibi davranış bozuklukları, uyku bozuklukları, anafilaktik reaksiyonlar, kulak ağrısı, felç, ensefalopati, geçici iskemik ataklar, disfazi, halüsinasyonlar, psikomotor yavaşlamalar, apati, sedasyon,

sinirlilik, hiperaktivite, klostrofobi, ataksi, koordinasyon bozukluğu, dizartri, afazi, afoni, amnezi, hipoestezi, parestezi, hissizlik, nöropati, kaşıntı,tremor, somnolans.

Seyrek: Koma, konvülsiyonlar, serebrovasküler istenmeyen etkiler ve geçici erektil disfonksiyon. **ROFERON-A alan hastalarda intihar eğilimi nadir olarak görülebilir. Bu hastalarda tedavi kesilmelidir.**

Çok seyrek: Ensefalopati

Göz hastalıkları

Yaygın: Konjonktivit, göz ağrısı.

Yaygın olmayan: Görme bozukluğu, konjonktivit, göz sıvısında azalma, gözde kaşıntı.

Seyrek: İskemik retinopati.

Çok seyrek: Retinal hemoraji ve retinada yumuşak eksuda, papillödem, retinal arter ve ven trombozu ve optik nöropati, retinopati.

(Kulak) İşitme ve denge bozuklukları:

Yaygın olmayan: Baş dönmesi

Kardiyak hastalıklar

Yaygın: Aritmi (atriyoventriküler bloğu da içeren), çarpıntı ve göğüs ağrısı, disritmi, kardiyomiyopati, siyanoz.

Seyrek: Konjestif kalp yetmezliği, kardiyorespiratuvar arest, miyokard enfarktüsü, pulmoner ödem.

Vasküler hastalıklar

Yaygın olmayan: Raynaud fenomeni, hipertansiyon, hipotansiyon.

Seyrek: Vaskülit

Kardiyovasküler sorunlar hepatit-B'li hastalarda çok nadir olarak görülmektedir.

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Çok yaygın: Boğazda hassasiyet, sinüzit.

Yaygın: Orofarinkste kuruluk ve inflamasyon, rinit, bronkospazm, hırıltı.

Yaygın olmayan: Göğüs tıkanıklığı, taşipne.

Seyrek: Öksürük, dispne, pulmoner ödem, pnömoni.

Gastrointestinal hastalıklar

Çok yaygın: Diyare, kanser hastalarının yaklaşık üçte ikisinde iştahsızlık, yarısında da bulantı görülmüştür.

Yaygın: Kusma, tat değişiklikleri, ağız kuruluğu, kilo kaybı, ishal, abdominal ağrı, karaciğer ağrısı, sindirim bozukluğu, dişeti kanaması, stomatit.

Yaygın olmayan: Kolit, hepatit, karında şişkinlik, tükrük salgısında artış, mide kaynaklı sıkıntı.

Seyrek: Konstipasyon, gaz, intestinal hipermotilite, mide ekşimesi, dispepsi ve pankreatit, flatülans.

Çok seyrek: Peptik ülserin reaktivasyonu, hayati önem taşımayan kanamalar

Bilinmiyor (Mevcut verilerle sıklığı tespit edilemiyor): İskemik kolit, ülseratif kolit

Hepato-bilier hastalıklar

Yaygın olmayan: ALT, alkalen fosfataz, laktat dehidrogenaz ve bilirubin artışı gözlenmiş ve bu durum genellikle doz ayarlamasını gerektirmemiştir.

Seyrek: Hepatit-B hastalarında transaminazlardaki değişimler, genellikle hastanın klinik durumundaki bir düzelmeye işaret etmektedir, hepatik yetmezlik, hepatit, hepatik disfonksiyon.

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Çok yaygın: Alopesi (hastaların yaklaşık beşte birinde hafif-orta derecede saç dökülmesi meydana gelmiş ancak tedavi kesildiğinde bunun reversibl olduğu görülmüştür, saç dökülmesinde artış tedavi bitiminden sonra birkaç hafta daha devam edebilir), terlemede artış.

Yaygın: Deri lezyonları, diş bozuklukları da görülmüştür.

Yaygın olmayan: Hematom, psöriazis (psöriazisin alevlenmesi veya tetiklenmesi), pruritüs, kütanöz döküntüler, egzema, sebore.

Seyrek: Herpes labialis, deride kızarıklıklar, döküntü, epistaksis, deri ve müköz membranlarda kuruma, rinore ve burun kanaması.

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Çok yaygın: Miyalji, eklem ve kemik ağrısı, sırt ağrısı.

Yaygın: Kas krampları, ekstremitelerde güçsüzlük, poliartrit.

Seyrek: Sistemik lupus eritematozus, artrit

Çok seyrek: Asemptomatik hipokalsemi

Böbrek ve idrar hastalıkları

Yaygın olmayan: Üriner sistem enfeksiyonları, proteinüri, idrardaki hücre sayısında artış.

Seyrek: Özellikle böbrek hastalığı ve/veya nefrotoksik ilaçların eşlik ettiği risk faktörleri olan kanser hastalarında böbrek işlevlerinde azalma, akut böbrek yetmezliği (çoğunlukla renal hastalığı olan kanser hastalarında); elektrolit düzensizlikleri (genellikle anoreksi veya dehidratasyonla ilişkili), BUN (kan üre azotu),

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Çok yaygın: Grip benzeri semptomlar, örn. halsizlik, ateş, titreme, iştahsızlık, miyalji, baş ağrısı, artralji ve terleme. Bu akut yan etkiler ilaçla birlikte parasetamol verilerek azaltılabilir veya ortadan kaldırılabilir. Bu akut yan etkiler tedavinin devam ettirilmesi veya doz ayarlaması ile azalma eğilimi gösterse de tedavinin devamı letarji, zafiyet ve halsizliğe yol açabilir.

Yaygın: Göğüs ağrısı, ödem.

Seyrek: Enjeksiyon bölgesinde reaksiyonlar (örn. çok nadir olarak nekrotik reaksiyonlar).

Laboratuvar bulguları

Çok yaygın: Nötropeni, serum fosfor düzeylerinde azalma.

Yaygın: Kilo kaybı, serum fosfor düzeylerinde artış.

Yaygın olmayan: ALT artışı, transaminaz artışı, kanda alkali fosfataz artışı.

Seyrek: Kanda kreatinin artışı, kanda üre artışı, kanda bilirubin artışı, kanda ürik asit artışı, kanda LDH artışı.

Diğer Yan Etkiler:

Klinik dozdan aşırı yüksek doz uygulanan Rhesus maymunlarında uzayan menstrüel dönemleri de içeren, geçici menstruel siklus düzensizlikleri görülmüştür.

Ribavirin ile kombinasyon tedavisi: Kronik hepatit C'li hastalarda interferon alfa-2a ribavirin ile birlikte uygulanacaksa ribavirin ürün bilgilerinin *Özel kullanım uyarıları ve önlemleri* bölümüne başvurunuz.

ROFERON-A dahil alfa interferonlar, ribavirin ile kombine kullanıldıklarında nadiren pansitopeni ile ilişkilendirilmiş, ayrıca çok nadir olarak aplastik anemi bildirilmiştir.

İnterferonlara karşı nötralize edici antikorlar bazı hastalarda değişkenlik gösterebilir. Bazı klinik durumlarda (kanser, sistemik lupus eritematozus, herpes zoster), hiç ekzojen

interferon almamış olan hastalarda spontan olarak insan lökosit interferonuna karşı antikorlar da gelişebilir. Antikor geliştirilmesinin klinik açıdan önemi tam olarak belirlenmemiştir.

25 °C'de saklanan liyofilize ROFERON-A'nın kullanıldığı klinik çalışmalarda, hastaların yaklaşık beşte birinde ROFERON-A'ya karşı nötralize edici antikorlar saptanmıştır. Hepatit C hastalarında, tedavi sırasında yanıtı yok etmek için nötralize edici antikorlar geliştirme ve bu antikorları geliştirmeyen hastalara göre yanıtı daha erken yok etme durumu gözlemlenmiştir. ROFERON-A'ya karşı geliştirilen antikorların varlığı için başka klinik sekel dökümante edilmemiştir. Antikor geliştirilmesinin klinik açıdan önemi tamamen belirlenmiştir.

4 °C'de saklanan liyofilize ROFERON-A'nın veya enjeksiyon için ROFERON-A solüsyonunun kullanıldığı klinik çalışmalardan elde edilen nötralize edici antikorlara ilişkin veri bulunmamaktadır. Bir fare modelinde liyofilize ROFERON-A'nın bağıl immunojenisitesi materyal 25 °C'de saklandığında zamanla artmaktadır, bununla birlikte liyofilize ROFERON-A önerilen saklama sıcaklığı olan 4 °C'de saklandığında immünojenisitede böyle bir artış gözlenmemiştir.
Diğer alfa interferonlarla olduğu gibi, ROFERON-A kullanan hastalarda transplant reddi bildirilmiştir.

Pulmoner arteriyel hipertansiyon
Özellikle pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH) için risk faktörleri bulunan hastalarda (portal hipertansiyon, HIV enfeksiyonu, siroz gibi), interferon alfa ürünlerinin kullanımıyla PAH vakaları bildirilmiştir. Olaylar, tipik şekilde interferon alfa tedavisi başladıktan sonra birkaç ay içinde olmak üzere farklı zamanlarda bildirilmiştir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0312 218 35 99)

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Doz aşımı ile ilgili herhangi bir veri olmamakla birlikte aşırı dozun tekrarlanması halinde ciddi letarji, halsizlik, bitkinlik ve koma oluşabilir. Böyle hastalar gözlem altında tutulmak üzere hastaneye yatırılmalı ve destekleyici tedavi uygulanmalıdır.

ROFERON-A'ya karşı şiddetli reaksiyon geliştiren hastalar genellikle uygun destekleyici tedavinin verilmesi ile tedavinin kesilmesinden günler sonra iyileşirler. Klinik çalışmalarda kanser hastalarının %0.4'ünde koma gözlemlenmiştir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: Antineoplastikler ve İmmunomodülatör Ajanlar, İnterferonlar.
ATC kodu: L03AB04

ROFERON-A'nın, doğal insan alfa-interferon adı verilen preparatlara ait çoğu aktiviteyi sergilediği gösterilmiştir. ROFERON-A, hücrelerde viral enfeksiyonlara karşı direnç durumunu indükleyerek ve bağışıklık sisteminin virüsleri nötralize eden veya virüsle enfekte hücreleri ortadan kaldıran efektör kolunu düzenleyerek antiviral etkilerini gösterir. ROFERON-A'nın esas antitümör etki mekanizması bilinmemektedir. Bununla birlikte, ROFERON-A tedavisi uygulanan insan tümör hücrelerinde birçok değişim tanımlanmıştır: HT 29 hücreler DNA, RNA ve protein sentezinde anlamlı azalma göstermektedir. ROFERON-A'nın, insanlara ait çeşitli tümör tiplerine karşı *in vitro* antiproliferatif etki sergilediği ve tüysüz farelerde bazı insan tümör ksenograftlarının gelişimini inhibe ettiği gösterilmiştir. Bağışıklığı kısıtlanmış tüysüz farelerde *in vivo* geliştirilen sınırlı sayıdaki insan tümör hücre sırası, ROFERON-A'ya duyarlılık açısından test edilmiştir. ROFERON-A'nın *in vivo* antiproliferatif aktivitesi meme mukoid karsinomu, çekum adenokarsinomu, kolon karsinomu ve prostatik karsinomu içeren tümörlerde incelenmiştir. Antiproliferatif aktivite derecesi farklılık göstermektedir.

Diğer insan proteinlerinden farklı olarak interferon alfa-2a'nın birçok etkisi, diğer hayvan türlerinde test edildiğinde kısmen veya tamamen baskılanır. Bununla birlikte, önceden interferon alfa-2a uygulanan rhesus maymunlarında anlamlı aşı karşıtı virüs aktivitesi indüklenmiştir.

Klinik etkililik ve güvenlilik

Tüylü Hücreli Lösemi
ROFERON-A'nın tüylü hücreli lösemi tedavisinde terapötik etkililiği, 218 hastayı içeren büyük bir çalışmada gösterilmiş, bu hastaların 174'ü 16-24 hafta tedavi ardından etkililik değerlendirmesine uygun olmuştur. Hastaların %88'inde yanıt gözlenmiştir (tam yanıt %33, kısmi yanıt %55).

AIDS'e Bağlı Kaposi Sarkomu
Kaposi sarkomunun tedavisinde ROFERON-A'nın etkililiği, günde 3 ila 54 MIU uygulanan 364 hastada değerlendirilmiştir. Objektif yanıt oranları dozla ilişkili olup, %14 ila %50 arasında değişmiştir ve 36 MIU'luk günlük doz, en iyi genel terapötik yararı sağlamıştır (%13.3 tam yanıt, %12.2 kısmi yanıt). Başlangıçta yüksek CD4 lenfosit sayımı, yanıt açısından olumlu bir prognostik faktör olmuş ve CD4 sayımı >400/mm^3 olan hastaların %46'sı ROFERON-A'ya yanıt vermiştir. ROFERON-A tedavisine yanıt, sağkalım için en güçlü prognostik faktör olmuştur.

Kronik Miyelositik Lösemi (KML)
ROFERON-A'nın etkililiği, kronik faz KML olan 226 hastada değerlendirilmiş ve kemoterapi (hidroksiüre veya busülfan) alan 109 hastayla karşılaştırılmıştır. Her iki grubun tanı sırasında özellikleri olumlu bulunmuştur (kanda <%10 blast) ve interferon ile tedavi, tanı ardından 6 ay içinde başlatılmıştır. Kronik fazda KML olan hastaların tedavisiyle, standart kemoterapi rejimleri uygulanan tedaviyle aynı oranda hasta (%85-90) hematolojik yanıt elde etmiştir. Ayrıca, ROFERON-A uygulanan hastalarda %8 tam sitogenetik yanıt ve%38 kısmi sitogenetik yanıt elde edilirken, kemoterapi sırasında %9

kısmi sitogenetik yanıt oluşmuştur. ROFERON-A grubunda löseminin kronik fazından hızlanmış veya blastik faza progresyon olana kadar geçen süre (69 ay), geleneksel kemoterapi grubundan (46 ay) daha uzun belirlenmiş ($p < 0.001$), medyan sağkalım için de aynı durum saptanmıştır (72.8 ay ve 54.5 ay, $p=0.002$).

Kutanöz T-Hücreli Lenfoma (KTHL)
ROFERON-A'nın etkililiği, büyük bölümü (%78) standart tedaviye dirençli veya standart tedavi sırasında relaps oluşan 169 KTHL hastasında değerlendirilmiştir. Değerlendirmeye uygun 85 hastada, tedaviye genel yanıt %58 olmuştur (%20 tam yanıt, %38 kısmi yanıt). Tüm hastalık evrelerinden hastalar tedaviye yanıt vermiştir. Tedavi başlangıcından itibaren tam yanıtın medyan süresi 22 ay olmuş, tam yanıt verenlerin %94'ü 9. ayda remisyonda bulunmuştur.

Kronik Hepatit B
Kronik hepatit B tedavisinde ROFERON-A'nın etkililiği, 900'den fazla hastayı içeren çalışmalarda değerlendirilmiştir. Pivot kontrollü çalışmada, 238 hasta dört gruba randomize edilmiştir: hastalar haftada 3 kez 2.5 MIU/m^2, 5.0 MIU/m^2, 10 MIU/m^2 ROFERON-A almış veya tedavi uygulanmamıştır. Yanıta yani HBeAg ve HBV DNA'nın serumdan klirensine bağlı olarak, tedavi 12-24 hafta sürmüştür. Hastalar, tedavinin sonlandırılması ardından 12 aya kadar takip edilmiştir. Tedavi uygulanan ve uygulanmayan hastalar arasında (%37 ve %13) sürekli yanıt [hepatit B e antijeni (HBeAg) ve hepatit B viral DNA (HBV DNA) klirensi] açısından istatistiksel anlamlı fark belirlenmiştir. Farklı doz grupları arasında yanıt, istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır (2.5, 5.0 ve 10.0 MIU/m^2 grupları için %33, %34 ve %43). Serolojik ve virolojik yanıtlar, 12 aylık tedavisiz takip ardından karaciğer histolojisinde belirgin iyileşmeyle ilişkili olmuştur.

Kronik Hepatit C
Kronik hepatit C tedavisinde ROFERON-A'nın etkililiği, 130'u tedavi uygulanmamış veya plasebo uygulanmış kontroller olmak üzere, 1701 hastada değerlendirilmiştir. Önerilen dozlarda ROFERON-A hastaların %85'inde tam biyokimyasal yanıt indüklemekte ve tedavi öncesi hastalık özellikleri, IFN dozu ve tedavi süresine göre %11 ila %44 arasında olan yanıt oranları tedaviden sonra en az 6 ay korunmaktadır. ROFERON-A'ya biyokimyasal yanıt, karaciğer biyopsilerinden önce ve sonra yapılan değerlendirmeyle gösterildiği üzere, karaciğer hastalığında anlamlı iyileşmeyle ilişkilidir. Tedavi sonundan 3-6 ay sonra yanıt korunan hastalarda, yanıtın 4 yıla kadar devam ettiği bildirilmiştir.

Tek başına ve ribavirin ile kombinasyon halinde interferon alfa-2a'nın terapötik etkililiği; virolojik, biyokimyasal ve histolojik olarak belgelenmiş kronik hepatit C bulunan daha önce tedavi uygulanmamış veya relaps oluşan hastalarda yapılan çift kör randomize bir klinik çalışmada karşılaştırılmıştır. Tedavi sonundan altı ay sonra, sürekli biyokimyasal ve virolojik yanıtın yanısıra histolojik iyileşme değerlendirilmiştir.

Relapslı hastalarda sürekli virolojik ve biyokimyasal yanıtta istatistiksel anlamlı 10 kat artış (%4'ten %43'e; $p < 0.01$) gözlenmiştir. Kombinasyon tedavisinin olumlu profili ayrıca HCV genotipi veya başlangıçtaki viral yük açısından yanıt oranlarında da gözlenmiştir. HCV genotip-1 olan hastalarda sürekli yanıt oranlarının genel popülasyondan düşük olmasına karşın (monoterapi kolunda yaklaşık %30 ve %0), bu hasta grubunda interferon alfa-2a ile kombinasyon halinde ribavirinin görece yararı

özellikle anlamlı bulunmuştur. Ayrıca histolojik iyileşme, kombinasyon tedavisi lehine olmuştur.
Daha önce tedavi uygulanmamış hastalarda yapılan küçük bir çalışmada, ribavirin ile birlikte interferon alfa-2a (haftada 3 kez 3 MIU) kullanıldığında destekleyici olumlu bulgular bildirilmiştir.

Farmakodinamik özellikler konusunda diğer bilgiler için Ribavirin KÜB'üne bakınız.

Düşük Evreli Non-Hodgkin Lenfoma
Sitotoksik kemoterapiye (siklofosfamid, vinkristin, prednison ve doksorubisinden oluşan CHOP benzeri rejim) ilave olarak ROFERON-A'nın etkililiği, klinik agresif düşük evreli veya orta evreli non-Hodgkin lenfoma olan 122 hastada değerlendirilmiş ve aynı kemoterapi rejimini alan 127 kontrolle karşılaştırılmıştır. Bu iki rejimle benzer objektif yanıtlar elde edilmiş ancak ROFERON-A içeren rejim, tedavi başarısız olana kadar geçen sürenin ($p < 0.001$) ve tam yanıt süresinin ($p < 0.003$) uzamasında daha fazla etki göstermiştir.

Renal Hücreli Karsinom

Vinblastin ile kombinasyon
Vinblastin ile kombinasyon halinde verilen ROFERON-A'nın etkililiği, tek başına vinblastin ile karşılaştırılmıştır. ROFERON-A artı vinblastin kombinasyonu, lokal ilerlemiş veya metastatik renal hücreli karsinom olan hastaların tedavisinde tek başına vinblastinden üstündür. Medyan sağkalım, ROFERON-A artı vinblastin alan 79 hastada 67.8 hafta ve tek başına vinblastin uygulanan 81 hastada 37.8 hafta olmuştur ($p=0.0049$). Genel yanıt oranları, ROFERON-A artı vinblastin uygulanan hastalarda %16.5 ve tek başına vinblastin uygulanan hastalarda %2.5 olarak belirlenmiştir ($p=0.0025$).

Cerrahi Rezeksiyon Yapılmış Malign Melanom
1.5 mm'den kalın primer kutanöz melanom olan ve klinik olarak saptanabilir nod metastazı bulunmayan hastalarda ROFERON-A'nın etkililiği, 18 ay boyunca haftada bir kez 3 MIU dozda ROFERON-A alan 253 hastayı içeren büyük bir randomize çalışmada değerlendirilmiş, tedavi uygulanmayan 246 kontrolle karşılaştırılmıştır. 4.4 yıllık medyan takip ardından, kontrollere kıyasla ROFERON-A tedavisi uygulanan hastalarda relapssız sürede anlamlı uzama olduğu gösterilmiş ($p=0.035$) ancak genel sağkalımda istatistiksel anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0.059$). Genel tedavi etkisi, relaps riskinde %25 azalma şeklinde olmuştur.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:
İ.m. veya s.c. enjeksiyondan sonra emilen dozun sanal fraksiyonu (absorpsiyon oranı) % 80'den fazladır. 36 MIU i.m. uygulama sonrası doruk serum konsantrasyonu 1500 ile 2580 pg/ml (ortalama: 2020 pg/ml) arasındadır, ortalama plazma doruk süresi 3.8 saat, 36 MIU'nun s.c. uygulanmasından sonraki doruk serum konsantrasyonu 1250 ile 2320 pg/ml (ortalama: 1730 pg/ml) ve ortalama plazma doruk süresi 7.3 saattir.

Dağılım:
ROFERON-A'nın insandaki farmakokinetiği 3-198 MIU doz aralığında doğrusaldır. Sağlıklı deneklerde 36 MIU'nun intravenöz infüzyonundan sonra kararlı durum dağılım hacmi 0.22 ile 0.75 l/kg arasında (ortalama: 0.40 l/kg) değişir. Serum interferon alfa-2a konsantrasyonları hem sağlıklı gönüllülerde hem de dissemine kanserli hastalarda denekler arası büyük farklılıklar göstermektedir.

Biyotransformasyon: Renal katabolizma ROFERON-A'nın başlıca eliminasyon yoludur; biliyer atılım ve karaciğerde metabolizma minör yollardır.

Eliminasyon:
Sağlıklı insanda interferon alfa-2a'nın 36 MIU'nin intravenöz infüzyonundan sonraki eliminasyon yarı-ömrü 3.7-8.5 saat (ortalama: 5.1 saat) ve toplam vücut klerensi 2.14-3.62 ml/dak/kg (ortalama: 2.79 ml/dak/kg)dır.

Hastalardaki karakteristik özellikler
Dissemine kanser ve kronik hepatit B'li hastalarda tek doz interferon alfa-2a'nın i.m. uygulaması sonrası farmakokinetik özellikleri sağlıklı gönüllülerinkine benzer. 198 MIU'ye kadar ulaşan tek doz uygulamadan sonra serum konsantrasyonlarında dozla orantılı artışlar gözlenmiştir. 28 güne kadar sürebilen tedavilerde günde 2 kez (0.5-36 MIU), günde 1 kez (1-54 MIU) veya haftada 3 kez (1-136 MIU) uygulamalarında interferon alfa-2a'nın dağılımı veya eliminasyonunda herhangi bir fark izlenmemiştir.
Dissemine kanserli bazı hastalarda ROFERON-A'nın 28 güne kadar süren tek veya çoğul intramüsküler uygulaması, tek doz uygulamasına göre 2-4 kat artmış doruk serum konsantrasyonu artışına yol açmıştır. Ancak çoğul dozlama bugüne dek incelenen doz şemalarının herhangi birinde dağılım veya eliminasyon parametrelerinde değişikliğe yol açmamıştır.

Farmakokinetik/farmakodinamik ilişkiler
Ribavirin'in farmakokinetik özellikleri hakkında ayrıntılı bilgi için ribavirin ürün bilgilerine başvurunuz.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

İnsan interferonunun türe özgü olması sebebiyle ROFERON-A ile yanlızca sınırlı toksikolojik çalışmalar mevcuttur. ROFERON-A'nın akut parenteral toksisitesi sıçanlarda, tavşanlarda ve gelinciklerde 30 milyon IU/kg'a kadar damar içi ve 500 milyon IU/kg kas içi dozlarda çalışılmıştır. Herhangi bir uygulama şekli ile çalışma yapılan herhangi bir türde ROFERON-A ile tedaviye bağlı mortalite gözlenmemiştir. Önerilen klinik dozu fazlasıyla aşan dozlarda, hamile rezus maymunlarına erken ve orta-fetal dönemde verildiğinde görülen abortif etki ve hamile olmayan maymunlarda uzayan adet dönemini de içeren geçici adet düzensizliği dışında önemli advers etki gözlenmemiştir. Bu bulguların insan türüyle ilgisi saptanmamıştır.
ROFERON-A'nın mutajenik etkileri deneylerle gözlenmemiştir.
Klinik öncesi güvenlilik verileri ile ilgili diğer bilgiler için Ribavirin ürün bilgilerine bakınız.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Bir şırınga,
Sodyum klorür,
Amonyum asetat,
Benzil alkol,
Polisorbat 80,
pH ayarı için glasiyel asetik asit, sodyum hidroksit ve
Enjeksiyonluk su içerir.

6.2 Geçimsizlikler

Yeterli bilgi olmadığından bu ürün diğer medikal ürünlerle karıştırılmamalıdır.

6.3 Raf ömrü

24 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

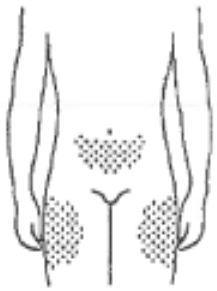
Tek dozluk kullanım için uygun olan hazır şırıngalar 2°C - 8^{o}C arasında saklanmalıdır. Dondurulmamalıdır. Işıktan korumak için orijinal ambalajında saklanmalıdır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

ROFERON-A 6 mio I.U. içeren 0.5 ml'lik hazır şırınga, 1 adet, s.c. enjeksiyon için 1 iğne 16-5/10.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

ROFERON-A, cilt altı dokusuna enjekte edilir. Bu subkutan uygulama olarak bilinmektedir. Enjeksiyon her gün aynı zamanda yapılmalıdır. Enjeksiyon için en uygun yerler: karnın üst bölgesi ile bacakların üst kısımlarıdır (bel kısmı hariç) (Bakınız Şekil A).
Şekil A)



Hastalar tarafından ürün ile ilgili yapılacak işlemlere ilişkin talimatlar ürün kutusunda bulunan kullanma talimatında yer almaktadır.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelik"lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Roche Müstahzarları Sanayi Anonim Şirketi
Uniq İstanbul, Ayazağa Cad. No:4 D/101
Maslak 34396 Sarıyer - İstanbul
Tel: (0 212) 366 90 00 Faks: (0 212) 285 22 00

8. RUHSAT NUMARASI

22.01.1996 – 98/57

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 22.01.1996

Ruhsat yenileme tarihi: 17.12.2009

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ