

FACHINFORMATION

(ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Roferon-A „Roche“ 3 Mio. I.E./0,5 ml – Injektionslösung in einer Fertigspritze

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Fertigspritze enthält 3 Millionen Internationale Einheiten Interferon alfa-2a* in 0,5 Milliliter** (3 Mio. I.E./0,5 ml).

* Hergestellt in *Escherichia coli* mittels rekombinanter DNA Technologie.

** Enthält Volumenüberschuss.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Benzylalkohol (10 mg/1 ml)

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Fertigspritze mit Injektionslösung.

Die Lösung ist klar, farblos bis leicht gelblich.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Roferon-A wird für die Behandlung der folgenden Erkrankungen angewendet:

- Haarzell-Leukämie.
- Philadelphia-Chromosom-positive, chronisch-myeloische Leukämie (CML) in der chronischen Phase. Für CML-Patienten, die einen HLA-identischen Verwandten haben oder für die eine allogene Knochenmarktransplantation in der näheren Zukunft geplant ist oder möglich erscheint, stellt die Therapie mit Roferon-A keine Alternative dar. Es ist noch offen, inwieweit eine Behandlung mit Roferon-A als Therapie mit heilendem Potential für diese Indikation angesehen werden kann.
- Kutanes T-Zell-Lymphom. Interferon alfa-2a könnte in der Behandlung von Patienten wirksam sein, die an einer fortschreitenden Erkrankung leiden und auf eine konventionelle Behandlung nicht ansprechen oder für eine solche ungeeignet sind.
- Histologisch nachgewiesene chronische Hepatitis B bei erwachsenen Patienten, bei denen Marker für die Virusreplikation, das sind positive Nachweise von HBV-DNA oder

HBe Antigen, vorliegen.

- Histologisch nachgewiesene chronische Hepatitis C bei erwachsenen Patienten, bei denen HCV-Antikörper oder HCV-RNA und erhöhte Serumspiegel der Alaninaminotransferase (ALT) ohne Leberdekomensation vorliegen.

Die Wirksamkeit von Interferon alfa-2a bei der Behandlung von Hepatitis C wird durch die Kombination mit Ribavirin erhöht. Eine Monotherapie mit Roferon-A sollte vor allem bei Intoleranz oder Kontraindikationen gegen Ribavirin angewendet werden.

- Follikuläres Non-Hodgkin-Lymphom.
- Fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom.
- Malignes Melanom des AJCC Stadiums II (Breslow Tumordicke > 1,5 mm, ohne Lymphknotenbeteiligung oder Hautausbreitung) bei Patienten, die nach einer Tumoresektion krankheitsfrei sind.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Nicht alle verfügbaren Stärken von Roferon-A eignen sich für alle unter Abschnitt 4.1 genannten Indikationen. Die verschriebene Stärke soll mit der für die jeweilige Indikation empfohlenen Dosierung übereinstimmen.

- Haarzell-Leukämie

Anfangsdosierung:

Einmal täglich 3 Mio. I.E. s.c. injiziert für 16 bis 24 Wochen.

Bei Auftreten von Unverträglichkeitserscheinungen sollte entweder die tägliche Dosis auf 1,5 Mio. I.E. verringert oder das Dosierungsschema auf eine dreimal wöchentliche Gabe geändert werden, oder beides.

Erhaltungsdosierung:

Dreimal wöchentlich 3 Mio. I.E. als s.c. Injektion.

Bei Auftreten von Unverträglichkeitserscheinungen sollte die Dosis auf 1,5 Mio. I.E. dreimal wöchentlich verringert werden.

Behandlungsdauer:

Die Patienten sollten ungefähr 6 Monate lang behandelt werden, bevor entschieden werden kann, ob bei Ansprechen die Therapie fortgesetzt oder bei Nichtansprechen die Behandlung abgebrochen werden soll. Es sind Patienten bis zu 20 Monate ununterbrochen behandelt worden. Die optimale Behandlungsdauer mit Roferon-A zur Behandlung der Haarzell-Leukämie ist noch nicht bekannt.

Die minimale effektive Dosis von Roferon-A zur Behandlung der Haarzell-Leukämie ist noch nicht bekannt.

- Chronisch-myeloische Leukämie

Roferon-A ist für die Behandlung der Philadelphia-Chromosom-positiven, chronisch-myeloischen Leukämie (CML) in der chronischen Phase angezeigt. Für CML-Patienten, die einen HLA-identischen Verwandten haben oder für die eine allogene Knochenmarktransplantation in der näheren Zukunft geplant ist oder möglich erscheint, stellt die Therapie mit Roferon-A keine Alternative dar.

Unabhängig von einer Vorbehandlung führt eine Behandlung mit Interferon alfa-2a bei ca. 60 % der Patienten mit chronisch-myeloischer Leukämie in der chronischen Phase zu einer

hämatologischen Remission. Bei zwei Drittel dieser Patienten wird ein vollständiges hämatologisches Ansprechen beobachtet, das auch erst 18 Monate nach Therapiebeginn eintreten kann.

Interferon alfa-2a kann im Gegensatz zu einer zytotoxischen Chemotherapie ein langanhaltendes zytogenetisches Ansprechen über mehr als 40 Monate herbeiführen. Es ist noch offen, inwieweit eine Behandlung mit Roferon-A als Therapie mit heilendem Potential für diese Indikation angesehen werden kann.

Dosierung:

Bei Patienten ab 18 Jahren sollte Roferon-A Injektionslösung während 8 bis 12 Wochen s.c. injiziert werden. Das empfohlene Dosierungsschema lautet:

Tag 1 bis 3:	3 Mio. I.E. täglich
Tag 4 bis 6:	6 Mio. I.E. täglich
Tag 7 bis 84:	9 Mio. I.E. täglich

Behandlungsdauer:

Die Patienten sollten mindestens 8 Wochen, vorzugsweise aber 12 Wochen lang behandelt werden, bevor bei Ansprechen über eine Fortsetzung der Therapie oder bei unveränderten hämatologischen Parametern über einen Behandlungsabbruch entschieden werden kann. Patienten, die auf die Therapie ansprechen, sollten weiterbehandelt werden, bis eine komplette hämatologische Remission erreicht ist oder für eine Dauer bis zu maximal 18 Monaten. Bei allen Patienten mit einer vollständigen hämatologischen Remission sollte die Behandlung mit einer Dosis von 9 Mio. I.E. täglich (optimale Dosis) oder 9 Mio. I.E. dreimal wöchentlich (minimale Dosis) weitergeführt werden, um ein zytogenetisches Ansprechen in der kürzest möglichen Zeit zu erreichen. Die optimale Dauer einer Behandlung der chronisch-myeloischen Leukämie mit Roferon-A steht noch nicht fest; z.T. wurde auch noch 2 Jahre nach Behandlungsbeginn ein zytogenetisches Ansprechen beobachtet.

Bei Kindern mit chronisch-myeloischer Leukämie konnten Unbedenklichkeit, Wirksamkeit und optimale Dosierung einer Therapie mit Roferon-A bisher noch nicht ausreichend belegt werden.

– **Kutanes T-Zell-Lymphom**

Interferon alfa-2a (Roferon-A) könnte in der Behandlung von Patienten wirksam sein, die an einer fortschreitenden Erkrankung leiden und auf eine konventionelle Behandlung nicht ansprechen oder für eine solche ungeeignet sind.

Die optimale Dosierung ist für diese Indikation noch nicht bekannt.

Anfangsdosierung:

Roferon-A Injektionslösung sollte s.c. verabreicht werden. Bei Patienten im Alter von 18 Jahren oder älter sollte bei einer Behandlungsdauer von insgesamt 12 Wochen allmählich auf die Tagesdosis von 18 Mio. I.E. erhöht werden.

Für die Dosiserhöhung wird folgendes Schema empfohlen:

Tag 1 bis 3:	3 Mio. I.E. täglich
Tag 4 bis 6:	9 Mio. I.E. täglich
Tag 7 bis 84:	18 Mio. I.E. täglich

Erhaltungsdosierung:

Roferon-A Injektionslösung wird dreimal wöchentlich s.c. verabreicht, und zwar in der höchsten für den Patienten verträglichen Dosis, die aber 18 Mio. I.E. nicht überschreitet.

Behandlungsdauer:

Die Patienten sollten mindestens 8, vorzugsweise aber 12 Wochen lang behandelt werden, bevor entschieden werden kann, ob bei Ansprechen die Therapie fortgesetzt oder bei Nichtansprechen die Behandlung abgebrochen werden soll. Patienten, die auf die Therapie ansprechen, sollten mindestens 12 Monate lang behandelt werden, um die besten Voraussetzungen für ein vollständiges Ansprechen und einen anhaltenden Therapieerfolg zu gewährleisten. Es sind Patienten bis zu 40 Monate lang ununterbrochen behandelt worden. Die optimale Dauer einer Therapie des kutanen T-Zell-Lymphoms mit Roferon-A ist noch nicht bekannt.

Warnhinweis:

Bei ca. 40 % der Patienten mit kutanem T-Zell-Lymphom wurde kein objektives Ansprechen des Tumors auf die Behandlung beobachtet. Ein partielles Ansprechen zeigt sich im Allgemeinen innerhalb von 3 Monaten, ein vollständiges Ansprechen innerhalb von 6 Monaten. Gelegentlich kann es mehr als 1 Jahr dauern, bis das beste Behandlungsergebnis erreicht ist.

– **Chronische Hepatitis B**

Roferon-A ist angezeigt für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit chronischer, histologisch nachgewiesener Hepatitis B, bei denen Marker für die Virusreplikation, das sind positive Nachweise von HBV-DNA oder HBe Antigen, vorliegen.

Dosierungsempfehlung:

Ein optimales Therapieschema kann derzeit noch nicht angegeben werden. Die gewöhnlich empfohlene Dosis liegt im Bereich von 2,5 bis 5 Mio. I.E./m² Körperoberfläche dreimal wöchentlich für eine Dauer von 4 bis 6 Monaten. Die Verabreichung erfolgt mittels s.c. Injektion. Die Dosierung kann individuell unter Berücksichtigung der Verträglichkeit beim einzelnen Patienten eingestellt werden. Falls sich nach 3 bis 4 Monaten kein Ansprechen auf die Therapie beobachten lässt, sollte eine Beendigung der Behandlung erwogen werden.

Kinder:

In einer Dosierung von bis zu 10 Mio. I.E./m² Körperoberfläche erwies sich Interferon alfa 2a bei Kindern mit chronischer Hepatitis B als sichere Therapie. Eine Wirksamkeit der Therapie konnte hier jedoch bisher nicht belegt werden.

- **Chronische Hepatitis C**

Roferon-A in Kombination mit Ribavirin

Rückfallpatienten (Relapser)

Roferon-A wird in Kombination mit Ribavirin angewendet zur Behandlung einer chronischen Hepatitis C bei erwachsenen Patienten, die zunächst auf eine Monotherapie mit Interferon alfa angesprochen haben, aber nach Beendigung dieser Therapie einen Rückfall erlitten haben.

Dosierung:

Roferon-A: Es werden dreimal wöchentlich 4,5 Mio. I.E. über einen Zeitraum von 6 Monaten s.c. injiziert.

Dosierung von Ribavirin:

Ribavirin-Dosis: 1.000 mg bis 1.200 mg pro Tag aufgeteilt auf zwei Dosen (einmal am Morgen mit dem Frühstück und einmal mit dem Abendessen). Beachten Sie bitte die Fachinformation von Ribavirin hinsichtlich weiterer Einzelheiten zur Dosierung und Art der Anwendung von Ribavirin.

Nicht vorbehandelte (naïve) Patienten

Die Wirksamkeit von Interferon alfa-2a bei der Behandlung von Hepatitis C wird durch die Kombination mit Ribavirin erhöht. Eine Monotherapie mit Roferon-A sollte vor allem bei Intoleranz oder Kontraindikation gegen Ribavirin angewendet werden.

Dosierung:

Roferon-A: Es werden dreimal wöchentlich 3 bis 4,5 Mio. I.E. über einen Zeitraum von mindestens 6 Monaten s.c. injiziert. Mit dem viralen Genotyp 1 infizierte Patienten, die nach 6 Monaten HCV-RNA negativ sind und bei denen eine hohe Viruslast vor der Behandlung nachgewiesen wurde, sollten die Behandlung mindestens für weitere 6 Monate fortsetzen.

Dosierung von Ribavirin: siehe oben

Weitere negative prognostische Faktoren (Alter > 40 Jahre, männlich, bridging fibrosis – fortgeschrittene Fibrose) sollten bei der Entscheidung über die Verlängerung der Therapiedauer auf 12 Monate berücksichtigt werden.

Patienten, bei denen nach einer Therapiedauer von 6 Monaten ein virologisches Ansprechen (HCV-RNA unter der Nachweisgrenze) ausbleibt, zeigen in der Regel auch kein virologisches Langzeitansprechen (HCV-RNA unter der Nachweisgrenze 6 Monate nach Absetzen der Behandlung).

Roferon-A Monotherapie

Eine Monotherapie mit Roferon-A sollte vor allem bei Intoleranz oder Kontraindikation gegen Ribavirin angewendet werden.

Anfangsdosierung:

Als Induktionstherapie dreimal wöchentlich 3 bis 6 Mio. I.E. s.c. über einen Zeitraum von 6 Monaten, wenn der Zustand des Patienten diese Dosierung erlaubt. Bei Patienten, die nach 3 bis 4 Monaten nicht auf die Therapie ansprechen, sollte eine Beendigung der Behandlung erwogen werden.

Erhaltungsdosierung:

Für Patienten, bei denen sich die Serumspiegel der ALT normalisiert haben und/oder HCV/RNA nicht mehr nachweisbar ist, ist eine dreimal wöchentliche Behandlung mit 3 Mio. I.E. Roferon-A für weitere 6 Monate oder länger erforderlich, um ein vollständiges Ansprechen auf die Therapie zu gewährleisten. Die optimale Dauer der Behandlung ist noch nicht bekannt, eine Therapie über mindestens 12 Monate wird jedoch empfohlen.

Hinweis:

Bei der Mehrzahl der Patienten, die nach einer bestimmungsgemäßen Roferon-A-Monotherapie einen Rückfall erleiden, erfolgt dieser Rückfall innerhalb von 4 Monaten nach dem Ende der Therapie.

- **Follikuläres Non-Hodgkin-Lymphom**

Bei Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem follikulärem Non-Hodgkin-Lymphom (hohe Tumorbelastung) verlängert Roferon-A als Begleittherapie zur CHOP-ähnlichen Chemotherapie das erkrankungsfreie und progressionsfreie Intervall. Die Wirksamkeit einer Begleittherapie mit Interferon alfa-2a auf die langfristige Überlebensrate dieser Patienten wurde noch nicht belegt.

Dosierungsempfehlung:

Roferon-A Injektionslösung sollte gleichzeitig mit einem konventionellen Chemotherapieschema (wie die Kombination von Cyclophosphamid, Prednison, Vincristin und Doxorubicin) gegeben werden. Das empfohlene Dosierungsschema von 6 Millionen I.E./m² Körperoberfläche sollte s.c. jeweils von Tag 22 bis Tag 26 bei einer Therapiezyklus-Dauer von 28 Tagen angewendet werden.

- **Fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom**

In Kombination mit Vinblastin

Die Kombinationstherapie von Roferon-A mit Vinblastin führt zu Gesamtansprechraten von etwa 17 % bis 26 %, verzögert das Fortschreiten der Erkrankung und verlängert das Gesamtüberleben bei Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom.

Dosierungsempfehlung:

Roferon-A Injektionslösung sollte in einer Dosis von 3 Millionen I.E. dreimal wöchentlich in der ersten, 9 Millionen I.E. dreimal wöchentlich in der zweiten und 18 Millionen I.E. dreimal wöchentlich in den darauffolgenden Wochen s.c. verabreicht werden.

Parallel dazu sollte Vinblastin nach den Angaben des Herstellers in einer Dosierung von 0,1 mg/kg Körpergewicht einmal alle 3 Wochen intravenös injiziert werden.

Wenn eine Dosierung der Roferon-A Injektionslösung mit 18 Millionen I.E. dreimal wöchentlich nicht vertragen wird, kann die Dosis auf 9 Millionen I.E. dreimal wöchentlich reduziert werden.

Die Behandlung sollte mindestens 3 Monate und maximal 12 Monate oder bis zur Progression der Erkrankung fortgesetzt werden. Bei Patienten, die vollständig auf die Therapie ansprechen, kann die Behandlung 3 Monate nach Ansprechen ausgesetzt werden.

In Kombination mit Bevacizumab (Avastin)

Dosierungsempfehlung:

Roferon-A Injektionslösung sollte in einer Dosis von 9 Millionen I.E. dreimal wöchentlich bis zur Progression der Erkrankung oder bis zu 12 Monate subkutan injiziert werden.

Die Sicherheit und Wirksamkeit der Roferon-A Therapie nach 12 Monaten wurde nicht untersucht. Die Roferon-A Therapie kann mit einer niedrigeren Dosierung (3 oder 6 Millionen I.E.) begonnen werden, die empfohlene Dosis von 9 Millionen I.E. sollte jedoch innerhalb der ersten 2 Behandlungswochen erreicht werden.

Wenn die Roferon-A Dosierung von 9 Millionen I.E. dreimal wöchentlich nicht vertragen wird, kann die Dosis bis zu einer Minimaldosierung von 3 Millionen I.E. dreimal wöchentlich reduziert werden.

Die Roferon-A Injektionen werden nach Beendigung der Avastin Infusion verabreicht. Für weitere Informationen zur Kombinationstherapie mit Avastin beachten Sie auch die Fachinformation von Avastin.

- Operativ entferntes malignes Melanom

Die adjuvante Therapie mit einer niedrigen Dosis von Roferon-A verlängert das krankheitsfreie Intervall von Patienten ohne Lymphknoten- oder Fernmetastasen nach Melanomresektion (Tumordicke > 1,5 mm).

Dosierungsempfehlung:

Roferon-A soll s.c. in einer Dosis von 3 Millionen I.E. dreimal wöchentlich über einen Zeitraum von 18 Monaten verabreicht werden. Die Behandlung soll nicht später als 6 Wochen nach der Operation beginnen. Bei Auftreten einer Intoleranz soll eine Dosisreduktion auf 1,5 Millionen I.E. dreimal wöchentlich erfolgen.

4.3 Gegenanzeigen

Roferon-A ist kontraindiziert bei Patienten mit:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- bestehenden, schwerwiegenden Herzerkrankungen oder mit Herzerkrankungen jedweder Art in der Vorgeschichte. Obwohl keine direkte herzscheidende Wirkung nachgewiesen wurde,

- muss damit gerechnet werden, dass akute selbstlimitierende Toxizitäten wie Fieber oder Schüttelfrost, die oft mit der Verabreichung von Roferon-A einhergehen, eine vorher bestehende Herzkrankheit verschlimmern,
- schwerer Nieren- oder Leberinsuffizienz oder schweren Funktionsstörungen des Knochenmarks,
 - unbehandelten Anfallsleiden und/oder sonstigen zentralnervösen Funktionsstörungen (siehe Abschnitt 4.4),
 - chronischer Hepatitis mit fortgeschrittener dekompensierter Lebererkrankung oder Leberzirrhose,
 - chronischer Hepatitis, die kürzlich mit Immunsuppressiva behandelt wurden oder noch werden.
 - Benzylalkohol, der als Hilfsstoff in der Roferon-A Injektionslösung enthalten ist, kann in seltenen Fällen zu lebensbedrohlichen Zuständen und anaphylaktoiden Reaktionen bei Kindern bis zu 3 Jahren führen. Daher sollte Roferon-A Injektionslösung bei Frühgeborenen, Neugeborenen, Kleinkindern und Kindern bis zu 3 Jahren nicht angewendet werden. Roferon-A enthält 10 mg/ml Benzylalkohol.

Kombinationstherapie mit Ribavirin: Beachten Sie auch die Fach- und Gebrauchsinformation von Ribavirin, wenn Interferon alfa-2a bei Patienten mit chronischer Hepatitis C in Kombination mit Ribavirin angewendet wird.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, muss der Handelsname des verabreichten Arzneimittels in der Patientenakte eindeutig dokumentiert (oder angegeben) werden.

Roferon-A sollte unter Aufsicht eines in der Behandlung der jeweiligen Erkrankung erfahrenen Arztes verabreicht werden. Eine angemessene Durchführung der Behandlung und das Beherrschen ihrer Komplikationen erfordert eine dafür geeignete diagnostische und therapeutische Ausstattung.

Jeder Patient sollte nicht nur über die Vorteile der Behandlung, sondern auch über das wahrscheinliche Auftreten von Nebenwirkungen ausführlich informiert werden.

Hypersensibilität: Wenn während der Behandlung mit Roferon-A oder bei der Kombinationstherapie mit Ribavirin eine Überempfindlichkeitsreaktion auftritt, muss die Behandlung abgebrochen und umgehend eine geeignete medizinische Behandlung eingeleitet werden. Vorübergehende Exantheme machen eine Unterbrechung der Therapie nicht erforderlich.

Bei Transplant-Patienten (z.B. Transplantation von Niere oder Knochenmark) kann möglicherweise eine therapeutisch beabsichtigte Immunsuppression abgeschwächt werden, da Interferone auch immunstimulierende Wirkungen haben. Wie bei anderen alfa-Interferonen sind bei Patienten unter Behandlung mit Roferon-A Transplantatabstoßungen berichtet worden.

Fieber/Infektionen: Obwohl Fieber, möglicherweise in Verbindung mit Grippe-ähnlichen Symptomen, während einer Interferon-Therapie häufig gemeldet wird, müssen andere Ursachen für persistierendes Fieber, insbesondere schwere Infektionen (bakteriell, viral, fungal) ausgeschlossen werden, vor allem bei Patienten mit Neutropenie. Es wurde über schwerwiegende Infektionen (bakteriell, viral, fungal) während der Behandlung mit alfa-Interferonen, einschließlich Roferon-A, berichtet. Eine geeignete Therapie gegen die Infektion sollte sofort begonnen und ein Abbruch der Behandlung in Betracht gezogen werden.

Psychiatrie: Schwere psychiatrische Nebenwirkungen können bei Patienten unter Interferon-Behandlung, einschließlich Roferon-A, auftreten. Depressionen, Suizidabsichten, Suizidversuche und Suizid können bei Patienten mit und ohne vorangegangene psychiatrische Erkrankungen auftreten. Eine regelmäßige Überwachung aller mit Roferon-A behandelten Patienten auf

Anzeichen einer Depression soll erfolgen. Die Patienten sollen vor Beginn der Behandlung über die mögliche Entwicklung einer Depression informiert und dazu angehalten werden, jedwedes Anzeichen oder Symptom einer Depression unverzüglich ihrem behandelnden Arzt mitzuteilen. Psychiatrische Maßnahmen und/oder Therapieabbruch sollen in solchen Fällen in Erwägung gezogen werden.

Patienten mit Suchtmittelmissbrauch: HCV-infizierte Patienten, bei denen gleichzeitig ein Suchtmittelmissbrauch (Alkohol, Cannabis usw.) besteht, haben ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung psychiatrischer Erkrankungen oder eine Verschlimmerung bereits bestehender psychiatrischer Erkrankungen, wenn sie mit alfa-Interferon behandelt werden. Wenn bei diesen Patienten eine Behandlung mit einem alfa-Interferon als notwendig befunden wird, sollte vor Behandlungsbeginn das Bestehen gleichzeitiger psychiatrischer Erkrankungen und das Potenzial für den Missbrauch anderer Suchtmittel sorgfältig bewertet und entsprechend behandelt werden. Falls notwendig, sollte ein interdisziplinärer Ansatz mit psychologischer Betreuung oder einem Suchtspezialisten in Erwägung gezogen werden, um den Patienten zu beurteilen, zu behandeln und nachzubeobachten. Die Patienten sollten während der Behandlung und auch nach Behandlungsende engmaschig überwacht werden. Eine frühe Intervention bei Wiederauftreten oder Entwicklung psychiatrischer Erkrankungen und Suchtmittelmissbrauch wird empfohlen.

Ophthalmologie: Wie bei anderen Interferonen wurde nach der Behandlung mit Roferon-A über Retinopathien, einschließlich Netzhautblutungen, Cotton-wool-Herden, Papillenödeme, retinalen Arterien- oder Venenverschluss und Optikusneuropathie berichtet, die zu einem Verlust des Sehvermögens führen können. Jeder Patient, der über eine Minderung oder den Verlust des Sehvermögens klagt, muss einer Augenuntersuchung unterzogen werden. Da diese okulären Ereignisse in Verbindung mit anderen Krankheitszuständen auftreten können, ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder Hypertonie eine augenärztliche Untersuchung vor Beginn der Behandlung mit Roferon-A als Monotherapie oder bei der Kombinationstherapie mit Ribavirin zu empfehlen. Die Roferon-A-Monotherapie oder die Kombinationstherapie mit Ribavirin muss bei den Patienten abgebrochen werden, bei denen Augenerkrankungen neu auftreten oder sich verschlechtern.

Endokrinologie: Bei mit Roferon-A behandelten Patienten wurde in seltenen Fällen eine Hyperglykämie beobachtet. Bei allen Patienten, die Symptome einer Hyperglykämie entwickeln, sollte der Blutzuckerspiegel bestimmt und weiterverfolgt werden. Bei Patienten mit Diabetes mellitus kann eine Anpassung ihres antidiabetischen Dosierungsschemas erforderlich werden.

Bei leichten bis mäßigen Funktionsstörungen der Nieren, der Leber oder des Knochenmarks ist eine sorgfältige Überwachung dieser Funktionen erforderlich.

Leberfunktion: In seltenen Fällen bestand der Verdacht, dass alfa-Interferon eine Verschlechterung einer bestehenden Autoimmunerkrankung bei Patienten mit Hepatitis bewirken könnte. Daher ist bei der Behandlung von Hepatitis-Patienten mit einer Autoimmunerkrankung in der Vorgeschichte Vorsicht geboten. Wenn sich bei diesen Patienten eine Verschlechterung der Leberfunktion zeigt, sollte eine Bestimmung von Autoimmun-Antikörpern in Betracht gezogen werden; gegebenenfalls ist die Behandlung abzubrechen.

Knochenmarksuppression: Äußerste Vorsicht sollte geübt werden bei der Verabreichung von Roferon-A an Patienten mit schwerer Myelosuppression, da es aufgrund des suppressiven Effektes auf das Knochenmark zu einer Verminderung der Leukozyten (insbesondere der Granulozyten) und der Thrombozytenzahl kommt. Weniger häufig kommt es zu einem Abfall der Hämoglobinwerte. Diese Veränderungen können zu einem erhöhten Risiko für Infektionen oder Blutungen führen. Die Patienten sind sorgfältig im Hinblick auf o.a. Störungen zu überwachen. Sowohl vor als auch in geeigneten Abständen während der Therapie sollen Blutbildkontrollen durchgeführt werden.

Autoimmunität: Unter der Behandlung mit alfa-Interferonen wurde über das Auftreten

verschiedener Autoantikörper berichtet. Bei Patienten mit einer Prädisposition für Autoimmunphänomene kommen klinische Anzeichen einer Autoimmunerkrankung während einer Behandlung mit alfa-Interferonen häufiger vor. Bei Patienten mit einer Prädisposition für oder einer Vorgeschichte von Autoimmunerkrankungen wird die Überwachung der verschiedenen Symptome dieser Erkrankungen sowie die Bestimmung von Autoantikörpern und TSH-Spiegeln empfohlen.

Roferon-A wird nicht empfohlen für die Anwendung bei Kindern, da die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit bei Kindern nicht nachgewiesen wurde.

Bei Patienten mit chronischer Hepatitis B oder C, die sich einer Hämodialyse unterziehen müssen oder an Hämophilie erkrankt sind oder eine Infektion mit dem HI-Virus aufweisen, ist die Wirksamkeit einer Behandlung mit Roferon-A nicht belegt.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro 0,5 ml, d.h. es ist nahezu "natriumfrei".

Kombinationstherapie mit Ribavirin: Beachten Sie auch die Fach- und Gebrauchsinformation von Ribavirin, wenn Interferon alfa-2a bei Patienten mit chronischer Hepatitis C in Kombination mit Ribavirin angewendet wird.

Patienten mit einer HIV-Begleitinfektion, die eine hoch dosierte antiretrovirale Therapie (HAART) erhalten, können ein erhöhtes Risiko haben, eine Laktatazidose zu entwickeln. Deshalb ist Vorsicht geboten, wenn Roferon-A und Ribavirin zusätzlich zu einer HAART-Therapie verabreicht werden (siehe Fachinformation von Ribavirin).

Koinfizierte Patienten mit einer fortgeschrittenen Leberzirrhose, die eine HAART-Therapie erhalten, können ein erhöhtes Risiko haben, ein Leberversagen zu entwickeln, möglicherweise mit Todesfolge. Eine zusätzliche Behandlung mit alfa-Interferonen als Monotherapie oder in Kombination mit Ribavirin kann für diese Patientengruppe ein erhöhtes Risiko darstellen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Da alfa-Interferone den Zellstoffwechsel verändern, könnte Roferon-A die Wirkung anderer Arzneimittel modifizieren. In einer kleinen Studie zeigte Roferon-A Einfluss auf gewisse mikrosomale Enzymsysteme. Die klinische Relevanz dieses Befundes ist noch unbekannt.

Alfa-Interferone können oxidative metabolische Prozesse beeinflussen. An diese Möglichkeit sollte gedacht werden bei gleichzeitiger Verschreibung von Arzneimitteln, die über diesen Weg metabolisiert werden. Bis jetzt liegen jedoch noch keine spezifischen Befunde zu dieser Fragestellung vor.

Es liegen Berichte vor, dass Roferon-A die Clearance von Theophyllin verringert.

Da Roferon-A die Funktionen des Zentralnervensystems beeinflussen kann, können Wechselwirkungen bei gleichzeitiger Gabe von zentral wirkenden Arzneimitteln auftreten. Die neurotoxischen, hämatotoxischen oder kardiotoxischen Effekte von zuvor oder gleichzeitig verabreichten Arzneimitteln können durch Interferone verstärkt werden.

Kombinationstherapie mit Ribavirin: Beachten Sie auch die Fach- und Gebrauchsinformation von Ribavirin, wenn Interferon alfa-2a bei Patienten mit chronischer Hepatitis C in Kombination mit Ribavirin angewendet wird.

Wie die Ergebnisse einer kontrollierten Studie mit Patienten mit Nierenzellkarzinom zeigten, hat Bevacizumab (Avastin) keine signifikante Wirkung auf die Pharmakokinetik von Interferon alfa-2a (Roferon-A).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Während der Therapie mit Roferon-A sollten Frauen und Männer wirksame empfängnisverhütende Maßnahmen ergreifen. Es gibt keine ausreichenden Daten über die Behandlung mit Roferon-A bei schwangeren Frauen. Bei Gabe von weit überhöhten Dosen über den empfohlenen klinischen Dosen wurde bei trächtigen Rhesusaffen eine abortive Wirkung in der frühen bis mittleren Trächtigkeitsphase beobachtet (siehe Abschnitt 5.3). Obwohl Tierexperimente keinen Hinweis darauf geliefert haben, dass Roferon-A teratogen ist, kann nicht ausgeschlossen werden, dass seine Anwendung während der Schwangerschaft dem Fetus schaden könnte.

Während der Schwangerschaft sollte Roferon-A nur dann verabreicht werden, wenn der therapeutische Nutzen für die Mutter das potentielle Risiko für den Fetus überwiegt.

Es ist unbekannt, ob Roferon-A in die Muttermilch übertritt. Es muss also je nach der therapeutischen Bedeutung des Arzneimittels für die Mutter entschieden werden, ob das Stillen unterbrochen oder die Behandlung abgesetzt werden soll.

Kombinationstherapie mit Ribavirin bei Patienten mit chronischer Hepatitis C

Signifikante teratogene und/oder embryotoxische Effekte sind bei allen gegen Ribavirin exponierten Tierspezies gezeigt worden. Eine Ribavirin-Therapie ist bei schwangeren Frauen kontraindiziert. Es muss höchste Vorsorge dafür getroffen werden, eine Schwangerschaft bei weiblichen Patienten oder bei Partnerinnen von männlichen Patienten, die Roferon-A in Kombination mit Ribavirin erhalten, zu vermeiden. Weibliche Patienten im gebärfähigen Alter und ihre Partner müssen beide während der Behandlung und für weitere 4 Monate nach Abschluss der Behandlung eine wirksame Methode zur Empfängnisverhütung anwenden. Männliche Patienten und ihre Partnerinnen müssen beide während der Behandlung und für weitere 7 Monate nach Abschluss der Behandlung eine wirksame Empfängnisverhütung anwenden. Bitte beachten Sie auch die Fachinformation von Ribavirin.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zur Auswirkung auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Jedoch kann Roferon-A in Abhängigkeit von Dosierung und Dosierungsschema sowie der jeweiligen Sensitivität des Patienten einen Einfluss auf das Reaktionsvermögen haben. Dies könnte z.B. die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen.

4.8 Nebenwirkungen

Kombinationstherapie mit Ribavirin: Beachten Sie auch die Fach- und Gebrauchsinformationen zu Ribavirin, wenn Interferon alfa-2a bei Patienten mit chronischer Hepatitis C in Kombination mit Ribavirin angewendet wird.

Die folgenden Angaben zu Nebenwirkungen basieren auf Erfahrungen aus der Behandlung von Krebspatienten mit einer Vielfalt von Malignomen, die gegenüber einer vorangegangenen Therapie oft refraktär waren und sich in einem fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung befanden, von Patienten mit chronischer Hepatitis B und chronischer Hepatitis C.

Bei etwa zwei Drittel aller Krebspatienten trat Appetitlosigkeit und bei der Hälfte der Patienten trat Übelkeit auf. Bei ungefähr 20 % der Krebspatienten traten vorübergehende kardiovaskuläre und pulmonale Störungen auf wie Hypotonie oder Hypertonie, Ödeme, Zyanose, Arrhythmien, Palpitationen und Brustschmerzen. Die meisten Krebspatienten erhielten Dosen, die wesentlich über den heute klinisch empfohlenen Dosen lagen. Das erklärt wahrscheinlich das häufigere Auftreten und den höheren Schweregrad der dort beobachteten Nebenwirkungen im Vergleich zu Patienten mit Hepatitis B, bei denen Nebenwirkungen in der Regel nur vorübergehend auftreten, und deren Zustand im Allgemeinen 1 bis 2 Wochen nach Therapieende dem Zustand vor dem Behandlungsbeginn entspricht. Bei Patienten mit Hepatitis B wurden kardiovaskuläre Komplikationen nur sehr selten beobachtet. Bei Patienten mit Hepatitis B deuten Veränderungen

bei den Serumtransaminasen gewöhnlich auf eine Besserung des klinischen Zustandes des Patienten hin.

Bei der Mehrzahl der Patienten traten grippeartige Erscheinungen wie Müdigkeit, Fieber, Rigor, verminderter Appetit, Muskelschmerzen, Kopfschmerzen, Gelenkschmerzen und Schwitzen auf. Diese akuten Nebenwirkungen können gewöhnlich durch gleichzeitige Gabe von Paracetamol gemildert oder beseitigt werden. Im Verlauf der Therapie oder bei Dosisanpassung kommt es gewöhnlich zu einer Abnahme des Schweregrades dieser Nebenwirkungen, wobei jedoch eine fortgesetzte Therapie zu Lethargie, Schwäche und Müdigkeit führen kann.

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Systemorganklasse	Sehr häufig ≥ 1/10	Häufig ≥ 1/100 bis < 1/10	Gelegentlich ≥ 1/1.000 bis < 1/100	Selten ≥ 1/10.000 bis < 1/1.000	Sehr selten < 1/10.000	nicht bekannt (auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen				Pneumonie, Herpes simplex ¹		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems ²	Leukopenie	Thrombozytopenie, Anämie		Agranulozytose, hämolytische Anämie	idiopathische thrombozytopenische Purpura	Neutropenie
Erkrankungen des Immunsystems				Autoimmunerkrankungen, akute Überempfindlichkeitsreaktionen ³	Sarkoidose	Transplantatabstoßungen†
Endokrine Erkrankungen				Hypothyreoidismus, Hyperthyreoidismus, Funktionsstörung der Schilddrüse		
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Anorexie, Übelkeit, unbedeutende Hypocalcämie		Dehydration, gestörter Elektrolythaushalt	Diabetes mellitus, Hyperglykämie	Hypertriglyceridämie, Hyperlipidämie	
Psychiatrische Erkrankungen			Depression, Angst, wechselnde Gemütslage, Verwirrtheit, abnormales Verhalten, Nervosität, Gedächtnisstörungen, Schlafstörungen	Suizid, Suizidversuch, Suizidgedanken, Manie		
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen,	Dysgeusie	Neuropathie, Schwindel, Hypästhesie, Parästhesie, Tremor, Somnolenz	Koma, cerebrovaskuläre Ereignisse, Konvulsionen, vorübergehende erektile Dysfunktion	Enzephalopathie	

Systemorganklasse	Sehr häufig ≥ 1/10	Häufig ≥ 1/100 bis < 1/10	Gelegentlich ≥ 1/1.000 bis < 1/100	Selten ≥ 1/10.000 bis < 1/1.000	Sehr selten < 1/10.000	nicht bekannt (auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Augenerkrankungen			Sehstörungen, Konjunktivitis	ischämische Retinopathie	retinaler Arterien- verschluss, Optikusneuro- pathie, Netzhaut- blutungen, retinaler Venenschluss, Netzhautexsu- dat, Retinopathie, Papillenödem	
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			Vertigo			Hörstörungen
Herzerkrankungen		Arrhythmien ⁴ , Palpitationen, Zyanose		kardio- respiratorischer Stillstand, Myokardinfarkt, dekompensierte Herzinsuffizienz, Lungenödem		
Gefäßerkrankungen			Hypertonie, Hypotonie	Vaskulitis		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums				Dyspnoe, Husten		Pulmonale arterielle Hypertonie*
Erkrankungen des Gastrointestinal- trakts	Durchfall	Erbrechen, Bauchschmerzen, Übelkeit, Mundtrockenheit		Pankreatitis, intestinale Hypermotilität, Obstipation, Dyspepsie, Flatulenz	Wiederauftreten eines Magen- geschwürs, nicht lebensbedrohliche Magen- Darm- Blutung	ischämische Colitis, Colitis ulcerosa
Leber- und Gallenerkrankungen				Leberinsuffizienz, Hepatitis, Leberfunktions- störungen		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Haarausfall ⁵ , verstärktes Schwitzen		Psoriasis ⁶ , Pruritus	Hautausschlag (Rash), trockene Haut, Nasenbluten, trockene Schleimhäute, laufende Nase		Depigmentierung der Haut

Systemorganklasse	Sehr häufig ≥ 1/10	Häufig ≥ 1/100 bis < 1/10	Gelegentlich ≥ 1/1.000 bis < 1/100	Selten ≥ 1/10.000 bis < 1/1.000	Sehr selten < 1/10.000	nicht bekannt (auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen- erkrankungen	Myalgie, Arthralgie			systemischer Lupus erythematodes, Arthritis		
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Proteinurie und erhöhte Zellzahl im Urin	akutes Nierenversagen ⁷ , Nierenfunktions- störung		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verbreichungsor- t	Grippe- ähnliche Erkrankung, verminderter Appetit, Fieber, Rigor, Müdigkeit,	Brustkorbsc hmerzen, Ödeme			Nekrosen an der Injektionsstell e, Reaktionen an der Injektionsstell e	
Untersuchungen		Gewichtsab nahme	erhöhte Blutwerte für ALT, Transaminasen und alkalische Phosphatase	erhöhte Blutwerte für Kreatinin, Harnstoff Bilirubin, Harnsäure und LDH		

¹einschließlich Verschlimmerung von Herpes Labialis

²Bei myelosuppressiven Patienten traten Thrombozytopenie und vermindertes Hämoglobin häufiger auf. Das Wiederauftreten schwerer hämatologischer Veränderungen auf Werte vor der Behandlung trat gewöhnlich innerhalb von sieben bis zehn Tagen nach Abbruch der Behandlung mit Roferon-A auf.

³z.B. Urtikaria, Angioödem, Bronchospasmus und Anaphylaxie

⁴einschließlich atrioventrikulärer Block

⁵reversibel nach Therapieende; vermehrter Haarverlust kann sich einige Wochen nach Therapieende fortsetzen

⁶Verschlechterung oder Provokation von Psoriasis

⁷hauptsächlich bei Krebspatienten mit Nierenerkrankungen

†nach der Markteinführung beobachtet

*Klassenbezeichnung für Interferon-Produkte siehe Pulmonale arterielle Hypertonie unten

Selten können alfa-Interferone, einschließlich Roferon-A, alleine oder in Kombination mit Ribavirin angewendet, mit Panzytopenie in Verbindung gebracht werden. Sehr selten ist über aplastische Anämie berichtet worden.

Bestimmte Patienten können neutralisierende Antikörper gegen Interferone bilden. Unter besonderen klinischen Bedingungen (Krebs, systemischer Lupus erythematodes, Herpes zoster) können Antikörper gegen menschliches Leukozyten-Interferon auch spontan bei Patienten

auftreten, die noch nie mit exogenem Interferon behandelt worden sind. Die klinische Signifikanz der Entwicklung von Antikörpern ist nicht vollständig geklärt.

In klinischen Untersuchungen unter Verwendung von lyophilisiertem Roferon-A (Trockensubstanz), welches bei 25 °C gelagert worden war, wurde bei etwa einem Fünftel der Patienten die Bildung von neutralisierenden Antikörpern gegen Roferon-A festgestellt. Bei Patienten mit Hepatitis C, die auf die Behandlung ansprechen und neutralisierende Antikörper bilden, wurde eine Tendenz beobachtet, das Ansprechen auf die Behandlung noch während der Therapie zu verlieren, und das zu einem früheren Zeitpunkt als bei Patienten, die keine solchen Antikörper bilden. Andere klinische Folgeerscheinungen konnten im Zusammenhang mit dem Vorkommen von Antikörpern gegen Roferon-A nicht festgestellt werden. Die klinische Bedeutung der Entwicklung von Antikörpern ist noch nicht vollständig geklärt.

Bislang gibt es über neutralisierende Antikörper noch keine Ergebnisse aus klinischen Untersuchungen, in denen bei +4 °C gelagertes lyophilisiertes Roferon-A oder die Roferon-A Injektionslösung angewendet wurde. Untersuchungen an Mäusen haben dagegen gezeigt, dass mit der Zeit die relative Immunogenität von lyophilisiertem Roferon-A zunahm, wenn es bei +25 °C gelagert wurde. Wird lyophilisiertes Roferon-A unter den empfohlenen Lagerungsbedingungen bei +4 °C gelagert, kommt es zu keiner derartigen Zunahme der Immunogenität.

Pulmonale arterielle Hypertonie

Im Zusammenhang mit der Anwendung von Produkten, die Interferon alfa enthalten, wurde über Fälle von pulmonaler arterieller Hypertonie (PAH) berichtet, insbesondere bei Patienten mit Risikofaktoren für PAH (wie z.B. portale Hypertonie, HIV-Infektion, Zirrhose). Die Ereignisse wurden zu unterschiedlichen Zeitpunkten gemeldet, in der Regel einige Monate nach dem Behandlungsbeginn mit Interferon alfa.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Für Roferon-A sind keine Fälle von Überdosierung bekannt. Nach mehrfacher Gabe sehr hoher Dosen von Interferon wurde jedoch das Auftreten von tiefer Lethargie, Müdigkeit, starker Erschöpfung und Koma berichtet. Solche Patienten sollen zur Beobachtung stationär aufgenommen und entsprechend symptomatisch behandelt werden. Patienten, bei denen sich unter Roferon-A schwere Begleiterscheinungen einstellen, erholen sich in der Regel innerhalb weniger Tage nach Absetzen der Therapie, wenn sie eine geeignete unterstützende Pflege erhalten. In klinischen Studien wurde über Koma bei ca. 0,4 % der Krebspatienten berichtet.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunstimulanzien, Interferone, ATC Code: L03AB04

Nachgewiesenermaßen besitzt Interferon alfa-2a viele der Eigenschaften der sogenannten natürlichen Human-alfa-Interferone.

Die antivirale Wirkung von Interferon alfa-2a kommt dadurch zustande, dass das Präparat in den Zellen eine Resistenz gegen virale Infektionen induziert und den Effektorteil des Immunsystems so moduliert, dass er Viren neutralisiert oder virusinfizierte Zellen eliminiert. Der genaue Mechanismus der antitumoralen Wirkung von Interferon alfa-2a ist noch nicht vollständig bekannt. Es wird jedoch von einigen Veränderungen in menschlichen Tumorzellen unter der Therapie mit Interferon alfa-2a berichtet. So zeigen HT-29-Zellen eine signifikante Reduktion der DNA-, RNA- und der Proteinsynthese.

Es konnte gezeigt werden, dass Interferon alfa-2a *in vitro* eine antiproliferative Wirkung gegen eine Vielzahl humaner Tumoren ausübt und das Wachstum einiger in Nacktmäuse transplantierte humaner Tumoren hemmt. Eine begrenzte Zahl humaner Tumorzell-Linien, die *in vivo* in immundefizienten Nacktmäusen gewachsen sind, sind auf die Ansprechbarkeit auf Interferon alfa-2a getestet worden. *In vivo* ist der wachstumshemmende Effekt von Interferon alfa-2a auf einige Tumore, einschließlich Mammakarzinom, Adenokarzinom des Dickdarms, Kolonkarzinom und Prostatakarzinom, untersucht worden. Das Ausmaß der antiproliferativen Aktivität ist unterschiedlich stark ausgeprägt.

Im Gegensatz zu anderen menschlichen Proteinen werden viele Wirkungen von Interferon alfa-2a teilweise oder vollständig aufgehoben, wenn es an anderen Tierspezies erprobt wird.

Allerdings zeigte Interferon alfa-2a bei Rhesusaffen eine ausgeprägte Aktivität gegen Vaccinia-Virus.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Haarzell-Leukämie

Die therapeutische Wirksamkeit von Roferon-A bei der Behandlung der Haarzell-Leukämie wurde in einer großen Studie mit 218 Patienten nachgewiesen, von denen 174 nach einer Therapiedauer von 16 – 24 Wochen für die Wirksamkeit ausgewertet werden konnten. Ein Ansprechen auf die Therapie wurde bei 88 % der Patienten beobachtet (Vollremission 33 %, Teilremission 55 %).

Chronisch-myeloische Leukämie (CML)

Die Wirksamkeit von Roferon-A wurde bei 226 Patienten mit CML in der chronischen Phase geprüft und mit 109 Patienten verglichen, die eine Chemotherapie (Hydroxyharnstoff oder Busulfan) erhalten hatten.

Beide Gruppen zeigten ein vergleichbares Stadium der Erkrankung zum Zeitpunkt der Diagnose (< 10 % Blasten im Blut), und in beiden Gruppen wurde mit der Interferonbehandlung innerhalb von 6 Monaten nach der Diagnose begonnen.

Die Behandlung der Patienten mit CML in der chronischen Phase führte im Vergleich zur Behandlung mit einer Standard-Chemotherapie zu einem vergleichbaren Anteil an Patienten mit hämatologischem Ansprechen (85 % - 90 %). Zusätzlich führte die Behandlung mit Roferon-A bei 8 % der Patienten zu vollständigem und bei 38 % zu teilweiseem zytogenetischen Ansprechen im Vergleich zu 9 % teilweiseem Ansprechen unter Chemotherapie. Die Zeit bis zum Fortschreiten von der chronischen Phase der Leukämie zur beschleunigten oder blastischen Phase dauerte in der Gruppe unter Roferon-A länger (69 Monate) als unter konventioneller Chemotherapie (46 Monate) ($p < 0,001$) ebenso wie die mittlere Überlebenszeit (72,8 gegenüber 54,5 Monaten, $p = 0,002$).

Kutanes T-Zell-Lymphom (CTCL)

Die Wirksamkeit von Roferon-A wurde bei 169 Patienten mit CTCL geprüft, die mehrheitlich (78 %) nicht auf die Standardtherapie angesprochen oder einen Rückfall erlitten hatten. Bei den 85 Patienten, deren Daten ausgewertet werden konnten, lag die Gesamtansprechrate auf die Therapie bei 58 % (20 % vollständiges Ansprechen, 38 % teilweisees Ansprechen). Patienten in allen Stadien der Erkrankung haben auf die Therapie angesprochen. Die mittlere Dauer des

vollständigen Ansprechens lag bei 22 Monaten ab Beginn der Therapie, wobei bei 94 % der Patienten, die vollständig ansprachen, die Remission über 9 Monate anhielt.

Chronische Hepatitis B

Die Wirksamkeit von Roferon-A in der Behandlung der chronischen Hepatitis B wurde in Studien mit mehr als 900 Patienten geprüft. In der für die Zulassung relevanten, kontrollierten Studie wurden 238 Patienten randomisiert auf vier Gruppen verteilt. Die Patienten erhielten dreimal wöchentlich entweder 2,5 Mio. I.E./m²; 5,0 Mio. I.E./m²; 10 Mio. I.E./m² Roferon-A oder keine Behandlung. Die Behandlung dauerte zwischen 12 und 24 Wochen in Abhängigkeit vom Ansprechen, d.h. der Eliminierung von HbeAg und HBV-DNA aus dem Serum. Die Patienten wurden bis zu 12 Monaten nach Beendigung der Behandlung weiter beobachtet. Es gab einen statistisch signifikanten Unterschied im dauerhaften Ansprechen (sustained response) (Beseitigung des Hepatitis Be-Antigens [HbeAg] und der Hepatitis B Viren-DNA [HBV-DNA]) zwischen den behandelten und den unbehandelten Patienten (37 % gegenüber 13 %). Die Unterschiede im Ansprechen zwischen den Gruppen mit verschiedenen Dosierungen erreichten keine statistische Signifikanz (33 %, 34 % und 43 % für die Gruppen mit 2,5; 5,0 und 10 Mio. I.E./m²). Das serologische und virologische Ansprechen war mit einer deutlichen Besserung der Histologie der Leber nach 12 Monaten behandlungsfreier Nachbeobachtungszeit verbunden.

Chronische Hepatitis C

Die Wirksamkeit von Roferon-A bei der Behandlung der chronischen Hepatitis C wurde bei 1.701 Patienten geprüft, mit 130 unbehandelten oder mit Placebo behandelten Kontrollpatienten. Mit der empfohlenen Dosierung induzierte Roferon-A ein komplettes biochemisches Ansprechen bei bis zu 85 % der Patienten, wobei in 11 – 44 % ein dauerhaftes Ansprechen über zumindest 6 Monate erreicht wurde, in Abhängigkeit von den Krankheitsbefunden vor Beginn der Behandlung, der IFN-Dosis und der Behandlungsdauer. Die Bewertung der Befunde von Leberbiopsien vor und nach der Behandlung ergab, dass das biochemische Ansprechen auf Roferon-A mit einer signifikanten Besserung der Lebererkrankung verbunden ist. Für die Patienten, die ein dauerhaftes Ansprechen (sustained response) 3 – 6 Monate nach dem Ende der Therapie zeigten, wurde ein Anhalten des Ansprechens bis zu 4 Jahre berichtet.

Die therapeutische Wirksamkeit von Interferon alfa-2a allein und in Kombination mit Ribavirin wurde in einer doppelblinden randomisierten klinischen Studie bei naiven (vorher unbehandelten) Patienten und Rückfall-Patienten mit virologisch, biochemisch und histologisch dokumentierter chronischer Hepatitis C verglichen. Sechs Monate nach Beendigung der Behandlung wurde ein anhaltendes biochemisches und virologisches Ansprechen (sustained response) sowie eine histologische Verbesserung festgestellt.

Bei Rückfall-Patienten wurde eine statistisch signifikante Zunahme des virologischen und biochemischen Langzeitansprechens auf das 10-fache (von 4 % auf 43 %; $p < 0,01$) beobachtet. Das gute Ergebnis der Kombinationstherapie spiegelte sich auch in den Ansprechraten bezogen auf den HCV-Genotyp oder den Ausgangswert der Viruslast wider. Obwohl die Rate des Langzeitansprechens bei Patienten mit HCV-Genotyp 1 geringer war als in der Gesamtpopulation (ca. 30 % gegenüber 0 % im Studienarm mit Monotherapie), ist der relative Nutzen von Ribavirin in der Kombination mit Interferon alfa-2a in dieser Patientengruppe besonders deutlich. Außerdem spricht die histologische Verbesserung für die Kombinationstherapie.

Unterstützende gute Ergebnisse kamen aus einer kleinen Studie mit unbehandelten (naiven) Patienten, bei denen Interferon alfa-2a (3 Mio. I.E. dreimal wöchentlich) in Kombination mit Ribavirin eingesetzt wurde.

Bezüglich weiterer Informationen zu pharmakodynamischen Eigenschaften ist die Fachinformation von Ribavirin zu beachten.

Follikuläres Non-Hodgkin-Lymphom

Die Wirksamkeit von Roferon-A in Kombination mit zytotoxischer Chemotherapie (CHOP-ähnliches Behandlungsschema aus Cyclophosphamid, Vincristin, Prednison und Doxorubicin) wurde bei 122 Patienten mit klinisch aggressivem niedrig- oder mittelgradigem Non-Hodgkin-Lymphom geprüft. 127 Kontrollpatienten erhielten dieselbe Chemotherapie ohne Roferon-A. Die zwei Behandlungsregime ergaben ein vergleichbares objektives Ansprechen, aber die Kombinationsbehandlung mit Roferon-A verlängerte die Zeit bis zum Wirkungsverlust der Behandlung ($p < 0,001$), sowie die Dauer des kompletten Ansprechens ($p < 0,003$).

Nierenzellkarzinom

Kombination mit Vinblastin

Die Wirksamkeit von Roferon-A in Kombination mit Vinblastin wurde mit der von Vinblastin als Monotherapie verglichen. Die Kombination von Roferon-A plus Vinblastin war bei der Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Nierenzellkarzinom der Behandlung mit Vinblastin als Monosubstanz überlegen. Die mittlere Überlebenszeit lag bei 67,8 Wochen für die 79 Patienten, die Roferon-A in Kombination mit Vinblastin erhielten, und 37,8 Wochen für die 81 Patienten, die nur Vinblastin erhielten ($p = 0,0049$). Die Gesamtansprechrate lag bei 16,5 % für Patienten, die mit Roferon-A und Vinblastin behandelt wurden, und bei 2,5 % für Patienten, die mit Vinblastin allein behandelt wurden ($p = 0,0025$).

Kombination mit Bevacizumab (Avastin)

Die entscheidende Phase III Studie verglich Bevacizumab in Kombination mit Interferon alfa-2a ($n = 327$) mit Placebo plus Interferon alfa-2a ($n = 322$) als First-Line Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem und/oder metastasiertem Nierenzellkarzinom nach einer Nephrektomie.

Tabelle 1 Wirksamkeitsergebnisse der Studie BO17705

Parameter (Medianwerte)	Placebo + IFN n=322	Bv + IFN n=327	Hazard Ratio^α	p-Wert
Gesamtüberleben	21,3 Monate	23,3 Monate	0,91 (0,76 – 1,10)	$p = 0,3360^{\beta}$
Progressionsfreies Überleben	5,4 Monate	10,2 Monate	0,63 (0,52 – 0,75)	$p < 0,0001^{\beta}$
Gesamtansprechrate ^γ	12,8 %	31,4 %	N/A	$p < 0,0001^{\delta}$

α – Ermittelt auf Basis eines 95 % Konfidenzintervalls (K.I.).

β – Der p-Wert wurde mittels Log-Rank-Test ermittelt.

γ – Die Referenzpopulation sind jene Patienten mit messbarer Erkrankung zu Beginn (ITT $n = 289/306$)

δ – Der p-Wert wurde mittels χ^2 Test ermittelt.

Operativ entferntes malignes Melanom

Die Wirksamkeit von Roferon-A bei Patienten mit primärem malignem Melanom, mit einer Tumordicke $> 1,5$ mm und ohne klinisch erkennbare Lymphknotenmetastasen, wurde in einer großen randomisierten Studie geprüft. 253 Patienten, die Roferon-A in einer Dosierung von 3 Mio. I.E. dreimal wöchentlich über 18 Monate erhielten, wurden mit 246 unbehandelten Kontrollpatienten verglichen. Nach einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 4,4 Jahren konnte eine deutliche Ausdehnung des Rückfall-freien Intervalls ($p = 0,035$), aber kein statistisch signifikanter Unterschied in der Gesamt-Überlebenszeit ($p = 0,059$) bei den Patienten, die mit Roferon-A behandelt wurden, im Vergleich zu den Kontrollpatienten beobachtet werden. Der Behandlungserfolg insgesamt war eine Reduktion des Rückfallrisikos um 25 %.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Serumkonzentrationen von Interferon alfa-2a wiesen beträchtliche interindividuelle Schwankungen auf, und zwar sowohl bei gesunden Probanden als auch bei Patienten mit metastasierenden Karzinomen. Die Pharmakokinetik von Roferon-A bei Tieren (Affe, Hund, Maus) war mit jener beim Menschen vergleichbar. Die Pharmakokinetik von Roferon-A war beim Menschen über einen Bereich von 3 bis 198 Mio. I.E. linear. Nach i.v. Infusion von 36 Mio. I.E. betrug die Eliminationshalbwertszeit von Interferon alfa-2a bei gesunden Personen 3,7 bis 8,5 Stunden (Durchschnitt: 5,1 Stunden), das Verteilungsvolumen im Fließgleichgewicht zwischen 0,223 und 0,748 l/kg (Durchschnitt: 0,400 l/kg) und die Gesamtkörperclearance 2,14 bis 3,62 ml/min/kg (Durchschnitt: 2,79 ml/min/kg).

Durchschnittlich 3,8 bzw. 7,3 Stunden nach i.m. bzw. s.c. Verabreichung von 36 Mio. I.E. wurden im Serum Spitzenkonzentrationen zwischen 1500 und 2 580 pg/ml (Durchschnitt: 2.020 pg/ml) bzw. 1.250 und 2.320 pg/ml (Durchschnitt: 1.730 pg/ml) erreicht.

Nach i.m. bzw. nach s.c. Injektion liegt die Bioverfügbarkeit bei über 80 %.

Die Pharmakokinetik von Interferon alfa-2a nach intramuskulären Einzeldosen bei Patienten mit metastasierenden Tumorerkrankungen bzw. chronischer Hepatitis B war mit der Kinetik bei gesunden Probanden vergleichbar. Ein dosisproportionaler Anstieg der Serumkonzentrationen wurde nach Einzeldosen von bis zu 198 Mio. I.E. beobachtet. Es ergaben sich keine Änderungen der Verteilung und der Elimination von Interferon alfa-2a, wenn Interferon alfa-2a zweimal täglich (0,5 bis 36 Mio. I.E.), einmal täglich (1 bis 54 Mio. I.E.) oder dreimal wöchentlich (1 bis 136 Millionen I.E.) über jeweils bis zu 28 Tage appliziert wurde. Der renale Katabolismus ist der wichtigste Eliminationsweg für Roferon-A. Der hepatische Metabolismus mit anschließender Ausscheidung durch die Galle ist für die Elimination von Roferon-A nur von untergeordneter Bedeutung.

Eine i.m. Verabreichung von Interferon alfa-2a ein- oder mehrmals täglich über eine Dauer von bis zu 28 Tagen führte bei Patienten mit metastasierenden Tumorerkrankungen zu einem Anstieg der Wirkstoffkonzentrationen im Serum auf das 2- bis 4fache der Werte nach einmaliger Applikation. Die mehrfache Verabreichung verursachte jedoch keine Veränderungen in der Verteilung oder den Eliminationsparametern bei verschiedenen Dosisregimen.

Bezüglich weiterer Informationen zu pharmakokinetischen Eigenschaften ist die Fachinformation von Ribavirin zu beachten.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Humane Interferone besitzen eine Speziespezifität, daher wurden toxikologische Studien mit Roferon-A nur begrenzt durchgeführt. Die akute parenterale Toxizität von Roferon-A wurde an Mäusen, Ratten, Kaninchen und Frettchen geprüft, wobei Dosen bis zu 30 Mio. I.E./kg Körpergewicht (KG) intravenös und 500 Mio. I.E./kg KG i.m. verabreicht wurden. Bei keiner Tierspezies und bei keiner der beiden Applikationsformen wurde eine auf Roferon-A zurückzuführende Mortalität verzeichnet. Selbst mit weit überhöhten Dosen wurden keine wesentlichen Nebenwirkungen festgestellt, mit Ausnahme einer abortiven Wirkung bei Rhesusaffen in der frühen bis mittleren Trächtigkeitsphase sowie vorübergehenden Störungen des Menstruationszyklus einschließlich verlängerter Menstruationsperioden bei nicht-trächtigen Affen. Inwieweit diese Befunde für den Menschen relevant sind, ist noch nicht geklärt.

Mit Roferon-A wurden experimentell keine mutagenen Wirkungen beobachtet.

Bezüglich weiterer Informationen zu präklinischen Daten zur Sicherheit ist die Fachinformation von Ribavirin zu beachten.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Ammoniumacetat

Natriumchlorid

Benzylalkohol (10 mg/1 ml)
Polysorbat 80
Essigsäure 99 %
Natriumhydroxid
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C). Nicht einfrieren.

Die Fertigspritzen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

0,5 ml Lösung in einer Fertigspritze (Glastyp I) mit einem Butylgummistopfen, einem Spritzenstopfen aus Butylgummi, Spritzenstempel aus Kunststoff und einer Edelstahlkanüle.

Packung zu 1, 5, 6, 12 und 30 und Bündelpackungen von 12 (2 Packungen mit 6) oder 30 (5 Packungen mit 6).

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nur zum einmaligen Gebrauch.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial, einschließlich Nadeln und Spritzen, ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Roche Austria GmbH, Engelhorngasse 3, A-1211 Wien

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

1-23200 Roferon-A „Roche“ 3 Mio. I.E./0,5 ml – Injektionslösung in einer Fertigspritze

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 1. September 1999

Letzte Verlängerung der Zulassung: 28. August 2008

10. STAND DER INFORMATION

Mai 2018

VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten