

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

**Roferon-A 3 Mio. I.E./0,5 ml
Fertigspritze mit Injektionslösung**
**Roferon-A 4,5 Mio. I.E./0,5 ml
Fertigspritze mit Injektionslösung¹**
**Roferon-A 6 Mio. I.E./0,5 ml
Fertigspritze mit Injektionslösung**
**Roferon-A 9 Mio. I.E./0,5 ml
Fertigspritze mit Injektionslösung**

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Fertigspritze enthält 3; 6 oder 9 Millionen Internationale Einheiten Interferon alfa-2a* in 0,5 Milliliter** (3; 6 oder 9 Mio. I.E./0,5 ml).

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

** Das Arzneimittel enthält einen Volumenüberschuss.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung Benzylalkohol (10 mg/1 ml)

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung in einer Fertigspritze.

Die Lösung ist klar und 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 und 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 unbekannt, ob eine Behandlung mit Roferon-A als Therapie mit kurativem Potenzial für diese Indikation angesehen werden kann.
- 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.
- Histologisch nachgewiesene chronische Hepatitis B bei erwachsenen Patienten, bei denen Marker für die Virusreplikation, d. h. positive Nachweise von HBV-DNS 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 Leberde-kompensation vorliegen.

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

- Follikuläres Non-Hodgkin-Lymphom.
- Fortgeschrittenes Nierenzell-Karzinom.
- 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 sind für alle in Abschnitt 4.1 genannten Indikationen geeignet. Die verschriebene Stärke sollte der empfohlenen Dosis bei der jeweiligen Indikation entsprechen.

– Haarzell-LeukämieAnfangsdosierung:

Einmal täglich 3 Mio. I.E. Wirkstoff, subkutan injiziert über 16 bis 24 Wochen. Bei Auftreten von Unverträglichkeitserscheinungen ist entweder die tägliche Dosis auf 1,5 Mio. I.E. oder das Dosierungsschema auf dreimal wöchentlich zu reduzieren bzw. beides.

Erhaltungsdosierung:

Dreimal wöchentlich 3 Mio. I.E. Wirkstoff als subkutane Injektion. Bei Auftreten von Unverträglichkeitserscheinungen ist die Dosis auf 1,5 Mio. I.E. dreimal wöchentlich zu verringern.

Behandlungsdauer:

Die Patienten sollten ungefähr 6 Monate lang behandelt werden, bevor entschieden werden kann, ob bei Ansprechen der Erkrankung 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 und für die eine allogene Kno-

chenmarktransplantation 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 lang anhaltendes zytogenetisches Ansprechen über mehr als 40 Monate herbeiführen. Es ist noch unbekannt, ob eine Behandlung mit Roferon-A als Therapie mit kurativem Potenzial für diese Indikation angesehen werden kann.

Dosierung:

Bei Patienten über 18 Jahre ist Roferon-A über 8 bis 12 Wochen subkutan zu injizieren. 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 wenigstens 8 Wochen, vorzugsweise aber mindestens 12 Wochen lang behandelt werden, bevor bei Ansprechen der Erkrankung 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 von 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 chronischmyeloischen 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,

¹ zzt. nicht im Sortiment der kohlpharma

die an einem fortschreitenden kutanen T-Zell-Lymphom 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 ist subkutan zu verabreichen. Bei Patienten über 18 Jahre sollte bei einer Behandlungsdauer von insgesamt 12 Wochen die Tagesdosis auf 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 wird dreimal wöchentlich subkutan verabreicht, und zwar in der höchsten für den Patienten verträglichen Dosis, die aber 18 Mio. I.E. nicht überschreitet.

Behandlungsdauer:

Die Patienten sollten wenigstens 8 Wochen, vorzugsweise aber mindestens 12 Wochen lang behandelt werden, bevor entschieden werden kann, ob bei Ansprechen der Erkrankung 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 möglichst ein vollständiges Ansprechen zu erreichen und die Chance für ein möglichst langes Ansprechen zu erhöhen. 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 gesehen. 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, z. B. positive Nachweise von HBV-DNS oder HBe-Antigen, vorliegen.

Dosierungsempfehlung:

Ein optimales Therapieschema kann zurzeit noch nicht angegeben werden. Die gewöhnlich empfohlene Dosis liegt im Bereich von 2,5 bis 5 Mio. I.E./m² Körperoberfläche drei-

mal wöchentlich für eine Dauer von 4 bis 6 Monaten. Die Verabreichung erfolgt mittels subkutaner 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 ist Interferon alfa-2a ohne Komplikationen Kindern mit chronischer Hepatitis B verabreicht worden. 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 nach Beendigung einer erfolgreichen Monotherapie mit Interferon alfa einen Rückfall erlitten haben.

Dosierung:

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

Dosierung von Ribavirin:

Dosierung von Ribavirin: 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 für Ribavirin hinsichtlich weiterer Einzelheiten zur Dosierung und Art der Anwendung von Ribavirin.

Nicht vorbehandelte (naive) Patienten

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

Dosierung:

Roferon-A: Es werden über einen Zeitraum von mindestens 6 Monaten dreimal wöchentlich 3 bis 4,5 Mio. I.E. subkutan injiziert. Bei den Patienten, die nach 6 Monaten HCV-RNA-negativ sind und bei denen vor der Behandlung eine hohe Viruslast vom Genotyp I nachgewiesen wurde, sollte die Behandlung mindestens für weitere 6 Monate fortgesetzt werden.

Dosierung von Ribavirin: siehe oben

Weitere negative prognostische Faktoren (Alter > 40 Jahre, männlich, fortgeschrittene Fibrose [„Bridging Fibrosis“]) sollten bei der Entscheidung über die Verlängerung der Therapiedauer auf 12 Monate berücksichtigt werden.

Patienten, bei denen nach einer Therapie-dauer von 6 Monaten ein virologisches Ansprechen (HCV-RNA unter der Nachweisgrenze) ausbleibt, zeigen in der Regel kein andauerndes virologisches Ansprechen (HCV-RNA unter der Nachweisgrenze 6 Monate nach Beendigung der Behandlung).

Roferon-A Monotherapie

Roferon-A sollte als Monotherapie nur bei Intoleranz oder Kontraindikation gegen Ribavirin angewendet werden.

Anfangsdosierung:

Als Induktionstherapie dreimal wöchentlich 3 bis 6 Mio. I.E. Wirkstoff subkutan 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 bei denen HCV-RNA nicht mehr nachweisbar ist, ist eine Behandlung mit 3 Mio. I.E. Wirkstoff dreimal wöchentlich 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, aber eine Behandlung von mindestens 12 Monaten wird empfohlen.

Hinweis:

Sollte nach entsprechender Behandlung mit Roferon-A in Monotherapie ein Rückfall auftreten, so wird dieser bei der Mehrzahl der Patienten innerhalb von 4 Monaten nach dem Ende der Therapie beobachtet.

– Follikuläres Non-Hodgkin-Lymphom

Bei Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem follikulärem Non-Hodgkin-Lymphom (hohe Tumorlast) verlängert Roferon-A als Begleittherapie zu einer 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 sollte gleichzeitig mit einem konventionellen Chemotherapie-schemata (wie die Kombination von Cyclophosphamid, Prednison, Vincristin und Doxorubicin) gegeben werden. Das empfohlene Dosierungsschema von 6 Millionen I.E./m² Körperoberfläche sollte subkutan 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 Ansprechraten von

etwa 17 % bis 26 %, verzögert das Fortschreiten der Erkrankung und verlängert das Gesamtüberleben bei Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzell-Karzinom.

Dosierungsempfehlung:

Roferon-A soll in einer Dosis von 3 Mio. I.E. dreimal wöchentlich in der ersten, 9 Mio. I.E. dreimal wöchentlich in der zweiten und 18 Mio. I.E. dreimal wöchentlich in den darauffolgenden Wochen subkutan verabreicht werden. Parallel dazu soll 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 von Roferon-A mit 18 Mio. I.E. dreimal wöchentlich nicht vertragen wird, kann die Dosis auf 9 Mio. 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 soll in der Dosis von 9 Mio. I.E. dreimal wöchentlich bis zur Progression der Krankheit oder bis zu 12 Monaten subkutan verabreicht werden. Die Sicherheit und Wirksamkeit der Roferon-A Therapie nach 12 Monaten wurde nicht evaluiert. Die Roferon-A Therapie kann mit einer geringeren Dosierung (3 oder 6 Mio. I.E.) begonnen werden. Die empfohlene Dosierung von 9 Mio. I.E. sollte innerhalb von 2 Wochen unter Behandlung erreicht werden.

Wenn die Roferon-A Dosierung von 9 Mio. I.E. dreimal wöchentlich nicht vertragen wird, kann die Dosierung bis zur Minimaldosierung von 3 Mio. I.E. dreimal wöchentlich reduziert werden.

Die Roferon-A Injektionen werden nach Beendigung der Infusion von Avastin verabreicht. Für weitere Informationen zur Kombination mit Avastin siehe 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 subkutan in einer Dosis von 3 Mio. I.E. dreimal in der Woche 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 Do-

sisreduktion auf 1,5 Mio. I.E. dreimal in der Woche 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 Nebenwirkungen 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 Immunsuppressiva erhalten haben oder noch erhalten.
- Benzylalkohol, der als Hilfsstoff in Roferon-A enthalten ist, kann in seltenen Fällen zu lebensbedrohlichen Zuständen und anaphylaktoiden Reaktionen bei Kindern bis zu 3 Jahren führen. Daher sollte Roferon-A bei Frühgeborenen, Neugeborenen, Säuglingen oder Kindern bis zu 3 Jahren nicht angewendet werden. Roferon-A enthält 10 mg/ml Benzylalkohol.

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.

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 ist nicht nur über die Vorteile der Behandlung, sondern auch über das wahrscheinliche Auftreten von Nebenwirkungen ausführlich zu informieren.

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

Bei Transplantat-Patienten (z. B. Übertragung von Niere oder Knochenmark) kann möglicherweise eine therapeutisch beabsichtigte Immunsuppression abgeschwächt werden, da Interferone auch eine immunstimulierende Wirkung ausüben. Wie bei anderen alfa-Interferonen sind bei Patienten unter Behandlung mit Roferon-A Transplantatabstößen 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.

Psychiatrische Befunde: Während der Behandlung mit Interferonen einschließlich Roferon-A kann es zu schwerwiegenden psychiatrischen Nebenwirkungen kommen. Depressionen, Selbstmordgedanken, Selbstmordversuch und Selbstmord können bei Patienten mit und ohne psychiatrischer Vorerkrankung auftreten. Alle Patienten sind vom Arzt auf Anzeichen einer Depression zu überwachen. Vor Beginn einer Therapie sollten die Patienten vom Arzt auf die mögliche Entwicklung einer Depression hingewiesen und angehalten werden, Symptome einer Depression sofort zu melden. Eine psychiatrische Behandlung und/oder das Absetzen des Arzneimittels sollte in solchen Fällen in Betracht gezogen werden.

Patienten mit Suchtmittelmissbrauch: HC-Vinfizierte 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 Sucht-

mittel 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 nach zu beobachten. 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.

Okuläre Befunde: Wie bei anderen Interferonen wurde nach der Behandlung mit Roferon-A über Retinopathien, einschließlich Netzhautblutungen, Cotton-wool-Herden, Papillenödem, retinalem Arterien- oder Venenverschluss und Optikusneuropathie, die zu einem Verlust des Sehvermögens führen können, berichtet. 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.

Endokrinologische Befunde: 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 entsprechend 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 bei Patienten mit Hepatitis eine Verschlechterung einer bestehenden Autoimmunerkrankung 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 Autoantikörpern in Betracht gezogen werden; gegebenenfalls ist die Behandlung abzubrechen.

Knochenmarksuppression: Besondere Vorsicht ist bei der Verabreichung von

Roferon-A an Patienten mit schwerer Myelosuppression geboten, da es aufgrund des suppressiven Effektes auf das Knochenmark zu einer Verminderung der weißen Blutkörperchen (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 oben genannte Störungen zu überwachen. Sowohl vor als auch in geeigneten Abständen während der Therapie mit Roferon-A sind Blutbildkontrollen durchzuführen.

Autoimmunerkrankung: 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 Interferonen häufiger vor. Bei Patienten mit einer Prädisposition für oder einer Vorgeschichte von Autoimmunerkrankungen wird die Überwachung von Symptomen, die auf solche Erkrankungen hindeuten, sowie die Bestimmung von Autoantikörpern und TSH-Spiegeln empfohlen.

Da bei Kindern insgesamt noch keine ausreichenden klinischen Erfahrungen mit Roferon-A vorliegen, sollten Kinder nicht mit Roferon-A behandelt werden.

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 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 Gebrauchsinformationen zu 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 angewendet werden (siehe Fachinformation von Ribavirin).

Koinfizierte Patienten mit einer fortgeschrittenen Zirrhose, die eine HAART-Therapie erhalten, können ein erhöhtes Risiko haben, eine Leberdekompensation mit Todesfolge zu entwickeln. Die zusätzliche Behandlung mit alfa-Interferonen allein oder in Kombination mit Ribavirin kann das Risiko in dieser Subpopulation erhöhen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Da alfa-Interferone den Zellstoffwechsel verändern, könnte Roferon-A die Wirkung anderer Arzneimittel beeinflussen. Es bestehen Anhaltspunkte dafür, dass Roferon-A einen Einfluss auf spezifische mikrosomale Enzymsysteme hat. Die klinische Relevanz dieses Befundes ist noch unbekannt.

Alfa-Interferone könnten 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 zentralwirkenden 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 Gebrauchsinformationen zu Ribavirin, wenn Interferon alfa-2a bei Patienten mit chronischer Hepatitis C in Kombination mit Ribavirin angewendet wird.

Die Ergebnisse aus kontrollierten klinischen Studien mit Nierenkrebspatienten zeigten keinen signifikanten Effekt von Bevacizumab (Avastin) auf die Pharmakokinetik von Interferon alfa-2a (Roferon-A).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Während der Therapie mit Roferon-A haben Frauen und Männer wirksame empfängnisverhütende Maßnahmen zu ergreifen. Es liegen keine ausreichenden Daten zur Anwendung von Roferon-A bei Schwangeren vor. Bei Gabe von weit überhöhten Dosen wurde bei Rhesusaffen eine abortive Wirkung in der frühen bis mittleren Trächtigkeitphase 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 darf Roferon-A nur dann verabreicht werden, wenn der therapeutische Nutzen für die Mutter das potenzielle 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 besondere Vorsorge dafür getragen 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 oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Jedoch könnte Roferon-A in Abhängigkeit von Dosierung und Dosierungsschema sowie der jeweiligen Empfindlichkeit 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, sowie 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 kardiovaskuläre und pulmonale Störungen auf wie vorübergehende Hypotonie, Hypertonie, Ödeme, Zyanose, Arrhythmien, Palpitationen und Schmerzen im Brustkorb. Die meisten Krebspatienten erhielten Dosen, die wesentlich über den heute 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.

Siehe Tabelle 1 auf Seite 6

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.

Einige Patienten können neutralisierende Antikörper bilden. Unter bestimmten 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 dieses 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 aufgeklärt.

Bislang gibt es über neutralisierende Antikörper noch keine Ergebnisse aus klinischen Untersuchungen, in denen bei + 4 °C gelagertes lyophilisiertes Roferon-A oder 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. Bei Lagerung von lyophilisiertem Roferon-A unter den empfohlenen Lagerungsbedingungen bei + 4 °C wurde keine entsprechende Zunahme der Immunogenität beobachtet.

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 dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
D-53175 Bonn
Website: <http://www.bfarm.de>
anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Für Roferon-A sind keine Fälle von Überdosierung beim Menschen bekannt. Nach mehrfacher Gabe hoher Dosen von Interferon wurde jedoch das Auftreten von tiefer Lethargie, Müdigkeit, starker Erschöpfung und Koma berichtet. Solche Patienten sind zur Beobachtung stationär aufzunehmen und entsprechend symptomatisch zu behandeln.

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.

Tabelle 1: Nebenwirkungen

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 (Häufigkeit 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, geringfügige Hypokalzämie		Dehydration, gestörter Elektrolythaushalt	Diabetes mellitus, Hyperglykämie	Hypertriglyzeridämie, Hyperlipidämie	
Psychiatrische Erkrankungen			Depression, Angst, wechselnde Gemütslage, Verwirrtheit, abnormales Verhalten, Nervosität, Gedächtnisstörungen, Schlafstörungen	Selbstmord, Selbstmordversuch, Selbstmordgedanken, Manie		
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Dysgeusie	Neuropathie, Benommenheit, Hypästhesie, Parästhesie, Tremor, Somnolenz	Koma, cerebrovaskuläre Ereignisse, Konvulsionen, vorübergehende erektile Dysfunktion	Enzephalopathie	
Augenerkrankungen			Sehstörungen, Konjunktivitis	ischämische Retinopathie	retinaler Arterienverschluss, Optikusneuropathie, Netzhautblutungen, retinaler Venenverschluss, Netzhautexsudat, Retinopathie, Papillenödem	
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			Vertigo			
Herzkrankungen		Arrhythmien ⁴ , Palpitationen, Zyanose		kardiorespiratorischer Stillstand, Myokardinfarkt, dekompensierte Herzinsuffizienz, Lungenödem		

Fortsetzung Tabelle 1 auf Seite 7

Fortsetzung Tabelle 1

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 (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Gefäßerkrankungen			Hypertonie, Hypotonie	Vaskulitis		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums				Dyspnoe, Husten		Pulmonale arterielle Hypertonie*
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Durchfall	Erbrechen, Bauchschmerzen, Übelkeit, Mundtrockenheit		Pankreatitis, intestinale Hypermotilität, Obstipation, Dyspepsie, Flatulenz	Wiederauftreten eines Magengeschwürs, nicht bedrohliche Magen-Darm-Blutung	Ischämische Colitis, Colitis ulcerosa
Leber- und Gallenerkrankungen				Leberversagen, Hepatitis, Leberfunktionsstörungen		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Haarausfall ⁵ , verstärktes Schwitzen		Psoriasis ⁶ , Pruritus	Ausschlag, trockene Haut, Nasenbluten, trockene Schleimhäute, laufende Nase		
Skelettmuskulatur-, Bindege- webs- und Knochenkrankungen	Myalgie, Arthralgie			systemischer Lupus erythematoses, Arthritis		
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Proteinurie und erhöhte Zellzahl im Urinsediment	akutes Nierenversagen ⁷ , Nierenfunktionsstörung		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Grippe-ähnliche Erkrankung, verminderter Appetit, Fieber, Rigor, Müdigkeit	Brustschmerzen, Ödeme			Nekrosen an der Injektionsstelle, Reaktionen an der Injektionsstelle	
Untersuchungen		Gewichtsverlust	erhöhte Blutwerte für GPT, Transaminasen und alkalische Phosphatase	erhöhte Blutwerte für Kreatinin, Harnstoff, Bilirubin, Harnsäure und LDH		

¹ einschließlich erneuter Ausbruch von Herpes Labialis

² Bei myelosuppressiven Patienten traten Thrombozytopenie und vermindertes Hämoglobin häufiger auf. Die schweren hämatologischen Veränderungen bildeten sich gewöhnlich sieben bis zehn Tage nach Abbruch der Behandlung mit Roferon-A auf die Ausgangswerte vor der Behandlung zurück.

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

⁴ einschließlich atrioventrikulärer Block

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

⁶ Verschlechterung oder Provokation von Psoriasis

⁷ hauptsächlich bei Krebspatienten mit Nierenerkrankungen

† wurden nach der Markteinführung berichtet

* Klassenbezeichnung für Interferon-Produkte siehe Pulmonale arterielle Hypertonie unten.

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 menschlicher Tumoren ausübt und das Wachstum einiger in Nacktmäuse transplantierte menschlicher Tumoren hemmt. Eine begrenzte Zahl menschlicher Tumorzelllinien, die *in vivo* in Nacktmäusen gewachsen sind, sind auf die Interferon-alfa-2a-Ansprechbarkeit 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 Tierarten erprobt wird. Allerdings zeigte Interferon alfa-2a bei Rhesusaffen eine ausgeprägte Aktivität gegen das Vaccinia-Virus.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Haarzell-Leukämie

Die klinische 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 (Hydroxyharn-

stoff oder Busulfan) erhalten hatten. Beide Gruppen zeigten bei der Diagnosestellung günstige Faktoren (weniger als 10 % Blasten im Blut), und die Behandlung mit Interferon wurde 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 zytogenetischem Ansprechen gegenüber 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, $p = 0,002$).

Kutaner 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 % teilweises 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 ansprechen, 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 Monate nach Beendigung der Behandlung weiter beobachtet. Es gab einen statistisch signifikanten Unterschied im andauernden Ansprechen (sustained response) (Beseitigung des Hepatitis-B-Antigens [HBeAg] und der Hepatitis-B-Viren-DNA [HBV-DNA] aus dem Serum) 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 Nachbeobachtungszeit (Beobachtung ohne Behandlung) 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 komplettes biochemisches Ansprechen bei bis zu 85 % der Patienten, mit Ansprechraten von 11 % bis 44 % über mindestens 6 Monate in Abhängigkeit von den Krankheitsbefunden vor Beginn der Behandlung, der Interferon alfa-2a-Dosis und der Behandlungsdauer. Die Bewertung der Befunde von Leberbiopsien vor und nach der Behandlung ergab, dass das biochemische Ansprechen mit signifikanter Besserung der Lebererkrankung verbunden ist. Für die Patienten, die ein andauerndes 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 doppelblind 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 wurden ein anhaltendes biochemisches und virologisches Ansprechen (sustained response) sowie eine histologische Befundbesserung beobachtet.

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

Unterstützende günstige Ergebnisse wurden von einer kleinen Studie mit unbehan-

delten Patienten berichtet, bei denen Interferon alfa-2a (3 Mio. I.E. dreimal wöchentlich) zusammen mit Ribavirin eingesetzt wurde.

Bitte beachten Sie hinsichtlich weiterer Informationen zu pharmakodynamischen Eigenschaften die Fachinformation für Ribavirin.

Follikuläres Non-Hodgkin-Lymphom

Die Wirksamkeit von Roferon-A zusätzlich zu zytotoxischer Chemotherapie (CHOP-ähnliches Regime 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 Regime ergaben vergleichbares objektives Ansprechen, aber das Regime mit Roferon-A verlängerte die Zeit bis zum Wirkungsverlust der Behandlung ($p < 0,001$) sowie die Dauer des kompletten Ansprechens ($p < 0,003$).

Nierenzellkarzinom

In Kombination mit Vinblastin

Die Wirksamkeit von Roferon-A in Kombination mit Vinblastin wurde mit der von Vinblastin allein verglichen. Die Kombination von Roferon-A plus Vinblastin war bei der Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Nierenzell-Karzinom der Behandlung mit Vinblastin allein 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 Vinblastin allein 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 ($p = 0,0025$).

In Kombination mit Bevacizumab (Avastin)

In der zentralen Phase III Studie wurde Bevacizumab in Kombination mit Interferon alfa-2a ($n = 327$) mit Placebo plus Interferon alfa-2a ($n = 322$) als First-Line-Therapie von nephrektomisierten Patienten mit fortgeschrittenem und/oder metastasiertem Nierenzellkarzinom verglichen.

Siehe Tabelle 2

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 Nachbeob-

Tabelle 2: Wirksamkeitsergebnisse der Studie B017705

Parameter (median value)	Placebo + Interferon alfa-2a n = 322	Bevacizumab + Interferon alfa-2a n = 327	Hazard Ratio ^α	p-Wert
Gesamtüberleben	21,3 Monate	23,3 Monate	0,91 (0,76 - 1,10)	$p = 0,3360^{\beta}$
Progressions-freies 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 Bestimmt mit 95 % CI.

^β p-Wert wurde durch die Verwendung des Log-Rank-Tests erhalten.

^γ Als Referenzpopulation dienen jene Patienten mit einer messbaren Erkrankung an der Basislinie [ITT n = 289 / 306].

^δ p-Wert wurde durch die Verwendung des χ^2 Tests erhalten.

achtungszeit von 4,4 Jahren konnte eine deutliche Ausdehnung des rückfallfreien Intervalls ($p = 0,035$), aber kein statistisch signifikanter Unterschied der Gesamtüberlebenszeit ($p = 0,059$) 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 der Kinetik bei Menschen vergleichbar. Die Pharmakokinetik von Roferon-A war bei 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 intramuskulärer bzw. subkutaner Verabreichung von 36 Mio. I.E. wurden im Serum Spitzenkonzentrationen zwischen 1.500 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 intramuskulärer bzw. nach subkutaner Injektion liegt die Bioverfügbarkeit bei über 80 %.

Die Pharmakokinetik von Interferon alfa-2a nach intramuskulären Einzeldosen bei Patienten mit metastasierenden Tumorer-

krankungen 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 Mio. I.E.) über jeweils bis zu 28 Tagen appliziert wurde. Der renale Katabolismus ist der wichtigste Eliminationsweg für alfa-Interferon. Der hepatische Metabolismus mit anschließender Ausscheidung durch die Galle ist für die Elimination der alfa-Interferone nur von untergeordneter Bedeutung.

Eine intramuskuläre 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 4-Fache der Werte nach einmaliger Applikation. Die mehrfache Verabreichung verursachte jedoch keine Veränderungen in der Verteilung oder den Eliminationsparametern während mehrerer Anwendungszyklen.

Bitte beachten Sie hinsichtlich weiterer Informationen zu pharmakokinetischen Eigenschaften die Fachinformation für Ribavirin.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Humane Interferone besitzen eine Spezesspezifität, 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 intramuskulär verabreicht wurden. Bei keiner

Tierspezies und bei keiner der beiden Applikationsformen wurde eine auf das Präparat 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.

Bitte beachten Sie hinsichtlich weiterer Informationen zu präklinischen Sicherheitsdaten die Fachinformation für Ribavirin.

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 (Glasyt I) mit einem Butylgummistopfen, einem Spritzenstopfen aus Butylgummi, Spritzenstempel aus Kunststoff und einer Edelstahlkanüle.

Packungen mit 1, 6, 12 oder 30 Fertigspritzen + 2, 12, 24 bzw. 60 Alkoholtupfer.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nur zur einmaligen Anwendung.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

kohlpharma GmbH
Im Holzhau 8
66663 Merzig

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Roferon-A 3 Mio. I.E./0,5 ml Fertigspritze mit Injektionslösung
50960.02.00

Roferon-A 6 Mio. I.E./0,5 ml Fertigspritze mit Injektionslösung
50960.00.00

Roferon-A 9 Mio. I.E./0,5 ml Fertigspritze mit Injektionslösung
50960.01.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
20.07.2001

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
15.10.2009

10. STAND DER INFORMATION

Dezember 2016

11. VERSCHREIBUNGSSTATUS/APOTHEKENPFLICHT

Verschreibungspflichtig

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) verfügbar.