

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Roferon-A EasyJect 3, 3.000.000 IE, oplossing voor injectie in voorgevulde spuit  
Roferon-A EasyJect 4,5, 4.500.000 IE, oplossing voor injectie in voorgevulde spuit  
Roferon-A EasyJect 6, 6.000.000 IE, oplossing voor injectie in voorgevulde spuit  
Roferon-A EasyJect 9, 9.000.000 IE, oplossing voor injectie in voorgevulde spuit

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke voorgevulde spuit Roferon-A EasyJect 3 bevat 3 miljoen Internationale Eenheden (IE) interferon alfa-2a\* per 0,5 milliliter\*\* (3.000.000 IE/0,5 ml).

Elke voorgevulde spuit Roferon-A EasyJect 4,5 bevat 4,5 miljoen Internationale Eenheden (IE) interferon alfa-2a\* per 0,5 milliliter\*\* (4.500.000 IE/0,5 ml).

Elke voorgevulde spuit Roferon-A EasyJect 6 bevat 6 miljoen Internationale Eenheden (IE) interferon alfa-2a\* per 0,5 milliliter\*\* (6.000.000 IE/0,5 ml).

Elke voorgevulde spuit Roferon-A EasyJect 9 bevat 9 miljoen Internationale Eenheden (IE) interferon alfa-2a\* per 0,5 milliliter\*\* (9.000.000 IE/0,5 ml).

\* geproduceerd middels genetische manipulatie van *Escherichia coli*.

\*\* bevat volume-overmaat.

Hulpstof met bekend effect: Benzylalcohol (10 mg/1 ml)

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie in voorgevulde spuit.

De oplossing is helder en kleurloos tot lichtgeel.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1. Therapeutische indicaties

Roferon-A is geïndiceerd voor de behandeling van:

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

- Volwassen patiënten met histologisch bewezen chronische hepatitis C die positief zijn voor HCV-antilichamen of HCV-RNA en met een verhoogde serumconcentratie alanine-aminotransferase (ALAT) zonder leverdecompensatie.

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

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

#### **4.2. Dosering en wijze van toediening**

Niet alle beschikbare sterktes van Roferon-A kunnen worden gebruikt bij alle indicaties genoemd in rubriek 4.1. De voorgeschreven sterkte dient overeen te komen met de bij elke specifieke indicatie aanbevolen dosis.

##### Haarcelleukemie

###### *Aanvangsdosering*

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

###### *Onderhoudsdosering*

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

###### *Duur van de behandeling*

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

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

##### Chronische myeloïde leukemie

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

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

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

### *Dosering*

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

Dag 1-3	3.000.000 IE per dag
Dag 4-6	6.000.000 IE per dag
Dag 7-84	9.000.000 IE per dag

### *Duur van de behandeling*

Patiënten dienen gedurende een periode van minimaal 8 weken, en bij voorkeur gedurende ten minste 12 weken, te worden behandeld voordat de arts besluit om bij patiënten die reageren op de behandeling, de behandeling voort te zetten of deze te staken bij patiënten bij wie geen veranderingen in de hematologische parameters optreden. Bij patiënten bij wie de behandeling effect heeft, dient de behandeling te worden voortgezet totdat een volledige hematologische respons is bereikt, of gedurende maximaal 18 maanden. Alle patiënten met een volledige hematologische respons dienen de behandeling met 9.000.000 IE per dag (optimaal) of 9.000.000 IE driemaal per week (minimaal) voort te zetten om in een zo kort mogelijke tijd een cytogenetische respons te bereiken. De optimale duur van behandeling met Roferon-A bij patiënten met chronische myeloïde leukemie is nog niet vastgesteld, hoewel in voorkomende gevallen een cytogenetische respons pas 2 jaar na aanvang van de behandeling is waargenomen.

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

### Cutaan T-cellymfoom (CTLIC)

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

De optimale dosering is niet vastgesteld.

### *Aanvangsdosering*

Roferon-A dient subcutaan te worden toegediend. De dosis dient trapsgewijs te worden verhoogd tot 18.000.000 IE per dag en gedurende een periode van in totaal 12 weken te worden gegeven aan patiënten van 18 jaar en ouder. Het aanbevolen opbouwschema is als volgt:

Dag 1-3	3.000.000 IE per dag
Dag 4-6	9.000.000 IE per dag
Dag 7-84	18.000.000 IE per dag

### *Onderhoudsdosering*

Roferon-A dient driemaal per week subcutaan te worden toegediend. De dosis mag zo hoog zijn als de patiënt kan verdragen, maar mag niet meer zijn dan 18.000.000 IE.

### *Duur van de behandeling*

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

### *Waarschuwing*

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

### Chronische hepatitis B

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

### *Aanbeveling met betrekking tot de dosering*

Het optimale doseringsschema staat nog niet vast. De dosis varieert doorgaans van 2.500.000 IE tot 5.000.000 IE/m<sup>2</sup> lichaamsoppervlak bij subcutane toediening driemaal per week gedurende vier tot zes maanden.

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

### *Kinderen*

doses tot 10.000.000 IE/m<sup>2</sup> zijn veilig toegediend aan kinderen met chronische hepatitis B. De therapeutische werkzaamheid is echter niet aangetoond.

### Chronische hepatitis C

#### **Roferon-A in combinatie met ribavirine**

### Recidiverende patiënten

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

### *Dosering*

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

### *Dosering van ribavirine*

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

### *Niet eerder behandelde patiënten*

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

### *Dosering*

Roferon-A: 3.000.000 tot 4.500.000 IE driemaal per week door middel van een subcutane injectie gedurende een periode van ten minste 6 maanden. De behandeling dient met 6 maanden te worden verlengd bij patiënten die na 6 maanden negatief zijn voor HCV RNA, geïnfecteerd zijn met genotype 1 en bij wie voorafgaand aan de behandeling een hoge "viral load" werd waargenomen.

### *Dosering van ribavirine, zie boven*

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

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

### **Roferon-A monotherapie**

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

### *Aanvangsdosering*

Roferon-A dient in een dosis van 3.000.000 tot 6.000.000 IE door middel van subcutane injectie, driemaal per week gedurende een periode van 6 maanden te worden toegediend als inductietherapie, als de patiënt het kan verdragen. Bij patiënten, die na 3 tot 4 maanden therapie niet op de behandeling reageren, dient staken van de behandeling overwogen te worden.

### *Onderhoudsdosering*

Patiënten bij wie het serum-ALAT is genormaliseerd en/of het HCV RNA niet meer detecteerbaar is, hebben een onderhoudsdosering nodig van 3.000.000 IE Roferon-A driemaal per week gedurende nogmaals een periode van 6 maanden of langer om een volledige respons te consolideren. De optimale behandelingsduur is nog niet vastgesteld maar een therapie van ten minste 12 maanden wordt aangeraden.

*N.B.*

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

#### Folliculair non-Hodgkin lymfoom

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

#### *Aanbevolen dosering*

Roferon-A moet toegediend worden samen met een conventionele chemotherapiebehandeling (zoals cyclofosfamide, prednison, vincristine en doxorubicine). De aanbevolen dosering bedraagt 6.000.000 IE/m<sup>2</sup> subcutaan van dag 22 tot dag 26, telkens in een cyclus van 28 dagen.

#### Gevorderd niercelcarcinoom

##### **Roferon-A in combinatie met vinblastine**

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

#### *Aanbevolen dosering*

Roferon-A dient subcutaan te worden toegediend. De dosering is 3.000.000 IE Roferon-A driemaal per week gedurende één week, 9.000.000 IE driemaal per week in de daarop volgende week en daarna 18.000.000 IE driemaal per week. Tegelijkertijd dient vinblastine intraveneus, volgens aanwijzingen van de fabrikant, te worden gegeven in een dosering van 0,1 mg/kg eenmaal per drie weken.

Als de dosering van 18.000.000 IE driemaal per week niet goed wordt verdragen, kan de dosis verlaagd worden tot 9.000.000 IE driemaal per week.

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

##### **Roferon-A in combinatie met bevacizumab (Avastin)**

#### *Aanbevolen dosering*

9.000.000 IE Roferon-A via subcutane injectie driemaal per week tot progressie van de ziekte of tot 12 maanden.

De veiligheid en werkzaamheid van Roferon-A therapie na 12 maanden zijn niet onderzocht.

Behandeling met Roferon-A kan worden geïnitieerd met een lagere dosering (3.000.000 of 6.000.000 IE), de aanbevolen dosering van 9.000.000 IE dient echter te worden bereikt binnen de eerste 2 weken van de behandeling.

Indien de Roferon-A dosering van 9.000.000 IE driemaal per week niet wordt verdragen, kan de dosering worden verlaagd tot een minimumdosering van 3.000.000 IE driemaal per week.

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

### Maligne melanoom, na chirurgische resectie

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

#### *Aanbevolen dosering*

Roferon-A dient subcutaan te worden toegediend. De dosering is driemaal per week 3.000.000 IE Roferon-A gedurende 18 maanden, niet later dan 6 weken na de resectie te beginnen. Wanneer onverdraagbaarheid ontstaat dient de dosis tot 1.500.000 IE driemaal per week verlaagd te worden.

### **4.3. Contra-indicaties**

Roferon-A is gecontra-indiceerd bij patiënten:

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

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

#### **4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

##### *Terugvinden herkomst*

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Behandeling met Roferon-A dient plaats te vinden onder supervisie van een medisch specialist die ervaren is in de behandeling van de betreffende indicatie. Voor het effectief instellen van de behandeling en het reageren op complicaties die uit de behandeling kunnen voortvloeien, is het noodzakelijk dat adequate klinische en diagnostische faciliteiten ter beschikking staan.

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

##### *Overgevoeligheid*

Als tijdens de therapie met Roferon-A, al dan niet in combinatie met ribavirine, een overgevoeligheidsreactie optreedt, moet de therapie gestaakt worden en moet onmiddellijk de vereiste medische therapie ingesteld worden. Voorbijgaande huiduitslag maakt geen interruptie van de behandeling nodig.

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

##### *Koorts/Infecties*

Hoewel koorts gepaard kan gaan met het griepachtige syndroom dat vaak gemeld wordt tijdens interferontherapie, moeten andere oorzaken van persisterende koorts, voornamelijk ernstige infecties (bacterieel, viraal, door schimmel), worden uitgesloten, vooral bij patiënten met neutropenie. Ernstige infecties (bacterieel, viraal of door een schimmel veroorzaakt) zijn gemeld tijdens behandeling met alfa interferonen, waaronder Roferon-A. Er dient onmiddellijk te worden gestart met geschikte anti-infectieve therapie en staken van de therapie dient in overweging genomen te worden.

##### *Psychiatrie*

Ernstige psychiatrische bijwerkingen kunnen manifest worden bij patiënten die behandeld worden met interferonen, waaronder Roferon-A. Depressie, zelfmoordgedachte, zelfmoordpoging en zelfmoord kunnen optreden bij patiënten met en zonder een psychiatrische aandoening in de anamnese. Artsen dienen alle patiënten die met Roferon-A behandeld worden, zorgvuldig te controleren op aanwijzingen voor depressie. Voorafgaand aan de therapie dienen artsen de patiënten te informeren over het mogelijk ontstaan van depressie en de patiënten dienen elk teken of symptoom van depressie onmiddellijk te melden. In dergelijke gevallen dienen psychiatrische interventie en/of stoppen van de behandeling overwogen te worden.

##### *Patiënten die middelen gebruiken/misbruiken*

HCV-geïnfecteerde patiënten met een gelijktijdig optredende stoornis in het gebruik van middelen (alcohol, cannabis, etc.) hebben een verhoogd risico op het ontwikkelen van psychiatrische stoornissen of op een verergering van al bestaande psychiatrische stoornissen bij behandeling met interferon-alfa. Wanneer behandeling met interferon-alfa nodig wordt geacht bij deze patiënten, moet de aanwezigheid van psychiatrische co-morbiditeiten en de kans op andere verslavingen nauwgezet beoordeeld en adequaat gecontroleerd worden voordat begonnen wordt met behandeling. Indien nodig moet een interdisciplinaire aanpak, waarbij een psychiatrisch zorgverlener of verslavingspecialist betrokken is, overwogen

worden om de patiënt te evalueren, te behandelen en te volgen. Patiënten moeten nauwgezet worden gecontroleerd tijdens de behandeling en zelfs na het stoppen van de behandeling. Vroege interventie bij heroptreden of ontwikkeling van psychiatrische stoornissen en middelengebruik wordt aanbevolen.

#### *Oftalmologie*

Zoals het geval is met andere interferonen, zijn retinopathie waaronder bloedingen van de retina, "cotton wool spots", papiloedeem, trombose in de arterie of vene van de retina en opticusneuropathie die kan leiden tot verlies van gezichtsvermogen, gemeld na behandeling met Roferon-A.

Elke patiënt met klachten over vermindering of verlies van gezichtsvermogen moet een oogonderzoek ondergaan. Omdat deze ooggebeurtenissen kunnen optreden in samenhang met andere ziekte toestanden, wordt voorafgaand aan de Roferon-A monotherapie of Roferon-A in combinatie met ribavirine een oogonderzoek aanbevolen bij patiënten met diabetes mellitus of hypertensie. De behandeling met Roferon-A monotherapie of met Roferon-A in combinatie met ribavirine dient gestaakt te worden bij patiënten bij wie nieuwe oftalmologische aandoeningen ontstaan of bij wie deze aandoeningen verergeren.

#### *Endocrinologie*

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

Wanneer patiënten milde tot matige nier-, lever- of beenmergfunctiestoornissen vertonen dienen deze functies nauwgezet te worden gecontroleerd.

#### *Leverfunctie*

Interferon alfa wordt er in zeldzame gevallen van verdacht een exacerbatie te veroorzaken van een onderliggende auto-immuunziekte bij hepatitispatiënten. Voorzichtigheid wordt derhalve aanbevolen wanneer interferon-alfa wordt toegediend aan chronische hepatitispatiënten met een auto-immuunziekte in de anamnese. Als zich bij deze patiënten een verslechtering van de leverfuncties ontwikkelt, dient een determinatie van auto-immuunantilichamen overwogen te worden en, indien nodig, dient de behandeling te worden gestaakt.

#### *Beenmergsuppressie*

Uiterste voorzichtigheid dient te worden betracht wanneer Roferon-A wordt toegediend aan patiënten met ernstige myeloïde suppressie, aangezien het middel de beenmergactiviteit onderdrukt met als gevolg een vermindering van het aantal witte bloedcellen, vooral granulocyten, het aantal trombocyten en, minder gebruikelijk, de hemoglobineconcentratie. Dit kan een grotere kans op infectie of bloeding geven. Het is belangrijk om deze patiënten nauwkeurig op het ontstaan van deze complicaties te controleren en periodiek het volledige bloedbeeld te laten bepalen, zowel voorafgaand aan de behandeling als op gezette tijden tijdens de behandeling.

#### *Auto-immunologie*

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

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

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

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

Bij patiënten die tevens geïnfecteerd zijn met HIV en die behandeld worden met “Highly Active Anti-Retroviral Therapy” (HAART), kan er een grotere kans bestaan op het ontstaan van lactatacidose. Daarom is voorzichtigheid geboden als Roferon-A en ribavirine toegevoegd worden aan HAART-therapie (zie Samenvatting van de Productkenmerken ribavirine).

Bij patiënten met een co-infectie en met een voortgeschreden cirrose die HAART ontvangen, kan er een grotere kans bestaan op leverdecompensatie en overlijden. Het toevoegen van een behandeling met alfa interferonen alleen of in combinatie met ribavirine kan het risico verhogen in deze patiënten-subgroep.

#### *Hulpstoffen*

Roferon-A bevat 5 mg benzylalcohol per voorgevulde spuit van 0,5 ml. Benzylalcohol is in verband gebracht met het risico op ernstige bijwerkingen, waaronder ademhalingsproblemen (zogenoemd ‘gaspings’-syndroom) bij jonge kinderen. Het mag niet toegediend worden aan prematuren, pasgeborenen, zuigelingen of kinderen jonger dan 3 jaar (zie rubriek 4.3).

Grote hoeveelheden benzylalcohol kunnen zich ophopen in het lichaam en bijwerkingen (metabole acidose) veroorzaken bij zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven en bij patiënten met een verminderde lever- of nierfunctie.

Roferon-A bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per voorgevulde spuit van 0,5 ml, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natrium-vrij’ is.

#### **4.5. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

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

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

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

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

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

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

#### **4.6. Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

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

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

##### *Gebruik met ribavirine bij patiënten met chronische hepatitis C*

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

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

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

#### **4.8. Bijwerkingen**

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

De volgende gegevens met betrekking tot bijwerkingen zijn gebaseerd op informatie die is verkregen tijdens de behandeling van:

- kankerpatiënten met een grote verscheidenheid van maligniteiten bij wie de voorgaande behandeling vaak geen effect had en bij wie de ziekte in een gevorderd stadium was,
- patiënten met chronische hepatitis B en
- patiënten met chronische hepatitis C.

Ongeveer tweederde van de kankerpatiënten vertoonde anorexia en de helft misselijkheid. Bij ongeveer een vijfde van de kankerpatiënten werden cardiovasculaire en pulmonale aandoeningen waargenomen die bestonden uit hypo- en hypertensie, oedeem, cyanose, aritmieën, palpities en pijn op de borst van voorbijgaande aard. Het merendeel van de kankerpatiënten kreeg doses toegediend die significant hoger waren dan de dosis die nu wordt aanbevolen. Dat is waarschijnlijk de reden dat bijwerkingen in deze groep patiënten vaker optraden en ernstiger van aard waren dan bij de patiënten met hepatitis B bij wie de bijwerkingen gewoonlijk van voorbijgaande aard zijn en binnen een à twee weken na beëindiging van de behandeling zijn verdwenen. Cardiovasculaire aandoeningen werden zeer zelden gezien bij patiënten met hepatitis B. Bij hepatitis B patiënten geven veranderingen in de transaminasen gewoonlijk aan dat de klinische toestand van de patiënt verbetert.

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

Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst:

Lichaams-systeem	Zeer vaak (≥1/10)	Vaak (≥1/100, <1/10)	Soms (≥1/1.000, <1/100)	Zelden (≥1/10.000, <1/1.000)	Zeer zelden (<1/10.000)	Frequentie niet bekend (kan niet op basis van de bekende gegevens bepaald worden)
Infecties en parasitaire aandoeningen				- Longontsteking - Herpes simplex <sup>1</sup>		
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen	- Leukopenie	- Trombocytopenie - Anemie		- Agranulocytose - Hemolytische anemie	- Idiopathische trombocytopenische purpura	- Neutropenie
Immuunsysteem-aandoeningen				- Autoimmuun aandoening - Acute overgevoeligheds reacties <sup>3</sup>	- Sarcoïdose	- Afstoting van transplantaten †
Endocriene aandoeningen				- Hypothyreoïdie - Hyperthyreoïdie - Thyreoïde stoornissen		
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	- Anorexie - Misselijkheid - Inconsequentie hypocalciëmie		- Dehydratie - Verstoring van de elektrolytenbalans	- Diabetes mellitus - Hyperglycemie	- Hypertriglyceridemie - Hyperlipidemie	
Psychische stoornissen			- Depressie - Angst - Verandering mentale functie - Verwardheid - Abnormaal gedrag - Zenuw-	- Zelfmoord - Zelfmoordpoging - Zelfmoordgedachten - Manie		

Lichaams-systeem	Zeer vaak (≥1/10)	Vaak (≥1/100, <1/10)	Soms (≥1/1.000, <1/100)	Zelden (≥1/10.000, <1/1.000)	Zeer zelden (<1/10.000)	Frequentie niet bekend (kan niet op basis van de bekende gegevens bepaald worden)
			achtigheid - Vergeetachtigheid - Slaapstoornis			
Zenuwstelselaandoeningen	- Hoofdpijn	- Dysgeusie	- Neuropathie - Duizeligheid - Hypoesthesie - Paresthesie - Tremor - Somnolentie	- Coma - Cerebrovasculaire bijwerkingen - Convulsies - Tijdelijke impotentie	- Encefalopathie	
Oogaandoeningen			- Visusstoornissen - Conjunctivitis	- Ischemische retinopathie	- Trombose in de arterie van de retina - Optische neuropathie - Bloedingen van de retina - Trombose in de vene van de retina - Retinale exudatie - Retinopathie - Papilloedeem	- Neuritis optica
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen			- Vertigo			- Verminderd gehoor
Hartaandoeningen		- Aritmieën - Palpaties - Cyanose		- Hart-/ademstilstand - Myocardinfarct - Congestief hartfalen - Longoedeem		
Bloedvataandoeningen			- Hypertensie - Hypotensie	- Vasculitis		
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen				- Dyspneu - Hoest		- Pulmonale arteriële hypertensie*
Maag-darmstelselaandoeningen	- Diarree	- Braken - Buikpijn - Misselijkheid - Droge mond		- Pancreatitis - Intestinale hypermotiliteit - Constipatie - Dyspepsie - Flatulentie	- Reactivering van een maagzweer - Gastro-intestinale bloedingen (niet-levensbedreigend)	- Ischemische colitis - Colitis ulcerosa
Lever- en gal-aandoeningen				- Leverfalen - Hepatitis - Leverfunctiestoornissen		
Huid- en onderhuidaandoeningen	- Alopecia <sup>5</sup> - Toegenomen zweten		- Psoriasis <sup>6</sup> - Pruritis	- Uitslag - Droge huid - Epistaxis		- Depigmentatie van de huid

Lichaams-systeem	Zeer vaak (≥1/10)	Vaak (≥1/100, <1/10)	Soms (≥1/1.000, <1/100)	Zelden (≥1/10.000, <1/1.000)	Zeer zelden (<1/10.000)	Frequentie niet bekend (kan niet op basis van de bekende gegevens bepaald worden)
				- Droge slijmvliezen - Rinorroe		
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	- Myalgie - Artralgie			- Systemische lupus erythematoses - Arthritis		
Nier- en urineweg-aandoeningen			- Proteïnurie - Verhoogd aantal cellen in de urine	- Acuut nierfalen <sup>7</sup> - Nierfunctiestoornissen		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	- Griepachtige verschijnselen - Verlies van eetlust - Koorts - Koude rillingen - Vermoeidheid	- Pijn op de borst - Oedeem			- Necrose op de injectieplaats - Reacties op de injectieplaats	
Onderzoeken		- Gewichtsverlies	- Verhoogd ALAT - Verhoogd transaminase - Verhoogd alkalische fosfatase in het bloed	- Verhoogd creatinine in het bloed - Verhoogd ureum in het bloed - Verhoogd bilirubine in het bloed - Verhoogd urinezuur in het bloed - Verhoogd LDH in het bloed		

<sup>1</sup>inclusief exacerbatie van herpes labialis

<sup>2</sup>Bij patiënten met een gestoorde beenmergfunctie traden trombocytopenie en daling van het hemoglobine vaker op. Herstel van ernstige hematologische afwijkingen tot het niveau van vóór behandeling trad gewoonlijk binnen zeven tot tien dagen na beëindiging van de behandeling met Roferon-A op.

<sup>3</sup>bijv. urticaria, angio-oedeem, bronchospasmen en anafylaxie

<sup>4</sup>inclusief atrioventriculair block

<sup>5</sup>Reversibel na het staken van de behandeling. Toegenomen haaruitval kan gedurende een aantal weken aanhouden na het stoppen van de behandeling

<sup>6</sup>verergeren of uitlokken van psoriasis

<sup>7</sup>voornamelijk bij kankerpatiënten met een nierziekte

† vastgesteld tijdens de postmarketing-fase

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

Zelden werden alfa-interferonen inclusief Roferon-A, gebruikt in combinatie met ribavirine of alleen, geassocieerd met pancytopenie, en zeer zelden werd aplastische anemie gemeld.

Bij sommige patiënten kunnen neutraliserende antilichamen tegen interferonen worden gevormd. Bij bepaalde klinische ziektebeelden (kanker, systemische lupus erythematoses, herpes zoster) kunnen antilichamen tegen humaan leukocyteninterferon spontaan optreden bij patiënten die nooit exogeen interferon hebben ontvangen. De klinische significantie van de ontwikkeling van antilichamen is niet volledig opgehelderd.

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

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

#### Pulmonale arteriële hypertensie

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

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb (website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl)).

### **4.9. Overdosering**

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

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

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1. Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: Immunostimulantia, interferonen, ATC-code: L03AB04

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

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

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid

##### *Haarcelleukemie*

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

##### *Chronische myeloïde leukemie (CML)*

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

##### *Cutaan T-cel lymfoom (CTCL)*

De werkzaamheid van Roferon-A werd beoordeeld bij 169 patiënten met CTCL van wie de meerderheid (78%) niet meer reageerde op of recidiveerde na standaardbehandeling. Bij de 85

evalueerbare patiënten was over het geheel genomen de behandelingsrespons 58% (20% complete respons, 38% partiële respons). Patiënten in alle ziektestadia reageerden op de behandeling. De mediane duur van de complete respons was 22 maanden vanaf het begin van de behandeling waarbij 94% van de patiënten met een complete respons in remissie bleven na 9 maanden.

#### *Chronische hepatitis B*

De werkzaamheid van Roferon-A bij de behandeling van chronische hepatitis B werd beoordeeld in studies waarbij meer dan 900 patiënten betrokken waren. In de cruciale vergelijkende studie werden 238 patiënten gerandomiseerd over 4 groepen: de patiënten kregen driemaal per week 2.500.000 IE/m<sup>2</sup>, 5.000.000 IE/m<sup>2</sup>, 10.000.000 IE/m<sup>2</sup> Roferon-A of geen behandeling. Afhankelijk van de respons (d.w.z het verdwijnen van HbeAg en HBV-DNA uit het serum) was de behandelingsduur 12-24 weken. Na het stoppen van de behandeling werden de patiënten gedurende maximaal 12 maanden gevolgd. Er was een statistisch significant verschil ten aanzien van de blijvende respons [het verdwijnen van het hepatitis Be antigeen (HbeAg) en hepatitis B virus-DNA (HBV DNA)] tussen de behandelde en onbehandelde patiënten (37% versus 13%). Het verschil in respons bij de verschillende dosisgroepen was niet statistisch significant (33%, 34% en 43% voor respectievelijk 2.500.000, 5.000.000 en 10.000.000 IE/m<sup>2</sup>). Bij een follow-up, 12 maanden nadat behandeling was gestopt, werd de serologische en virologische respons geassocieerd met een duidelijke verbetering in de leverhistologie.

#### *Chronische hepatitis C*

De werkzaamheid van Roferon-A bij de behandeling van chronische hepatitis C is beoordeeld bij 1701 patiënten met 130 controlepatiënten zonder behandeling of op placebo. Bij de aanbevolen doses brengt Roferon-A een complete biochemische respons teweeg bij tot 85% van de patiënten waarbij de respons gedurende ten minste 6 maanden aanhield bij 11 tot 44% afhankelijk van de ziektekenmerken voorafgaand aan de behandeling, de IFN dosis en de behandelingsduur. De biochemische respons op Roferon-A wordt geassocieerd met een significante verbetering van de leveraandoening zoals wordt aangetoond door leverbiopsieën voor en na de behandeling. Ten aanzien van de patiënten bij wie de respons na afloop van de therapie 3-6 maanden aanhoudt, is gemeld dat de respons tot 4 jaar bleef bestaan. De therapeutische werkzaamheid van interferon alfa-2a in monotherapie en in combinatie met ribavirine werd vergeleken in een dubbelblinde vergelijkende klinische studie bij niet eerder behandelde patiënten en bij recidiverende patiënten met een virologisch, biochemisch en histologisch aangetoonde chronische hepatitis C. Zes maanden na het einde van de therapie werd beoordeeld of de biochemische en virologische respons blijvend was en ook de histologische verbetering werd beoordeeld.

Er werd een statistisch significante 10-voudige toename (van 4% tot 43%;  $p < 0,01$ ) waargenomen in de blijvende virologische en biochemische respons bij recidiverende patiënten. Het gunstige profiel van de combinatietherapie werd ook gereflecteerd in de mate van respons met betrekking tot het HCV-genotype of de 'viral load' bij het begin van de behandeling. Ofschoon de mate van blijvende respons bij patiënten met HCV genotype-1 lager was dan bij de totale populatie (ongeveer 30% versus 0% in de monotherapie-arm), is het relatieve voordeel van ribavirine in combinatie met interferon alfa-2a met name significant bij deze groep patiënten. Bovendien was de histologische verbetering in het voordeel van de combinatietherapie.

Ondersteunende gunstige resultaten werden gemeld bij een kleine studie met niet eerder behandelde patiënten die behandeld werden met interferon alfa-2a (3.000.000 IE driemaal per week) plus ribavirine.

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

### *Folliculair Non-Hodgkin lymfoom*

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

### *Niercelcarcinoom*

#### Combinatie met vinblastine

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

#### Combinatie met bevacizumab (Avastin)

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

Tabel 1: Werkzaamheidsresultaten voor studie BO17705

<b>Parameter (mediane waarde)</b>	<b>Pbo+IFN N=322</b>	<b>Bv+IFN N=327</b>	<b>Hazard Ratio<sup>α</sup></b>	<b>p-waarde</b>
Totale overleving	21,3 maanden	23,3 maanden	0,91 (0,76 – 1,10)	$p = 0,3360^{\beta}$
Progressievrije overleving	5,4 maanden	10,2 maanden	0,63 (0,52 – 0,75)	$p < 0,0001^{\beta}$
Totale respons <sup>γ</sup>	12,8%	31,4%	N/A	$p < 0,0001^{\delta}$

$\alpha$  – bepaald met een 95%-betrouwbaarheidsinterval (BI).

$\beta$  - p-waarde werd bepaald d.m.v. Log-Rank-Test

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

$\delta$  - p-waarde werd bepaald d.m.v.  $\chi^2$ -Test

### *Maligne melanoom, na chirurgische resectie*

De werkzaamheid van Roferon-A werd beoordeeld bij patiënten met primaire huidmelanomen met een dikte van meer dan 1,5 mm zonder klinisch aantoonbare lymfekliermetastasen. In een grote gerandomiseerde studie werden 253 patiënten die driemaal per week gedurende 18 maanden 3.000.000 IE Roferon-A kregen, vergeleken met 246 onbehandelde controlepatiënten. Na een mediane follow-up van 4,4 jaar werd in vergelijking met de controlepatiënten bij de met Roferon-A behandelde patiënten een significante verlenging van de recidiefvrije interval gezien ( $p = 0,035$ ) maar er was over het geheel genomen geen statistisch significant verschil in overlevingsduur ( $p = 0,059$ ). Over het geheel genomen was het behandelingseffect een 25% reductie van het recidiefrisico.

## 5.2. Farmacokinetische eigenschappen

De serumconcentratie van interferon alfa-2a liet grote interindividuele verschillen zien, zowel bij gezonde vrijwilligers als bij patiënten met gemetastaseerde maligniteiten. De farmacokinetiek van Roferon-A bij dieren (aap, hond en muis) was vergelijkbaar met wat bij de mens werd gezien. De farmacokinetiek van Roferon-A bij de mens was lineair bij een dosisbereik van 3.000.000 tot 198.000.000 IE. Bij gezonde mensen had interferon alfa-2a na toediening van 36.000.000 IE i.v. een eliminatiehalfwaardetijd van 3,7 tot 8,5 uur (gemiddeld 5,1 uur), een steady state distributievolume van 0,223 tot 0,748 l/kg (gemiddeld 0,4 l/kg) en een totale klaring van 2,14 tot 3,62 ml/min/kg (gemiddeld 2,79 ml/min/kg). Na intramusculaire toediening van 36.000.000 IE varieerde de piek serumconcentratie van 1.500 tot 2.580 pg/ml (gemiddeld 2.020 pg/ml) bij een gemiddelde tijd om de piek te bereiken van 3,8 uur, en na subcutane toediening van 36.000.000 IE van 1.250 tot 2.320 pg/ml (gemiddeld 1.730 pg/ml) bij een gemiddelde tijd van 7,3 uur.

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

De farmacokinetiek van interferon alfa-2a na eenmalige intramusculaire toediening bij patiënten met gemetastaseerde maligniteiten en chronische hepatitis B was vergelijkbaar met wat werd gevonden bij gezonde vrijwilligers. Een dosis-afhankelijke stijging van de serumconcentratie werd gezien na eenmalige doses tot 198.000.000 IE. Er waren geen veranderingen in de distributie of eliminatie van interferon alfa-2a bij de volgende doseringsschema's: tweemaal daags (500.000 tot 36.000.000 IE); eenmaal daags (1.000.000 tot 54.000.000 IE); driemaal per week (1.000.000 tot 136.000.000 IE), waarbij oplopend tot 28 dagen werd gedoseerd. Eliminatie en afbraak van Roferon-A vinden voornamelijk plaats in de nieren. Afbraak in de lever en uitscheiding via de gal vinden in mindere mate plaats.

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

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

## 5.3. Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Gezien de soorten-specificiteit van humaan interferon is slechts een beperkt aantal toxicologische studies met Roferon-A uitgevoerd. De acute parenterale toxiciteit van Roferon-A is onderzocht bij muizen, ratten, konijnen en fretten bij doses tot aan 30.000.000 IE/kg i.v. en 500.000.000 IE/kg intramusculair. Er werd bij geen van de onderzochte soorten mortaliteit waargenomen die aan de behandeling met Roferon-A kon worden toegeschreven, ongeacht de wijze van toediening. Bij doses die vele malen hoger waren dan de aanbevolen klinische dosis werden geen significante bijwerkingen waargenomen, met uitzondering van een abortief effect wanneer de doses vroeg tot midden in de foetale periode werden toegediend aan zwangere rhesusapen, en voorbijgaande verstoring van de menstruatiecyclus waaronder verlengde menstruele perioden bij niet-zwangere apen. De relevantie van deze waarnemingen voor de mens is niet vastgesteld.

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

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

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1. Lijst van hulpstoffen**

Ammoniumacetaat  
Natriumchloride  
Benzylalcohol (10 mg/1 ml)  
Polysorbaat 80  
IJsazijn  
Natriumhydroxide  
Water voor injecties

### **6.2. Gevallen van onverenigbaarheid**

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

### **6.3. Houdbaarheid**

2 jaar

### **6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

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

### **6.5. Aard en inhoud van de verpakking**

0,5 ml oplossing in voorgevulde spuit (type I -glas) met een stopper (butylrubber), een beschermdopje (butylrubber), zuigerstaaf (plastic), naald (roestvrij staal).

Verpakkingsgrootten: 1, 5, 6, 12 en 30 voorgevulde spuiten en multi-packs die 12 (2 verpakkingen van 6) of 30 (5 verpakkingen van 6) voorgevulde spuiten bevatten. Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

### **6.6. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Voor enkelvoudige toediening.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal, inclusief naalden en (injectie)spuiten dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

Roche Nederland B.V.  
Regulatory Affairs  
Beneluxlaan 2A  
3446 GR Woerden

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

Roferon-A EasyJect 3, 3.000.000 IE, oplossing voor injectie in voorgevulde spuit: RVG  
24155

Roferon-A EasyJect 4,5, 4.500.000 IE, oplossing voor injectie in voorgevulde spuit: RVG  
24156

Roferon-A EasyJect 6, 6.000.000 IE, oplossing voor injectie in voorgevulde spuit: RVG  
24157

Roferon-A EasyJect 9, 9.000.000 IE, oplossing voor injectie in voorgevulde spuit: RVG  
24158

**9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING  
/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 24 augustus 1999

Datum van laatste verlenging: 28 augustus 2008

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.8: 2 december 2020