

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Roferon-A, 9 miljonit rahvusvahelist ühikut (RÜ) süstelahus süstlis

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga süstel sisaldab 9 miljonit rahvusvahelist ühikut alfa-2a interferooni* 0,5 milliliitris** (9 miljonit RÜ/0,5 ml).

* toodetud *Escherichia coli*'s rekombinantse DNA tehnoloogia abil

** Täidetud liiaga

Teadaolevat toimet omav abiaine:

Bensüülalkohol (10 mg/1 ml)

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus süstlis.

Süstelahus on läbipaistev ja värvitu või kergelt kollakas.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Roferon-A on näidustatud järgmiste haiguste raviks:

- Karvrakuline leukeemia.
- Kroonilises faasis Philadelphia kromosoom positiivne krooniline müeloidne leukeemia. Roferon-A ei sobi raviks nendele kroonilist müeloidset leukeemiat põdevatele patsientidele, kellel on identse HL-antigeeniga (*human leukocyte antigen*) sugulasi ja kellele on lähitulevikus planeeritud või võimalik allogeenne luuüdi siirdamine. Ei ole teada, kas sellise näidustuse puhul on sobiv Roferon-A'd kasutada.
- Naha T-rakuline lümfoom. Alfa-2a interferoon (Roferon-A) võib avaldada toimet patsientidele, kellel on progresseeruv haigus ja kes ei allu tavapärasele ravile või kellele see ei sobi.
- Histoloogiliselt ja seroloogiliselt (viiruse replikatsiooni markerid, st HBV DNA- või HBeAg-positiivsed patsiendid) tõestatud krooniline hepatiit B täiskasvanud patsientidel.
- Histoloogiliselt tõestatud krooniline hepatiit C täiskasvanud patsientidel, kellel on positiivsed HCV antikehad või HCV RNA ning kellel esineb kõrgenenud alaniinaminotransferaasi (ALT) tase seerumis ilma kaasneva maksapuudulikkuseta. Alfa-2a interferooni efektiivsus hepatiit C ravis suureneb, kui ravimit kombineerida ribaviriiniga. Roferon-A'd võib kasutada monoterapiiana vaid juhul, kui esineb ribaviriini talumatus või mõni vastunäidustus selle ravimi kasutamiseks.

- Follikulaarne mitte-Hodgkini lümfoom.
- Kaugelearenenud neerurakuline kartsinoom.
- Maliigse melanoomi (AJCC II aste: Breslow' tuumor tihedusega üle 1,5 mm, mis ei ole levinud lümfisõlmedesse ega nahale) täiendav ravi pärast kirurgilist resektsiooni.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Mitte kõik Roferon-A tugevused ei sobi kasutamiseks kõigi näidustuste korral, mis on märgitud lõigus 4.1. Iga näidustuse puhul tuleb valida soovitatavale annusele vastav Roferon-A tugevus.

KARVRAKULINE LEUKEEMIA

Algannus:

3 miljonit RÜ ööpäevas süstina naha alla 16...24 nädala jooksul. Ravimtalumatuse tekkimisel vähendatakse ööpäevast annust 1,5 miljoni RÜ-ni ja/või muudetakse raviskeemi, manustades ravimit 3 korda nädalas.

Säilitusannus:

3 miljonit RÜ 3 korda nädalas süstina naha alla. Ravimtalumatuse tekkimisel vähendatakse annust 1,5 miljoni RÜ-ni 3 korda nädalas.

Ravi kestus:

Ravi kestab ligikaudu 6 kuud, enne kui otsustatakse ravi jätkamise üle ravile allunud juhul või ravi katkestamise üle ravile mitteallunud juhul. Patsiente on ravitud kuni 20 kuud järjest. Ravi optimaalne kestus karvrakulise leukeemia korral on kindlaks määramata.

Roferon-A minimaalne efektiivne annus karvrakulise leukeemia korral on kindlaks määramata.

KROONILINE MÜELOIDNE LEUKEEMIA

Roferon-A on näidustatud kroonilises faasis oleva Philadelphia kromosoom-positiivse kroonilise müeloidse leukeemia raviks. Roferon-A ei sobi alternatiivseks raviks kroonilist müeloidset leukeemiat põdevatele patsientidele, kellel on identse HL-antigeeniga sugulane või kellele on planeeritud või lähitulevikus võimalik allogeenne lüüdi siirdamine.

60%-l kroonilises faasis CML haigetest saavutatakse Roferon-A'ga eelnevast ravist sõltumatult hematoloogiline remissioon. Kahel kolmandikul neist patsientidest saavutatakse täielik hematoloogiline ravivastus hiljemalt 18 kuu jooksul alates ravi algusest.

Erinevalt tsütotoksilisest kemoteraapiast on alfa-2a interferooniga võimalik saavutada püsiv üle 40 kuu kestev ravivastus. Ei ole veel teada, kas Roferon-A on selle näidustuse puhul efektiivne.

Annustamine:

18-aastastele ja vanematele patsientidele manustatakse Roferon-A'd naha alla 8...12 nädala jooksul järgmiselt:

1...3. päev	3 miljonit RÜ ööpäevas;
4...6. päev	6 miljonit RÜ ööpäevas;
7...84. päev	9 miljonit RÜ ööpäevas.

Ravi kestus:

Ravi peab kestma vähemalt 8 nädalat, soovitatavalt 12 nädalat, enne kui otsustatakse ravi jätkamise üle ravile allunud juhul või ravi katkestamise üle ravile mitteallunud juhul, kui puuduvad muutused hematoloogilistes parameetrites. Ravile alluvaid patsiente tuleb ravida kuni täieliku hematoloogilise

remissioonini või maksimaalselt 18 kuud. Täieliku hematoloogilise vastuse korral tuleb ravi jätkata annusega 9 miljonit RÜ ööpäevas (optimaalne annus) või 9 miljonit RÜ 3 korda nädalas (minimaalne annus), saavutamaks võimaliku lühima ajaga tsütogeneetilist remissiooni. Roferon-A ravi optimaalne kestus kroonilise müeloidse leukeemia korral on kindlaks määramata, kuigi tsütogeneetilist remissiooni on saavutatud 2 aastat pärast ravi alustamist.

Roferon-A ohutus, efektiivsus ja optimaalne annus kroonilist müeloidset leukeemiat põdevatel lastel on kindlaks määramata.

NAHA T-RAKULINE LÜMFROOM (CTCL)

Alfa-2a interferoon (Roferon-A) võib toimida patsientidel, kes põevad progresseeruvat naha T-rakulist lümfoomi ja kes ei allu tavalisele ravile või ei talu seda.

Optimaalne annus on kindlaks määramata.

Algannus:

Roferon-A'd süstitakse naha alla ning annust suurendatakse 18 miljoni RÜ-ni ööpäevas 12 nädala jooksul (18-aastastel või vanematel patsientidel). Soovitatav annuse suurendamise skeem on järgmine:

1...3. päev 3 miljonit RÜ ööpäevas;
4...6. päev 9 miljonit RÜ ööpäevas;
7...84. päev 18 miljonit RÜ ööpäevas.

Säilitusannus:

Roferon-A'd manustatakse nahaaluse süstina 3 korda nädalas patsiendile sobivas maksimaalses annuses, kuid mitte üle 18 miljoni RÜ.

Ravi kestus:

Ravi peab kestma 8...12 nädalat, enne kui otsustatakse ravi jätkamise üle ravile allunud juhul või ravi katkestamise üle ravile mitteallunud juhul. Minimaalne ravikuuri kestus ravile allunud patsiendil peab olema 12 kuud, muutmaks saavutatud ravitulemust täielikuks ja püsivaks. Patsiente on ravitud kuni 40 kuud järjest. Optimaalne Roferon-A ravi kestus naha T-rakulise lümfoomi korral on kindlaks määramata.

Hoiatus:

Objektiivset kasvaja reageerimist ravile ei ole täheldatud ligikaudu 40%-l CTCLiga patsientidest. Osaline vastus on tavaliselt märgatav 3 kuu ja täielik vastus 6 kuu jooksul, kuigi mõnikord võib minna rohkem kui aasta, enne kui saavutatakse parim vastus.

KROONILINE HEPATIIT B

Roferon-A on näidustatud täiskasvanud patsientide raviks, kellel on histoloogiliselt tõestatud krooniline hepatiit B ja esinevad viiruse replikatsiooni markerid, st kes on positiivsed HBV DNA või HBeAg suhtes.

Soovitatav annus:

Optimaalne raviskeem on kindlaks määramata. Tavaline annus on 2,5...5,0 miljonit RÜ/m² kehapinna kohta, manustatuna naha alla 3 korda nädalas 4...6 kuu jooksul.

Annust võib korrigeerida vastavalt patsiendi ravimtaluvusele. Kui 3...4 kuud kestnud ravi järel ei ole paranemist märgata, tuleks kaaluda ravi katkestamist.

Lapsed: kroonilise hepatiit B-ga lastele on manustatud ohutult kuni 10 miljonit RÜ/m². Ravi efektiivsus on siiani tõestamata.

KROONILINE HEPATIIT C

ROFERON-A KOMBINATSIOONIS RIBAVIRIINIGA

KORDUVPATSIENDID

Roferon-A'd manustatakse kombinatsioonis ribaviriiniga täiskasvanud patsientidele, kes põevad kroonilist hepatiit C-d ning on eelnevalt reageerinud monoterapiale alfa-interferooniga, kuid kellel on pärast ravi lõppemist tekkinud retsidiivid.

Annustamine:

Roferon-A: 4,5 miljonit RÜ 3 korda nädalas, manustatuna naha alla 6 kuu jooksul.

Ribaviriini annustamine:

Ribaviriini annus: 1000...1200 mg ööpäevas kaheks annuseks jaotatuna (üks hommikul koos hommikusöögiga ja teine koos õhtusöögiga). Ribaviriini annustamine ja manustamisviis, vt ribaviriini ravimi omaduste kokkuvõtet.

ESMASED PATSIENDID

Alfa-2a interferooni toime hepatiit C ravis suureneb, kui seda kombineerida ribaviriiniga. Roferon-A'd tuleb üksinda manustada peamiselt juhul, kui haige ei talu ribaviriini või kui see on talle vastunäidustatud.

Annustamine:

Roferon-A: 3...4,5 miljonit RÜ 3 korda nädalas, manustatuna naha alla vähemalt 6 kuu jooksul. Ravi jätkatakse veel 6 kuu jooksul patsientidel, kellel on 6 kuu möödudes negatiivne HCV RNA, kes on infitseeritud 1. genotüübiga ja kellel on kõrge ravieelne viiruse hulk veres.

Ribaviriini annustamine: vt eespool.

Arvesse tuleb võtta muid negatiivseid prognostilisi faktoreid (vanus üle 40 eluaasta, meessugu, liitelised fibroosid), pikendamaks ravi kestust 12 kuuni.

Patsientidel, kellel ei ilmne 6 kuud kestnud ravi järel mingit virooloogilist vastust (HCV-RNA ei ole määratav), üldjuhul püsivat virooloogilist vastust ei saada (HCV-RNA ei ole määratav 6 kuud pärast ravi lõppu).

ROFERON-A MONOTERAAPIA

Roferon-A monoterapiat kasutatakse peamiselt juhul, kui haige ei talu ribaviriini või on selle manustamine talle vastunäidustatud.

Algannus:

3...6 miljonit RÜ 3 korda nädalas, manustatuna naha alla 6 kuu jooksul sissejuhatava ravina vastavalt patsiendi taluvusele. Patsientide puhul, kellel ei ilmne ravivastust 3...4 kuud kestnud ravi järel, tuleb kaaluda ravi katkestamist.

Säilitusannus:

Patsiendid, kellel on seerumi ALT normaliseerunud ja/või HCV RNA ei ole enam määratav, vajavad säilitusravina 3 miljonit RÜ Roferon-A'd 3 korda nädalas täiendava 6 kuu või pikema aja jooksul, et kindlustada täielik ravivastus. Optimaalne ravi kestus on kindlaks määramata, kuid soovitatav on ravi jätkata vähemalt 12 kuu jooksul.

Märkus:

Enamikul patsientidest, kellel haigus pärast adekvaatset Roferon-A monoteeraapiat retsidiveerub, juhtub see 4 kuu jooksul pärast ravi lõppu.

FOLLIKULAARNE MITTE-HODGKINI LÜMFOOM

Roferon-A pikendab kaugelearenenud follikulaarse mitte-Hodgkini lümfoomi korral haigusvaba ja progressioonita perioodi, kasutatuna täiendavalt koos CHOP-sarnase kemoteeraapiaga. Täiendava alfa-2a interferoon-ravi toime nende patsientide elulemuse pikendamisel ei ole kindlaks tehtud.

Soovitatav annustamine:

Roferon-A'd manustatakse kombinatsioonis tavapärase kemoteeraapiaga (tsüklofosfamiid, prednisoloon, vinkristiin, doksorubiitsiin) 6 miljonit RÜ/m² naha alla iga 28-päevase ravitsükli 22...26. päeval.

KAUGELEARENENUD NEERURAKULINE KARTSINOOM

KOMBINATSIOON VINBLASTIINIGA

Roferon-A ravi kombinatsioonis vinblastiiniga annab tavaliselt ravivastuse ligikaudu 17...26% patsientidest, aeglustades haiguse progresseerumist ja pikendades kaugelearenenud neerurakulise kartsinoomiga haigete eluiga.

Soovitatav annustamine:

Roferon-A'd manustatakse naha alla 3 miljonit RÜ 3 korda nädalas esimesel nädalal, 9 miljonit RÜ 3 korda nädalas järgmisel nädalal ja seejärel 18 miljonit RÜ 3 korda nädalas. Vinblastiini manustatakse veeni vastavalt tootja juhistele annuses 0,1 mg/kg 1 kord 3 nädala jooksul.

Kui haige ei talu Roferon-A manustamist annuses 18 miljonit RÜ 3 korda nädalas, võib annust vähendada 9 miljoni RÜ-ni 3 korda nädalas.

Ravi peab jätkuma vähemalt 3 kuud, maksimaalselt 12 kuud või kuni haiguse progresseerumiseni. Täieliku ravivastusega patsientidel võib ravi lõpetada 3 kuud pärast täieliku ravivastuse saavutamist.

KOMBINATSIOON BEVATSIZUMABIGA (AVASTIN)

Soovitatav annustamine:

9 miljonit RÜ süstituna naha alla kolm korda nädalas kuni haiguse progresseerumiseni või kuni 12 kuu vältel. Roferon-A-ravi ohutust ja efektiivsust ei ole hinnatud üle 12 kuu kestnud kasutamise puhul.

Ravi Roferon-A'ga võib alustada väiksemas annuses (3 või 6 miljonit RÜ), soovitava annuse 9 miljoni RÜ-ni peab siiski jõudma esimese kahe ravinädala jooksul.

Kui Roferon-A annus 9 miljonit RÜ kolm korda nädalas ei ole talutav, võib annust vähendada minimaalse annuseni 3 miljonit RÜ kolm korda nädalas.

Roferon-A'd süstitakse pärast Avastin'i infusiooni lõppu. Lisainformatsiooni saamiseks Avastin'iga kombineeritud kasutamise kohta vt Avastin'i ravimi omaduste kokkuvõte.

KIRURGILISELT EEMALDATUD MALIIGNE MELANOOM

Täiendav ravi Roferon-A väikeste annustega pikendab haigusvaba intervalli patsientidel, kellel pärast melanoomi (tuumori tihedus üle 1,5 mm) resektsiooni ei esine metastaase lümfisõlmedes ega kaugmetastaase.

Soovitatav annustamine:

Roferon-A'd manustatakse naha alla annuses 3 miljonit RÜ 3 korda nädalas 18 kuu jooksul, alustades mitte hiljem kui 6 nädalat pärast operatsiooni. Talumatuse tekkimisel tuleb annust vähendada 1,5 miljoni RÜ-ni 3 korda nädalas.

4.3 Vastunäidustused

Roferon-A on vastunäidustatud järgmistel juhtudel:

- anamneesis ülitundlikkus rekombinantse alfa-2a interferooni või lõigus 6.1 loetletud mis tahes aabiaine suhtes;
- olemasolev raske südamehaigus või südamehaigus anamneesis. Otsest kardiotoksilist toimet ei ole tõestatud, kuid on tõenäoline, et Roferon-A manustamisega kaasnevad sageli ägedad, mööduvad mürgistusnähud (nt palavik, külmavärinad) võivad viia olemasoleva südamehaiguse ägenemiseni;
- neeru-, maksa- või luuüdifunktsiooni raske häire;
- epilepsia ja/või kesknärvisüsteemi talitluse häired (vt lõik 4.4);
- krooniline hepatiit kaugelearenenud dekompenseeritud maksahaiguse või -tsirroosiga;
- krooniline hepatiit, mille raviks kasutatakse või on hiljuti kasutatud immunosupressiivseid ravimeid;
- bensüülalkoholi, mis on üks Roferon-A süstelahuse komponent, on harvadel juhtudel seostatud kuni 3-aastastel lastel võimalikult surma põhjustava mürgistuse ja anafülaktiliste reaktsioonidega. Seetõttu ei tohi kasutada Roferon-A süstelahust enneaegsete imikute, vastsündinute, imikute või kuni 3-aastaste laste ravimiseks. Roferon-A lahus sisaldab 10 mg/ml bensüülalkoholi.

Kombineeritud ravi ribaviriiniga: tutvuge ka ribaviriini kasutamishistega, kui alfa-2a interferooni manustatakse kombinatsioonis ribaviriiniga kroonilist hepatiit C põdevate patsientide raviks.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Et parandada bioloogiliste ravimpreparaatide kasutamise jälgitavust, tuleb manustatud preparaadi kaubanduslik nimetus registreerida (või märkida) selgelt patsiendi kaarti.

Roferon-A'd tuleb manustada vastavate haiguste ravis pädeva kvalifitseeritud arsti kontrolli all. Ravi Roferon-A'ga ja selle tüsistuste ravi on võimalik üksnes vastavate diagnostiliste ja ravivõimaluste olemasolul.

Patsiente tuleb informeerida mitte ainult ravi kasulikest toimetest, vaid ka võimalikest kõrvaltoimetest.

Ülitundlikkus: kui ravi ajal Roferon-A'ga või kombineeritud ravi ajal ribaviriiniga tekib ülitundlikkusreaktsioon, tuleb ravi katkestada ja rakendada otsekohe vajalikke ravivõtteid. Mööduva lööbe tõttu ei ole vaja ravi katkestada.

Transplantatsiooni (nt neeru või luuüdi siirdamise) järgselt võib terapeutiline immunosupressioon nõrgeneda, sest interferoonidel on ka immunostimuleeriv toime. Sarnaselt teiste alfainterferoonidega on Roferon-A'd saavatel patsientidel kirjeldatud transplantaaži äratõukereaktsiooni.

Palavik/infektsioonid: Kuigi palavik võib olla seotud interferoonravi ajal sageli esineva gripitaolise sündroomiga, tuleb välistada muud püsiva palaviku põhjused, eeskätt rasked infektsioonid (bakteriaalsed, viirus- ja seeninfektsioonid), eriti neutropeeniaga patsientidel. Ravi ajal alfa-interferoonidega (sh Roferon-A'ga) on kirjeldatud tõsiste infektsioonide (bakteriaalsete, viirus- ja seennakkuste) teket. Viivitamatult tuleb alustada sobivat infektsioonivastast ravi ning kaaluda ravi katkestamist.

Psüühika: patsientidel, kes saavad ravi interferoonidega (sh Roferon-A'ga), võivad ilmned a rasked psühhiaatrilised kõrvaltoimed. Depressioon, suitsiidimõtted, suitsiidikatsed ja suitsiid võivad esineda eelneva psüühilise haiguse olemasolul või ilma. Roferon-A'ga ravi saavaid kõiki patsiente tuleb jälgida depressiooniilmingute suhtes. Enne ravi alustamist tuleb patsiente informeerida depressiooni võimalikust tekkimisest ning patsiendid peavad otsekohe teatama igasugustest depressiooni nähtudest või sümptomitest. Sellistel juhtudel tuleks kaaluda psühhiaatrilise ravi rakendamist ja/või interferoonravi katkestamist.

Aineid tarvitavad/kuritarvitavad patsiendid: HCV infektsiooniga patsientidel, kes on samaaegselt ainete (alkohol, kanep jms) tarbijad, on suurem risk psühhiaatriliste häirete või juba olemasolevate psühhiaatriliste häirete ägenemise tekkeks alfainterferoonravi ajal. Kui nendel patsientidel peetakse vajalikuks ravi alfainterferooniga, tuleb enne ravi alustamist hoolikalt hinnata kaasnevate psühhiaatriliste haiguste olemasolu ja muude ainete tarvitamise potentsiaali ning neid piisavalt ohjata. Vajadusel tuleb patsiendi hindamisel, ravimisel ja jälgimisel kaaluda interdistsiplinaarset lähenemist (sh psühhiaater või sõltuvushäirete spetsialist). Patsiente tuleb ravi ajal ja isegi pärast ravi lõppu hoolikalt jälgida. Psühhiaatriliste häirete või ainete tarvitamise taasilmnemisel või tekkimisel on soovitatav varajane sekkumine.

Silmad: nagu ka teiste interferoonide puhul, on Roferon-A'ga ravi järgselt teatatud retinopaatia, sealhulgas võrkkesta verevalumid, eksudaatidest („vatitupsud“), papillödemist, võrkkestaarteri või -veeni tromboosist ja nägemisnärvu neuropaatia, mille tagajärjel võib tekkida nägemise kaotus. Silmade uuring tuleb teha kõikidele patsientidele, kelle kaebusteks on nägemise langus või kaotus. Kuna need silmakahjustused võivad tekkida seoses muude haigusseisunditega, soovitatakse suhkurtõve või hüpertensiooniga patsientidele teha silmade kontroll enne Roferon-A monoteeraapia või ribaviriiniga kombinatsioonravi alustamist. Roferon-A monoteeraapia või kombineeritud ravi ribaviriiniga tuleb katkestada patsientidel, kellel tekivad uued või süvenevad nägemishäired.

Endokriinsüsteem: hüperglükeemiat on Roferon-A'ga ravi ajal täheldatud harva. Kõigil patsientidel, kellel ilmnevad hüperglükeemia sümptomid, tuleb mõõta vere glükoosisisaldust ja jälgida seda pidevalt. Suhkurtõbe põdevatel patsientidel võib vajalikuks osutuda diabeedi raviskeemi korrigeerimine.

Neeru-, maksa- või luuüdifunktsiooni kerge kuni keskmise raskusega häire korral tuleb hoolikalt jälgida nende elundite funktsioone.

Maksafunktsioon: harvadel juhtudel on tekkinud kahtlus, et alfa-interferoon põhjustab hepatiiti põdevatel patsientidel eelnevalt olemasoleva autoimmuunhaiguse ägenemist. Seetõttu peab olema ettevaatlik autoimmuunhaiguse anamneesiga hepatiidipatsientide ravimisel. Kui neil patsientidel ilmnevad maksafunktsiooni häired, tuleb kaaluda autoantikehade määramist ja vajadusel ravi katkestada.

Luuüdi supressioon: eriti ettevaatlik tuleb olla Roferon-A manustamisel raske müelosupressiooniga patsientidele – ravim pärsib luuüdi, põhjustades leukotsüütide, eriti granulotsüütide ja trombotsüütide arvu, harvem hemoglobiinisalduse vähenemist. See suurendab infektsiooni või verejooksu ohtu. Seetõttu tuleb patsiente vastavate muutuste suhtes põhjalikult jälgida ning regulaarselt teha vereanalüüse enne ravi algust ja perioodiliselt ravi ajal.

Autoimmuunsus: alfainterferoonravi ajal on teatatud erinevate autoantikehade tekkest. Autoimmuunhaigused avalduvad interferoonravi ajal kliiniliselt sagedamini vastava eelsoodumusega inimestel. Olemasoleva autoimmuunhaiguse või selle anamneesiga patsiente tuleb jälgida nendele häiretele viitavate sümptomite suhtes, samuti on soovitatav autoantikehade ja TSH taseme määramine.

Roferon-A'd ei soovitata kasutada laste raviks, kuna ravimi ohutus ja efektiivsus lastel ei ole kindlaks tehtud.

Kroonilist hepatiit B või hepatiit C põdevatel patsientidel, kes saavad hemodialüüsi või kellel on hemofiilia või kes on nakatunud HI-viirusega, ei ole ravimi efektiivsust tõestatud.

Käesolev ravim sisaldab vähem kui 1 mmol naatriumit (23 mg) 0,5 ml kohta, s.o põhimõtteliselt "naatriumivaba".

Kombineeritud ravi ribaviriiniga: tutvuge ka ribaviriini kasutamisharjutega, kui alfa-2a interferooni manustatakse kombinatsioonis ribaviriiniga kroonilist hepatiit C põdevatele patsientidele.

HIV koinfektsiooniga ja aktiivset retroviirusevastast ravi (*Highly Active Anti-Retroviral Therapy*, HAART) saavatel patsientidel võib olla suurem risk laktatsidoosi tekkeks. Roferon-A ja ribaviriini lisamisel HAART ravile peab olema ettevaatlik (vt ribaviriini ravimi omaduste kokkuvõtte).

HAART ravi saavatel koinfektsiooni ja kauglearenenud tsirroosiga patsientidel võib olla suurem risk maksa dekompensatsiooni tekkeks ja surmaks. Ainult alfainterferoonide või alfainterferoonide ja ribaviriini kombinatsiooni lisamisel võib vastav risk nendel patsientidel veelgi suurenedada.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Kuna alfainterferoonid muudavad raku ainevahetust, võivad nad muuta ka teiste ravimite toimet. Ühes väikeses uuringus ilmnes Roferon-A toime spetsiifilistele mikrosomaalsetele ensüümsüsteemidele. Nende leidude kliiniline tähtsus ei ole teada.

Alfainterferoonid võivad mõjutada oksüdatiivseid ainevahetusprotsesse; sellega tuleb arvestada nimetatud teel metaboliseeruvate ravimite samaaegsel määramisel. Spetsiifiline informatsioon seni puudub.

Roferon-A võib aeglustada teofüllüüni kliirensit.

Kuna Roferon-A mõjutab kesknärvisüsteemi funktsioone, võib tsentraalse toimega ravimite samaaegsel manustamisel esineda koostoimeid. Interferoonid võivad suurendada eelnevalt või samaaegselt manustatud ravimite neurotoksilist, hematotoksilist või kardiotoksilist toimet.

Kombineeritud ravi ribaviriiniga: tutvuge ka ribaviriini kasutamisharjutega, kui alfa-2a interferooni manustatakse kombinatsioonis ribaviriiniga kroonilist hepatiit C põdevate patsientide raviks.

Neeruvähiga patsientidel läbi viidud kontrollitud kliinilise uuringu tulemused näitasid, et bevatsizumab (Avastin) ei avalda olulist mõju alfa-2a interferoon (Roferon-A) farmakokineetikale.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Roferon-A ravi saavad mees- ja naispatsiendid peavad kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid. Roferon-A kasutamise kohta rasedatel ei ole piisavalt andmeid. Soovitatud kliinilisest annusest tunduvalt suuremate annuste manustamisel reesusahvidele tiinuse esimesel ja teisel kolmandikul täheldati iseeneslikke aborte esilekutsuvat toimet (vt lõik 5.3). Kuigi loomkatsetest ei ole ilmnenud ravimi teratogeenset toimet, ei saa välistada kahjulikku toimet lootele ravimi kasutamisel raseduse ajal. Roferon-A'd tohib raseduse ajal kasutada üksnes juhul, kui selle kasulik toime naisele ületab võimaliku ohu lootele.

Ei ole teada, kas ravim eritub inimese rinnapiima. Tuleb otsustada kas ajutiselt katkestada imetamine või lõpetada ravimi kasutamine, kaaludes ravimi olulisust emale.

Kombineeritud ravi ribaviriiniga kroonilise hepatiit C-ga patsientidel

Kõikidel ribaviriiniga kokku puutunud loomaliikudel on demonstreeritud olulisi teratogeenseid ja/või embrüotoksilisi toimeid. Rasedatel on ribaviriinravi vastunäidustatud. Peab olema äärmiselt ettevaatlik, et Roferon-A'd koos ribaviriiniga saavad naispatsiendid või meespatsientide partnerid ei

rasestuks. Viljastumisvõimelises eas naispatsiendid ja nende partnerid peavad mõlemad ravi ajal ja 4 kuu jooksul pärast ravi lõppu kasutama tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid. Meespatsiendid ja nende naispartnerid peavad mõlemad kasutama tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid ravi ajal ja 7 kuu jooksul pärast ravi lõppu. Palun tutvuge ribaviriini ravimi omaduste kokkuvõttega.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravimi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitlemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud. Kuid sõltuvalt annusest ja manustamisskeemist ning patsiendi individuaalsest tundlikkusest võib Roferon-A aeglustada reaktsioonikiirust, avaldades mõju autojuhtimise ja liikuvate mehhanismide käsitlemise võimele.

4.8 Kõrvaltoimed

Kombineeritud ravi ribaviriiniga: tutvuge ka ribaviriini kasutamishistega, kui alfa-2a interferooni manustatakse kombinatsioonis ribaviriiniga kroonilist hepatiit C põdevate patsientide raviks.

Järgmised andmed kõrvaltoimete kohta põhinevad informatsioonil, mis on saadud erinevate (sageli eelnevale ravile resistentsete ja kaugelearenenud) pahaloomuliste kasvajate või kroonilise hepatiit B ja hepatiit C patsientide ravi kogemustest.

Ligikaudu kahel kolmandikul vähihaigetest tekkis isutus ja pooltel iiveldus. Kardiovaskulaarseid ja pulmonaalseid häireid täheldati ligikaudu viiendikul vähihaigetest ja nendeks olid mööduv hüpotensioon, hüpertensioon, tursed, tsüanoos, südame rütmihäired, südamepekslemine ja valu rindkeres. Enamik vähihaigeid said ravi annustega, mis olid märkimisväärselt suuremad praegu soovitatavast annusest. See võib seletada kõrvaltoimete suuremat esinemissagedust ja raskust selles patsientide rühmas, võrreldes patsientidega, kellel oli hepatiit B, kus kõrvaltoimed on enamasti mööduva iseloomuga ning ravieelne seisund taastub 1...2 nädala jooksul pärast ravi lõpetamist. Patsientidel, kellel on hepatiit B, täheldati kardiovaskulaarseid häireid väga harva. Hepatiit B-ga patsientidel annavad maksaensüümide aktiivsuse muutused tavaliselt märku patsiendi kliinilise seisundi paranemisest.

Enamikel patsientidel tekkisid gripitaolised sümptomid: väsimus, palavik, külmavärinad, isutus, lihasvalu, peavalu, liigesvalu ja higistamine. Nimetatud ägedaid kõrvaltoimeid on üldjuhul võimalik vähendada või kõrvaldada samaaegse paratsetamooli manustamisega. Kõrvaltoimetel on tendents väheneda ravi jätkudes või seoses annuse vähendamisega, ehkki kestev ravi võib põhjustada letargiat, asteeniat ja väsimust.

Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras:

Organsüsteem	Väga sage (≥ 1/10)	Sage (≥ 1/100 kuni < 1/10)	Aeg-ajalt (≥ 1/1000 kuni < 1/100)	Harv (≥ 1/10 000 kuni < 1/1000)	Väga harv (< 1/10 000)	Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)
Infektsioonid ja infestatsioonid				Pneumoonia <i>Herpes simplex</i> ¹		
Vere ja lümfisüsteemi häired ²	Leukopeenia	Trombotsütopeenia Aneemia		Agranulotsütoos Hemolüütiline aneemia	Idiopaatiline trombotsütopeeniline purpur	Neutropeenia
Immuunsüsteemi häired				Autoimmuunhäire Ägedad ülitundlikkusreaktsioonid ³	Sarkoidoos	Transplantaadi äratõuke-reaktsioon†
Endokriinsüsteemi häired				Hüpotüreoidism Hüpertüreoidism Kilpnäärme-funktsiooni häired		
Ainevahetus- ja	Isutus		Dehüdratsioon	Suhkurtõbi	Hüpertri-	

toitumishäired	Iiveldus Ebaoluline hüpokaltseemia		Elektrolüütide tasakaaluhäired	Hüperglükeemia	glütserideemia Hüperlipideemia	
Pühhaatrilised häired			Depressioon Ärevus Vaimse seisundi muutused Segasusseisund Käitumishäired Närvilisus Mäluhäired Unehäired	Suitsiid Suitsiidikatse Suitsiidimõtted Mania		
Närvüsteemi häired	Peavalu	Maitsehäire	Neuropaatia Pearinglus Hüpesteesia Paresteesia Treemor Somnolentsus	Kooma Tserebro- vaskulaarne episood Krambid Mööduv erektsioonihäire	Entsefalopaatia	
Silma kahjustused			Nägemishäired Konjunktiviit	Isheemiline retinopaatia	Võrkkestaarteri tromboos Nägemisnärv neuropaatia Võrkkesta hemorraagia Võrkkestaveeni tromboos Võrkkesta eksudaadid Retinopaatia Papillödeem	
Kõrva ja labürindi kahjustused			Vertiigo			Kuulmis- kahjustus
Südame häired		Südame rütmihäired ⁴ Südame- pekslemine Tsüanoos		Südameseiskus Müokardiinfarkt Südame paispuudulikkus Kopsuturse		
Vaskulaarsed häired			Hüpertensioon Hüpotensioon	Vaskuliit		
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired				Hingeldus Kõha		Pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon*
Seedetrakti häired	Kõhulahtisus	Oksendamine Kõhuvalu Iiveldus Suukuivus		Pankreatiit Soolestiku motoorikahäired Kõhukinnisus Düspepsia Kõhupuhitus	Peptilise haavandi ägenemine Seedetrakti verejooks (mitteeluhtlik)	Isheemiline koliit Haavandiline koliit
Maksa ja sapiteede häired				Maksa- puudulikkus Hepatiit Maksafunktsiooni häired		
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Alopeetsia ⁵ Suurenenud higistamine		Psoriaas ⁶ Sügelus	Lõõve Kuiv nahk Ninaverejooks Limaskestade kuivus Ninavoolus		Naha de- pigmentatsioon
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused	Lihavalu Liigesvalu			Süsteemne erütematoosne luupus Artriit		
Neerude ja kuseteede			Proteinuuria Rakkude arvu	Äge neeru- puudulikkus ⁷		

häired			suurenemine uriinis	Neerukahjustus		
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Gripitaoline haigus Söögiisu langus Palavik Külmavärinad Väsimus	Rindkerevalu Tursed			Süstekoha nekroos Süstekoha reaktsioon	
Uuringud		Kehakaalu langus	ALAT aktiivsuse suurenemine Transaminaaside aktiivsuse suurenemine Alkaalse fosfataasi aktiivsuse suurenemine veres	Vere kreatiniini-sisalduse suurenemine Vere ureasisalduse suurenemine Vere bilirubiini-sisalduse suurenemine Vere kusihappe-sisalduse suurenemine LDH sisalduse suurenemine veres		

¹(sealhulgas *herpes labialis*'e ägenemine)

²Müelosupressiooniga patsientidel täheldati sagedamini trombotsütopeeniat ja hemoglobiinisalduse vähenemist. Rasked hematoloogilised kõrvalekalded normaliseerusid ravieelse tasemeni tavaliselt 7...10 päeva jooksul pärast Roferon-A ravi lõpetamist.

³(nt urtikaaria, angioödeem, bronhospasm ja anafülaksia)

⁴sealhulgas atrioventrikulaarne blokaad

⁵(pöörduv ravi lõpetamise järgselt; juuste väljalangemine võib jätkuda mitmeid nädalaid pärast ravi lõppu)

⁶psoriaasi ägenemine või teke

⁷(peamiselt neeruhaigusega vähihaigetel)

† tuvastatud turuletuleku järgselt

*Interferoone sisaldavate ravimite klassile iseloomulik, vt allpool lõik „Pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon

Harva on alfainterferoone (sh Roferon-A), mida kasutatakse monoterapiiana või kombinatsioonis ribaviriiniga, seostatud pantsütopeeniat ning väga harva aplastilise aneemia tekkega.

Mõnel patsiendil võivad tekkida neutraliseerivad antikehad interferoonide vastu. Teatud haiguste (vähk, süsteemne erütematoosne luupus, *herpes zoster*) korral võivad inimese leukotsütaarse interferooni vastased antikehad moodustuda spontaanselt ka neil, kellele ei ole eksogeenset interferooni kunagi manustatud. Antikehade tekke kliiniline tähtsus ei ole täielikult välja selgitatud.

Kliinilistes uuringutes, kus kasutati temperatuuril 25°C hoitud lüofiliseeritud Roferon-A'd, on avastatud Roferon-A vastaste neutraliseerivate antikehade teke ligikaudu ühel viiendikul patsientidest. Ravile reageerinud hepatiit C-ga patsientidel, kellel tekivad neutraliseerivad antikehad, on täheldatud ravivastuse kadumist ravi ajal või selle kadumist varem kui patsientidel, kellel neid antikehi ei teki. Muid Roferon-A vastaste antikehade olemasolu kliinilisi tagajärgi ei ole dokumenteeritud. Antikehade tekke kliiniline tähtsus ei ole veel täielikult selge.

Andmeid neutraliseerivate antikehade tekke kohta ei ole saadud kliinilistest uuringutest, kus kasutati temperatuuril 4°C hoitud lüofiliseeritud Roferon-A'd või Roferon-A süstelahust. Hiirte mudelil suureneb aja jooksul lüofiliseeritud Roferon-A suhteline immunogeensus, kui materjali hoitakse temperatuuril 25°C; sellist immunogeensususe suurenemist ei täheldata juhul, kui lüofiliseeritud Roferon-A'd hoitakse temperatuuril 4°C, soovitud säilitamistingimustel.

Pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon

Alfainterferoone sisaldavate ravimite kasutamisel teatati pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni (PAH) juhtudest, eelkõige PAH riskiteguritega (nt portaalhüpertensioon, HIV-infektsioon, tsirroos)

patsientidel. Juhtudest teatati erinevatel ajahetkedel, tavaliselt mitu kuud pärast ravi alustamist alfainterferooniga.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamise kohta teated puuduvad, kuid interferooni suurte annuste korduv manustamine võib põhjustada sügavat letargiat, väsimust, masendust ja koomat. Sellisel juhul tuleb patsient jälgimiseks hospitaliseerida ja rakendada vastavat toetavat ravi.

Patsiendid, kellel Roferon-A manustamine on põhjustanud raskeid reaktsioone, paranevad ravi katkestamisel vastava toetava raviga tavaliselt mõne päeva jooksul. Kliinilistes uuringutes on koomat täheldatud 0,4% vähihaigetest.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Immunostimulaatorid, interferoonid,
ATC-kood: L03AB04.

Roferon-A omab paljusid nn inimese naturaalsete alfainterferoonpreparaatide toimeid. Roferon-A avaldab viirusvastast toimet, kutsudes esile raku resistentsuse viirusinfektsioonide suhtes ning moduleerides immuunsüsteemi toimemehhanisme viiruste neutraliseerimiseks või viiruste poolt nakatatud rakkude eliminatsiooniks. Roferon-A kasvajakasvatuse toime põhimehhanism on teadmata. Samas on Roferon-A'ga ravitud inimese kasvajakudedes kirjeldatud erinevaid muutusi: HT 29 rakkudes täheldati DNA-, RNA- ja valgusünteesi olulist vähenemist. Kindlaks on tehtud ravimi antiproliferatiivne toime paljude inimesel esinevate kasvajakude suhtes *in vitro* ning kasvu pärssiv toime mõnede *nude*-hiirtele siirdatud inimese kasvajakude suhtes. *In vivo* on testitud immuunpuudulikkusega *nude*-hiirtele siirdatud inimese teatud kasvajakude tundlikkust Roferon-A suhtes. Roferon-A *in vivo* antiproliferatiivset toimet on uuritud järgmistel kasvajatel: rinnanäärme kartsinoom, umbsoole adenokartsinoom, käärsoole kartsinoom ja eesnäärme kartsinoom. Antiproliferatiivse aktiivsuse aste varieerub.

Erinevalt teistest inimese valkudest on paljud alfa-2a interferooni toimed osaliselt või täielikult pärstitud, kui neid testitakse teistel loomaliikidel. Siiski täheldati lehmarõugeviiruse vastase aktiivsuse indutseerumist reesusahvidel, keda oli enne ravitud alfa-2a interferooniga.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Karvrakuline leukeemia

Roferon-A terapeutilist toimet karvrakulise leukeemia ravis on demonstreeritud ulatuslikus 218 patsiendiga uuringus, kus 174 patsiendil hinnati ravimi toimet pärast 16...24 ravinädalat. Ravitoimet täheldati 88%-l patsientidest (täielik ravivastus 33%, osaline ravivastus 55%).

Krooniline müeloidne leukeemia (CML)

Roferon-A toimet hinnati 226 kroonilises faasis CMLiga patsiendil ja seda võrreldi 109 kemoterapiat (hüdroksüureat või busulfaani) saanud patsiendiga. Mõlema grupi patsientidel olid diagnoosimise hetkel soodsad tunnused (blaste veres alla 10%) ning interferoonravi alustati 6 kuu jooksul pärast diagnoosimist. Kroonilises faasis CMLiga patsientidest saavutab interferoonravi tulemusel hematoloogilise ravivastuse sama paljudel patsientidel (85...90%) kui standardsete keemiaravi

skeemide puhul. Lisaks täheldati Roferon-A'ga ravitud patsientidest 8%-l täielikku tsütogeneetilist ravivastust ja 38%-l osalist tsütogeneetilist ravivastust võrreldes 9% osalise tsütogeneetilise ravivastusega kemoterapia ajal. Aeg leukeemia kroonilise faasi progresseerumisest blastse faasini oli pikem Roferon-A grupis (69 kuud) kui tavalise kemoterapia grupis (46 kuud) ($p < 0,001$) nagu ka keskmine üldine elulemus (72,8 kuud vs 54,5 kuud, $p = 0,002$).

Naha T-rakuline lümfoom (CTCL)

Roferon-A toimet hinnati 169 CTCLiga patsiendil, kellest enamik (78%) olid standardravi suhtes resistentsed või kellel oli pärast seda tekkinud retsidiiv. 85 uuritud patsiendi seas oli üldine reageerimine ravile 58% (20% täielik ravivastus, 38% osaline ravivastus). Ravile reageerisid erinevas staadiumis haigusega patsiendid. Täieliku ravivastuse keskmine kestus ravi algusest oli 22 kuud, 94% täieliku ravivastusega patsientidest olid remissioonis 9 kuu möödumisel.

Krooniline hepatiit B

Roferon-A toimet kroonilise hepatiit B ravis hinnati uuringutes, kus osales üle 900 patsiendi. Määrava tähtsusega kontrollitud uuringus randomiseeriti 238 patsienti nelja gruppi: patsiendid said kas 2,5 miljonit RÜ/m², 5,0 miljonit RÜ/m², 10 miljonit RÜ/m² Roferon-A'd kolm korda nädalas või ei saanud üldse ravi. Ravi kestis 12...24 nädalat, sõltuvalt ravivastusest, st HBeAg ja HBV DNA kadumisest seerumist. Patsiente jälgiti kuni 12 kuud pärast ravi lõppu. Püsiva ravivastuse osas [hepatiit B e-antigeeni (HBeAg) ja hepatiit B viiruse DNA (HBV DNA) kliirens] täheldati ravi saanud ja mittesaanud patsientide vahel statistiliselt olulist erinevust (37% vs 13%). Ravivastuse erinevused erinevate annusegruppide vahel ei omanud statistilist tähtsust (33%, 34% ja 43% vastavalt 2,5; 5,0 ja 10,0 miljonit RÜ/m² grupis). Seroloogilist ja virooloogilist ravivastust seostati maksa histoloogilise leiu märkimisväärse paranemisega pärast 12-kuulist ravivaba jälgimisperioodi.

Krooniline hepatiit C

Roferon-A toimet kroonilise hepatiit C ravis hinnati 1701 patsiendil, kellest 130 olid platseebot saavad kontrollisikud. Soovitavate annuste kasutamisel viib Roferon-A täieliku biokeemilise ravivastuse saavutamiseni kuni 85% patsientidest; ravivastus püsis vähemalt 6 kuud pärast ravi, jäädes vahemikku 11...44% sõltuvalt haiguse ravieelsetest tunnustest, interferooni annusest ja ravi kestusest. Biokeemilist ravivastust Roferon-A-le seostatakse maksahaiguse olulise paranemisega, mida on näidanud ravieelselt ja -järgselt võetud maksabiopsia preparaadid. Nendel patsientidel, kellel ravivastus on püsinud 3...6 kuud pärast ravi lõppu, on kirjeldatud ravitoime püsimist kuni 4 aasta jooksul.

Alfa-2a interferooniga monoterapia ja ribaviriiniga kombinatsiooni terapeutilist toimet võrreldi randomiseeritud kliinilises topeltpimeuuringus esmastel (eelnevalt mitteravitud) ja retsidiiviga patsientidel virooloogiliselt, biokeemiliselt ja histoloogiliselt dokumenteeritud kroonilise hepatiit C-ga. Kuus kuud pärast ravi lõppu hinnati püsivat biokeemilist ja virooloogilist ravivastust ning histoloogilise leiu paranemist.

Retsidiiviga patsientidel täheldati püsiva virooloogilise ja biokeemilise ravivastuse statistiliselt olulist 10-kordset suurenemist (4%-lt 43%-ni; $p < 0,01$). Kombineeritud ravi kasulik toime väljendus ka ravivastuse osas HCV genotüübi või viiruse hulga algväärtuse suhtes. Kuigi püsiv ravivastus oli HCV genotüüp-1-ga patsientidel madalam kui üldpopulatsioonis (ligikaudu 30% vs 0% monoterapia grupis), on selle patsientide grupi puhul eriti oluline ribaviriini ja alfa-2a interferooni kombineerimine. Lisaks oli kombineeritud ravi puhul enam väljendunud histoloogilise leiu paranemine.

Esmastel patsientidel teostatud väikeses uuringus täheldati soodsaid tulemusi alfa-2a interferooni (3 miljonit RÜ 3 korda nädalas) kombineerimisel ribaviriiniga.

Täiendava informatsiooni saamiseks ribaviriini farmakodünaamiliste omaduste kohta tutvuge palun ribaviriini ravimi omaduste kokkuvõttega.

Follikulaarne mitte-Hodgkini lümfoom

Roferon-A toimet täiendava ravina tsütotoksilisele kemoterapiale (tsüklofosfamiid, vinkristiin, prednisoloon ja doksorubitsiin) hinnati 122 kliiniliselt agressiivse madala või keskmise diferentseerumisastmega mitte-Hodgkini lümfoomiga patsiendil ja seda võrreldi 127 sama kemoterapiat saava kontrollisikuga. Mõlema raviskeemi puhul saavutati võrreldavad objektiivsed ravivastused, kuid Roferon-A'd sisaldav skeem on efektiivsem ravitoime kadumiseni kuluva aja ($p < 0,001$) ja täieliku ravivastuse kestuse ($p < 0,003$) pikendamisel.

Neerurakuline kartsinoom

Kombinatsioon vinblastiiniga

Roferon-A ja vinblastiini kombinatsiooni efektiivsust võrreldi vinblastiini monoterapiaga. Roferon-A ja vinblastiini kombinatsioon on lokaalselt kaugelearenenud või metastaseerunud neerurakulise kartsinoomi ravis efektiivsem kui vinblastiini monoterapia. Keskmise elulemus oli Roferon-A ja vinblastiini kombinatsiooni saanud 79 patsiendil 67,8 nädalat ja vinblastiini saanud 81 patsiendil 37,8 nädalat ($p = 0,0049$). Üldine ravile reageerimine oli kombineeritud ravi saanud patsientide seas 16,5% ja monoterapiat saanud patsientidel 2,5% ($p = 0,0025$).

Kombinatsioon bevatsizumabiga (Avastin)

Keskmes III faasi uuringus võrreldi bevatsizumabi ja alfa-2a interferooni kombinatsiooni (N=327) platseebo ja alfa-2a interferooni kombinatsiooniga (N=322), mida kasutati esmavaliku ravina kaugelearenenud ja/või metastaatilise neerurakulise kartsinoomi ja eemaldatud neeruga patsientidel.

Tabel 1: Uuringu BO17705 efektiivsuse tulemused

Parameeter (mediaanväärtus)	Pbo + IFN N = 322	Bv + IFN N = 327	Riskisuhe ^a	p-väärtus
Üldine elulemus	21,3 kuud	23,3 kuud	0,91 (0,76...1,10)	$p = 0,3360^{\beta}$
Progressioonivaba elulemus	5,4 kuud	10,2 kuud	0,63 (0,52...0,75)	$p < 0,0001^{\beta}$
Üldine ravivastuse määr ^{\gamma}	12,8%	31,4%	N/A	$p < 0,0001^{\delta}$

α - määratud kindlaks 95% usaldusvahemikuga.

β - p-väärtus saadi logaritmilist astaktesti kasutades

γ - referentspopulatsiooni moodustasid ravieelselt mõõdetava haigusega patsiendid [ITT N=289/306]

δ - p-väärtus saadi χ^2 testi kasutades

Kirurgiliselt eemaldatud maligne melanoom

Roferon-A toimet primaarse nahamelanoomiga patsientidel (tuumori tihedus üle 1,5 mm, puudus levik lümfisõlmedesse) hinnati suures randomiseeritud uuringus, kus osales 253 patsienti, kes said Roferon-A'd annuses 3 miljonit RÜ 3 korda nädalas 18 kuu jooksul, võrreldes 246 ravi mittesaanud kontrollisikuga. Pärast keskmist 4,4-aastast jälgimisperioodi täheldati retsidiivivaba perioodi olulist pikenemist ($p = 0,035$) Roferon-A ravi saanud patsientidel ei täheldatud samas kontrollisikutega võrreldes statistiliselt olulist erinevust üldise elulemuse osas ($p = 0,059$). Üldine ravitoime oli retsidiivi riski 25% vähenemine.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Alfa-2a interferooni kontsentratsioonid seerumis olid nii tervetel vabatahtlikel kui vähihaigetel individuaalselt väga erinevad. Roferon-A farmakokineetika loomadel (ahvid, koerad ja hiired) oli sarnane inimesega. Roferon-A farmakokineetika inimesel oli lineaarne annusevahemikus 3...198 miljonit RÜ. Tervel inimesel oli alfa-2a interferooni poolväärtusaeg pärast 36 miljoni RÜ veeni manustamist 3,7...8,5 tundi (keskmise 5,1 tundi), jaotusruumala 0,223...0,748 l/kg (keskmise 0,4 l/kg) ja kogukliirens 2,14...3,62 ml/min/kg (keskmise 2,79 ml/min/kg). Pärast 36 miljoni RÜ manustamist lihasesse jäi maksimaalne kontsentratsioon seerumis vahemikku 1500...2580 pikogrammi/ml (keskmise 2020 pikogrammi/ml) ja saabus keskmiselt 3,8 tunni pärast

ning pärast 36 miljoni RÜ naha alla manustamist vahemikku 1250...2320 pikogrammi/ml (keskmine 1730 pikogrammi/ml) ja saabus keskmiselt 7,3 tunni pärast.

Pärast lihasesse või naha alla manustamist imendub üle 80% annusest.

Alfa-2a interferooni farmakokineetika oli pärast ühekordset lihasesisest manustamist metastaseerunud vähiga või kroonilise hepatiit B-ga patsientidel sarnane tervete vabatahtlikega.

Seerumikontsentratsiooni annusest sõltuvat suurenemist täheldati kuni 198 miljoni RÜ annuse ühekordse manustamise järgselt. Alfa-2a interferooni jaotumise ja eritumise muutusi ei täheldatud ravimi kaks korda ööpäevas (0,5...36 miljonit RÜ), üks kord ööpäevas (1...54 miljonit RÜ) või kolm korda nädalas (1...136 miljonit RÜ) manustamisel kuni 28 päeva jooksul. Eritumine toimub peamiselt neerude kaudu. Metabolismi maksas ja järgnevat eritumist sapiga peetakse Roferon-A vähemtähtsaks eliminatsiooniteeks.

Roferon-A manustamine lihasesse üks või enam korda ööpäevas kuni 28 päeva jooksul viis mõnel metastaseerunud vähiga haigel maksimaalse plasmakontsentratsiooni 2...4-kordse suurenemiseni, võrreldes kontsentratsiooniga plasmas pärast ühekordset manustamist. Pärast korduvat manustamist ei täheldatud aga jaotumise või eritumise muutusi erinevate raviskeemide uurimisel.

Lisainformatsiooni saamiseks ribaviriini farmakokineetiliste omaduste kohta tutvuge palun ribaviriini ravimi omaduste kokkuvõttega.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Inimese interferooni liigispetsiifilisuse tõttu on Roferon-A'ga teostatud vähe toksikoloogilisi uuringuid. Roferon-A akuutset parenteraalset toksilisust on uuritud hiirtel, rottidel, küülikutel ja valgetuhkrutel veenisiseses annustes kuni 30 miljonit RÜ/kg ja lihasesiseses annustes kuni 500 miljonit RÜ/kg. Ühelgi uuritud loomaliigil ei täheldatud Roferon-A manustamisel erinevate manustamisviiside teel raviga seotud surmajuhtumeid. Soovitatud raviannustest märkimisväärselt suuremate annuste kasutamisel ei täheldatud muid kõrvaltoimeid kui iseeneslike abortide sagenemine ravimi manustamisel tiinetele reesusahvidele tiinuse esimesel ja teisel kolmandikul ning mööduvaid menstruaaltsükli häireid (sh pikaajalisi menstruatsioone) mittetiinetel ahvidel. Nende leidude tähtsus inimesele ei ole teada.

Loomkatsetes ei ole leitud Roferon-A mutageenset toimet.

Lisainformatsiooni saamiseks ribaviriini prekliiniliste ohutusandmete kohta tutvuge palun ribaviriini ravimi omaduste kokkuvõttega.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Ammooniumatsetaat
Naatriumkloriid
Bensüülalkohol (10 mg/1 ml)
Polüsorbaat 80
Jää-äädikhape
Naatriumhüdroksiid
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikusaeg

2 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Mitte lasta külmuda.

Hoida süstel välispakendis, valguse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

0,5 ml lahust süstlis (I tüüpi klaasist), millel on kolvi punnkork (butüülkummist), otsakate (butüülkummist), kolvivarv (plastmassist), nõel (roostevabast terasest); pakendis on 1, 5, 6, 12 ja 30 süstlit ja multipakendis on 12 (kaks 6 süstliga pakki) või 30 (viis 6 süstliga pakki) süstlit. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Mõeldud vaid ühekordseks kasutamiseks.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal, kaasa arvatud nõelad ja süstlid, tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Roche Eesti OÜ
Lõõtsa 2
11415 Tallinn

8. MÜÜGILOA NUMBER

184897

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 12.05.2005

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 06.02.2009

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

juuni 2018