

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Roferon-A 3 milioni di unità internazionali (UI) soluzione iniettabile in siringa preriempita

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna siringa preriempita contiene 3 milioni di Unità Internazionali di interferone alfa-2a* per 0,5 millilitri** (3 milioni UI/0,5 ml).

*prodotto nell'Escherichia coli mediante la tecnica del DNA ricombinante.

**Contiene surdosaggi di volume.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

Eccipienti a effetto noto:

Alcool benzilico (10 mg/1 ml).

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile in siringa preriempita.

La soluzione è chiara, da incolore a leggermente gialla.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Roferon-A è indicato per il trattamento di:

- Leucemia a cellule capellute.
- Pazienti affetti da AIDS con sarcoma di Kaposi asintomatico progressivo con una conta di CD4 >250/mm³.
- Leucemia mielogenica cronica positiva al cromosoma Philadelphia in fase cronica. Roferon-A non è un trattamento alternativo per pazienti con LMC che hanno un parente HLA identico e per coloro per i quali è possibile o è programmato nell'immediato futuro un trapianto di midollo osseo allogenico. Non è ancora noto se per questa indicazione Roferon-A possa essere considerato come un trattamento con potenziale curativo.
- Linfoma cutaneo a cellule T. L'interferone alfa-2a (Roferon-A) può dimostrarsi attivo in pazienti con malattia progressiva e che siano non responsivi o non sottoponibili a terapia convenzionale.
- Pazienti in età adulta affetti da epatite B cronica comprovata istologicamente, con marcatori sierici di replicazione virale, cioè pazienti che risultino positivi per HBV-DNA o HBsAg.

- Pazienti in età adulta con epatite C cronica comprovata istologicamente, positivi per gli anticorpi anti-HCV o per HCV-RNA e con elevati livelli sierici di alanina aminotransferasi (ALT) senza scompenso epatico.

Nel trattamento dell'epatite C l'efficacia dell'interferone alfa-2a aumenta quando somministrato in associazione con ribavirina. Roferon-A deve essere somministrato in monoterapia principalmente in caso di intolleranza o controindicazione alla ribavirina.

- Linfoma non Hodgkin follicolare.
- Carcinoma a cellule renali avanzato.
- Pazienti con melanoma maligno di stadio II secondo la classificazione AJCC (spessore del tumore secondo Breslow maggiore di 1,5 mm, assenza di interessamento linfonodale o diffusione cutanea), che risultano liberi da malattia dopo resezione chirurgica.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Non tutti i dosaggi disponibili di Roferon-A possono essere utilizzati per tutte le indicazioni riportate nel paragrafo 4.1. Il dosaggio prescritto deve corrispondere alla dose raccomandata per ogni singola indicazione.

- LEUCEMIA A CELLULE CAPELLUTE

Dosaggio Iniziale

Tre milioni di UI al giorno, somministrati con iniezione sottocutanea per 16-24 settimane. Se compare intolleranza, occorre ridurre la dose giornaliera a 1,5 milioni di UI oppure portare la somministrazione a tre volte la settimana, o effettuare entrambe le cose.

Dosaggio di mantenimento

Tre milioni di UI, somministrati tre volte alla settimana con iniezione sottocutanea. Se compare intolleranza, occorre ridurre la dose a 1,5 milioni UI tre volte a settimana.

Durata del trattamento

I pazienti devono essere trattati per circa sei mesi prima che il medico possa decidere se continuare il trattamento per i pazienti responsivi o sospenderlo in quelli non responsivi. Alcuni pazienti sono stati trattati anche per 20 mesi consecutivi. La durata ottimale del trattamento con Roferon-A nella leucemia a cellule capellute non è ancora stata determinata.

La minima dose efficace di Roferon-A nella leucemia a cellule capellute non è stata stabilita.

- SARCOMA DI KAPOSÌ CORRELATO AD AIDS

Roferon-A è indicato per il trattamento di pazienti affetti da AIDS con sarcoma di Kaposi progressivo asintomatico con una conta di CD4 > 250/mm³. I pazienti affetti da AIDS con conta di CD4 <250/mm³, o quelli con anamnesi di infezioni opportunistiche o sintomi sistemici, hanno minori probabilità di rispondere alla terapia con Roferon-A e pertanto non devono essere trattati. La posologia ottimale non è ancora stata definitivamente stabilita.

Roferon-A non deve essere utilizzato in associazione con inibitori della proteasi. Ad eccezione della zidovudina, non esistono dati di sicurezza relativamente alla combinazione di Roferon-A con gli inibitori della trascrittasi inversa.

Dosaggio iniziale:

Roferon-A deve essere somministrato per iniezione sottocutanea con dosaggio crescente fino ad almeno 18 milioni UI al giorno e, se possibile, fino a 36 milioni UI al giorno per un totale di dieci-dodici settimane in pazienti di 18 anni o più di età. Lo schema consigliato per l'aumento della dose è il seguente:

giorni 1-3	3 milioni UI al giorno
giorni 4-6	9 milioni UI al giorno
giorni 7-9	18 milioni UI al giorno e, se tollerato, incremento a:
giorni 10-84	36 milioni UI al giorno

Dosaggio di mantenimento:

Roferon-A deve essere somministrato per iniezione sottocutanea tre volte alla settimana alla dose massima tollerata dal paziente, ma senza superare i 36 milioni UI.

I pazienti affetti da sarcoma di Kaposi correlato ad AIDS trattati con 3 milioni UI di Roferon-A al giorno hanno mostrato un tasso di risposta inferiore rispetto a quelli trattati con i dosaggi raccomandati.

Durata del trattamento:

È necessario documentare l'evoluzione delle lesioni allo scopo di determinare la risposta alla terapia. I pazienti devono essere trattati per un periodo minimo di 10 settimane e preferibilmente per almeno dodici settimane prima che il medico possa decidere se proseguire il trattamento per i pazienti responsivi o sospenderlo per quelli non responsivi. I pazienti hanno generalmente mostrato segni di risposta dopo circa tre mesi di terapia. Alcuni pazienti sono stati trattati anche per 20 mesi consecutivi. Se si verifica risposta al trattamento, esso deve proseguire almeno finché non vi sia ulteriore evidenza di tumore. Non è stata determinata la durata ottimale del trattamento con Roferon-A del sarcoma di Kaposi correlato ad AIDS.

Nota:

Le lesioni del sarcoma di Kaposi recidivano frequentemente quando il trattamento con Roferon-A è sospeso.

- LEUCEMIA MIELOGENICA CRONICA

Roferon-A è indicato per il trattamento di pazienti affetti da leucemia mielogenica cronica positiva al cromosoma Philadelphia in fase cronica. Roferon-A non è un trattamento alternativo per pazienti con LMC che hanno un parente HLA identico e per coloro per i quali è possibile o è programmato nell'immediato futuro un trapianto di midollo osseo allogenico.

Roferon-A determina remissione ematologica nel 60% dei pazienti con LMC in fase cronica, indipendentemente dai precedenti trattamenti. Due terzi di questi pazienti hanno risposte ematologiche complete che si verificano entro 18 mesi dall'inizio del trattamento.

Contrariamente alla chemioterapia citotossica, l'interferone alfa-2a è in grado di determinare prolungate risposte citogenetiche di durata superiore ai 40 mesi. Non è ancora noto se Roferon-A possa essere considerato come un trattamento con potenziale curativo per questa indicazione.

Dosaggio:

Si raccomanda di somministrare Roferon-A per via sottocutanea per 8-12 settimane nei pazienti di 18 anni o più di età. Lo schema raccomandato è il seguente:

giorni 1-3	3 milioni UI al giorno
giorni 4-6	6 milioni UI al giorno
giorni 7-84	9 milioni UI al giorno

Durata del trattamento:

I pazienti devono essere trattati per un periodo minimo di otto settimane, preferibilmente per almeno dodici settimane, prima che il medico possa decidere se continuare o meno il trattamento nei pazienti responsivi o sospenderlo in quelli che non mostrano modificazioni dei parametri ematologici. I pazienti responsivi devono essere trattati fino al conseguimento della risposta ematologica completa o per un periodo massimo di 18 mesi. Tutti i pazienti che ottengono una risposta ematologica completa devono proseguire il trattamento con 9 milioni UI al giorno (ottimale) o 9 milioni UI tre volte alla settimana (minimo) allo scopo di ottenere una risposta citogenetica nel minor tempo possibile. La durata ottimale del trattamento con Roferon-A per la leucemia mielogenica cronica non è stata determinata anche se sono state osservate risposte citogenetiche due anni dopo l'inizio del trattamento.

La sicurezza, l'efficacia e il dosaggio ottimale di Roferon-A nei bambini affetti da LMC non sono stati ancora stabiliti.

- LINFOMA CUTANEO A CELLULE T (LCCT)

L'interferone alfa-2a (Roferon-A) può essere attivo in pazienti affetti da linfoma cutaneo a cellule T in progressione che siano refrattari o non sottoponibili a terapia convenzionale.

Il dosaggio ottimale non è stato stabilito.

Dosaggio iniziale:

Roferon-A deve essere somministrato per iniezione sottocutanea a dosi crescenti fino ad arrivare a 18 milioni UI al giorno per un totale di 12 settimane in pazienti di 18 anni o più di età. Lo schema raccomandato per l'aumento della dose è il seguente:

giorni 1-3	3 milioni UI al giorno
giorni 4-6	9 milioni UI al giorno
giorni 7-84	18 milioni UI al giorno

Dosaggio di mantenimento:

Roferon-A deve essere somministrato per iniezione sottocutanea tre volte alla settimana al dosaggio massimo tollerato dal paziente, che non deve comunque superare i 18 milioni UI.

Durata del trattamento:

I pazienti devono essere trattati per un periodo minimo di otto settimane e, preferibilmente, per almeno dodici settimane prima che il medico possa decidere se continuare il trattamento nei pazienti responsivi o se sospenderlo in quelli non responsivi. La durata minima del trattamento nei pazienti responsivi deve essere di 12 mesi allo scopo di rendere massime le possibilità di ottenere risposte complete e di migliorare la possibilità di una risposta prolungata. Alcuni pazienti sono stati trattati anche per 40 mesi consecutivi.

Non è stata determinata la durata ottimale del trattamento con Roferon-A per il linfoma cutaneo a cellule T.

Avvertenza:

Non sono state osservate risposte tumorali obiettive nel 40% circa dei pazienti con LCCT. Le risposte parziali compaiono abitualmente entro 3 mesi e quelle complete entro 6 mesi, anche se occasionalmente è possibile che sia necessario più di un anno per ottenere la risposta migliore.

- EPATITE CRONICA B

Roferon-A è indicato per il trattamento di pazienti adulti affetti da epatite cronica B comprovata istologicamente con markers della replicazione virale, cioè quelli positivi per HBV-DNA o HBeAg.

Raccomandazioni per il dosaggio:

Lo schema ottimale di trattamento non è ancora stato stabilito. La dose è abitualmente compresa tra 2,5 milioni UI e 5,0 milioni UI/m² di superficie corporea somministrati per iniezione sottocutanea tre volte alla settimana per un periodo di 4-6 mesi.

Il dosaggio può essere aggiustato in base alla tolleranza del paziente nei confronti del medicinale. Se non si osserva alcun miglioramento dopo 3-4 mesi di trattamento, deve essere presa in considerazione l'ipotesi di sospendere la terapia.

Bambini: sono state somministrate, senza problemi di sicurezza, dosi fino a 10 milioni UI/m² a bambini affetti da epatite cronica B. Tuttavia, non è stata dimostrata una efficacia della terapia.

- EPATITE C CRONICA

ROFERON-A IN ASSOCIAZIONE CON RIBAVIRINA

PAZIENTI CON RECIDIVA

Roferon-A viene somministrato in associazione con ribavirina in pazienti adulti con epatite cronica C che hanno precedentemente risposto alla monoterapia con interferone alfa, ma che hanno recidivato dopo la fine del periodo di trattamento.

Dosaggio:

Roferon-A: 4,5 milioni UI 3 volte alla settimana per iniezione sottocutanea per un periodo di 6 mesi.

Dosaggio della ribavirina:

Dose di ribavirina: da 1000 a 1200 mg/die divisi in due somministrazioni (una al mattino con la colazione e una con il pasto serale). Fare riferimento al riassunto delle caratteristiche del prodotto della ribavirina per ulteriori dettagli sulla posologia e sul modo di somministrazione della ribavirina.

PAZIENTI NAIVE

L'efficacia dell'interferone alfa-2a nel trattamento dell'epatite C aumenta in associazione con ribavirina. Roferon-A deve essere somministrato in monoterapia principalmente in caso di intolleranza o controindicazione alla ribavirina.

Dosaggio:

Roferon-A: da 3 a 4,5 milioni UI 3 volte alla settimana per iniezione sottocutanea per un periodo di almeno 6 mesi. Nei pazienti con HCV-RNA negativo dopo 6 mesi di terapia, e che sono infetti con genotipo 1 e hanno alta carica virale pretrattamento, il trattamento deve essere proseguito per ulteriori 6 mesi.

Dosaggio della ribavirina: vedi sopra

Altri fattori prognostici negativi (età >40 anni, sesso maschile, fibrosi a ponte) devono essere presi in considerazione per il proseguimento della terapia fino a 12 mesi.

I pazienti che non hanno ottenuto una risposta virologica dopo 6 mesi di trattamento (HCV-RNA al di sotto dei limiti di determinazione) generalmente non raggiungono una risposta virologica prolungata nel tempo (HCV-RNA al di sotto dei limiti di determinazione sei mesi dopo la sospensione del trattamento).

ROFERON-A IN MONOTERAPIA

Roferon-A in monoterapia deve essere somministrato principalmente in caso di intolleranza o controindicazione alla ribavirina.

Dosaggio iniziale:

Roferon-A deve essere somministrato come terapia di induzione a una dose da 3 a 6 milioni UI per iniezione sottocutanea tre volte a settimana per sei mesi, se tollerato dal paziente. Nei pazienti che non rispondono dopo tre o quattro mesi di trattamento, deve essere presa in considerazione la sospensione di Roferon-A.

Dosaggio di mantenimento:

I pazienti che hanno ottenuto la normalizzazione dei livelli sierici di ALT e/o nei quali l'HCV-RNA non è più rilevabile richiedono una terapia di mantenimento alla dose di 3 milioni UI di Roferon-A tre volte a settimana per ulteriori sei mesi o più a lungo, al fine di consolidare la risposta completa. La durata ottimale del trattamento non è stata ancora stabilita, ma è consigliata una terapia di almeno 12 mesi.

Nota:

Dopo un adeguato trattamento con Roferon-A in monoterapia, la comparsa di un'eventuale recidiva avviene, nella maggior parte dei pazienti, entro quattro mesi dalla fine del ciclo terapeutico.

- LINFOMA NON HODGKIN FOLLICOLARE

Roferon-A prolunga la sopravvivenza libera da malattia e da progressione della malattia quando viene utilizzato come trattamento addizionale a regimi chemioterapici di tipo CHOP in pazienti con linfoma non Hodgkin follicolare avanzato (massa tumorale elevata). Tuttavia, l'efficacia del trattamento additivo con interferone alfa-2a sulla sopravvivenza complessiva a lungo termine di questi pazienti non è stata ancora definita.

Dosaggio raccomandato:

Roferon-A deve essere somministrato contemporaneamente a un regime chemioterapico convenzionale (quale la combinazione di ciclofosfamide, prednisone, vincristina e doxorubicina) alla dose di 6 milioni UI/m² per via sottocutanea dal giorno 22 al giorno 26 di ciascun ciclo di 28 giorni.

- CARCINOMA A CELLULE RENALI AVANZATO

COMBINAZIONE CON VINBLASTINA

La terapia con Roferon-A in combinazione con vinblastina induce una percentuale di risposte globali di circa il 17-26%, ritarda la progressione della malattia e prolunga la sopravvivenza complessiva in pazienti con carcinoma a cellule renali avanzato.

Dosaggio raccomandato:

Roferon-A deve essere somministrato per iniezione sottocutanea alla dose di 3 milioni UI tre volte a settimana per una settimana, 9 milioni UI tre volte la settimana per la settimana seguente e 18 milioni UI tre volte la settimana successivamente.

La vinblastina deve essere somministrata contemporaneamente per via endovenosa secondo le modalità di impiego raccomandate, alla dose di 0,1 mg/kg una volta ogni tre settimane.

Se il Roferon-A alla dose di 18 milioni UI tre volte la settimana non è tollerato la dose può essere ridotta a 9 milioni UI tre volte la settimana.

Il trattamento deve essere effettuato da un minimo di tre mesi fino a un massimo di 12 mesi o fino a comparsa di segni di progressione della malattia. I pazienti che raggiungono una risposta completa possono interrompere il trattamento tre mesi dopo la stabilizzazione della risposta.

COMBINAZIONE CON BEVACIZUMAB (AVASTIN)

Dosaggio raccomandato:

Roferon-A deve essere somministrato tramite iniezione sottocutanea alla dose di 9 milioni UI tre volte a settimana fino a progressione di malattia o fino a 12 mesi. La sicurezza e l'efficacia del trattamento con Roferon-A non è stata valutata oltre i 12 mesi.

Sebbene la terapia con Roferon-A possa essere iniziata a un dosaggio minore (3 o 6 milioni UI), la dose raccomandata di 9 milioni UI deve essere raggiunta entro le prime 2 settimane di trattamento.

Se Roferon-A non è tollerato al dosaggio di 9 milioni UI tre volte a settimana, la dose può essere ridotta al dosaggio minimo di 3 milioni UI tre volte la settimana.

Le iniezioni di Roferon-A vengono somministrate al termine dell'infusione di Avastin. Per maggiori informazioni sulla combinazione con Avastin fare riferimento all'RCP di Avastin.

- MELANOMA MALIGNO TRATTATO CHIRURGICAMENTE

La terapia adiuvante con bassi dosaggi di Roferon-A prolunga l'intervallo libero da malattia in pazienti con assenza di interessamento linfonodale o metastasi a distanza dopo resezione chirurgica di melanoma (spessore del tumore >1,5 mm).

Dosaggio raccomandato:

Roferon-A deve essere somministrato per via sottocutanea alla dose di 3 milioni UI tre volte a settimana per 18 mesi, iniziando il trattamento non più tardi di sei settimane dopo l'intervento chirurgico. In caso di intolleranza al trattamento, la dose deve essere ridotta a 1,5 milioni UI tre volte a settimana.

4.3 Controindicazioni

Roferon-A è controindicato in pazienti con:

- Anamnesi di ipersensibilità all'interferone alfa-2a ricombinante o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati nel paragrafo 6.1;
- Pazienti con gravi cardiopatie preesistenti o con anamnesi di cardiopatia. Non è stato dimostrato alcun effetto cardiotossico diretto, ma è probabile che tossicità acute, autolimitanti, (cioè febbre, brividi) frequentemente associate alla somministrazione di Roferon-A, possano esacerbare patologie cardiache preesistenti;
- Gravi disfunzioni renali, epatiche o mieloidi;
- Sindromi convulsive non controllate e/o compromissione della funzione del sistema nervoso centrale (vedere paragrafo 4.4);
- Epatite cronica con forme di grado avanzato e scompenstate di malattia epatica o cirrosi;
- Epatite cronica che sia in trattamento o sia stata trattata di recente con agenti immunosoppressivi;
- L'alcool benzilico, che è un eccipiente del Roferon-A soluzione iniettabile, è stato raramente associato a eventi tossici potenzialmente fatali e reazioni anafilattoidi nei bambini fino a 3 anni. Pertanto, la soluzione iniettabile di Roferon-A non deve essere usata nei bambini prematuri, nei neonati, nei lattanti o nei bambini fino a 3 anni. La soluzione di Roferon-A contiene 10 mg/ml di alcool benzilico.

Terapia di associazione con ribavirina: vedere anche le informazioni specifiche della ribavirina se l'interferone alfa-2a deve essere somministrato in associazione con ribavirina in pazienti con epatite cronica C.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Al fine di migliorare la tracciabilità dei prodotti medicinali biologici, il nome commerciale del prodotto somministrato deve essere chiaramente registrato (o indicato) nella cartella del paziente.

Roferon-A deve essere somministrato sotto la supervisione di un medico qualificato che abbia esperienza nella gestione della rispettiva indicazione. L'appropriata gestione della terapia e delle sue complicazioni è possibile solo quando siano facilmente disponibili adeguate strutture diagnostiche e terapeutiche.

I pazienti devono essere informati non solo dei benefici della terapia ma anche del fatto che probabilmente andranno incontro a reazioni avverse.

Ipersensibilità: se si verifica una reazione di ipersensibilità durante il trattamento con Roferon-A o nella terapia di associazione con ribavirina, il trattamento deve essere interrotto e deve essere istituita immediatamente una terapia medica appropriata. Episodi di eruzione cutanea transitoria non necessitano di interruzione del trattamento.

In pazienti trapiantati (ad e s. trapianti renali o di midollo osseo) l'immunosoppressione terapeutica può risultare indebolita in quanto gli interferoni esercitano anche una azione immunostimolante. Come con altri alfa interferoni, casi di rigetto di trapianto sono stati segnalati in pazienti che assumono Roferon-A.

Febbre/infezioni: mentre la febbre può essere associata alla sindrome simil-influenzale comunemente riportata durante la terapia con interferone, altre cause di febbre persistente, in particolare infezioni gravi (di origine batterica, virale o micotica), devono essere escluse, specialmente nei pazienti con neutropenia.

Sono state segnalate infezioni gravi (batteriche, virali, fungine) durante il trattamento con alfa-interferoni, tra cui Roferon-A. In questi casi deve essere iniziata immediatamente una terapia antiinfettiva appropriata e deve essere presa in considerazione la sospensione della terapia.

Psichiatriche: nei pazienti sottoposti a terapia con interferoni, incluso Roferon-A, possono manifestarsi gravi reazioni avverse di natura psichiatrica. Nei pazienti possono verificarsi depressione, idea suicida, tentativo di suicidio e suicidio, sia in presenza che in assenza di una precedente malattia psichiatrica. I medici devono monitorare tutti i pazienti trattati con Roferon-A per verificare l'insorgenza di depressione. I medici, prima dell'inizio della terapia, devono informare i pazienti della possibile insorgenza di stati depressivi e i pazienti devono segnalare immediatamente ogni segno o sintomo di depressione. In questi casi è necessario prendere in considerazione una cura psichiatrica e/o l'interruzione del trattamento.

Pazienti che fanno uso/abuso di sostanze: pazienti con infezione da HCV che hanno un disturbo concomitante di abuso di sostanze (alcol, cannabis, ecc) hanno un aumentato rischio di sviluppare disturbi psichiatrici o esacerbazione di disturbi psichiatrici già esistenti quando vengono trattati con alfa interferone. Se il trattamento con interferone alfa viene ritenuto necessario in questi pazienti, la presenza di co-morbilità psichiatriche e il potenziale di uso di altre sostanze deve essere attentamente valutato e adeguatamente gestito prima di iniziare la terapia. Se necessario, un approccio interdisciplinare che includa un assistente sanitario d'igiene mentale o uno specialista di tossicodipendenze deve essere preso in considerazione per valutare, trattare e seguire il paziente. I pazienti devono essere attentamente monitorati durante la terapia e anche dopo l'interruzione del trattamento. Si raccomanda un intervento precoce in caso di ricomparsa o di sviluppo di disturbi psichiatrici e utilizzo di sostanze stupefacenti.

Oftalmiche: come con altri interferoni, dopo trattamento con Roferon-A sono stati segnalati casi di retinopatia, inclusa emorragia retinica, macchie cotonose, papilledema, trombosi della vena o dell'arteria retinica e neuropatia ottica, che possono portare a perdita della visione. Ogni paziente che manifesti diminuzione o perdita della visione deve sottoporsi a un esame oftalmologico. Poiché questi eventi a livello oculare possono essere associati ad altri stati patologici, si raccomanda di eseguire, nei pazienti affetti da diabete mellito o ipertensione, un esame della vista prima dell'inizio della monoterapia con Roferon-A o in caso di terapia di associazione con ribavirina. La monoterapia con Roferon-A o la terapia di associazione con ribavirina devono essere interrotte in pazienti che sviluppino nuovi disturbi oftalmici o loro peggioramenti.

Endocrine: raramente è stata osservata iperglicemia in pazienti trattati con Roferon-A. Tutti i pazienti che sviluppano sintomi di iperglicemia devono essere conseguentemente monitorati e seguiti attraverso misurazioni del glucosio ematico. Pazienti con diabete mellito possono richiedere aggiustamenti del proprio trattamento antidiabetico.

Nel caso in cui sia presente una disfunzione renale, epatica o mieloide di grado da lieve a moderato, è necessario un attento monitoraggio di queste funzioni.

Funzione epatica: in rari casi l'interferone alfa è stato sospettato di causare un'esacerbazione di una malattia autoimmune sottostante in pazienti con epatite. Pertanto, occorre cautela quando vengono trattati pazienti affetti da epatite con storia di malattia autoimmune. Se in questi soggetti si sviluppa un deterioramento della funzione epatica, occorre prendere in considerazione la determinazione degli anticorpi autoimmuni. Se necessario il trattamento deve essere interrotto.

Soppressione midollare: particolare cautela deve essere posta nel somministrare Roferon-A a pazienti con grave mielosoppressione, in quanto esso possiede effetto soppressivo sul midollo, che porta a una caduta del numero di leucociti, in particolare dei granulociti, del numero delle piastrine e, meno frequentemente, della concentrazione di emoglobina. Ciò può portare ad un aumento del rischio di infezione o di emorragie. È importante monitorare attentamente questi eventi nei pazienti ed eseguire periodicamente

emocromi completi nel corso del trattamento con Roferon-A sia prima che durante la terapia a intervalli opportuni .

Autoimmuni: è stato segnalato lo sviluppo di diversi auto-anticorpi nel corso del trattamento con interferoni alfa. Durante la terapia con interferone le manifestazioni cliniche della malattia autoimmune si verificano con frequenza maggiore in soggetti predisposti allo sviluppo di disturbi autoimmuni. In pazienti con anamnesi clinica di disturbi autoimmuni o disturbi autoimmuni sottostanti, si raccomanda sia il monitoraggio dei sintomi caratterizzanti tali disturbi sia la determinazione dei livelli di auto-anticorpi e di TSH.

Non è raccomandato l'impiego di Roferon-A nei bambini in quanto non sono state stabilite la sicurezza e l'efficacia di Roferon-A nei bambini.

Non è stata dimostrata l'efficacia in pazienti con epatite B o C cronica in emodialisi o affetti da emofilia o con coinfezione da virus dell'immunodeficienza umana.

Questo prodotto contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per 0,5 ml ed è quindi essenzialmente “privo di sodio”.

Terapia di associazione con ribavirina: vedere anche le informazioni specifiche della ribavirina se l'interferone alfa-2a deve essere somministrato in associazione con ribavirina in pazienti con epatite C cronica.

I pazienti con coinfezione da HIV e trattati con terapia antiretrovirale altamente attiva (HAART) possono essere ad aumentato rischio di sviluppare acidosi lattica. Occorre cautela quando si aggiungono Roferon-A e ribavirina alla terapia HAART (vedere l'RCP della ribavirina).

I pazienti coinfezati con un grado avanzato di cirrosi e trattati con terapia HAART possono essere ad aumentato rischio di scompenso epatico e morte. L'aggiunta del trattamento con interferoni alfa da soli o in combinazione con ribavirina può aumentare il rischio in questo gruppo di pazienti.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Poiché gli interferoni alfa alterano il metabolismo cellulare, esiste la possibilità che venga modificata l'attività di altri farmaci. In un piccolo studio, è stato dimostrato che Roferon-A ha un effetto su specifici sistemi enzimatici microsomiali. La rilevanza clinica di queste osservazioni non è nota.

Gli interferoni alfa possono interferire con i processi metabolici ossidativi; questo fatto deve essere tenuto presente quando si prescrivono terapie concomitanti a base di farmaci metabolizzati secondo questa via metabolica. Tuttavia, non sono ad oggi disponibili informazioni specifiche.

È stato segnalato che Roferon-A riduce la clearance della teofillina.

Poiché Roferon-A può interferire con le funzioni del sistema nervoso centrale, possono verificarsi interazioni in seguito alla somministrazione concomitante di farmaci ad azione centrale. Gli effetti neurotossici, ematotossici o cardiottossici di farmaci somministrati in precedenza o contemporaneamente possono essere potenziati dagli interferoni.

Terapia di associazione con ribavirina: vedere anche le informazioni specifiche della ribavirina se l'interferone alfa-2a deve essere somministrato in associazione con ribavirina in pazienti con epatite C cronica.

I risultati di uno studio clinico controllato in pazienti affetti da carcinoma renale, non hanno dimostrato alcun effetto significativo di bevacizumab (Avastin) sulla farmacocinetica dell'interferone alfa-2a (Roferon-A).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Uomini e donne che assumono Roferon-A devono mettere in atto una contraccezione efficace. Non vi sono dati adeguati provenienti dall'uso di Roferon-A in donne in gravidanza. È stato osservato un effetto abortivo in scimmie rhesus gravide quando sono state somministrate dosi largamente in eccesso rispetto alla dose raccomandata dall'inizio sino a metà gravidanza (vedere paragrafo 5.3). Sebbene gli studi su animali non indicano che Roferon-A è teratogeno, non è possibile escludere un danno al feto in seguito all'impiego del farmaco in gravidanza. In gravidanza, Roferon-A deve essere somministrato solo se il beneficio per la donna giustifica il rischio potenziale per il feto.

Non è noto se questo farmaco venga escreto nel latte umano. È necessario decidere se sospendere l'allattamento al seno o sospendere il farmaco, tenendo presente l'importanza del farmaco per la madre.

Uso in associazione con ribavirina in pazienti con epatite cronica C

Sono stati dimostrati significativi effetti teratogeni e/o embriocidi in tutte le specie animali esposte a ribavirina. La terapia con ribavirina è controindicata in donne in gravidanza. Occorre usare estrema attenzione al fine di evitare gravidanze nelle pazienti o in partner di pazienti uomini che assumono Roferon-A in associazione con ribavirina. Sia le pazienti di sesso femminile potenzialmente fertili che i loro partner devono utilizzare una contraccezione efficace durante il trattamento e nei 4 mesi dopo la conclusione del trattamento. Sia i pazienti di sesso maschile che le loro partner di sesso femminile devono utilizzare una contraccezione efficace durante il trattamento e nei 7 mesi dopo la conclusione del trattamento. Fare riferimento all'RCP della ribavirina.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Tuttavia, a seconda della dose e dello schema di somministrazione come anche della sensibilità del singolo paziente, Roferon-A può avere un effetto sulla velocità di reazione e questo può inficiare alcune operazioni quali la guida, l'utilizzo di macchinari, ecc.

4.8 Effetti indesiderati

Terapia di associazione con ribavirina: vedere anche le informazioni specifiche della ribavirina se l'interferone alfa-2a deve essere somministrato in associazione con ribavirina in pazienti con epatite C cronica.

I seguenti dati riguardanti le reazioni avverse si basano sulle informazioni ottenute dal trattamento di pazienti affetti da un'ampia gamma di tumori maligni e spesso resistenti a precedenti terapie e affetti da malattia avanzata, pazienti con epatite B cronica e pazienti con epatite C cronica.

Circa due terzi dei pazienti affetti da tumore hanno sofferto di anoressia e metà dei pazienti ha lamentato episodi di nausea. In circa un quinto dei pazienti affetti da tumore sono stati osservati disturbi cardiovascolari e polmonari del tipo ipotensione transitoria, ipertensione, edemi, cianosi, aritmie, palpitazioni e dolore toracico. La maggior parte dei pazienti affetti da tumore ha ricevuto dosi significativamente più elevate della dose oggi raccomandata, il che può spiegare la maggiore frequenza e gravità delle reazioni avverse in questo gruppo di pazienti rispetto ai pazienti con epatite B in cui le reazioni avverse sono di solito transitorie e i pazienti ritornano allo stato precedente il trattamento entro 1-2 settimane dopo la conclusione della terapia. Sono stati osservati molto raramente disturbi

cardiovascolari in pazienti affetti da epatite B, in cui le variazioni dei livelli di transaminasi di solito segnalano un miglioramento delle condizioni cliniche del paziente.

La maggioranza dei pazienti ha lamentato sintomi simil-influenzali, come stanchezza, piressia, brividi, diminuzione dell'appetito, mialgia, cefalea, artralgia e diaforesi. Questi effetti indesiderati acuti di solito possono essere ridotti o eliminati mediante la somministrazione concomitante di paracetamolo e tendono a diminuire continuando la terapia o modificando la dose, sebbene la continuazione della terapia possa provocare letargia, astenia e stanchezza.

All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Sistema corporeo	Molto comune (≥ 1/10)	Comune (≥ 1/100 - <1/10)	Non comune (≥ 1/1000 - ≤ 1/100)	Raro (≥ 1/10.000 - ≤ 1/1000)	Molto raro (≤ 1/10.000)	Non noto (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Infezioni e infestazioni				- Polmonite - Herpes simplex ¹		
Patologie del sistema emolinfopoietico ²	- Leucopenia	- Trombocitopenia - Anemia		- Agranulocitosi - Anemia emolitica	- Porpora trombocitopenica idiopatica	Neutropenia
Disturbi del sistema immunitario				- Patologie autoimmuni - Reazioni di ipersensibilità acuta ³	- Sarcoidosi	- Rigetti di trapianto†
Patologie endocrine				- Ipotiroidismo - Iperitiroidismo - Disfunzione tiroidea		
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	- Anoressia - Nausea - Ipocalcemia senza conseguenze		- Disidratazione - Squilibrio elettrolitico	- Diabete mellito - Iperglicemia	- Ipertrigliceridemia - Iperlipidemia	
Disturbi psichiatrici			- Depressione - Ansia - Alterazioni dello stato mentale - Stato confusionale Comportamento anormale - Nervosismo - Alterazione della memoria - Disturbi del sonno	- Suicidio - Tentativo di suicidio - Idea suicida - Mania		
Patologie del sistema nervoso	- Cefalea	- Disgeusia	- Neuropatia - Capogiro - Ipoestesia - Parestesie - Tremore - Sonnolenza	- Coma - Accidente cerebrovascolare - Convulsioni - Disfunzione erettile transitoria	- Encefalopatia	

Sistema corporeo	Molto comune (≥ 1/10)	Comune (≥ 1/100 - < 1/10)	Non comune (≥ 1/1000 - ≤ 1/100)	Raro (≥ 1/10.000 - ≤ 1/1000)	Molto raro (≤ 1/10.000)	Non noto (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Patologie dell'occhio			- Disturbi visivi - Congiuntivite	- Retinopatia ischemica	- Trombosi dell'arteria retinica - Neuropatia ottica - Emorragia retinica - Trombosi della vena retinica - Essudati retinici - Retinopatia - Papilledema	
Patologie dell'orecchio e del labirinto			- Vertigini			
Patologie cardiache		- Aritmia ⁴ - Palpitazioni - Cianosi		- Arresto cardiorespiratorio - Infarto del miocardio - Insufficienza cardiaca congestizia - Edema polmonare		
Patologie vascolari			- Ipertensione - Ipotensione	- Vasculite		
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche				- Dispnea - Tosse		Ipertensione arteriosa polmonare*
Patologie gastrointestinali	- Diarrea	- Vomito - Dolore addominale - Nausea - Bocca secca		- Pancreatite - Ipermotilità intestinale - Stitichezza - Dispepsia - Flatulenza	- Riattivazione di ulcere peptiche - Emorragia gastrointestinale (senza pericolo di vita)	Colite ischemica Colite ulcerativa
Patologie epatobiliari				- Insufficienza epatica - Epatite - Disfunzione epatica		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	- Alopecia ⁵ - Aumento della sudorazione		- Psoriasi ⁶ - Prurito	- Eruzione cutanea - Pelle secca - Epistassi - Secchezza delle mucose - Rinorrea		
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	- Mialgia - Artralgia			- Lupus eritematoso sistemico - Artrite		
Patologie renali e urinarie			- Proteinuria - Aumento del numero di cellule nelle urine	- Insufficienza renale acuta ⁷ - Danno renale		
Patologie	- Malattia	- Dolore toracico			- Necrosi in sede di	

Sistema corporeo	Molto comune (≥ 1/10)	Comune (≥ 1/100 - < 1/10)	Non comune (≥ 1/1000 - ≤ 1/100)	Raro (≥ 1/10.000 - ≤ 1/1000)	Molto raro (≤ 1/10.000)	Non noto (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione e	simil-influenzale -Diminuzione dell'appetito - Piressia - Brividi - Stanchezza	- Edema			iniezione - Reazione in sede di iniezione	
Esami diagnostici		- Diminuzione di peso	- Aumento delle ALT - Aumento delle transaminasi - Aumento dei livelli ematici della fosfatasi alcalina	- Aumento dei livelli ematici di creatinina - Aumento dei livelli ematici di urea - Aumento dei livelli ematici di bilirubina - Aumento dei livelli ematici di acido urico - Aumento dei livelli ematici di LDH		

¹ incluso il peggioramento dell'herpes labiale

² Nei pazienti mielosoppressi, la trombocitopenia e la diminuzione dell'emoglobina si sono verificate con maggiore frequenza. Il ritorno delle gravi deviazioni ematologiche ai livelli pretrattamento si è solitamente ottenuto da sette a dieci giorni dopo l'interruzione del trattamento con Roferon-A.

³ (ad esempio orticaria, angioedema, broncospasmo e anafilassi)

⁴ incluso il blocco atrioventricolare

⁵ (reversibile alla sospensione del trattamento; un aumento della perdita di capelli può continuare per parecchie settimane dopo la fine del trattamento)

⁶ peggioramento o stimolazione della psoriasi

⁷ (principalmente in pazienti affetti da tumori con malattia renale)

† Individuati in esperienza postmarketing

*Definizione per classe farmacologica per i medicinali contenenti interferone, vedere di seguito ipertensione arteriosa polmonare.

Raramente gli interferoni alfa, incluso il Roferon-A, utilizzati in monoterapia o in combinazione con ribavirina, possono associarsi a pancitopenia, e, molto raramente, è stata riscontrata anemia aplastica.

In alcuni pazienti possono formarsi anticorpi neutralizzanti anti-interferone. In certe affezioni cliniche (tumori, lupus eritematoso sistemico, herpes zoster) anticorpi contro l'interferone umano leucocitario possono formarsi anche spontaneamente in pazienti che non hanno mai ricevuto interferoni esogeni. Il significato clinico dello sviluppo di anticorpi non è stato completamente chiarito.

Nel corso di studi clinici nei quali è stato utilizzato Roferon-A liofilizzato conservato a 25°C, sono stati rilevati anticorpi neutralizzanti Roferon-A in circa un quinto dei pazienti. In pazienti con epatite C è stata osservata, nei soggetti responsivi che sviluppavano anticorpi neutralizzanti, una tendenza alla perdita della risposta nel corso del trattamento e alla perdita della risposta anticipata rispetto ai pazienti che non sviluppavano tali anticorpi. Non è stata documentata nessun'altra correlazione clinica associata alla presenza di anticorpi verso Roferon-A. Il significato clinico dello sviluppo di anticorpi non è stato completamente chiarito.

Non sono ancora disponibili dati relativi agli anticorpi neutralizzanti ottenuti da studi clinici nei quali sia stato utilizzato Roferon-A liofilizzato o in soluzione iniettabile, conservato a 4°C. In un modello murino, è stato osservato che l'immunogenicità relativa di Roferon-A liofilizzato aumenta con il passare del tempo quando il materiale è conservato a 25°C, mentre non si rileva tale incremento di immunogenicità quando Roferon-A liofilizzato è conservato a 4°C, modalità di conservazione raccomandata.

Ipertensione arteriosa polmonare

Casi di ipertensione arteriosa polmonare (IAP) sono stati segnalati con i medicinali contenenti interferone alfa, in particolare nei pazienti con fattori di rischio per IAP (quali ipertensione portale, infezione da HIV, cirrosi). Gli eventi sono stati segnalati in diversi punti di rilevazione temporale, in genere diversi mesi dopo l'inizio del trattamento con interferone alfa.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati segnalati casi di sovradosaggio, ma dosi di interferone ripetute ed elevate possono essere associate a grave letargia, astenia, prostrazione e coma. Questi pazienti devono essere ospedalizzati per osservazione e per la somministrazione di adeguate terapie di supporto.

I pazienti che sperimentano reazioni gravi a Roferon-A guariscono abitualmente entro qualche giorno dalla sospensione della terapia in seguito ad adeguate terapie di supporto. Il coma è stato osservato nello 0,4% dei pazienti con cancro negli studi clinici.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: immunostimolanti, interferoni
codice ATC: L03AB04

È stato dimostrato che Roferon-A possiede numerose delle attività proprie delle preparazioni di interferone alfa umano cosiddetto naturale. Roferon-A esercita i suoi effetti antivirali inducendo uno stato di resistenza alle infezioni virali nelle cellule e modulando il braccio effettore del sistema immunitario per neutralizzare i virus o eliminare le cellule infettate dal virus. Il meccanismo essenziale dell'azione antitumorale di Roferon-A non è ancora noto. Tuttavia, vengono descritte diverse modificazioni nelle cellule tumorali umane trattate con Roferon-A: le cellule HT 29 mostrano una significativa riduzione della sintesi di DNA, RNA e proteine. È stato dimostrato che Roferon-A esercita attività antiproliferativa nei confronti di una varietà di tumori umani *in vitro* e inibisce la crescita di alcuni xenotrapianti di neoplasie

umane nei topi nudi. Per quanto riguarda la suscettibilità a Roferon-A è stato studiato un numero limitato di linee cellulari tumorali umane sviluppate *in vivo* in topi nudi immunocompromessi. L'attività antiproliferativa *in vivo* di Roferon-A è stata studiata in varie neoplasie tra cui il carcinoma mammario a cellule mucoidi, l'adenocarcinoma del cieco, il carcinoma del colon ed il carcinoma prostatico. Il grado di attività antiproliferativa è variabile.

A differenza di altre proteine umane, numerosi effetti dell'interferone alfa-2a vengono soppressi parzialmente o completamente quando esso venga impiegato in altre specie animali. Tuttavia, è stata indotta una rilevante attività antivirale vaccinica in scimmie rhesus pretrattate con interferone alfa-2a.

Efficacia clinica e sicurezza

Leucemia a cellule capellute

L'efficacia terapeutica del Roferon-A nel trattamento della leucemia a cellule capellute è stata dimostrata in un ampio studio con 218 pazienti, di cui 174 valutabili per efficacia dopo 16-24 settimane di terapia. È stata osservata risposta nell'88% dei pazienti (risposte complete 33%, risposte parziali 55%).

Sarcoma di Kaposi correlato ad AIDS

L'efficacia del Roferon-A nel trattamento del sarcoma di Kaposi è stata valutata in 364 pazienti che hanno ricevuto dosi da 3 a 54 milioni UI/die. La percentuale di risposte obiettive è risultata essere dose-correlata. Si sono ottenute risposte nel 14%-50% dei casi. Il beneficio terapeutico migliore si è ottenuto con una dose giornaliera di 36 milioni UI (13,3% di risposte complete, 12,2% di risposte parziali). Un fattore prognostico favorevole per l'ottenimento della risposta è stato l'elevato valore dei linfociti CD4 al basale: il 46% di pazienti con $CD4 > 400/mm^3$ ha risposto a Roferon-A. La risposta alla terapia con Roferon-A è risultata essere il più importante fattore prognostico in termini di sopravvivenza.

Leucemia mielogenica cronica (LMC)

L'efficacia del Roferon-A è stata valutata in 226 pazienti con LMC in fase cronica e confrontata con 109 pazienti che hanno ricevuto chemioterapia (idrossiurea o busulfan). Entrambi i gruppi presentavano caratteristiche prognostiche favorevoli alla diagnosi (meno del 10% di blasti nel sangue) e il trattamento con interferone è stato iniziato nei 6 mesi successivi alla diagnosi. Il trattamento di pazienti con LMC in fase cronica permette di raggiungere una risposta ematologica alla stessa percentuale di pazienti (85%-90%) trattati con il regime standard di chemioterapia. In aggiunta, nei pazienti trattati con Roferon-A si ottiene l'8% di risposte citogenetiche complete e il 38% di risposte citogenetiche parziali rispetto al 9% di risposte citogenetiche parziali evidenziate con il trattamento chemioterapico. Nel gruppo di pazienti trattati con Roferon-A il tempo di progressione dalla fase cronica della leucemia alla fase accelerata o blastica è stato più lungo (69 mesi) di quello del gruppo di trattamento con chemioterapia convenzionale (46 mesi) ($p < 0,001$), così come la mediana della sopravvivenza globale (72,8 mesi rispetto a 54,5 mesi, $p=0,002$).

Linfoma cutaneo a cellule T (LCCT)

L'efficacia del Roferon-A è stata valutata in 169 pazienti con LCCT. La maggior parte dei pazienti (78%) era resistente o aveva avuto una ricaduta dopo terapia standard. Tra gli 85 pazienti valutabili, la percentuale di risposte globali al trattamento è stata del 58% (20% risposte complete, 38% risposte parziali). I pazienti hanno risposto al trattamento a ogni stadio di malattia. La mediana della durata della risposta completa, valutata dall'inizio del trattamento, è stata di 22 mesi, con il 94% dei pazienti con risposta completa che hanno mantenuto la remissione per 9 mesi.

Epatite B cronica

L'efficacia del Roferon-A nel trattamento dell'epatite B cronica è stata valutata in studi clinici che hanno coinvolto più di 900 pazienti. In uno studio controllato principale, 238 pazienti sono stati randomizzati in quattro gruppi: i pazienti hanno ricevuto o 2,5 milioni UI/m² o 5,0 milioni UI/m² o 10 milioni UI/m² di Roferon-A 3 volte alla settimana o nessun trattamento. La durata del trattamento è stata di 12-24 settimane.

sulla base della risposta ottenuta: clearance dell'HBeAg e dell'HBV-DNA nel siero. I pazienti sono stati seguiti fino a 12 mesi dopo l'interruzione del trattamento. C'è stata una differenza statisticamente significativa nella risposta prolungata nel tempo [clearance dell'antigene "e" dell'epatite B (HBeAg) e del DNA virale dell'epatite B (HBV-DNA)] tra i pazienti trattati e quelli non trattati (37% contro 13%). Le differenze nella risposta tra i gruppi trattati con i diversi dosaggi non hanno raggiunto la significatività statistica (33%, 34% e 43% per i gruppi trattati con 2,5, 5,0 e 10,0 milioni UI/m²). Le risposte sierologiche e virologiche sono state associate a un marcato miglioramento nell'istologia epatica dopo 12 mesi di follow-up senza trattamento.

Epatite cronica C

L'efficacia del Roferon-A nel trattamento dell'epatite cronica C è stata valutata in 1701 pazienti, dei quali 130 non trattati o controllati solo con placebo. Alle dosi raccomandate, Roferon-A induce una risposta biochimica completa fino all'85% dei pazienti, con una percentuale di risposta mantenuta per almeno 6 mesi dopo il trattamento che varia dall'11 al 44% in funzione delle caratteristiche della malattia prima del trattamento, della dose di IFN e della durata del trattamento. La risposta biochimica a Roferon-A è stata associata ad un significativo miglioramento della malattia epatica come dimostrato dalla valutazione della biopsia epatica pre e post trattamento. Per quei pazienti che hanno avuto una risposta prolungata per 3-6 mesi dopo la fine del trattamento, è stato segnalato che la risposta si è mantenuta fino a 4 anni.

L'efficacia terapeutica dell'interferone alfa-2a in monoterapia e in associazione con ribavirina è stata confrontata in uno studio clinico in doppio cieco randomizzato in pazienti naive (non trattati precedentemente) e in pazienti con recidiva con epatite cronica C documentata dal punto di vista virologico, biochimico e istologico. La risposta sostenuta biochimica e virologica e il miglioramento istologico sono stati valutati sei mesi dopo la fine del trattamento.

È stato osservato nei pazienti con recidiva un aumento di 10 volte (da 4% a 43%; $p < 0,01$), statisticamente significativo, nella risposta virologica e biochimica prolungata nel tempo. Gli effetti favorevoli della terapia di associazione si sono confermati anche nelle percentuali di risposta relativa al genotipo HCV o alla carica virale basale. Sebbene la percentuale di risposta prolungata nel tempo nei pazienti con genotipo 1 HCV sia risultata più bassa rispetto a tutta la popolazione (approssimativamente 30% contro 0% nel braccio in monoterapia) il beneficio della ribavirina in associazione con interferone alfa-2a è particolarmente significativo in questo gruppo di pazienti. In aggiunta il miglioramento istologico ha favorito la terapia di associazione.

Sono stati segnalati dati di supporto favorevoli in un piccolo studio condotto su pazienti naive trattati con interferone alfa-2a (3 milioni UI 3 volte alla settimana) più ribavirina.

Per ulteriori informazioni relative alle proprietà farmacodinamiche, fare riferimento al riassunto delle caratteristiche del prodotto della ribavirina.

Linfoma non Hodgkin follicolare

L'efficacia del Roferon-A in associazione alla chemioterapia citotossica (regimi di tipo CHOP di ciclofosfamida, vincristina, prednisone e doxorubicina) è stata valutata in 122 pazienti affetti da linfoma non Hodgkin clinicamente aggressivo di grado basso o intermedio in uno studio di confronto con 127 controlli ai quali era stato somministrato lo stesso regime di chemioterapia. I due trattamenti hanno prodotto la stessa percentuale di risposte obiettive, ma il regime con Roferon-A ha evidenziato migliore efficacia in termini di prolungamento del tempo alla ricaduta ($p < 0,001$) e della durata della risposta completa ($p < 0,003$).

Carcinoma a cellule renali

Combinazione con vinblastina

L'efficacia del Roferon-A impiegato in associazione con vinblastina è stata confrontata con la sola vinblastina. L'efficacia dell'associazione di Roferon-A con vinblastina è maggiore di quella della sola vinblastina nel trattamento di pazienti con carcinoma a cellule renali localmente avanzato o metastatico. La mediana della sopravvivenza è stata di 67,8 settimane per i 79 pazienti che hanno ricevuto Roferon-A in associazione a vinblastina e di 37,8 settimane per gli 81 pazienti trattati con la sola vinblastina

(p=0,0049). Le percentuali di risposte globali sono state del 16,5% nei pazienti trattati con Roferon-A in associazione con vinblastina e del 2,5% nei pazienti trattati con la sola vinblastina (p=0,0025)

Combinazione con bevacizumab (Avastin)

Lo studio registrativo di fase III ha comparato l'associazione di bevacizumab con l'interferone alfa-2a (N=327) rispetto a placebo in associazione con interferone alfa-2a (N=322) come prima linea di trattamento in pazienti affetti da carcinoma renale avanzato e/o metastatico sottoposti a nefrectomia.

Tabella 1: risultati di efficacia dello studio BO17705

Parametro (valore mediano)	Pbo + IFN N = 322	Bv + IFN N = 327	Hazard Ratio ^a	p
Sopravvivenza globale	21,3 mesi	23,3 mesi	0,91 (0,76 – 1,10)	p=0,3360 ^β
Sopravvivenza libera da progressione	5,4 mesi	10,2 mesi	0,63 (0,52- 0,75)	p<0,0001 ^β
Tasso di risposta globale ^γ	12,8 %	31,4 %	N/A	p<0,0001 ^δ

α – determinato con IC al 95%.

β - p derivato dal Log-Rank Test

γ - le popolazioni di riferimento sono i pazienti con malattia misurabile al basale [ITT N = 289/306]

δ - p associato al χ^2 Test

Melanoma maligno trattato chirurgicamente

È stata valutata l'efficacia di Roferon-A impiegato in pazienti con melanoma cutaneo primario di spessore maggiore di 1,5 mm e con assenza di metastasi linfonodali clinicamente rilevabili in un ampio studio randomizzato in cui sono stati coinvolti 253 pazienti che hanno ricevuto Roferon-A alla dose di 3 milioni UI tre volte la settimana per 18 mesi. 246 pazienti non trattati hanno costituito il gruppo di confronto. Dopo una mediana di follow-up di 4,4 anni, è stato evidenziato un significativo aumento dell'intervallo libero da ricaduta (p = 0,035), ma nessuna differenza statisticamente significativa nella sopravvivenza globale (p = 0,059) nei pazienti trattati con Roferon-A rispetto al gruppo di controllo. L'effetto globale del trattamento è stato una riduzione del rischio di ricaduta del 25%.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Le concentrazioni sieriche di interferone alfa-2a riflettono una notevole variabilità intersoggettiva sia nei volontari sani sia nei pazienti con neoplasie disseminate. La farmacocinetica di Roferon-A negli animali (scimmia, cane e topo) è simile a quella osservata nell'uomo. La farmacocinetica di Roferon-A nell'uomo è di tipo lineare in un range di dosi compreso tra 3 milioni e 198 milioni UI. Nell'uomo sano, l'interferone alfa-2a ha mostrato un'emivita di eliminazione di 3,7-8,5 ore (media: 5,1 ore), un volume di distribuzione allo stato stazionario di 0,223-0,748 l/kg (media: 0,4 l/kg) e una clearance corporea totale di 2,14-3,62 ml/min/kg (media: 2,79 ml/min/kg) dopo infusione endovenosa di 36 milioni UI. Dopo somministrazione intramuscolare di 36 milioni UI, le concentrazioni sieriche massime erano comprese tra 1500 e 2580 pg/ml (media: 2020 pg/ml) con un tempo medio di picco di 3,8 ore e, dopo somministrazione sottocutanea di 36 milioni UI, esse erano comprese tra 1250 e 2320 pg/ml (media: 1730 pg/ml) con un tempo medio di picco di 7,3 ore.

La frazione apparente di dose assorbita dopo iniezione intramuscolare o sottocutanea era superiore all'80%.

La farmacocinetica dell'interferone alfa-2a dopo singole somministrazioni intramuscolari a pazienti con neoplasie disseminate ed epatite B cronica era simile a quella osservata in volontari sani. Sono stati osservati aumenti proporzionali alla dose delle concentrazioni sieriche dopo singole dosi fino a 198 milioni UI. Non si sono verificate modificazioni della distribuzione o dell'eliminazione di interferone alfa-2a nel corso di regimi che prevedevano somministrazioni due volte al giorno (0,5-36 milioni UI), una volta al giorno (1-54 milioni UI) o tre volte alla settimana (1-136 milioni UI) per periodi fino a 28 giorni. Il catabolismo renale rappresenta la via principale di eliminazione di Roferon-A. Escrezione biliare e metabolismo epatico vengono considerate vie minori di eliminazione di Roferon-A.

La somministrazione intramuscolare di Roferon-A una o più volte al giorno per periodi fino a 28 giorni a pazienti con neoplasie disseminate ha determinato concentrazioni plasmatiche massime da due a quattro volte superiori a quelle osservate dopo singole dosi. Tuttavia, le somministrazioni multiple non hanno determinato modificazioni della distribuzione o dei parametri di eliminazione nel corso di diversi studi su regimi di dosaggio.

Per ulteriori informazioni relative alle proprietà farmacocinetiche, fare riferimento al riassunto delle caratteristiche del prodotto della ribavirina.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

A causa della specie-specificità dell'interferone umano, sono stati condotti studi tossicologici limitati con Roferon-A. La tossicità parenterale acuta di Roferon-A è stata studiata in topi, ratti, conigli e furetti a dosi fino a 30 milioni UI/kg per via endovenosa e 500 milioni UI/kg per via intramuscolare. Non è stata notata mortalità correlata al trattamento in nessuna delle specie studiate per nessuna via di somministrazione di Roferon-A. Con dosi largamente eccedenti il dosaggio raccomandato in clinica, non sono stati osservati effetti avversi significativi, fatta eccezione per un effetto abortivo osservato quando il farmaco veniva somministrato a scimmie rhesus gravide dall'inizio sino a metà gravidanza e per transitorie irregolarità del ciclo mestruale comprendenti prolungati periodi mestruali in scimmie non gravide. Non è stata stabilita la pertinenza di questi risultati per l'uomo.

Non sono stati osservati effetti mutageni di Roferon-A in fase sperimentale.

Per ulteriori informazioni relative ai dati preclinici di sicurezza, fare riferimento al riassunto delle caratteristiche del prodotto della ribavirina.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Ammonio acetato
Sodio cloruro
Alcool benzilico (10 mg/1 ml)
Polisorbato 80
Acido acetico glaciale
Sodio idrossido
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C). Non congelare. Tenere la siringa preriempita nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

0,5 ml di soluzione in siringa preriempita (vetro di tipo I), con un blocco per lo stantuffo (in gomma butilica), un cappuccio per la siringa (in gomma butilica), uno stantuffo (in plastica), un ago (in acciaio inossidabile); confezioni da 1, 5, 6, 12, 30 e confezioni multiple contenenti 12 (2 confezioni da 6) e 30 (5 confezioni da 6).

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Utilizzabile esclusivamente per dose singola.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale, inclusi gli aghi e le siringhe, devono essere smaltiti in conformità locali alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Roche S.p.A. - Piazza Durante 11 - 20131 Milano

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

"3 MUI/0,5 ml" 1 siringa preriempita di soluzione iniettabile	AIC n°025839111
"3 MUI/0,5 ml" 5 siringhe preriempite di soluzione iniettabile	AIC n°025839123
"3 MUI/0,5 ml" 6 siringhe preriempite di soluzione iniettabile	AIC n°025839135
"3 MUI/0,5 ml" 12 siringhe preriempite di soluzione iniettabile	AIC n°025839147
"3 MUI/0,5 ml" 30 siringhe preriempite di soluzione iniettabile	AIC n°025839150

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: marzo 2004

Data dell'ultimo rinnovo: agosto 2008

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Roferon-A 6 milioni di unità internazionali (UI) soluzione iniettabile in siringa preriempita

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna siringa preriempita contiene 6 milioni di Unità Internazionali di interferone alfa-2a* per 0,5 millilitri** (6 milioni UI/0,5 ml).

*prodotto nell'Escherichia coli mediante la tecnica del DNA ricombinante.

**Contiene surdosaggi di volume.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

Eccipienti a effetto noto:

Alcool benzilico (10 mg/1 ml).

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile in siringa preriempita.

La soluzione è chiara, da incolore a leggermente gialla.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Roferon-A è indicato per il trattamento di:

- Leucemia a cellule capellute.
- Pazienti affetti da AIDS con sarcoma di Kaposi asintomatico progressivo con una conta di CD4 >250/mm³.
- Leucemia mielogenica cronica positiva al cromosoma Philadelphia in fase cronica. Roferon-A non è un trattamento alternativo per pazienti con LMC che hanno un parente HLA identico e per coloro per i quali è possibile o è programmato nell'immediato futuro un trapianto di midollo osseo allogenico. Non è ancora noto se per questa indicazione Roferon-A possa essere considerato come un trattamento con potenziale curativo.
- Linfoma cutaneo a cellule T. L'interferone alfa-2a (Roferon-A) può dimostrarsi attivo in pazienti con malattia progressiva e che siano non responsivi o non sottoponibili a terapia convenzionale.
- Pazienti in età adulta affetti da epatite B cronica comprovata istologicamente, con marcatori sierici di replicazione virale, cioè pazienti che risultino positivi per HBV-DNA o HBsAg.

- Pazienti in età adulta con epatite C cronica comprovata istologicamente, positivi per gli anticorpi anti-HCV o per HCV-RNA e con elevati livelli sierici di alanina aminotransferasi (ALT) senza scompenso epatico.

Nel trattamento dell'epatite C l'efficacia dell'interferone alfa-2a aumenta quando somministrato in associazione con ribavirina. Roferon-A deve essere somministrato in monoterapia principalmente in caso di intolleranza o controindicazione alla ribavirina.

- Linfoma non Hodgkin follicolare.
- Carcinoma a cellule renali avanzato.
- Pazienti con melanoma maligno di stadio II secondo la classificazione AJCC (spessore del tumore secondo Breslow maggiore di 1,5 mm, assenza di interessamento linfonodale o diffusione cutanea), che risultano liberi da malattia dopo resezione chirurgica.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Non tutti i dosaggi disponibili di Roferon-A possono essere utilizzati per tutte le indicazioni riportate nel paragrafo 4.1. Il dosaggio prescritto deve corrispondere alla dose raccomandata per ogni singola indicazione.

- LEUCEMIA A CELLULE CAPELLUTE

Dosaggio Iniziale

Tre milioni di UI al giorno, somministrati con iniezione sottocutanea per 16-24 settimane. Se compare intolleranza, occorre ridurre la dose giornaliera a 1,5 milioni di UI oppure portare la somministrazione a tre volte la settimana, o effettuare entrambe le cose.

Dosaggio di mantenimento

Tre milioni di UI, somministrati tre volte alla settimana con iniezione sottocutanea. Se compare intolleranza, occorre ridurre la dose a 1,5 milioni UI tre volte a settimana.

Durata del trattamento

I pazienti devono essere trattati per circa sei mesi prima che il medico possa decidere se continuare il trattamento per i pazienti responsivi o sospenderlo in quelli non responsivi. Alcuni pazienti sono stati trattati anche per 20 mesi consecutivi. La durata ottimale del trattamento con Roferon-A nella leucemia a cellule capellute non è ancora stata determinata.

La minima dose efficace di Roferon-A nella leucemia a cellule capellute non è stata stabilita.

- SARCOMA DI KAPOSÌ CORRELATO AD AIDS

Roferon-A è indicato per il trattamento di pazienti affetti da AIDS con sarcoma di Kaposi progressivo asintomatico con una conta di CD4 > 250/mm³. I pazienti affetti da AIDS con conta di CD4 <250/mm³, o quelli con anamnesi di infezioni opportunistiche o sintomi sistemici, hanno minori probabilità di rispondere alla terapia con Roferon-A e pertanto non devono essere trattati. La posologia ottimale non è ancora stata definitivamente stabilita.

Roferon-A non deve essere utilizzato in associazione con inibitori della proteasi. Ad eccezione della zidovudina, non esistono dati di sicurezza relativamente alla combinazione di Roferon-A con gli inibitori della trascrittasi inversa.

Dosaggio iniziale:

Roferon-A deve essere somministrato per iniezione sottocutanea con dosaggio crescente fino ad almeno 18 milioni UI al giorno e, se possibile, fino a 36 milioni UI al giorno per un totale di dieci-dodici settimane in pazienti di 18 anni o più di età. Lo schema consigliato per l'aumento della dose è il seguente:

giorni 1-3	3 milioni UI al giorno
giorni 4-6	9 milioni UI al giorno
giorni 7-9	18 milioni UI al giorno e, se tollerato, incremento a:
giorni 10-84	36 milioni UI al giorno

Dosaggio di mantenimento:

Roferon-A deve essere somministrato per iniezione sottocutanea tre volte alla settimana alla dose massima tollerata dal paziente, ma senza superare i 36 milioni UI.

I pazienti affetti da sarcoma di Kaposi correlato ad AIDS trattati con 3 milioni UI di Roferon-A al giorno hanno mostrato un tasso di risposta inferiore rispetto a quelli trattati con i dosaggi raccomandati.

Durata del trattamento:

È necessario documentare l'evoluzione delle lesioni allo scopo di determinare la risposta alla terapia. I pazienti devono essere trattati per un periodo minimo di 10 settimane e preferibilmente per almeno dodici settimane prima che il medico possa decidere se proseguire il trattamento per i pazienti responsivi o sospenderlo per quelli non responsivi. I pazienti hanno generalmente mostrato segni di risposta dopo circa tre mesi di terapia. Alcuni pazienti sono stati trattati anche per 20 mesi consecutivi. Se si verifica risposta al trattamento, esso deve proseguire almeno finché non vi sia ulteriore evidenza di tumore. Non è stata determinata la durata ottimale del trattamento con Roferon-A del sarcoma di Kaposi correlato ad AIDS.

Nota:

Le lesioni del sarcoma di Kaposi recidivano frequentemente quando il trattamento con Roferon-A è sospeso.

- LEUCEMIA MIELOGENICA CRONICA

Roferon-A è indicato per il trattamento di pazienti affetti da leucemia mielogenica cronica positiva al cromosoma Philadelphia in fase cronica. Roferon-A non è un trattamento alternativo per pazienti con LMC che hanno un parente HLA identico e per coloro per i quali è possibile o è programmato nell'immediato futuro un trapianto di midollo osseo allogenico.

Roferon-A determina remissione ematologica nel 60% dei pazienti con LMC in fase cronica, indipendentemente dai precedenti trattamenti. Due terzi di questi pazienti hanno risposte ematologiche complete che si verificano entro 18 mesi dall'inizio del trattamento.

Contrariamente alla chemioterapia citotossica, l'interferone alfa-2a è in grado di determinare prolungate risposte citogenetiche di durata superiore ai 40 mesi. Non è ancora noto se Roferon-A possa essere considerato come un trattamento con potenziale curativo per questa indicazione.

Dosaggio:

Si raccomanda di somministrare Roferon-A per via sottocutanea per 8-12 settimane nei pazienti di 18 anni o più di età. Lo schema raccomandato è il seguente:

giorni 1-3	3 milioni UI al giorno
giorni 4-6	6 milioni UI al giorno
giorni 7-84	9 milioni UI al giorno

Durata del trattamento:

I pazienti devono essere trattati per un periodo minimo di otto settimane, preferibilmente per almeno dodici settimane, prima che il medico possa decidere se continuare o meno il trattamento nei pazienti responsivi o sospenderlo in quelli che non mostrano modificazioni dei parametri ematologici. I pazienti responsivi devono essere trattati fino al conseguimento della risposta ematologica completa o per un periodo massimo di 18 mesi. Tutti i pazienti che ottengono una risposta ematologica completa devono proseguire il trattamento con 9 milioni UI al giorno (ottimale) o 9 milioni UI tre volte alla settimana (minimo) allo scopo di ottenere una risposta citogenetica nel minor tempo possibile. La durata ottimale del trattamento con Roferon-A per la leucemia mielogenica cronica non è stata determinata anche se sono state osservate risposte citogenetiche due anni dopo l'inizio del trattamento.

La sicurezza, l'efficacia e il dosaggio ottimale di Roferon-A nei bambini affetti da LMC non sono stati ancora stabiliti.

- LINFOMA CUTANEO A CELLULE T (LCCT)

L'interferone alfa-2a (Roferon-A) può essere attivo in pazienti affetti da linfoma cutaneo a cellule T in progressione che siano refrattari o non sottoponibili a terapia convenzionale.

Il dosaggio ottimale non è stato stabilito.

Dosaggio iniziale:

Roferon-A deve essere somministrato per iniezione sottocutanea a dosi crescenti fino ad arrivare a 18 milioni UI al giorno per un totale di 12 settimane in pazienti di 18 anni o più di età. Lo schema raccomandato per l'aumento della dose è il seguente:

giorni 1-3	3 milioni UI al giorno
giorni 4-6	9 milioni UI al giorno
giorni 7-84	18 milioni UI al giorno

Dosaggio di mantenimento:

Roferon-A deve essere somministrato per iniezione sottocutanea tre volte alla settimana al dosaggio massimo tollerato dal paziente, che non deve comunque superare i 18 milioni UI.

Durata del trattamento:

I pazienti devono essere trattati per un periodo minimo di otto settimane e, preferibilmente, per almeno dodici settimane prima che il medico possa decidere se continuare il trattamento nei pazienti responsivi o se sospenderlo in quelli non responsivi. La durata minima del trattamento nei pazienti responsivi deve essere di 12 mesi allo scopo di rendere massime le possibilità di ottenere risposte complete e di migliorare la possibilità di una risposta prolungata. Alcuni pazienti sono stati trattati anche per 40 mesi consecutivi.

Non è stata determinata la durata ottimale del trattamento con Roferon-A per il linfoma cutaneo a cellule T.

Avvertenza:

Non sono state osservate risposte tumorali obiettive nel 40% circa dei pazienti con LCCT. Le risposte parziali compaiono abitualmente entro 3 mesi e quelle complete entro 6 mesi, anche se occasionalmente è possibile che sia necessario più di un anno per ottenere la risposta migliore.

- EPATITE CRONICA B

Roferon-A è indicato per il trattamento di pazienti adulti affetti da epatite cronica B comprovata istologicamente con markers della replicazione virale, cioè quelli positivi per HBV-DNA o HBeAg.

Raccomandazioni per il dosaggio:

Lo schema ottimale di trattamento non è ancora stato stabilito. La dose è abitualmente compresa tra 2,5 milioni UI e 5,0 milioni UI/m² di superficie corporea somministrati per iniezione sottocutanea tre volte alla settimana per un periodo di 4-6 mesi.

Il dosaggio può essere aggiustato in base alla tolleranza del paziente nei confronti del medicinale. Se non si osserva alcun miglioramento dopo 3-4 mesi di trattamento, deve essere presa in considerazione l'ipotesi di sospendere la terapia.

Bambini: sono state somministrate, senza problemi di sicurezza, dosi fino a 10 milioni UI/m² a bambini affetti da epatite cronica B. Tuttavia, non è stata dimostrata una efficacia della terapia.

- EPATITE C CRONICA

ROFERON-A IN ASSOCIAZIONE CON RIBAVIRINA

PAZIENTI CON RECIDIVA

Roferon-A viene somministrato in associazione con ribavirina in pazienti adulti con epatite cronica C che hanno precedentemente risposto alla monoterapia con interferone alfa, ma che hanno recidivato dopo la fine del periodo di trattamento.

Dosaggio:

Roferon-A: 4,5 milioni UI 3 volte alla settimana per iniezione sottocutanea per un periodo di 6 mesi.

Dosaggio della ribavirina:

Dose di ribavirina: da 1000 a 1200 mg/die divisi in due somministrazioni (una al mattino con la colazione e una con il pasto serale). Fare riferimento al riassunto delle caratteristiche del prodotto della ribavirina per ulteriori dettagli sulla posologia e sul modo di somministrazione della ribavirina.

PAZIENTI NAIVE

L'efficacia dell'interferone alfa-2a nel trattamento dell'epatite C aumenta in associazione con ribavirina. Roferon-A deve essere somministrato in monoterapia principalmente in caso di intolleranza o controindicazione alla ribavirina.

Dosaggio:

Roferon-A: da 3 a 4,5 milioni UI 3 volte alla settimana per iniezione sottocutanea per un periodo di almeno 6 mesi. Nei pazienti con HCV-RNA negativo dopo 6 mesi di terapia, e che sono infetti con genotipo 1 e hanno alta carica virale pretrattamento, il trattamento deve essere proseguito per ulteriori 6 mesi.

Dosaggio della ribavirina: vedi sopra

Altri fattori prognostici negativi (età >40 anni, sesso maschile, fibrosi a ponte) devono essere presi in considerazione per il proseguimento della terapia fino a 12 mesi.

I pazienti che non hanno ottenuto una risposta virologica dopo 6 mesi di trattamento (HCV-RNA al di sotto dei limiti di determinazione) generalmente non raggiungono una risposta virologica prolungata nel tempo (HCV-RNA al di sotto dei limiti di determinazione sei mesi dopo la sospensione del trattamento).

ROFERON-A IN MONOTERAPIA

Roferon-A in monoterapia deve essere somministrato principalmente in caso di intolleranza o controindicazione alla ribavirina.

Dosaggio iniziale:

Roferon-A deve essere somministrato come terapia di induzione a una dose da 3 a 6 milioni UI per iniezione sottocutanea tre volte a settimana per sei mesi, se tollerato dal paziente. Nei pazienti che non rispondono dopo tre o quattro mesi di trattamento, deve essere presa in considerazione la sospensione di Roferon-A.

Dosaggio di mantenimento:

I pazienti che hanno ottenuto la normalizzazione dei livelli sierici di ALT e/o nei quali l'HCV-RNA non è più rilevabile richiedono una terapia di mantenimento alla dose di 3 milioni UI di Roferon-A tre volte a settimana per ulteriori sei mesi o più a lungo, al fine di consolidare la risposta completa. La durata ottimale del trattamento non è stata ancora stabilita, ma è consigliata una terapia di almeno 12 mesi.

Nota:

Dopo un adeguato trattamento con Roferon-A in monoterapia, la comparsa di un'eventuale recidiva avviene, nella maggior parte dei pazienti, entro quattro mesi dalla fine del ciclo terapeutico.

- LINFOMA NON HODGKIN FOLLICOLARE

Roferon-A prolunga la sopravvivenza libera da malattia e da progressione della malattia quando viene utilizzato come trattamento addizionale a regimi chemioterapici di tipo CHOP in pazienti con linfoma non Hodgkin follicolare avanzato (massa tumorale elevata). Tuttavia, l'efficacia del trattamento additivo con interferone alfa-2a sulla sopravvivenza complessiva a lungo termine di questi pazienti non è stata ancora definita.

Dosaggio raccomandato:

Roferon-A deve essere somministrato contemporaneamente a un regime chemioterapico convenzionale (quale la combinazione di ciclofosfamide, prednisone, vincristina e doxorubicina) alla dose di 6 milioni UI/m² per via sottocutanea dal giorno 22 al giorno 26 di ciascun ciclo di 28 giorni.

- CARCINOMA A CELLULE RENALI AVANZATO

COMBINAZIONE CON VINBLASTINA

La terapia con Roferon-A in combinazione con vinblastina induce una percentuale di risposte globali di circa il 17-26%, ritarda la progressione della malattia e prolunga la sopravvivenza complessiva in pazienti con carcinoma a cellule renali avanzato.

Dosaggio raccomandato:

Roferon-A deve essere somministrato per iniezione sottocutanea alla dose di 3 milioni UI tre volte a settimana per una settimana, 9 milioni UI tre volte la settimana per la settimana seguente e 18 milioni UI tre volte la settimana successivamente.

La vinblastina deve essere somministrata contemporaneamente per via endovenosa secondo le modalità di impiego raccomandate, alla dose di 0,1 mg/kg una volta ogni tre settimane.

Se il Roferon-A alla dose di 18 milioni UI tre volte la settimana non è tollerato la dose può essere ridotta a 9 milioni UI tre volte la settimana.

Il trattamento deve essere effettuato da un minimo di tre mesi fino a un massimo di 12 mesi o fino a comparsa di segni di progressione della malattia. I pazienti che raggiungono una risposta completa possono interrompere il trattamento tre mesi dopo la stabilizzazione della risposta.

COMBINAZIONE CON BEVACIZUMAB (AVASTIN)

Dosaggio raccomandato:

Roferon-A deve essere somministrato tramite iniezione sottocutanea alla dose di 9 milioni UI tre volte a settimana fino a progressione di malattia o fino a 12 mesi. La sicurezza e l'efficacia del trattamento con Roferon-A non è stata valutata oltre i 12 mesi.

Sebbene la terapia con Roferon-A possa essere iniziata a un dosaggio minore (3 o 6 milioni UI), la dose raccomandata di 9 milioni UI deve essere raggiunta entro le prime 2 settimane di trattamento.

Se Roferon-A non è tollerato al dosaggio di 9 milioni UI tre volte a settimana, la dose può essere ridotta al dosaggio minimo di 3 milioni UI tre volte la settimana.

Le iniezioni di Roferon-A vengono somministrate al termine dell'infusione di Avastin. Per maggiori informazioni sulla combinazione con Avastin fare riferimento all'RCP di Avastin.

- MELANOMA MALIGNO TRATTATO CHIRURGICAMENTE

La terapia adiuvante con bassi dosaggi di Roferon-A prolunga l'intervallo libero da malattia in pazienti con assenza di interessamento linfonodale o metastasi a distanza dopo resezione chirurgica di melanoma (spessore del tumore >1,5 mm).

Dosaggio raccomandato:

Roferon-A deve essere somministrato per via sottocutanea alla dose di 3 milioni UI tre volte a settimana per 18 mesi, iniziando il trattamento non più tardi di sei settimane dopo l'intervento chirurgico. In caso di intolleranza al trattamento, la dose deve essere ridotta a 1,5 milioni UI tre volte a settimana.

4.3 Controindicazioni

Roferon-A è controindicato in pazienti con:

- Anamnesi di ipersensibilità all'interferone alfa-2a ricombinante o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati nel paragrafo 6.1;
- Pazienti con gravi cardiopatie preesistenti o con anamnesi di cardiopatia. Non è stato dimostrato alcun effetto cardiotossico diretto, ma è probabile che tossicità acute, autolimitanti, (cioè febbre, brividi) frequentemente associate alla somministrazione di Roferon-A, possano esacerbare patologie cardiache preesistenti;
- Gravi disfunzioni renali, epatiche o mieloidi;

Sindromi convulsive non controllate e/o compromissione della funzione del sistema nervoso centrale (vedere paragrafo 4.4);

- Epatite cronica con forme di grado avanzato e scompenstate di malattia epatica o cirrosi;
- Epatite cronica che sia in trattamento o sia stata trattata di recente con agenti immunosoppressivi;
- L'alcool benzilico, che è un eccipiente del Roferon-A soluzione iniettabile, è stato raramente associato a eventi tossici potenzialmente fatali e reazioni anafilattoidi nei bambini fino a 3 anni. Pertanto, la soluzione iniettabile di Roferon-A non deve essere usata nei bambini prematuri, nei neonati, nei lattanti o nei bambini fino a 3 anni. La soluzione di Roferon-A contiene 10 mg/ml di alcool benzilico.

Terapia di associazione con ribavirina: vedere anche le informazioni specifiche della ribavirina se l'interferone alfa-2a deve essere somministrato in associazione con ribavirina in pazienti con epatite cronica C.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Al fine di migliorare la tracciabilità dei prodotti medicinali biologici, il nome commerciale del prodotto somministrato deve essere chiaramente registrato (o indicato) nella cartella del paziente.

Roferon-A deve essere somministrato sotto la supervisione di un medico qualificato che abbia esperienza nella gestione della rispettiva indicazione. L'appropriata gestione della terapia e delle sue complicazioni è possibile solo quando siano facilmente disponibili adeguate strutture diagnostiche e terapeutiche.

I pazienti devono essere informati non solo dei benefici della terapia ma anche del fatto che probabilmente andranno incontro a reazioni avverse.

Ipersensibilità: se si verifica una reazione di ipersensibilità durante il trattamento con Roferon-A o nella terapia di associazione con ribavirina, il trattamento deve essere interrotto e deve essere istituita immediatamente una terapia medica appropriata. Episodi di eruzione cutanea transitoria non necessitano di interruzione del trattamento.

In pazienti trapiantati (ad es. trapianti renali o di midollo osseo) l'immunosoppressione terapeutica può risultare indebolita in quanto gli interferoni esercitano anche una azione immunostimolante. Come con altri alfa interferoni, casi di rigetto di trapianto sono stati segnalati in pazienti che assumono Roferon-A.

Febbre/infezioni: mentre la febbre può essere associata alla sindrome simil-influenzale comunemente riportata durante la terapia con interferone, altre cause di febbre persistente, in particolare infezioni gravi (di origine batterica, virale o micotica), devono essere escluse, specialmente nei pazienti con neutropenia.

Sono state segnalate infezioni gravi (batteriche, virali, fungine) durante il trattamento con alfa-interferoni, tra cui Roferon-A. In questi casi deve essere iniziata immediatamente una terapia antiinfettiva appropriata e deve essere presa in considerazione la sospensione della terapia.

Psichiatriche: nei pazienti sottoposti a terapia con interferoni, incluso Roferon-A, possono manifestarsi gravi reazioni avverse di natura psichiatrica. Nei pazienti possono verificarsi depressione, idea suicida, tentativo di suicidio e suicidio, sia in presenza che in assenza di una precedente malattia psichiatrica. I medici devono monitorare tutti i pazienti trattati con Roferon-A per verificare l'insorgenza di depressione. I medici, prima dell'inizio della terapia, devono informare i pazienti della possibile insorgenza di stati depressivi e i pazienti devono segnalare immediatamente ogni segno o sintomo di depressione. In questi casi è necessario prendere in considerazione una cura psichiatrica e/o l'interruzione del trattamento.

Pazienti che fanno uso/abuso di sostanze: pazienti con infezione da HCV che hanno un disturbo concomitante di abuso di sostanze (alcol, cannabis, ecc) hanno un aumentato rischio di sviluppare disturbi psichiatrici o esacerbazione di disturbi psichiatrici già esistenti quando vengono trattati con alfa interferone. Se il trattamento con interferone alfa viene ritenuto necessario in questi pazienti, la presenza di co-morbilità psichiatriche e il potenziale di uso di altre sostanze deve essere attentamente valutato e adeguatamente gestito prima di iniziare la terapia. Se necessario, un approccio interdisciplinare che includa un assistente sanitario d'igiene mentale o uno specialista di tossicodipendenze deve essere preso in considerazione per valutare, trattare e seguire il paziente. I pazienti devono essere attentamente monitorati durante la terapia e anche dopo l'interruzione del trattamento. Si raccomanda un intervento precoce in caso di ricomparsa o di sviluppo di disturbi psichiatrici e utilizzo di sostanze stupefacenti.

Oftalmiche: come con altri interferoni, dopo trattamento con Roferon-A sono stati segnalati casi di retinopatia, inclusa emorragia retinica, macchie cotonose, papilledema, trombosi della vena o dell'arteria retinica e neuropatia ottica, che possono portare a perdita della visione. Ogni paziente che manifesti diminuzione o perdita della visione deve sottoporsi a un esame oftalmologico. Poiché questi eventi a livello oculare possono essere associati ad altri stati patologici, si raccomanda di eseguire, nei pazienti affetti da diabete mellito o ipertensione, un esame della vista prima dell'inizio della monoterapia con Roferon-A o in caso di terapia di associazione con ribavirina. La monoterapia con Roferon-A o la terapia di associazione con ribavirina devono essere interrotte in pazienti che sviluppino nuovi disturbi oftalmici o loro peggioramenti.

Endocrine: raramente è stata osservata iperglicemia in pazienti trattati con Roferon-A. Tutti i pazienti che sviluppano sintomi di iperglicemia devono essere conseguentemente monitorati e seguiti attraverso misurazioni del glucosio ematico. Pazienti con diabete mellito possono richiedere aggiustamenti del proprio trattamento antidiabetico.

Nel caso in cui sia presente una disfunzione renale, epatica o mieloide di grado da lieve a moderato, è necessario un attento monitoraggio di queste funzioni.

Funzione epatica: in rari casi l'interferone alfa è stato sospettato di causare un'esacerbazione di una malattia autoimmune sottostante in pazienti con epatite. Pertanto, occorre cautela quando vengono trattati pazienti affetti da epatite con storia di malattia autoimmune. Se in questi soggetti si sviluppa un deterioramento della funzione epatica, occorre prendere in considerazione la determinazione degli anticorpi autoimmuni. Se necessario il trattamento deve essere interrotto.

Soppressione midollare: particolare cautela deve essere posta nel somministrare Roferon-A a pazienti con grave mielosoppressione, in quanto esso possiede effetto soppressivo sul midollo, che porta a una caduta del numero di leucociti, in particolare dei granulociti, del numero delle piastrine e, meno frequentemente, della concentrazione di emoglobina. Ciò può portare ad un aumento del rischio di infezione o di emorragie. È importante monitorare attentamente questi eventi nei pazienti ed eseguire periodicamente

emocromi completi nel corso del trattamento con Roferon-A sia prima che durante la terapia a intervalli opportuni .

Autoimmuni: è stato segnalato lo sviluppo di diversi auto-anticorpi nel corso del trattamento con interferoni alfa. Durante la terapia con interferone le manifestazioni cliniche della malattia autoimmune si verificano con frequenza maggiore in soggetti predisposti allo sviluppo di disturbi autoimmuni. In pazienti con anamnesi clinica di disturbi autoimmuni o disturbi autoimmuni sottostanti, si raccomanda sia il monitoraggio dei sintomi caratterizzanti tali disturbi sia la determinazione dei livelli di auto-anticorpi e di TSH.

Non è raccomandato l'impiego di Roferon-A nei bambini in quanto non sono state stabilite la sicurezza e l'efficacia di Roferon-A nei bambini.

Non è stata dimostrata l'efficacia in pazienti con epatite B o C cronica in emodialisi o affetti da emofilia o con coinfezione da virus dell'immunodeficienza umana.

Questo prodotto contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per 0,5 ml ed è quindi essenzialmente “privo di sodio”.

Terapia di associazione con ribavirina: vedere anche le informazioni specifiche della ribavirina se l'interferone alfa-2a deve essere somministrato in associazione con ribavirina in pazienti con epatite C cronica.

I pazienti con coinfezione da HIV e trattati con terapia antiretrovirale altamente attiva (HAART) possono essere ad aumentato rischio di sviluppare acidosi lattica. Occorre cautela quando si aggiungono Roferon-A e ribavirina alla terapia HAART (vedere l'RCP della ribavirina).

I pazienti coinfezati con un grado avanzato di cirrosi e trattati con terapia HAART possono essere ad aumentato rischio di scompenso epatico e morte. L'aggiunta del trattamento con interferoni alfa da soli o in combinazione con ribavirina può aumentare il rischio in questo gruppo di pazienti.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Poiché gli interferoni alfa alterano il metabolismo cellulare, esiste la possibilità che venga modificata l'attività di altri farmaci. In un piccolo studio, è stato dimostrato che Roferon-A ha un effetto su specifici sistemi enzimatici microsomiali. La rilevanza clinica di queste osservazioni non è nota.

Gli interferoni alfa possono interferire con i processi metabolici ossidativi; questo fatto deve essere tenuto presente quando si prescrivono terapie concomitanti a base di farmaci metabolizzati secondo questa via metabolica. Tuttavia , non sono ad oggi disponibili informazioni specifiche.

È stato segnalato che Roferon-A riduce la clearance della teofillina.

Poiché Roferon-A può interferire con le funzioni del sistema nervoso centrale, possono verificarsi interazioni in seguito alla somministrazione concomitante di farmaci ad azione centrale. Gli effetti neurotossici, ematotossici o cardiottossici di farmaci somministrati in precedenza o contemporaneamente possono essere potenziati dagli interferoni.

Terapia di associazione con ribavirina: vedere anche le informazioni specifiche della ribavirina se l'interferone alfa-2a deve essere somministrato in associazione con ribavirina in pazienti con epatite C cronica.

I risultati di uno studio clinico controllato in pazienti affetti da carcinoma renale, non hanno dimostrato alcun effetto significativo di bevacizumab (Avastin) sulla farmacocinetica dell'interferone alfa-2a (Roferon-A).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Uomini e donne che assumono Roferon-A devono mettere in atto una contraccezione efficace. Non vi sono dati adeguati provenienti dall'uso di Roferon-A in donne in gravidanza. È stato osservato un effetto abortivo in scimmie rhesus gravide quando sono state somministrate dosi largamente in eccesso rispetto alla dose raccomandata dall'inizio sino a metà gravidanza (vedere paragrafo 5.3). Sebbene gli studi su animali non indicano che Roferon-A è teratogeno, non è possibile escludere un danno al feto in seguito all'impiego del farmaco in gravidanza. In gravidanza, Roferon-A deve essere somministrato solo se il beneficio per la donna giustifica il rischio potenziale per il feto.

Non è noto se questo farmaco venga escreto nel latte umano. È necessario decidere se sospendere l'allattamento al seno o sospendere il farmaco, tenendo presente l'importanza del farmaco per la madre.

Uso in associazione con ribavirina in pazienti con epatite cronica C

Sono stati dimostrati significativi effetti teratogeni e/o embriocidi in tutte le specie animali esposte a ribavirina. La terapia con ribavirina è controindicata in donne in gravidanza. Occorre usare estrema attenzione al fine di evitare gravidanze nelle pazienti o in partner di pazienti uomini che assumono Roferon-A in associazione con ribavirina. Sia le pazienti di sesso femminile potenzialmente fertili che i loro partner devono utilizzare una contraccezione efficace durante il trattamento e nei 4 mesi dopo la conclusione del trattamento. Sia i pazienti di sesso maschile che le loro partner di sesso femminile devono utilizzare una contraccezione efficace durante il trattamento e nei 7 mesi dopo la conclusione del trattamento. Fare riferimento all'RCP della ribavirina.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Tuttavia, a seconda della dose e dello schema di somministrazione come anche della sensibilità del singolo paziente, Roferon-A può avere un effetto sulla velocità di reazione e questo può inficiare alcune operazioni quali la guida, l'utilizzo di macchinari, ecc.

4.8 Effetti indesiderati

Terapia di associazione con ribavirina: vedere anche le informazioni specifiche della ribavirina se l'interferone alfa-2a deve essere somministrato in associazione con ribavirina in pazienti con epatite C cronica.

I seguenti dati riguardanti le reazioni avverse si basano sulle informazioni ottenute dal trattamento di pazienti affetti da un'ampia gamma di tumori maligni e spesso resistenti a precedenti terapie e affetti da malattia avanzata, pazienti con epatite B cronica e pazienti con epatite C cronica.

Circa due terzi dei pazienti affetti da tumore hanno sofferto di anoressia e metà dei pazienti ha lamentato episodi di nausea. In circa un quinto dei pazienti affetti da tumore sono stati osservati disturbi cardiovascolari e polmonari del tipo ipotensione transitoria, ipertensione, edemi, cianosi, aritmie, palpitazioni e dolore toracico. La maggior parte dei pazienti affetti da tumore ha ricevuto dosi significativamente più elevate della dose oggi raccomandata, il che può spiegare la maggiore frequenza e gravità delle reazioni avverse in questo gruppo di pazienti rispetto ai pazienti con epatite B in cui le reazioni avverse sono di solito transitorie e i pazienti ritornano allo stato precedente il trattamento entro 1-2 settimane dopo la conclusione della terapia. Sono stati osservati molto raramente disturbi

cardiovascolari in pazienti affetti da epatite B, in cui le variazioni dei livelli di transaminasi di solito segnalano un miglioramento delle condizioni cliniche del paziente.

La maggioranza dei pazienti ha lamentato sintomi simil-influenzali, come stanchezza, piresia, brividi, diminuzione dell'appetito, mialgia, cefalea, artralgia e diaforesi. Questi effetti indesiderati acuti di solito possono essere ridotti o eliminati mediante la somministrazione concomitante di paracetamolo e tendono a diminuire continuando la terapia o modificando la dose, sebbene la continuazione della terapia possa provocare letargia, astenia e stanchezza.

All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Sistema corporeo	Molto comune (≥ 1/10)	Comune (≥ 1/100 - < 1/10)	Non comune (≥ 1/1000 - ≤ 1/100)	Raro (≥ 1/10.000 - ≤ 1/1000)	Molto raro (≤ 1/10.000)	Non noto (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Infezioni e infestazioni				- Polmonite - Herpes simplex ¹		
Patologie del sistema emolinfopoietico ²	- Leucopenia	- Trombocitopenia - Anemia		- Agranulocitosi - Anemia emolitica	- Porpora trombocitopenica idiopatica	Neutropenia
Disturbi del sistema immunitario				- Patologie autoimmuni - Reazioni di ipersensibilità acuta ³	- Sarcoidosi	- Rigetti di trapianto†
Patologie endocrine				- Ipotiroidismo - Ipertiroidismo - Disfunzione tiroidea		
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	- Anoressia - Nausea - Ipocalcemia senza conseguenze		- Disidratazione - Squilibrio elettrolitico	- Diabete mellito - Iperglicemia	- Ipertrigliceridemia - Iperlipidemia	
Disturbi psichiatrici			- Depressione - Ansia - Alterazioni dello stato mentale - Stato confusionale Comportamento anormale - Nervosismo - Alterazione della memoria - Disturbi del sonno	- Suicidio - Tentativo di suicidio - Idea suicida - Mania		
Patologie del sistema nervoso	- Cefalea	- Disgeusia	- Neuropatia - Capogiro - Ipoestesia - Parestesie - Tremore - Sonnolenza	- Coma - Accidente cerebrovascolare - Convulsioni - Disfunzione erettile transitoria	- Encefalopatia	
Patologie			- Disturbi visivi	- Retinopatia	- Trombosi	

Sistema corporeo	Molto comune (≥ 1/10)	Comune (≥ 1/100 - < 1/10)	Non comune (≥ 1/1000 - ≤ 1/100)	Raro (≥ 1/10.000 - ≤ 1/1000)	Molto raro (≤ 1/10.000)	Non noto (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
dell'occhio			- Congiuntivite	ischemica	dell'arteria retinica - Neuropatia ottica - Emorragia retinica - Trombosi della vena retinica - Essudati retinici - Retinopatia - Papilledema	
Patologie dell'orecchio e del labirinto			- Vertigini			
Patologie cardiache		- Aritmia ⁴ - Palpitazioni - Cianosi		- Arresto cardiorespiratorio - Infarto del miocardio - Insufficienza cardiaca congestizia - Edema polmonare		
Patologie vascolari			- Ipertensione - Ipotensione	- Vasculite		
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche				- Dispnea - Tosse		Ipertensione arteriosa polmonare*
Patologie gastrointestinali	- Diarrea	- Vomito - Dolore addominale - Nausea - Bocca secca		- Pancreatite - Ipermotilità intestinale - Stitichezza - Dispepsia - Flatulenza	- Riattivazione di ulcere peptiche - Emorragia gastrointestinale (senza pericolo di vita)	Colite ischemica Colite ulcerativa
Patologie epatobiliari				- Insufficienza epatica - Epatite - Disfunzione epatica		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	- Alopecia ⁵ - Aumento della sudorazione		- Psoriasi ⁶ - Prurito	- Eruzione cutanea - Pelle secca - Epistassi - Secchezza delle mucose - Rinorrea		
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	- Mialgia - Artralgia			- Lupus eritematoso sistemico - Artrite		
Patologie renali e urinarie			- Proteinuria - Aumento del numero di cellule nelle urine	- Insufficienza renale acuta ⁷ - Danno renale		
Patologie sistemiche e	- Malattia simil-	- Dolore toracico - Edema			- Necrosi in sede di iniezione	

Sistema corporeo	Molto comune (≥ 1/10)	Comune (≥ 1/100 - < 1/10)	Non comune (≥ 1/1000 - ≤ 1/100)	Raro (≥ 1/10.000 - ≤ 1/1000)	Molto raro (≤ 1/10.000)	Non noto (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
condizioni relative alla sede di somministrazione	influenzale -Diminuzione dell'appetito - Piressia - Brividi - Stanchezza				- Reazione in sede di iniezione	
Esami diagnostici		- Diminuzione di peso	- Aumento delle ALT - Aumento delle transaminasi - Aumento dei livelli ematici della fosfatasi alcalina	- Aumento dei livelli ematici di creatinina - Aumento dei livelli ematici di urea - Aumento dei livelli ematici di bilirubina - Aumento dei livelli ematici di acido urico - Aumento dei livelli ematici di LDH		

¹incluso il peggioramento dell'herpes labiale

²Nei pazienti mielosoppressi, la trombocitopenia e la diminuzione dell'emoglobina si sono verificate con maggiore frequenza. Il ritorno delle gravi deviazioni ematologiche ai livelli pretrattamento si è solitamente ottenuto da sette a dieci giorni dopo l'interruzione del trattamento con Roferon-A.

³ (ad esempio orticaria, angioedema, broncospasmo e anafilassi)

⁴ incluso il blocco atrioventricolare

⁵ (reversibile alla sospensione del trattamento; un aumento della perdita di capelli può continuare per parecchie settimane dopo la fine del trattamento)

⁶ peggioramento o stimolazione della psoriasi

⁷ (principalmente in pazienti affetti da tumori con malattia renale)

† Individuati in esperienza postmarketing

*Definizione per classe farmacologica per i medicinali contenenti interferone, vedere di seguito ipertensione arteriosa polmonare.

Raramente gli interferoni alfa, incluso il Roferon-A, utilizzati in monoterapia o in combinazione con ribavirina, possono associarsi a pancitopenia, e, molto raramente, è stata riscontrata anemia aplastica.

In alcuni pazienti possono formarsi anticorpi neutralizzanti anti-interferone. In certe affezioni cliniche (tumori, lupus eritematoso sistemico, herpes zoster) anticorpi contro l'interferone umano leucocitario possono formarsi anche spontaneamente in pazienti che non hanno mai ricevuto interferoni esogeni. Il significato clinico dello sviluppo di anticorpi non è stato completamente chiarito.

Nel corso di studi clinici nei quali è stato utilizzato Roferon-A liofilizzato conservato a 25°C, sono stati rilevati anticorpi neutralizzanti Roferon-A in circa un quinto dei pazienti. In pazienti con epatite C è stata osservata, nei soggetti responsivi che sviluppavano anticorpi neutralizzanti, una tendenza alla perdita della risposta nel corso del trattamento e alla perdita della risposta anticipata rispetto ai pazienti che non sviluppavano tali anticorpi. Non è stata documentata nessun'altra correlazione clinica associata alla presenza di anticorpi verso Roferon-A. Il significato clinico dello sviluppo di anticorpi non è stato completamente chiarito.

Non sono ancora disponibili dati relativi agli anticorpi neutralizzanti ottenuti da studi clinici nei quali sia stato utilizzato Roferon-A liofilizzato o in soluzione iniettabile, conservato a 4°C. In un modello murino, è stato osservato che l'immunogenicità relativa di Roferon-A liofilizzato aumenta con il passare del tempo quando il materiale è conservato a 25°C, mentre non si rileva tale incremento di immunogenicità quando Roferon-A liofilizzato è conservato a 4°C, modalità di conservazione raccomandata.

Ipertensione arteriosa polmonare

Casi di ipertensione arteriosa polmonare (IAP) sono stati segnalati con i medicinali contenenti interferone alfa, in particolare nei pazienti con fattori di rischio per IAP (quali ipertensione portale, infezione da HIV, cirrosi). Gli eventi sono stati segnalati in diversi punti di rilevazione temporale, in genere diversi mesi dopo l'inizio del trattamento con interferone alfa.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati segnalati casi di sovradosaggio, ma dosi di interferone ripetute ed elevate possono essere associate a grave letargia, astenia, prostrazione e coma. Questi pazienti devono essere ospedalizzati per osservazione e per la somministrazione di adeguate terapie di supporto.

I pazienti che sperimentano reazioni gravi a Roferon-A guariscono abitualmente entro qualche giorno dalla sospensione della terapia in seguito ad adeguate terapie di supporto. Il coma è stato osservato nello 0,4% dei pazienti con cancro negli studi clinici.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: immunostimolanti, interferoni
codice ATC: L03AB04

È stato dimostrato che Roferon-A possiede numerose delle attività proprie delle preparazioni di interferone alfa umano cosiddetto naturale. Roferon-A esercita i suoi effetti antivirali inducendo uno stato di resistenza alle infezioni virali nelle cellule e modulando il braccio effettore del sistema immunitario per neutralizzare i virus o eliminare le cellule infettate dal virus. Il meccanismo essenziale dell'azione antitumorale di Roferon-A non è ancora noto. Tuttavia, vengono descritte diverse modificazioni nelle cellule tumorali umane trattate con Roferon-A: le cellule HT 29 mostrano una significativa riduzione della sintesi di DNA, RNA e proteine. È stato dimostrato che Roferon-A esercita attività antiproliferativa nei confronti di una varietà di tumori umani *in vitro* e inibisce la crescita di alcuni xenotrapianti di neoplasie umane nei topi nudi. Per quanto riguarda la suscettibilità a Roferon-A è stato studiato un numero limitato

di linee cellulari tumorali umane sviluppate *in vivo* in topi nudi immunocompromessi. L'attività antiproliferativa *in vivo* di Roferon-A è stata studiata in varie neoplasie tra cui il carcinoma mammario a cellule mucoidi, l'adenocarcinoma del cieco, il carcinoma del colon ed il carcinoma prostatico. Il grado di attività antiproliferativa è variabile.

A differenza di altre proteine umane, numerosi effetti dell'interferone alfa-2a vengono soppressi parzialmente o completamente quando esso venga impiegato in altre specie animali. Tuttavia, è stata indotta una rilevante attività antivirale in scimmie rhesus pretrattate con interferone alfa-2a.

Efficacia clinica e sicurezza

Leucemia a cellule capellute

L'efficacia terapeutica del Roferon-A nel trattamento della leucemia a cellule capellute è stata dimostrata in un ampio studio con 218 pazienti, di cui 174 valutabili per efficacia dopo 16-24 settimane di terapia. È stata osservata risposta nell'88% dei pazienti (risposte complete 33%, risposte parziali 55%).

Sarcoma di Kaposi correlato ad AIDS

L'efficacia del Roferon-A nel trattamento del sarcoma di Kaposi è stata valutata in 364 pazienti che hanno ricevuto dosi da 3 a 54 milioni UI/die. La percentuale di risposte obiettive è risultata essere dose-correlata. Si sono ottenute risposte nel 14%-50% dei casi. Il beneficio terapeutico migliore si è ottenuto con una dose giornaliera di 36 milioni UI (13,3% di risposte complete, 12,2% di risposte parziali). Un fattore prognostico favorevole per l'ottenimento della risposta è stato l'elevato valore dei linfociti CD4 al basale: il 46% di pazienti con $CD4 > 400/mm^3$ ha risposto a Roferon-A. La risposta alla terapia con Roferon-A è risultata essere il più importante fattore prognostico in termini di sopravvivenza.

Leucemia mielogenica cronica (LMC)

L'efficacia del Roferon-A è stata valutata in 226 pazienti con LMC in fase cronica e confrontata con 109 pazienti che hanno ricevuto chemioterapia (idrossiurea o busulfan). Entrambi i gruppi presentavano caratteristiche prognostiche favorevoli alla diagnosi (meno del 10% di blasti nel sangue) e il trattamento con interferone è stato iniziato nei 6 mesi successivi alla diagnosi. Il trattamento di pazienti con LMC in fase cronica permette di raggiungere una risposta ematologica alla stessa percentuale di pazienti (85%-90%) trattati con il regime standard di chemioterapia. In aggiunta, nei pazienti trattati con Roferon-A si ottiene l'8% di risposte citogenetiche complete e il 38% di risposte citogenetiche parziali rispetto al 9% di risposte citogenetiche parziali evidenziate con il trattamento chemioterapico. Nel gruppo di pazienti trattati con Roferon-A il tempo di progressione dalla fase cronica della leucemia alla fase accelerata o blastica è stato più lungo (69 mesi) di quello del gruppo di trattamento con chemioterapia convenzionale (46 mesi) ($p < 0,001$), così come la mediana della sopravvivenza globale (72,8 mesi rispetto a 54,5 mesi, $p = 0,002$).

Linfoma cutaneo a cellule T (LCCT)

L'efficacia del Roferon-A è stata valutata in 169 pazienti con LCCT. La maggior parte dei pazienti (78%) era resistente o aveva avuto una ricaduta dopo terapia standard. Tra gli 85 pazienti valutabili, la percentuale di risposte globali al trattamento è stata del 58% (20% risposte complete, 38% risposte parziali). I pazienti hanno risposto al trattamento a ogni stadio di malattia. La mediana della durata della risposta completa, valutata dall'inizio del trattamento, è stata di 22 mesi, con il 94% dei pazienti con risposta completa che hanno mantenuto la remissione per 9 mesi.

Epatite B cronica

L'efficacia del Roferon-A nel trattamento dell'epatite B cronica è stata valutata in studi clinici che hanno coinvolto più di 900 pazienti. In uno studio controllato principale, 238 pazienti sono stati randomizzati in quattro gruppi: i pazienti hanno ricevuto o 2,5 milioni UI/m² o 5,0 milioni UI/m² o 10 milioni UI/m² di Roferon-A 3 volte alla settimana o nessun trattamento. La durata del trattamento è stata di 12-24 settimane sulla base della risposta ottenuta: clearance dell'HBeAg e dell'HBV-DNA nel siero. I pazienti sono stati

seguiti fino a 12 mesi dopo l'interruzione del trattamento. C'è stata una differenza statisticamente significativa nella risposta prolungata nel tempo [clearance dell'antigene "e" dell'epatite B (HBeAg) e del DNA virale dell'epatite B (HBV-DNA)] tra i pazienti trattati e quelli non trattati (37% contro 13%). Le differenze nella risposta tra i gruppi trattati con i diversi dosaggi non hanno raggiunto la significatività statistica (33%, 34% e 43% per i gruppi trattati con 2,5, 5,0 e 10,0 milioni UI/m²). Le risposte sierologiche e virologiche sono state associate a un marcato miglioramento nell'istologia epatica dopo 12 mesi di follow-up senza trattamento.

Epatite cronica C

L'efficacia del Roferon-A nel trattamento dell'epatite cronica C è stata valutata in 1701 pazienti, dei quali 130 non trattati o controllati solo con placebo. Alle dosi raccomandate, Roferon-A induce una risposta biochimica completa fino all'85% dei pazienti, con una percentuale di risposta mantenuta per almeno 6 mesi dopo il trattamento che varia dall'11 al 44% in funzione delle caratteristiche della malattia prima del trattamento, della dose di IFN e della durata del trattamento. La risposta biochimica a Roferon-A è stata associata ad un significativo miglioramento della malattia epatica come dimostrato dalla valutazione della biopsia epatica pre e post trattamento. Per quei pazienti che hanno avuto una risposta prolungata per 3-6 mesi dopo la fine del trattamento, è stato segnalato che la risposta si è mantenuta fino a 4 anni. L'efficacia terapeutica dell'interferone alfa-2a in monoterapia e in associazione con ribavirina è stata confrontata in uno studio clinico in doppio cieco randomizzato in pazienti naive (non trattati precedentemente) e in pazienti con recidiva con epatite cronica C documentata dal punto di vista virologico, biochimico e istologico. La risposta sostenuta biochimica e virologica e il miglioramento istologico sono stati valutati sei mesi dopo la fine del trattamento.

È stato osservato nei pazienti con recidiva un aumento di 10 volte (da 4% a 43%; $p < 0,01$), statisticamente significativo, nella risposta virologica e biochimica prolungata nel tempo. Gli effetti favorevoli della terapia di associazione si sono confermati anche nelle percentuali di risposta relativa al genotipo HCV o alla carica virale basale. Sebbene la percentuale di risposta prolungata nel tempo nei pazienti con genotipo 1 HCV sia risultata più bassa rispetto a tutta la popolazione (approssimativamente 30% contro 0% nel braccio in monoterapia) il beneficio della ribavirina in associazione con interferone alfa-2a è particolarmente significativo in questo gruppo di pazienti. In aggiunta il miglioramento istologico ha favorito la terapia di associazione.

Sono stati segnalati dati di supporto favorevoli in un piccolo studio condotto su pazienti naive trattati con interferone alfa-2a (3 milioni UI 3 volte alla settimana) più ribavirina.

Per ulteriori informazioni relative alle proprietà farmacodinamiche, fare riferimento al riassunto delle caratteristiche del prodotto della ribavirina.

Linfoma non Hodgkin follicolare

L'efficacia del Roferon-A in associazione alla chemioterapia citotossica (regimi di tipo CHOP di ciclofosfamida, vincristina, prednisone e doxorubicina) è stata valutata in 122 pazienti affetti da linfoma non Hodgkin clinicamente aggressivo di grado basso o intermedio in uno studio di confronto con 127 controlli ai quali era stato somministrato lo stesso regime di chemioterapia. I due trattamenti hanno prodotto la stessa percentuale di risposte obiettive, ma il regime con Roferon-A ha evidenziato migliore efficacia in termini di prolungamento del tempo alla ricaduta ($p < 0,001$) e della durata della risposta completa ($p < 0,003$).

Carcinoma a cellule renali

Combinazione con vinblastina

L'efficacia del Roferon-A impiegato in associazione con vinblastina è stata confrontata con la sola vinblastina. L'efficacia dell'associazione di Roferon-A con vinblastina è maggiore di quella della sola vinblastina nel trattamento di pazienti con carcinoma a cellule renali localmente avanzato o metastatico. La mediana della sopravvivenza è stata di 67,8 settimane per i 79 pazienti che hanno ricevuto Roferon-A in associazione a vinblastina e di 37,8 settimane per gli 81 pazienti trattati con la sola vinblastina ($p = 0,0049$). Le percentuali di risposte globali sono state del 16,5% nei pazienti trattati con Roferon-A in associazione con vinblastina e del 2,5% nei pazienti trattati con la sola vinblastina ($p = 0,0025$).

Combinazione con bevacizumab (Avastin)

Lo studio registrativo di fase III ha comparato l'associazione di bevacizumab con l'interferone alfa-2a (N=327) rispetto a placebo in associazione con interferone alfa-2a (N=322) come prima linea di trattamento in pazienti affetti da carcinoma renale avanzato e/o metastatico sottoposti a nefrectomia.

Tabella 1: risultati di efficacia dello studio BO17705

Parametro (valore mediano)	Pbo + IFN N = 322	Bv + IFN N = 327	Hazard Ratio ^a	p
Sopravvivenza globale	21,3 mesi	23,3 mesi	0,91 (0,76 – 1,10)	p=0,3360 ^β
Sopravvivenza libera da progressione	5,4 mesi	10,2 mesi	0,63 (0,52- 0,75)	p<0,0001 ^β
Tasso di risposta globale ^γ	12,8 %	31,4 %	N/A	p<0,0001 ^δ

^α – determinato con IC al 95%.

^β - p derivato dal Log-Rank Test

^γ - le popolazioni di riferimento sono i pazienti con malattia misurabile al basale [ITT N = 289/306]

^δ - p associato al χ^2 Test

Melanoma maligno trattato chirurgicamente

È stata valutata l'efficacia di Roferon-A impiegato in pazienti con melanoma cutaneo primario di spessore maggiore di 1,5 mm e con assenza di metastasi linfonodali clinicamente rilevabili in un ampio studio randomizzato in cui sono stati coinvolti 253 pazienti che hanno ricevuto Roferon-A alla dose di 3 milioni UI tre volte la settimana per 18 mesi. 246 pazienti non trattati hanno costituito il gruppo di confronto. Dopo una mediana di follow-up di 4,4 anni, è stato evidenziato un significativo aumento dell'intervallo libero da ricaduta (p = 0,035), ma nessuna differenza statisticamente significativa nella sopravvivenza globale (p = 0,059) nei pazienti trattati con Roferon-A rispetto al gruppo di controllo. L'effetto globale del trattamento è stato una riduzione del rischio di ricaduta del 25%.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Le concentrazioni sieriche di interferone alfa-2a riflettono una notevole variabilità intersoggettiva sia nei volontari sani sia nei pazienti con neoplasie disseminate. La farmacocinetica di Roferon-A negli animali (scimmia, cane e topo) è simile a quella osservata nell'uomo. La farmacocinetica di Roferon-A nell'uomo è di tipo lineare in un range di dosi compreso tra 3 milioni e 198 milioni UI. Nell'uomo sano, l'interferone alfa-2a ha mostrato un'emivita di eliminazione di 3,7-8,5 ore (media: 5,1 ore), un volume di distribuzione allo stato stazionario di 0,223-0,748 l/kg (media: 0,4 l/kg) e una clearance corporea totale di 2,14-3,62 ml/min/kg (media: 2,79 ml/min/kg) dopo infusione endovenosa di 36 milioni UI. Dopo somministrazione intramuscolare di 36 milioni UI, le concentrazioni sieriche massime erano comprese tra 1500 e 2580 pg/ml (media: 2020 pg/ml) con un tempo medio di picco di 3,8 ore e, dopo somministrazione sottocutanea di 36 milioni UI, esse erano comprese tra 1250 e 2320 pg/ml (media: 1730 pg/ml) con un tempo medio di picco di 7,3 ore.

La frazione apparente di dose assorbita dopo iniezione intramuscolare o sottocutanea era superiore all'80%.

La farmacocinetica dell'interferone alfa-2a dopo singole somministrazioni intramuscolari a pazienti con neoplasie disseminate ed epatite B cronica era simile a quella osservata in volontari sani. Sono stati

osservati aumenti proporzionali alle dosi delle concentrazioni sieriche dopo singole dosi fino a 198 milioni UI. Non si sono verificate modificazioni della distribuzione o dell'eliminazione di interferone alfa-2a nel corso di regimi che prevedevano somministrazioni due volte al giorno (0,5-36 milioni UI), una volta al giorno (1-54 milioni UI) o tre volte alla settimana (1-136 milioni UI) per periodi fino a 28 giorni. Il catabolismo renale rappresenta la via principale di eliminazione di Roferon-A. Escrezione biliare e metabolismo epatico vengono considerate vie minori di eliminazione di Roferon-A.

La somministrazione intramuscolare di Roferon-A una o più volte al giorno per periodi fino a 28 giorni a pazienti con neoplasie disseminate ha determinato concentrazioni plasmatiche massime da due a quattro volte superiori a quelle osservate dopo singole dosi. Tuttavia, le somministrazioni multiple non hanno determinato modificazioni della distribuzione o dei parametri di eliminazione nel corso di diversi studi su regimi di dosaggio.

Per ulteriori informazioni relative alle proprietà farmacocinetiche, fare riferimento al riassunto delle caratteristiche del prodotto della ribavirina.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

A causa della specie-specificità dell'interferone umano, sono stati condotti studi tossicologici limitati con Roferon-A. La tossicità parenterale acuta di Roferon-A è stata studiata in topi, ratti, conigli e furetti a dosi fino a 30 milioni UI/kg per via endovenosa e 500 milioni UI/kg per via intramuscolare. Non è stata notata mortalità correlata al trattamento in nessuna delle specie studiate per nessuna via di somministrazione di Roferon-A. Con dosi largamente eccedenti il dosaggio raccomandato in clinica, non sono stati osservati effetti avversi significativi, fatta eccezione per un effetto abortivo osservato quando il farmaco veniva somministrato a scimmie rhesus gravide dall'inizio sino a metà gravidanza e per transitorie irregolarità del ciclo mestruale comprendenti prolungati periodi mestruali in scimmie non gravide. Non è stata stabilita la pertinenza di questi risultati per l'uomo.

Non sono stati osservati effetti mutageni di Roferon-A in fase sperimentale.

Per ulteriori informazioni relative ai dati preclinici di sicurezza, fare riferimento al riassunto delle caratteristiche del prodotto della ribavirina.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Ammonio acetato
Sodio cloruro
Alcool benzilico (10 mg/1 ml)
Polisorbato 80
Acido acetico glaciale
Sodio idrossido
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C). Non congelare. Tenere la siringa preriempita nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

0,5 ml di soluzione in siringa preriempita (vetro di tipo I), con un blocco per lo stantuffo (in gomma butilica), un cappuccio per la siringa (in gomma butilica), uno stantuffo (in plastica), un ago (in acciaio inossidabile); confezioni da 1, 5, 6, 12, 30 e confezioni multiple contenenti 12 (2 confezioni da 6) e 30 (5 confezioni da 6).

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Utilizzabile esclusivamente per dose singola.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale, inclusi gli aghi e le siringhe, devono essere smaltiti in conformità locali alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Roche S.p.A. - Piazza Durante 11 - 20131 Milano

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

"6 MUI/0,5 ml" 1 siringa preriempita di soluzione iniettabile	AIC n°025839212
"6 MUI/0,5 ml" 5 siringhe preriempite di soluzione iniettabile	AIC n°025839224
"6 MUI/0,5 ml" 6 siringhe preriempite di soluzione iniettabile	AIC n°025839236
"6 MUI/0,5 ml" 12 siringhe preriempite di soluzione iniettabile	AIC n°025839248
"6 MUI/0,5 ml" 30 siringhe preriempite di soluzione iniettabile	AIC n°025839251

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: marzo 2004

Data dell'ultimo rinnovo: agosto 2008

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Roferon-A 9 milioni di unità internazionali (UI) soluzione iniettabile in siringa preriempita

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna siringa preriempita contiene 9 milioni di Unità Internazionali di interferone alfa-2a* per 0,5 millilitri** (9 milioni UI/0,5 ml).

*prodotto nell'Escherichia coli mediante la tecnica del DNA ricombinante.

**Contiene surdosaggi di volume.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

Eccipienti a effetto noto:

Alcool benzilico (10 mg/1 ml).

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile in siringa preriempita.

La soluzione è chiara, da incolore a leggermente gialla.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Roferon-A è indicato per il trattamento di:

- Leucemia a cellule capellute.
- Pazienti affetti da AIDS con sarcoma di Kaposi asintomatico progressivo con una conta di CD4 >250/mm³.
- Leucemia mielogenica cronica positiva al cromosoma Philadelphia in fase cronica. Roferon-A non è un trattamento alternativo per pazienti con LMC che hanno un parente HLA identico e per coloro per i quali è possibile o è programmato nell'immediato futuro un trapianto di midollo osseo allogenico. Non è ancora noto se per questa indicazione Roferon-A possa essere considerato come un trattamento con potenziale curativo.
- Linfoma cutaneo a cellule T. L'interferone alfa-2a (Roferon-A) può dimostrarsi attivo in pazienti con malattia progressiva e che siano non responsivi o non sottoponibili a terapia convenzionale.
- Pazienti in età adulta affetti da epatite B cronica comprovata istologicamente, con marcatori sierici di replicazione virale, cioè pazienti che risultino positivi per HBV-DNA o HBsAg.

- Pazienti in età adulta con epatite C cronica comprovata istologicamente, positivi per gli anticorpi anti-HCV o per HCV-RNA e con elevati livelli sierici di alanina aminotransferasi (ALT) senza scompenso epatico.

Nel trattamento dell'epatite C l'efficacia dell'interferone alfa-2a aumenta quando somministrato in associazione con ribavirina. Roferon-A deve essere somministrato in monoterapia principalmente in caso di intolleranza o controindicazione alla ribavirina.

- Linfoma non Hodgkin follicolare.
- Carcinoma a cellule renali avanzato.
- Pazienti con melanoma maligno di stadio II secondo la classificazione AJCC (spessore del tumore secondo Breslow maggiore di 1,5 mm, assenza di interessamento linfonodale o diffusione cutanea), che risultano liberi da malattia dopo resezione chirurgica.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Non tutti i dosaggi disponibili di Roferon-A possono essere utilizzati per tutte le indicazioni riportate nel paragrafo 4.1. Il dosaggio prescritto deve corrispondere alla dose raccomandata per ogni singola indicazione.

- LEUCEMIA A CELLULE CAPELLUTE

Dosaggio Iniziale

Tre milioni di UI al giorno, somministrati con iniezione sottocutanea per 16-24 settimane. Se compare intolleranza, occorre ridurre la dose giornaliera a 1,5 milioni di UI oppure portare la somministrazione a tre volte la settimana, o effettuare entrambe le cose.

Dosaggio di mantenimento

Tre milioni di UI, somministrati tre volte alla settimana con iniezione sottocutanea. Se compare intolleranza, occorre ridurre la dose a 1,5 milioni UI tre volte a settimana.

Durata del trattamento

I pazienti devono essere trattati per circa sei mesi prima che il medico possa decidere se continuare il trattamento per i pazienti responsivi o sospenderlo in quelli non responsivi. Alcuni pazienti sono stati trattati anche per 20 mesi consecutivi. La durata ottimale del trattamento con Roferon-A nella leucemia a cellule capellute non è ancora stata determinata.

La minima dose efficace di Roferon-A nella leucemia a cellule capellute non è stata stabilita.

- SARCOMA DI KAPOSÌ CORRELATO AD AIDS

Roferon-A è indicato per il trattamento di pazienti affetti da AIDS con sarcoma di Kaposi progressivo asintomatico con una conta di CD4 > 250/mm³. I pazienti affetti da AIDS con conta di CD4 < 250/mm³, o quelli con anamnesi di infezioni opportunistiche o sintomi sistemici, hanno minori probabilità di rispondere alla terapia con Roferon-A e pertanto non devono essere trattati. La posologia ottimale non è ancora stata definitivamente stabilita.

Roferon-A non deve essere utilizzato in associazione con inibitori della proteasi. Ad eccezione della zidovudina, non esistono dati di sicurezza relativamente alla combinazione di Roferon-A con gli inibitori della trascrittasi inversa.

Dosaggio iniziale:

Roferon-A deve essere somministrato per iniezione sottocutanea con dosaggio crescente fino ad almeno 18 milioni UI al giorno e, se possibile, fino a 36 milioni UI al giorno per un totale di dieci-dodici settimane in pazienti di 18 anni o più di età. Lo schema consigliato per l'aumento della dose è il seguente:

giorni 1-3	3 milioni UI al giorno
giorni 4-6	9 milioni UI al giorno
giorni 7-9	18 milioni UI al giorno e, se tollerato, incremento a:
giorni 10-84	36 milioni UI al giorno

Dosaggio di mantenimento:

Roferon-A deve essere somministrato per iniezione sottocutanea tre volte alla settimana alla dose massima tollerata dal paziente, ma senza superare i 36 milioni UI.

I pazienti affetti da sarcoma di Kaposi correlato ad AIDS trattati con 3 milioni UI di Roferon-A al giorno hanno mostrato un tasso di risposta inferiore rispetto a quelli trattati con i dosaggi raccomandati.

Durata del trattamento:

È necessario documentare l'evoluzione delle lesioni allo scopo di determinare la risposta alla terapia. I pazienti devono essere trattati per un periodo minimo di 10 settimane e preferibilmente per almeno dodici settimane prima che il medico possa decidere se proseguire il trattamento per i pazienti responsivi o sospenderlo per quelli non responsivi. I pazienti hanno generalmente mostrato segni di risposta dopo circa tre mesi di terapia. Alcuni pazienti sono stati trattati anche per 20 mesi consecutivi. Se si verifica risposta al trattamento, esso deve proseguire almeno finché non vi sia ulteriore evidenza di tumore. Non è stata determinata la durata ottimale del trattamento con Roferon-A del sarcoma di Kaposi correlato ad AIDS.

Nota:

Le lesioni del sarcoma di Kaposi recidivano frequentemente quando il trattamento con Roferon-A è sospeso.

- LEUCEMIA MIELOGENICA CRONICA

Roferon-A è indicato per il trattamento di pazienti affetti da leucemia mielogenica cronica positiva al cromosoma Philadelphia in fase cronica. Roferon-A non è un trattamento alternativo per pazienti con LMC che hanno un parente HLA identico e per coloro per i quali è possibile o è programmato nell'immediato futuro un trapianto di midollo osseo allogenico.

Roferon-A determina remissione ematologica nel 60% dei pazienti con LMC in fase cronica, indipendentemente dai precedenti trattamenti. Due terzi di questi pazienti hanno risposte ematologiche complete che si verificano entro 18 mesi dall'inizio del trattamento.

Contrariamente alla chemioterapia citotossica, l'interferone alfa-2a è in grado di determinare prolungate risposte citogenetiche di durata superiore ai 40 mesi. Non è ancora noto se Roferon-A possa essere considerato come un trattamento con potenziale curativo per questa indicazione.

Dosaggio:

Si raccomanda di somministrare Roferon-A per via sottocutanea per 8-12 settimane nei pazienti di 18 anni o più di età. Lo schema raccomandato è il seguente:

giorni 1-3	3 milioni UI al giorno
giorni 4-6	6 milioni UI al giorno
giorni 7-84	9 milioni UI al giorno

Durata del trattamento:

I pazienti devono essere trattati per un periodo minimo di otto settimane, preferibilmente per almeno dodici settimane, prima che il medico possa decidere se continuare o meno il trattamento nei pazienti responsivi o sospenderlo in quelli che non mostrano modificazioni dei parametri ematologici. I pazienti responsivi devono essere trattati fino al conseguimento della risposta ematologica completa o per un periodo massimo di 18 mesi. Tutti i pazienti che ottengono una risposta ematologica completa devono proseguire il trattamento con 9 milioni UI al giorno (ottimale) o 9 milioni UI tre volte alla settimana (minimo) allo scopo di ottenere una risposta citogenetica nel minor tempo possibile. La durata ottimale del trattamento con Roferon-A per la leucemia mielogenica cronica non è stata determinata anche se sono state osservate risposte citogenetiche due anni dopo l'inizio del trattamento.

La sicurezza, l'efficacia e il dosaggio ottimale di Roferon-A nei bambini affetti da LMC non sono stati ancora stabiliti.

- LINFOMA CUTANEO A CELLULE T (LCCT)

L'interferone alfa-2a (Roferon-A) può essere attivo in pazienti affetti da linfoma cutaneo a cellule T in progressione che siano refrattari o non sottoponibili a terapia convenzionale.

Il dosaggio ottimale non è stato stabilito.

Dosaggio iniziale:

Roferon-A deve essere somministrato per iniezione sottocutanea a dosi crescenti fino ad arrivare a 18 milioni UI al giorno per un totale di 12 settimane in pazienti di 18 anni o più di età. Lo schema raccomandato per l'aumento della dose è il seguente:

giorni 1-3	3 milioni UI al giorno
giorni 4-6	9 milioni UI al giorno
giorni 7-84	18 milioni UI al giorno

Dosaggio di mantenimento:

Roferon-A deve essere somministrato per iniezione sottocutanea tre volte alla settimana al dosaggio massimo tollerato dal paziente, che non deve comunque superare i 18 milioni UI.

Durata del trattamento:

I pazienti devono essere trattati per un periodo minimo di otto settimane e, preferibilmente, per almeno dodici settimane prima che il medico possa decidere se continuare il trattamento nei pazienti responsivi o se sospenderlo in quelli non responsivi. La durata minima del trattamento nei pazienti responsivi deve essere di 12 mesi allo scopo di rendere massime le possibilità di ottenere risposte complete e di migliorare la possibilità di una risposta prolungata. Alcuni pazienti sono stati trattati anche per 40 mesi consecutivi.

Non è stata determinata la durata ottimale del trattamento con Roferon-A per il linfoma cutaneo a cellule T.

Avvertenza:

Non sono state osservate risposte tumorali obiettive nel 40% circa dei pazienti con LCCT. Le risposte parziali compaiono abitualmente entro 3 mesi e quelle complete entro 6 mesi, anche se occasionalmente è possibile che sia necessario più di un anno per ottenere la risposta migliore.

- EPATITE CRONICA B

Roferon-A è indicato per il trattamento di pazienti adulti affetti da epatite cronica B comprovata istologicamente con markers della replicazione virale, cioè quelli positivi per HBV-DNA o HBeAg.

Raccomandazioni per il dosaggio:

Lo schema ottimale di trattamento non è ancora stato stabilito. La dose è abitualmente compresa tra 2,5 milioni UI e 5,0 milioni UI/m² di superficie corporea somministrati per iniezione sottocutanea tre volte alla settimana per un periodo di 4-6 mesi.

Il dosaggio può essere aggiustato in base alla tolleranza del paziente nei confronti del medicinale. Se non si osserva alcun miglioramento dopo 3-4 mesi di trattamento, deve essere presa in considerazione l'ipotesi di sospendere la terapia.

Bambini: sono state somministrate, senza problemi di sicurezza, dosi fino a 10 milioni UI/m² a bambini affetti da epatite cronica B. Tuttavia, non è stata dimostrata una efficacia della terapia.

- EPATITE C CRONICA

ROFERON-A IN ASSOCIAZIONE CON RIBAVIRINA

PAZIENTI CON RECIDIVA

Roferon-A viene somministrato in associazione con ribavirina in pazienti adulti con epatite cronica C che hanno precedentemente risposto alla monoterapia con interferone alfa, ma che hanno recidivato dopo la fine del periodo di trattamento.

Dosaggio:

Roferon-A: 4,5 milioni UI 3 volte alla settimana per iniezione sottocutanea per un periodo di 6 mesi.

Dosaggio della ribavirina:

Dose di ribavirina: da 1000 a 1200 mg/die divisi in due somministrazioni (una al mattino con la colazione e una con il pasto serale). Fare riferimento al riassunto delle caratteristiche del prodotto della ribavirina per ulteriori dettagli sulla posologia e sul modo di somministrazione della ribavirina.

PAZIENTI NAIVE

L'efficacia dell'interferone alfa-2a nel trattamento dell'epatite C aumenta in associazione con ribavirina. Roferon-A deve essere somministrato in monoterapia principalmente in caso di intolleranza o controindicazione alla ribavirina.

Dosaggio:

Roferon-A: da 3 a 4,5 milioni UI 3 volte alla settimana per iniezione sottocutanea per un periodo di almeno 6 mesi. Nei pazienti con HCV-RNA negativo dopo 6 mesi di terapia, e che sono infetti con genotipo 1 e hanno alta carica virale pretrattamento, il trattamento deve essere proseguito per ulteriori 6 mesi.

Dosaggio della ribavirina: vedi sopra

Altri fattori prognostici negativi (età >40 anni, sesso maschile, fibrosi a ponte) devono essere presi in considerazione per il proseguimento della terapia fino a 12 mesi.

I pazienti che non hanno ottenuto una risposta virologica dopo 6 mesi di trattamento (HCV-RNA al di sotto dei limiti di determinazione) generalmente non raggiungono una risposta virologica prolungata nel tempo (HCV-RNA al di sotto dei limiti di determinazione sei mesi dopo la sospensione del trattamento).

ROFERON-A IN MONOTERAPIA

Roferon-A in monoterapia deve essere somministrato principalmente in caso di intolleranza o controindicazione alla ribavirina.

Dosaggio iniziale:

Roferon-A deve essere somministrato come terapia di induzione a una dose da 3 a 6 milioni UI per iniezione sottocutanea tre volte a settimana per sei mesi, se tollerato dal paziente. Nei pazienti che non rispondono dopo tre o quattro mesi di trattamento, deve essere presa in considerazione la sospensione di Roferon-A.

Dosaggio di mantenimento:

I pazienti che hanno ottenuto la normalizzazione dei livelli sierici di ALT e/o nei quali l'HCV-RNA non è più rilevabile richiedono una terapia di mantenimento alla dose di 3 milioni UI di Roferon-A tre volte a settimana per ulteriori sei mesi o più a lungo, al fine di consolidare la risposta completa. La durata ottimale del trattamento non è stata ancora stabilita, ma è consigliata una terapia di almeno 12 mesi.

Nota:

Dopo un adeguato trattamento con Roferon-A in monoterapia, la comparsa di un'eventuale recidiva avviene, nella maggior parte dei pazienti, entro quattro mesi dalla fine del ciclo terapeutico.

- LINFOMA NON HODGKIN FOLLICOLARE

Roferon-A prolunga la sopravvivenza libera da malattia e da progressione della malattia quando viene utilizzato come trattamento addizionale a regimi chemioterapici di tipo CHOP in pazienti con linfoma non Hodgkin follicolare avanzato (massa tumorale elevata). Tuttavia, l'efficacia del trattamento additivo con interferone alfa-2a sulla sopravvivenza complessiva a lungo termine di questi pazienti non è stata ancora definita.

Dosaggio raccomandato:

Roferon-A deve essere somministrato contemporaneamente a un regime chemioterapico convenzionale (quale la combinazione di ciclofosfamide, prednisone, vincristina e doxorubicina) alla dose di 6 milioni UI/m² per via sottocutanea dal giorno 22 al giorno 26 di ciascun ciclo di 28 giorni.

- CARCINOMA A CELLULE RENALI AVANZATO

COMBINAZIONE CON VINBLASTINA

La terapia con Roferon-A in combinazione con vinblastina induce una percentuale di risposte globali di circa il 17-26%, ritarda la progressione della malattia e prolunga la sopravvivenza complessiva in pazienti con carcinoma a cellule renali avanzato.

Dosaggio raccomandato:

Roferon-A deve essere somministrato per iniezione sottocutanea alla dose di 3 milioni UI tre volte a settimana per una settimana, 9 milioni UI tre volte la settimana per la settimana seguente e 18 milioni UI tre volte la settimana successivamente.

La vinblastina deve essere somministrata contemporaneamente per via endovenosa secondo le modalità di impiego raccomandate, alla dose di 0,1 mg/kg una volta ogni tre settimane.

Se il Roferon-A alla dose di 18 milioni UI tre volte la settimana non è tollerato la dose può essere ridotta a 9 milioni UI tre volte la settimana.

Il trattamento deve essere effettuato da un minimo di tre mesi fino a un massimo di 12 mesi o fino a comparsa di segni di progressione della malattia. I pazienti che raggiungono una risposta completa possono interrompere il trattamento tre mesi dopo la stabilizzazione della risposta.

COMBINAZIONE CON BEVACIZUMAB (AVASTIN)

Dosaggio raccomandato:

Roferon-A deve essere somministrato tramite iniezione sottocutanea alla dose di 9 milioni UI tre volte a settimana fino a progressione di malattia o fino a 12 mesi. La sicurezza e l'efficacia del trattamento con Roferon-A non è stata valutata oltre i 12 mesi.

Sebbene la terapia con Roferon-A possa essere iniziata a un dosaggio minore (3 o 6 milioni UI), la dose raccomandata di 9 milioni UI deve essere raggiunta entro le prime 2 settimane di trattamento.

Se Roferon-A non è tollerato al dosaggio di 9 milioni UI tre volte a settimana, la dose può essere ridotta al dosaggio minimo di 3 milioni UI tre volte la settimana.

Le iniezioni di Roferon-A vengono somministrate al termine dell'infusione di Avastin. Per maggiori informazioni sulla combinazione con Avastin fare riferimento all'Rcp di Avastin.

- MELANOMA MALIGNO TRATTATO CHIRURGICAMENTE

La terapia adiuvante con bassi dosaggi di Roferon-A prolunga l'intervallo libero da malattia in pazienti con assenza di interessamento linfonodale o metastasi a distanza dopo resezione chirurgica di melanoma (spessore del tumore >1,5 mm).

Dosaggio raccomandato:

Roferon-A deve essere somministrato per via sottocutanea alla dose di 3 milioni UI tre volte a settimana per 18 mesi, iniziando il trattamento non più tardi di sei settimane dopo l'intervento chirurgico. In caso di intolleranza al trattamento, la dose deve essere ridotta a 1,5 milioni UI tre volte a settimana.

4.3 Controindicazioni

Roferon-A è controindicato in pazienti con:

- Anamnesi di ipersensibilità all'interferone alfa-2a ricombinante o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati nel paragrafo 6.1;
- Pazienti con gravi cardiopatie preesistenti o con anamnesi di cardiopatia. Non è stato dimostrato alcun effetto cardiotossico diretto, ma è probabile che tossicità acute, autolimitanti, (cioè febbre, brividi) frequentemente associate alla somministrazione di Roferon-A, possano esacerbare patologie cardiache preesistenti;
- Gravi disfunzioni renali, epatiche o mieloidi;
- Sindromi convulsive non controllate e/o compromissione della funzione del sistema nervoso centrale (vedere paragrafo 4.4);
- Epatite cronica con forme di grado avanzato e scompenstate di malattia epatica o cirrosi;
- Epatite cronica che sia in trattamento o sia stata trattata di recente con agenti immunosoppressivi;
- L'alcool benzilico, che è un eccipiente del Roferon-A soluzione iniettabile, è stato raramente associato a eventi tossici potenzialmente fatali e reazioni anafilattoidi nei bambini fino a 3 anni. Pertanto, la soluzione iniettabile di Roferon-A non deve essere usata nei bambini prematuri, nei neonati, nei lattanti o nei bambini fino a 3 anni. La soluzione di Roferon-A contiene 10 mg/ml di alcool benzilico.

Terapia di associazione con ribavirina: vedere anche le informazioni specifiche della ribavirina se l'interferone alfa-2a deve essere somministrato in associazione con ribavirina in pazienti con epatite cronica C.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Al fine di migliorare la tracciabilità dei prodotti medicinali biologici, il nome commerciale del prodotto somministrato deve essere chiaramente registrato (o indicato) nella cartella del paziente.

Roferon-A deve essere somministrato sotto la supervisione di un medico qualificato che abbia esperienza nella gestione della rispettiva indicazione. L'appropriata gestione della terapia e delle sue complicazioni è possibile solo quando siano facilmente disponibili adeguate strutture diagnostiche e terapeutiche.

I pazienti devono essere informati non solo dei benefici della terapia ma anche del fatto che probabilmente andranno incontro a reazioni avverse.

Ipersensibilità: se si verifica una reazione di ipersensibilità durante il trattamento con Roferon-A o nella terapia di associazione con ribavirina, il trattamento deve essere interrotto e deve essere istituita immediatamente una terapia medica appropriata. Episodi di eruzione cutanea transitoria non necessitano di interruzione del trattamento.

In pazienti trapiantati (ad es. trapianti renali o di midollo osseo) l'immunosoppressione terapeutica può risultare indebolita in quanto gli interferoni esercitano anche una azione immunostimolante. Come con altri alfa interferoni, casi di rigetto di trapianto sono stati segnalati in pazienti che assumono Roferon-A.

Febbre/infezioni: mentre la febbre può essere associata alla sindrome simil-influenzale comunemente riportata durante la terapia con interferone, altre cause di febbre persistente, in particolare infezioni gravi (di origine batterica, virale o micotica), devono essere escluse, specialmente nei pazienti con neutropenia.

Sono state segnalate infezioni gravi (batteriche, virali, fungine) durante il trattamento con alfa-interferoni, tra cui Roferon-A. In questi casi deve essere iniziata immediatamente una terapia antiinfettiva appropriata e deve essere presa in considerazione la sospensione della terapia.

Psichiatriche: nei pazienti sottoposti a terapia con interferoni, incluso Roferon-A, possono manifestarsi gravi reazioni avverse di natura psichiatrica. Nei pazienti possono verificarsi depressione, idea suicida, tentativo di suicidio e suicidio, sia in presenza che in assenza di una precedente malattia psichiatrica. I medici devono monitorare tutti i pazienti trattati con Roferon-A per verificare l'insorgenza di depressione. I medici, prima dell'inizio della terapia, devono informare i pazienti della possibile insorgenza di stati depressivi e i pazienti devono segnalare immediatamente ogni segno o sintomo di depressione. In questi casi è necessario prendere in considerazione una cura psichiatrica e/o l'interruzione del trattamento.

Pazienti che fanno uso/abuso di sostanze: pazienti con infezione da HCV che hanno un disturbo concomitante di abuso di sostanze (alcol, cannabis, ecc) hanno un aumentato rischio di sviluppare disturbi psichiatrici o esacerbazione di disturbi psichiatrici già esistenti quando vengono trattati con alfa interferone. Se il trattamento con interferone alfa viene ritenuto necessario in questi pazienti, la presenza di co-morbilità psichiatriche e il potenziale di uso di altre sostanze deve essere attentamente valutato e adeguatamente gestito prima di iniziare la terapia. Se necessario, un approccio interdisciplinare che includa un assistente sanitario d'igiene mentale o uno specialista di tossicodipendenze deve essere preso in considerazione per valutare, trattare e seguire il paziente. I pazienti devono essere attentamente monitorati durante la terapia e anche dopo l'interruzione del trattamento. Si raccomanda un intervento precoce in caso di ricomparsa o di sviluppo di disturbi psichiatrici e utilizzo di sostanze stupefacenti.

Oftalmiche: come con altri interferoni, dopo trattamento con Roferon-A sono stati segnalati casi di retinopatia, inclusa emorragia retinica, macchie cotonose, papilledema, trombosi della vena o dell'arteria retinica e neuropatia ottica, che possono portare a perdita della visione. Ogni paziente che manifesti diminuzione o perdita della visione deve sottoporsi a un esame oftalmologico. Poiché questi eventi a livello oculare possono essere associati ad altri stati patologici, si raccomanda di eseguire, nei pazienti affetti da diabete mellito o ipertensione, un esame della vista prima dell'inizio della monoterapia con Roferon-A o in caso di terapia di associazione con ribavirina. La monoterapia con Roferon-A o la terapia di associazione con ribavirina devono essere interrotte in pazienti che sviluppino nuovi disturbi oftalmici o loro peggioramenti.

Endocrine: raramente è stata osservata iperglicemia in pazienti trattati con Roferon-A. Tutti i pazienti che sviluppano sintomi di iperglicemia devono essere conseguentemente monitorati e seguiti attraverso misurazioni del glucosio ematico. Pazienti con diabete mellito possono richiedere aggiustamenti del proprio trattamento antidiabetico.

Nel caso in cui sia presente una disfunzione renale, epatica o mieloide di grado da lieve a moderato, è necessario un attento monitoraggio di queste funzioni.

Funzione epatica: in rari casi l'interferone alfa è stato sospettato di causare un'esacerbazione di una malattia autoimmune sottostante in pazienti con epatite. Pertanto, occorre cautela quando vengono trattati pazienti affetti da epatite con storia di malattia autoimmune. Se in questi soggetti si sviluppa un deterioramento della funzione epatica, occorre prendere in considerazione la determinazione degli anticorpi autoimmuni. Se necessario il trattamento deve essere interrotto.

Soppressione midollare: particolare cautela deve essere posta nel somministrare Roferon-A a pazienti con grave mielosoppressione, in quanto esso possiede effetto soppressivo sul midollo, che porta a una caduta del numero di leucociti, in particolare dei granulociti, del numero delle piastrine e, meno frequentemente, della concentrazione di emoglobina. Ciò può portare ad un aumento del rischio di infezione o di emorragie. È importante monitorare attentamente questi eventi nei pazienti ed eseguire periodicamente

emocromi completi nel corso del trattamento con Roferon-A sia prima che durante la terapia a intervalli opportuni .

Autoimmuni: è stato segnalato lo sviluppo di diversi auto-anticorpi nel corso del trattamento con interferoni alfa. Durante la terapia con interferone le manifestazioni cliniche della malattia autoimmune si verificano con frequenza maggiore in soggetti predisposti allo sviluppo di disturbi autoimmuni. In pazienti con anamnesi clinica di disturbi autoimmuni o disturbi autoimmuni sottostanti, si raccomanda sia il monitoraggio dei sintomi caratterizzanti tali disturbi sia la determinazione dei livelli di auto-anticorpi e di TSH.

Non è raccomandato l'impiego di Roferon-A nei bambini in quanto non sono state stabilite la sicurezza e l'efficacia di Roferon-A nei bambini.

Non è stata dimostrata l'efficacia in pazienti con epatite B o C cronica in emodialisi o affetti da emofilia o con coinfezione da virus dell'immunodeficienza umana.

Questo prodotto contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per 0,5 ml ed è quindi essenzialmente “privo di sodio”.

Terapia di associazione con ribavirina: vedere anche le informazioni specifiche della ribavirina se l'interferone alfa-2a deve essere somministrato in associazione con ribavirina in pazienti con epatite C cronica.

I pazienti con coinfezione da HIV e trattati con terapia antiretrovirale altamente attiva (HAART) possono essere ad aumentato rischio di sviluppare acidosi lattica. Occorre cautela quando si aggiungono Roferon-A e ribavirina alla terapia HAART (vedere l'RCP della ribavirina).

I pazienti coinfezati con un grado avanzato di cirrosi e trattati con terapia HAART possono essere ad aumentato rischio di scompenso epatico e morte. L'aggiunta del trattamento con interferoni alfa da soli o in combinazione con ribavirina può aumentare il rischio in questo gruppo di pazienti.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Poiché gli interferoni alfa alterano il metabolismo cellulare, esiste la possibilità che venga modificata l'attività di altri farmaci. In un piccolo studio, è stato dimostrato che Roferon-A ha un effetto su specifici sistemi enzimatici microsomiali. La rilevanza clinica di queste osservazioni non è nota.

Gli interferoni alfa possono interferire con i processi metabolici ossidativi; questo fatto deve essere tenuto presente quando si prescrivono terapie concomitanti a base di farmaci metabolizzati secondo questa via metabolica. Tuttavia , non sono ad oggi disponibili informazioni specifiche.

È stato segnalato che Roferon-A riduce la clearance della teofillina.

Poiché Roferon-A può interferire con le funzioni del sistema nervoso centrale, possono verificarsi interazioni in seguito alla somministrazione concomitante di farmaci ad azione centrale. Gli effetti neurotossici, ematotossici o cardiottossici di farmaci somministrati in precedenza o contemporaneamente possono essere potenziati dagli interferoni.

Terapia di associazione con ribavirina: vedere anche le informazioni specifiche della ribavirina se l'interferone alfa-2a deve essere somministrato in associazione con ribavirina in pazienti con epatite C cronica.

I risultati di uno studio clinico controllato in pazienti affetti da carcinoma renale, non hanno dimostrato alcun effetto significativo di bevacizumab (Avastin) sulla farmacocinetica dell'interferone alfa-2a (Roferon-A).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Uomini e donne che assumono Roferon-A devono mettere in atto una contraccezione efficace. Non vi sono dati adeguati provenienti dall'uso di Roferon-A in donne in gravidanza. È stato osservato un effetto abortivo in scimmie rhesus gravide quando sono state somministrate dosi largamente in eccesso rispetto alla dose raccomandata dall'inizio sino a metà gravidanza (vedere paragrafo 5.3). Sebbene gli studi su animali non indicano che Roferon-A è teratogeno, non è possibile escludere un danno al feto in seguito all'impiego del farmaco in gravidanza. In gravidanza, Roferon-A deve essere somministrato solo se il beneficio per la donna giustifica il rischio potenziale per il feto.

Non è noto se questo farmaco venga escreto nel latte umano. È necessario decidere se sospendere l'allattamento al seno o sospendere il farmaco, tenendo presente l'importanza del farmaco per la madre.

Uso in associazione con ribavirina in pazienti con epatite cronica C

Sono stati dimostrati significativi effetti teratogeni e/o embriocidi in tutte le specie animali esposte a ribavirina. La terapia con ribavirina è controindicata in donne in gravidanza. Occorre usare estrema attenzione al fine di evitare gravidanze nelle pazienti o in partner di pazienti uomini che assumono Roferon-A in associazione con ribavirina. Sia le pazienti di sesso femminile potenzialmente fertili che i loro partner devono utilizzare una contraccezione efficace durante il trattamento e nei 4 mesi dopo la conclusione del trattamento. Sia i pazienti di sesso maschile che le loro partner di sesso femminile devono utilizzare una contraccezione efficace durante il trattamento e nei 7 mesi dopo la conclusione del trattamento. Fare riferimento all'RCP della ribavirina.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Tuttavia, a seconda della dose e dello schema di somministrazione come anche della sensibilità del singolo paziente, Roferon-A può avere un effetto sulla velocità di reazione e questo può inficiare alcune operazioni quali la guida, l'utilizzo di macchinari, ecc.

4.8 Effetti indesiderati

Terapia di associazione con ribavirina: vedere anche le informazioni specifiche della ribavirina se l'interferone alfa-2a deve essere somministrato in associazione con ribavirina in pazienti con epatite C cronica.

I seguenti dati riguardanti le reazioni avverse si basano sulle informazioni ottenute dal trattamento di pazienti affetti da un'ampia gamma di tumori maligni e spesso resistenti a precedenti terapie e affetti da malattia avanzata, pazienti con epatite B cronica e pazienti con epatite C cronica.

Circa due terzi dei pazienti affetti da tumore hanno sofferto di anoressia e metà dei pazienti ha lamentato episodi di nausea. In circa un quinto dei pazienti affetti da tumore sono stati osservati disturbi cardiovascolari e polmonari del tipo ipotensione transitoria, ipertensione, edemi, cianosi, aritmie, palpitazioni e dolore toracico. La maggior parte dei pazienti affetti da tumore ha ricevuto dosi significativamente più elevate della dose oggi raccomandata, il che può spiegare la maggiore frequenza e gravità delle reazioni avverse in questo gruppo di pazienti rispetto ai pazienti con epatite B in cui le reazioni avverse sono di solito transitorie e i pazienti ritornano allo stato precedente il trattamento entro 1-2 settimane dopo la conclusione della terapia. Sono stati osservati molto raramente disturbi

cardiovascolari in pazienti affetti da epatite B, in cui le variazioni dei livelli di transaminasi di solito segnalano un miglioramento delle condizioni cliniche del paziente.

La maggioranza dei pazienti ha lamentato sintomi simil-influenzali, come stanchezza, piressia, brividi, diminuzione dell'appetito, mialgia, cefalea, artralgia e diaforesi. Questi effetti indesiderati acuti di solito possono essere ridotti o eliminati mediante la somministrazione concomitante di paracetamolo e tendono a diminuire continuando la terapia o modificando la dose, sebbene la continuazione della terapia possa provocare letargia, astenia e stanchezza.

All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Sistema corporeo	Molto comune (≥ 1/10)	Comune (≥ 1/100 - < 1/10)	Non comune (≥ 1/1.000 - ≤ 1/100)	Raro (≥ 1/10.000 - ≤ 1/1.000)	Molto raro (≤ 1/10.000)	Non noto (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Infezioni e infestazioni				- Polmonite - Herpes simplex ¹		
Patologie del sistema emolinfopoietico ²	- Leucopenia	- Trombocitopenia - Anemia		- Agranulocitosi - Anemia emolitica	- Porpora trombocitopenica idiopatica	Neutropenia
Disturbi del sistema immunitario				- Patologie autoimmuni - Reazioni di ipersensibilità acuta ³	- Sarcoidosi	- Rigetti di trapianto†
Patologie endocrine				- Ipotiroidismo - Ipertiroidismo - Disfunzione tiroidea		
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	- Anoressia - Nausea - Ipocalcemia senza conseguenze		- Disidratazione - Squilibrio elettrolitico	- Diabete mellito - Iperglicemia	- Ipertrigliceridemia - Iperlipidemia	
Disturbi psichiatrici			- Depressione - Ansia - Alterazioni dello stato mentale - Stato confusionale Comportamento anormale - Nervosismo - Alterazione della memoria - Disturbi del sonno	- Suicidio - Tentativo di suicidio - Idea suicida - Mania		
Patologie del sistema nervoso	- Cefalea	- Disgeusia	- Neuropatia - Capogiro - Ipoestesia - Parestesie - Tremore - Sonnolenza	- Coma - Accidente cerebrovascolare - Convulsioni - Disfunzione erettile transitoria	- Encefalopatia	
Patologie			- Disturbi visivi	- Retinopatia	- Trombosi	

Sistema corporeo	Molto comune (≥ 1/10)	Comune (≥ 1/100 - < 1/10)	Non comune (≥ 1/1.000 - ≤ 1/100)	Raro (≥ 1/10.000 - ≤ 1/1.000)	Molto raro (≤ 1/10.000)	Non noto (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
dell'occhio			- Congiuntivite	ischemica	dell'arteria retinica - Neuropatia ottica - Emorragia retinica - Trombosi della vena retinica - Essudati retinici - Retinopatia - Papilledema	
Patologie dell'orecchio e del labirinto			- Vertigini			
Patologie cardiache		- Aritmia ⁴ - Palpitazioni - Cianosi		- Arresto cardiorespiratorio - Infarto del miocardio - Insufficienza cardiaca congestizia - Edema polmonare		
Patologie vascolari			- Ipertensione - Ipotensione	- Vasculite		
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche				- Dispnea - Tosse		Ipertensione arteriosa polmonare*
Patologie gastrointestinali	- Diarrea	- Vomito - Dolore addominale - Nausea - Bocca secca		- Pancreatite - Ipermotilità intestinale - Stitichezza - Dispepsia - Flatulenza	- Riattivazione di ulcere peptiche - Emorragia gastrointestinale (senza pericolo di vita)	Colite ischemica Colite ulcerativa
Patologie epatobiliari				- Insufficienza epatica - Epatite - Disfunzione epatica		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	- Alopecia ⁵ - Aumento della sudorazione		- Psoriasi ⁶ - Prurito	- Eruzione cutanea - Pelle secca - Epistassi - Secchezza delle mucose - Rinorrea		
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	- Mialgia - Artralgia			- Lupus eritematoso sistemico - Artrite		
Patologie renali e urinarie			- Proteinuria - Aumento del numero di cellule nelle urine	- Insufficienza renale acuta ⁷ - Danno renale		
Patologie sistemiche e	- Malattia simil-	- Dolore toracico - Edema			- Necrosi in sede di iniezione	

Sistema corporeo	Molto comune (≥ 1/10)	Comune (≥ 1/100 - < 1/10)	Non comune (≥ 1/1.000 - ≤ 1/100)	Raro (≥ 1/10.000 - ≤ 1/1.000)	Molto raro (≤ 1/10.000)	Non noto (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
condizioni relative alla sede di somministrazione e	influenzale -Diminuzione dell'appetito - Piressia - Brividi - Stanchezza				- Reazione in sede di iniezione	
Esami diagnostici		- Diminuzione di peso	- Aumento delle ALT - Aumento delle transaminasi - Aumento dei livelli ematici della fosfatasi alcalina	- Aumento dei livelli ematici di creatinina - Aumento dei livelli ematici di urea - Aumento dei livelli ematici di bilirubina - Aumento dei livelli ematici di acido urico - Aumento dei livelli ematici di LDH		

¹incluso il peggioramento dell'herpes labiale

²Nei pazienti mielosoppressi, la trombocitopenia e la diminuzione dell'emoglobina si sono verificate con maggiore frequenza. Il ritorno delle gravi deviazioni ematologiche ai livelli pretrattamento si è solitamente ottenuto da sette a dieci giorni dopo l'interruzione del trattamento con Roferon-A.

³ (ad esempio orticaria, angioedema, broncospasmo e anafilassi)

⁴ incluso il blocco atrioventricolare

⁵ (reversibile alla sospensione del trattamento; un aumento della perdita di capelli può continuare per parecchie settimane dopo la fine del trattamento)

⁶ peggioramento o stimolazione della psoriasi

⁷ (principalmente in pazienti affetti da tumori con malattia renale)

† Individuati in esperienza postmarketing

*Definizione per classe farmacologica per i medicinali contenenti interferone, vedere di seguito ipertensione arteriosa polmonare.

Raramente gli interferoni alfa, incluso il Roferon-A, utilizzati in monoterapia o in combinazione con ribavirina, possono associarsi a pancitopenia, e, molto raramente, è stata riscontrata anemia aplastica.

In alcuni pazienti possono formarsi anticorpi neutralizzanti anti-interferone. In certe affezioni cliniche (tumori, lupus eritematoso sistemico, herpes zoster) anticorpi contro l'interferone umano leucocitario possono formarsi anche spontaneamente in pazienti che non hanno mai ricevuto interferoni esogeni. Il significato clinico dello sviluppo di anticorpi non è stato completamente chiarito.

Nel corso di studi clinici nei quali è stato utilizzato Roferon-A liofilizzato conservato a 25°C, sono stati rilevati anticorpi neutralizzanti Roferon-A in circa un quinto dei pazienti. In pazienti con epatite C è stata osservata, nei soggetti responsivi che sviluppavano anticorpi neutralizzanti, una tendenza alla perdita della risposta nel corso del trattamento e alla perdita della risposta anticipata rispetto ai pazienti che non sviluppavano tali anticorpi. Non è stata documentata nessun'altra correlazione clinica associata alla presenza di anticorpi verso Roferon-A. Il significato clinico dello sviluppo di anticorpi non è stato completamente chiarito.

Non sono ancora disponibili dati relativi agli anticorpi neutralizzanti ottenuti da studi clinici nei quali sia stato utilizzato Roferon-A liofilizzato o in soluzione iniettabile, conservato a 4°C. In un modello murino, è stato osservato che l'immunogenicità relativa di Roferon-A liofilizzato aumenta con il passare del tempo quando il materiale è conservato a 25°C, mentre non si rileva tale incremento di immunogenicità quando Roferon-A liofilizzato è conservato a 4°C, modalità di conservazione raccomandata.

Ipertensione arteriosa polmonare

Casi di ipertensione arteriosa polmonare (IAP) sono stati segnalati con i medicinali contenenti interferone alfa, in particolare nei pazienti con fattori di rischio per IAP (quali ipertensione portale, infezione da HIV, cirrosi). Gli eventi sono stati segnalati in diversi punti di rilevazione temporale, in genere diversi mesi dopo l'inizio del trattamento con interferone alfa.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati segnalati casi di sovradosaggio, ma dosi di interferone ripetute ed elevate possono essere associate a grave letargia, astenia, prostrazione e coma. Questi pazienti devono essere ospedalizzati per osservazione e per la somministrazione di adeguate terapie di supporto.

I pazienti che sperimentano reazioni gravi a Roferon-A guariscono abitualmente entro qualche giorno dalla sospensione della terapia in seguito ad adeguate terapie di supporto. Il coma è stato osservato nello 0,4% dei pazienti con cancro negli studi clinici.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: immunostimolanti, interferoni
codice ATC: L03AB04

È stato dimostrato che Roferon-A possiede numerose delle attività proprie delle preparazioni di interferone alfa umano cosiddetto naturale. Roferon-A esercita i suoi effetti antivirali inducendo uno stato di resistenza alle infezioni virali nelle cellule e modulando il braccio effettore del sistema immunitario per neutralizzare i virus o eliminare le cellule infettate dal virus. Il meccanismo essenziale dell'azione antitumorale di Roferon-A non è ancora noto. Tuttavia, vengono descritte diverse modificazioni nelle cellule tumorali umane trattate con Roferon-A: le cellule HT 29 mostrano una significativa riduzione della sintesi di DNA, RNA e proteine. È stato dimostrato che Roferon-A esercita attività antiproliferativa nei confronti di una varietà di tumori umani *in vitro* e inibisce la crescita di alcuni xenotrapianti di neoplasie umane nei topi nudi. Per quanto riguarda la suscettibilità a Roferon-A è stato studiato un numero limitato

di linee cellulari tumorali umane sviluppate *in vivo* in topi nudi immunocompromessi. L'attività antiproliferativa *in vivo* di Roferon-A è stata studiata in varie neoplasie tra cui il carcinoma mammario a cellule mucoidi, l'adenocarcinoma del cieco, il carcinoma del colon ed il carcinoma prostatico. Il grado di attività antiproliferativa è variabile.

A differenza di altre proteine umane, numerosi effetti dell'interferone alfa-2a vengono soppressi parzialmente o completamente quando esso venga impiegato in altre specie animali. Tuttavia, è stata indotta una rilevante attività antivirale vaccinale in scimmie rhesus pretrattate con interferone alfa-2a.

Efficacia clinica e sicurezza

Leucemia a cellule capellute

L'efficacia terapeutica del Roferon-A nel trattamento della leucemia a cellule capellute è stata dimostrata in un ampio studio con 218 pazienti, di cui 174 valutabili per efficacia dopo 16-24 settimane di terapia. È stata osservata risposta nell'88% dei pazienti (risposte complete 33%, risposte parziali 55%).

Sarcoma di Kaposi correlato ad AIDS

L'efficacia del Roferon-A nel trattamento del sarcoma di Kaposi è stata valutata in 364 pazienti che hanno ricevuto dosi da 3 a 54 -milioni UI/die. La percentuale di risposte obiettive è risultata essere dose-correlata. Si sono ottenute risposte nel 14%-50% dei casi. Il beneficio terapeutico migliore si è ottenuto con una dose giornaliera di 36 milioni UI (13,3% di risposte complete, 12,2% di risposte parziali). Un fattore prognostico favorevole per l'ottenimento della risposta è stato l'elevato valore dei linfociti CD4 al basale: il 46% di pazienti con $CD4 > 400/mm^3$ ha risposto a Roferon-A. La risposta alla terapia con Roferon-A è risultata essere il più importante fattore prognostico in termini di sopravvivenza.

Leucemia mielogenica cronica (LMC)

L'efficacia del Roferon-A è stata valutata in 226 pazienti con LMC in fase cronica e confrontata con 109 pazienti che hanno ricevuto chemioterapia (idrossiurea o busulfan). Entrambi i gruppi presentavano caratteristiche prognostiche favorevoli alla diagnosi (meno del 10% di blasti nel sangue) e il trattamento con interferone è stato iniziato nei 6 mesi successivi alla diagnosi. Il trattamento di pazienti con LMC in fase cronica permette di raggiungere una risposta ematologica alla stessa percentuale di pazienti (85%-90%) trattati con il regime standard di chemioterapia. In aggiunta, nei pazienti trattati con Roferon-A si ottiene l'8% di risposte citogenetiche complete e il 38% di risposte citogenetiche parziali rispetto al 9% di risposte citogenetiche parziali evidenziate con il trattamento chemioterapico. Nel gruppo di pazienti trattati con Roferon-A il tempo di progressione dalla fase cronica della leucemia alla fase accelerata o blastica è stato più lungo (69 mesi) di quello del gruppo di trattamento con chemioterapia convenzionale (46 mesi) ($p < 0,001$), così come la mediana della sopravvivenza globale (72,8 mesi rispetto a 54,5 mesi, $p = 0,002$).

Linfoma cutaneo a cellule T (LCCT)

L'efficacia del Roferon-A è stata valutata in 169 pazienti con LCCT. La maggior parte dei pazienti (78%) era resistente o aveva avuto una ricaduta dopo terapia standard. Tra gli 85 pazienti valutabili, la percentuale di risposte globali al trattamento è stata del 58% (20% risposte complete, 38% risposte parziali). I pazienti hanno risposto al trattamento a ogni stadio di malattia. La mediana della durata della risposta completa, valutata dall'inizio del trattamento, è stata di 22 mesi, con il 94% dei pazienti con risposta completa che hanno mantenuto la remissione per 9 mesi.

Epatite B cronica

L'efficacia del Roferon-A nel trattamento dell'epatite B cronica è stata valutata in studi clinici che hanno coinvolto più di 900 pazienti. In uno studio controllato principale, 238 pazienti sono stati randomizzati in quattro gruppi: i pazienti hanno ricevuto o 2,5 milioni UI/m² o 5,0 milioni UI/m² o 10 milioni UI/m² di Roferon-A tre volte alla settimana o nessun trattamento. La durata del trattamento è stata di 12-24 settimane sulla base della risposta ottenuta: clearance dell'HBsAg e dell'HBV-DNA nel siero. I pazienti sono stati seguiti fino a 12 mesi dopo l'interruzione del trattamento. C'è stata una differenza

statisticamente significativa nella risposta prolungata nel tempo [clearance dell'antigene "e" dell'epatite B (HBeAg) e del DNA virale dell'epatite B (HBV-DNA)] tra i pazienti trattati e quelli non trattati (37% contro 13%). Le differenze nella risposta tra i gruppi trattati con i diversi dosaggi non hanno raggiunto la significatività statistica (33%, 34% e 43% per i gruppi trattati con 2,5, 5,0 e 10,0 milioni UI/m²). Le risposte sierologiche e virologiche sono state associate a un marcato miglioramento nell'istologia epatica dopo 12 mesi di follow-up senza trattamento.

Epatite cronica C

L'efficacia del Roferon-A nel trattamento dell'epatite cronica C è stata valutata in 1701 pazienti, dei quali 130 non trattati o controllati solo con placebo. Alle dosi raccomandate, Roferon-A induce una risposta biochimica completa fino all'85% dei pazienti, con una percentuale di risposta mantenuta per almeno 6 mesi dopo il trattamento che varia dall'11 al 44% in funzione delle caratteristiche della malattia prima del trattamento, della dose di IFN e della durata del trattamento. La risposta biochimica a Roferon-A è stata associata ad un significativo miglioramento della malattia epatica come dimostrato dalla valutazione della biopsia epatica pre e post trattamento. Per quei pazienti che hanno avuto una risposta prolungata per 3-6 mesi dopo la fine del trattamento, è stato segnalato che la risposta si è mantenuta fino a 4 anni.

L'efficacia terapeutica dell'interferone alfa-2a in monoterapia e in associazione con ribavirina è stata confrontata in uno studio clinico in doppio cieco randomizzato in pazienti naive (non trattati precedentemente) e in pazienti con recidiva con epatite cronica C documentata dal punto di vista virologico, biochimico e istologico. La risposta sostenuta biochimica e virologica e il miglioramento istologico sono stati valutati sei mesi dopo la fine del trattamento.

È stato osservato nei pazienti con recidiva un aumento di 10 volte (da 4% a 43%; $p < 0,01$), statisticamente significativo, nella risposta virologica e biochimica prolungata nel tempo. Gli effetti favorevoli della terapia di associazione si sono confermati anche nelle percentuali di risposta relativa al genotipo HCV o alla carica virale basale. Sebbene la percentuale di risposta prolungata nel tempo nei pazienti con genotipo 1 HCV sia risultata più bassa rispetto a tutta la popolazione (approssimativamente 30% contro 0% nel braccio in monoterapia) il beneficio della ribavirina in associazione con interferone alfa-2a è particolarmente significativo in questo gruppo di pazienti. In aggiunta il miglioramento istologico ha favorito la terapia di associazione.

Sono stati segnalati dati di supporto favorevoli in un piccolo studio condotto su pazienti naive trattati con interferone alfa-2a (3 milioni UI 3 volte alla settimana) più ribavirina.

Per ulteriori informazioni relative alle proprietà farmacodinamiche, fare riferimento al riassunto delle caratteristiche del prodotto della ribavirina.

Linfoma non Hodgkin follicolare

L'efficacia del Roferon-A in associazione alla chemioterapia citotossica (regimi di tipo CHOP di ciclofosfamida, vincristina, prednisone e doxorubicina) è stata valutata in 122 pazienti affetti da linfoma non Hodgkin clinicamente aggressivo di grado basso o intermedio in uno studio di confronto con 127 controlli ai quali era stato somministrato lo stesso regime di chemioterapia. I due trattamenti hanno prodotto la stessa percentuale di risposte obiettive, ma il regime con Roferon-A ha evidenziato migliore efficacia in termini di prolungamento del tempo alla ricaduta ($p < 0,001$) e della durata della risposta completa ($p < 0,003$).

Carcinoma a cellule renali

Combinazione con vinblastina

L'efficacia del Roferon-A impiegato in associazione con vinblastina è stata confrontata con la sola vinblastina. L'efficacia dell'associazione di Roferon-A con vinblastina è maggiore di quella della sola vinblastina nel trattamento di pazienti con carcinoma a cellule renali localmente avanzato o metastatico. La mediana della sopravvivenza è stata di 67,8 settimane per i 79 pazienti che hanno ricevuto Roferon-A in associazione a vinblastina e di 37,8 settimane per gli 81 pazienti trattati con la sola vinblastina ($p = 0,0049$). Le percentuali di risposte globali sono state del 16,5% nei pazienti trattati con Roferon-A in associazione con vinblastina e del 2,5% nei pazienti trattati con la sola vinblastina ($p = 0,0025$).

Combinazione con bevacizumab (Avastin)

Lo studio registrativo di fase III ha comparato l'associazione di bevacizumab con l'interferone alfa-2a (N=327) rispetto a placebo in associazione con interferone alfa-2a (N=322) come prima linea di trattamento in pazienti affetti da carcinoma renale avanzato e/o metastatico sottoposti a nefrectomia.

Tabella 1: risultati di efficacia dello studio BO17705

Parametro (valore mediano)	Pbo + IFN N = 322	Bv + IFN N = 327	Hazard Ratio ^a	p
Sopravvivenza globale	21,3 mesi	23,3 mesi	0,91 (0,76 – 1,10)	p=0,3360 ^β
Sopravvivenza libera da progressione	5,4 mesi	10,2 mesi	0,63 (0,52 – 0,75)	p<0,0001 ^β
Tasso di risposta globale ^γ	12,8 %	31,4 %	N/A	p<0,0001 ^δ

α – determinato con IC al 95%.

β - p derivato dal Log-Rank Test

γ - le popolazioni di riferimento sono i pazienti con malattia misurabile al basale [ITT N = 289/306]

δ - p associato al χ^2 Test

Melanoma maligno trattato chirurgicamente

È stata valutata l'efficacia di Roferon-A impiegato in pazienti con melanoma cutaneo primario di spessore maggiore di 1,5 mm e con assenza di metastasi linfonodali clinicamente rilevabili in un ampio studio randomizzato in cui sono stati coinvolti 253 pazienti che hanno ricevuto Roferon-A alla dose di 3 milioni UI 3 volte la settimana per 18 mesi. 246 pazienti non trattati hanno costituito il gruppo di confronto. Dopo una mediana di follow-up di 4,4 anni, è stato evidenziato un significativo aumento dell'intervallo libero da ricaduta (p = 0,035), ma nessuna differenza statisticamente significativa nella sopravvivenza globale (p = 0,059) nei pazienti trattati con Roferon-A rispetto al gruppo di controllo. L'effetto globale del trattamento è stato una riduzione del rischio di ricaduta del 25%.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Le concentrazioni sieriche di interferone alfa-2a riflettono una notevole variabilità intersoggettiva sia nei volontari sani sia nei pazienti con neoplasie disseminate. La farmacocinetica di Roferon-A negli animali (scimmia, cane e topo) è simile a quella osservata nell'uomo. La farmacocinetica di Roferon-A nell'uomo è di tipo lineare in un range di dosi compreso tra 3 milioni e 198 milioni UI. Nell'uomo sano, l'interferone alfa-2a ha mostrato un'emivita di eliminazione di 3,7-8,5 ore (media: 5,1 ore), un volume di distribuzione allo stato stazionario di 0,223-0,748 l/kg (media: 0,4 l/kg) e una clearance corporea totale di 2,14-3,62 ml/min/kg (media: 2,79 ml/min/kg) dopo infusione endovenosa di 36 milioni UI. Dopo somministrazione intramuscolare di 36 milioni UI, le concentrazioni sieriche massime erano comprese tra 1500 e 2580 pg/ml (media: 2020 pg/ml) con un tempo medio di picco di 3,8 ore e, dopo somministrazione sottocutanea di 36 milioni UI, esse erano comprese tra 1250 e 2320 pg/ml (media: 1730 pg/ml) con un tempo medio di picco di 7,3 ore.

La frazione apparente di dose assorbita dopo iniezione intramuscolare o sottocutanea era superiore all'80%.

La farmacocinetica dell'interferone alfa-2a dopo singole somministrazioni intramuscolari a pazienti con neoplasie disseminate ed epatite B cronica era simile a quella osservata in volontari sani. Sono stati osservati aumenti proporzionali alla dose delle concentrazioni sieriche dopo singole dosi fino a 198

milioni UI. Non si sono verificate modificazioni della distribuzione o dell'eliminazione di interferone alfa-2a nel corso di regimi che prevedevano somministrazioni due volte al giorno (0,5-36 milioni UI), una volta al giorno (1-54 milioni UI) o tre volte alla settimana (1-136 milioni UI) per periodi fino a 28 giorni. Il catabolismo renale rappresenta la via principale di eliminazione di Roferon-A. Escrezione biliare e metabolismo epatico vengono considerate vie minori di eliminazione di Roferon-A.

La somministrazione intramuscolare di Roferon-A una o più volte al giorno per periodi fino a 28 giorni a pazienti con neoplasie disseminate ha determinato concentrazioni plasmatiche massime da due a quattro volte superiori a quelle osservate dopo singole dosi. Tuttavia, le somministrazioni multiple non hanno determinato modificazioni della distribuzione o dei parametri di eliminazione nel corso di diversi studi su regimi di dosaggio.

Per ulteriori informazioni relative alle proprietà farmacocinetiche, fare riferimento al riassunto delle caratteristiche del prodotto della ribavirina.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

A causa della specie-specificità dell'interferone umano, sono stati condotti studi tossicologici limitati con Roferon-A. La tossicità parenterale acuta di Roferon-A è stata studiata in topi, ratti, conigli e furetti a dosi fino a 30 milioni UI/kg per via endovenosa e 500 milioni UI/kg per via intramuscolare. Non è stata notata mortalità correlata al trattamento in nessuna delle specie studiate per nessuna via di somministrazione di Roferon-A. Con dosi largamente eccedenti il dosaggio raccomandato in clinica, non sono stati osservati effetti avversi significativi, fatta eccezione per un effetto abortivo osservato quando il farmaco veniva somministrato a scimmie rhesus gravide dall'inizio sino a metà gravidanza e per transitorie irregolarità del ciclo mestruale comprendenti prolungati periodi mestruali in scimmie non gravide. Non è stata stabilita la pertinenza di questi risultati per l'uomo.

Non sono stati osservati effetti mutageni di Roferon-A in fase sperimentale.

Per ulteriori informazioni relative ai dati preclinici di sicurezza, fare riferimento al riassunto delle caratteristiche del prodotto della ribavirina.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Ammonio acetato
Sodio cloruro
Alcool benzilico (10 mg/1 ml)
Polisorbato 80
Acido acetico glaciale
Sodio idrossido
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C). Non congelare. Tenere la siringa preriempita nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

0,5 ml di soluzione in siringa preriempita (vetro di tipo I), con un blocco per lo stantuffo (in gomma butilica), un cappuccio per la siringa (in gomma butilica), uno stantuffo (in plastica), un ago (in acciaio inossidabile); confezioni da 1, 5, 6, 12, 30 e confezioni multiple contenenti 12 (2 confezioni da 6) e 30 (5 confezioni da 6).

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Utilizzabile esclusivamente per dose singola.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale, inclusi gli aghi e le siringhe devono essere smaltiti in conformità locali alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Roche S.p.A. - Piazza Durante 11 - 20131 Milano

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

"9 MUI/0,5 ml" 1 siringa preriempita di soluzione iniettabile	AIC n°025839263
"9 MUI/0,5 ml" 5 siringhe preriempite di soluzione iniettabile	AIC n°025839275
"9 MUI/0,5 ml" 6 siringhe preriempite di soluzione iniettabile	AIC n°025839287
"9 MUI/0,5 ml" 12 siringhe preriempite di soluzione iniettabile	AIC n°025839299
"9 MUI/0,5 ml" 30 siringhe preriempite di soluzione iniettabile	AIC n°025839301

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: marzo 2004

Data dell'ultimo rinnovo: agosto 2008

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO