

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ROFERON®-A ROCHE 6 mio I.U. enjeksiyona hazır şırınga

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

**Etkin madde:** Her şırınga 0.5 ml’de 6 milyon internasyonal ünite (MIU) interferon alfa-2a içerir.

**Yardımcı madde(ler):**

Sodyum: 23 mg’dan az sodyum içerir (0.123 mmol/ml).

Benzil alkol: 90 mg/ kg/ günden daha az (5 mg) kullanılır;

Yardımcı maddeler için, 6.1.’e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyona hazır şırınga.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1 Terapötik endikasyonlar

*Lenfatik veya hematopoetik sistemin neoplazmaları:* Tüylü hücreli lösemi, multipl miyelom, kutanöz T hücreli lenfoma, Philadelphia kromozom pozitif, kronik miyelositik lösemi ve miyeloproliferatif hastalıklara bağlı trombositoz.

ROFERON-A düşük evreli non-Hodgkin lenfomalı hastalarda kemoterapiye (radyoterapiyle beraber veya tek başına) adjuvan tedavi olarak endikedir.

*Solid neoplazmlar:* Fırsatçı enfeksiyon geçmişi olmayan AIDS’e bağlı Kaposi sarkomlu hastalar, ilerlemiş renal hücre karsinomu, metastatik malign melanom, nodal veya uzak metastaz yapmayan cerrahi rezeksiyon yapılmış malign melanomu olan hastalar.

*Viral hastalıklar:* Serum ALT düzeyleri ve viral replikasyon markerları yüksek, HBV-DNA, DNA polimeraz veya HBeAg pozitif olan, karaciğer dekompanseasyonu (Child Pugh A kategorisi) olmayan (örn., karaciğer biyopsisi ile kanıtlanmış) kronik hepatit B hastaları; HCV antikoru pozitif ve serum ALT düzeyleri yüksek olan, karaciğer dekompanseasyonu (Child Pugh A kategorisi) olmayan (örn., karaciğer biyopsisi ile kanıtlanmış) kronik hepatit C hastaları; kondilomata akuminata.

ROFERON-A’yı kronik hepatit C hastalarında kullanmanın en uygun yolu ribavirin ile kombinasyon halindedir. Bu kombinasyon, geçmişte tedavi edilmemiş ve aynı zamanda geçmişte interferon alfa tedavisine cevap vermiş ve tedavi sona erdirildikten sonra relaps görülmüş hastalarda endikedir.

#### 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Doktor tarafından başka şekilde tavsiye edilmediği takdirde;

**Pozoloji/ uygulama sıklığı ve süresi:****Tüylü Hücreli Lösemi:**

*Başlangıç dozu:* 16-24 hafta boyunca 3 MIU/gündür. Eğer intolerans gelişirse ya günlük doz 1.5 MIU'ye indirilmeli, ya enjeksiyonlar haftada üç kez yapılmalı, ya da her iki yöntem birlikte uygulanmalıdır.

*İdame dozu:* Haftada üç kere 3 MIU. İntolerans gelişirse doz haftada üç kere, 1.5 MIU'ya düşürülmelidir.

*Tedavi süresi:* Doktor tedaviye yanıt veren hastalarda tedaviye devam etme veya tedaviye yanıt vermeyen hastalarda tedaviyi kesme kararı vermeden önceki yaklaşık 6 ay boyunca hastalar tedavi edilmelidir. Hastalar ardışık 20 ay tedavi edilir.

**Multipl Miyelom:**

*Başlangıç dozu:* ROFERON-A haftada 3 kez 3 MIU dozunda uygulanmalıdır.

*İdame dozu:* Hastanın kişisel toleransına göre doz, haftalık artışlarla haftada 3 kez verilen maksimum tolere edilebilen doza (9-18 MIU) kadar yükseltilebilir.

*Tedavi süresi:* Bu doz şemasına, hastalıkta ciddi bir ilerleme veya ciddi intolerans gelişmedikçe kesintisiz olarak devam edilebilir.

**Kutanöz T-Hücreli Lenfoma (KTHL):**

ROFERON-A, standart tedaviye uygun olmayan ya da yanıt vermeyen ve progresif kutanöz T hücreli lenfomada etkili olabilir.

*Başlangıç dozu:* 18 yaş veya üzerindeki hastalarda tedaviye 3-18 MIU dozla başlanmalı ve bu tedaviye toplam 12 hafta boyunca devam edilmelidir. Önerilen doz artırım şeması aşağıdadır:

1-3 gün	3 MIU/gün
4-6 gün	9 MIU/gün
7-84 gün	18 MIU/gün

*İdame dozu:* ROFERON-A, hasta tarafından tolere edilen maksimum dozda fakat bir seferde 18 MIU'yi aşmayacak şekilde, haftada 3 kez uygulanmalıdır.

*Tedavi süresi:* Cevap alınan hastalarda tedaviye devam etmek veya cevap alınmayan hastalarda tedaviyi kesme kararı verilmeden önce tedavi en az 8, tercihen 12, hafta sürdürülmelidir. Cevap alınan hastalarda tam veya uzun süreli cevap alma şansını artırmak için minimum tedavi süresi 12 ay olmalıdır. Hastalar 40 aya kadar kesintisiz tedavi görebilmektedir.

Genellikle ilk üç ay içinde kısmi yanıt ve altı ay içinde tam yanıt alınmasına rağmen, en iyi yanıtı sağlamak için bazen 12 aydan daha fazla süre gerekebilir.

**Kronik Miyelositik Lösemi (KML):**

Sitotoksik kemoterapiye kıyasla interferon alfa-2a, 40 aydan sonra sürekli ve kalıcı sitogenetik yanıtlar oluşturabilmektedir.

*Trombositoz:* Trombositoz geliştiren KML hastalarında ROFERON-A trombosit sayısını ve ayrıca trombohemorajik komplikasyon sıklığını azaltır ve lösemi oluşturma potansiyeli yoktur.

*Doz:* ROFERON-A'nın 18 yaş ve üzerindeki hastalara 8-12 hafta süreyle günde 3-9 MIU uygulanması tavsiye edilmektedir. Önerilen doz artırım şeması şöyledir:

1-3 gün	3 MIU/gün
4-6 gün	6 MIU/gün
7-84 gün	9 MIU/gün

*Tedavi süresi:* Hekimin cevap alınan hastalarda tedaviyi sürdürme ya da hematolojik parametrelerde herhangi bir değişim göstermeyen hastalarda tedaviyi kesme kararı vermesinden önce, hastalar en az 8, tercihen 12, hafta süreyle tedavi edilmelidir. KML'de cevap alınan hastalarda tam hematolojik yanıt elde edilene kadar veya azami 18 ay süreyle tedavi sürdürülmelidir. Tam hematolojik yanıt alınan tüm hastalar en kısa zamanda sitogenetik bir yanıt elde etmek için günde 9 MIU (optimal) veya haftada 3 kez 9 MIU (minimum) ile tedaviye devam etmelidirler. Sitogenetik yanıtlar tedavi başlangıcından iki yıl sonra da gözlemlenmiştir.

#### Kronik Miyelositik Lösemi (KML) Dışındaki Diğer Miyeloproliferatif Hastalıklarda Görülen Trombositoz:

Tavsiye edilen doz artırım şeması aşağıdaki gibidir:

1-3 gün	3 MIU/gün
4-30 gün	6 MIU/gün

*Tedavi süresi:* Haftada iki-üç kez verilen ve iyi tolere edilen günlük 1-3 MIU'lik doz genellikle trombosit sayısını normal aralıktta tutmak için yeterlidir. Ancak dozun her hastaya göre titre edilerek tolere edilebilen en yüksek dozun bulunması gereklidir.

#### Düşük Evreli Non-Hodgkin Lenfoma:

*Tavsiye edilen doz:* ROFERON-A klasik kemoterapiden (radyoterapi ile birlikte veya tek başına) sonra en az 12 ay süreyle haftada 3 kez 3 MIU dozunda idame tedavisi olarak verilmelidir. ROFERON-A'ya hasta kemo-radyoterapinin etkilerinden kurtulur kurtulmaz yani genellikle 4-6 hafta sonra başlanmalıdır. ROFERON-A klasik bir kemoterapi rejimi (örneğin siklofosamid, prednison, vinkristin ve doksorubisin kombinasyonu gibi) ile birlikte de uygulanabilir ve buradaki şema her 28 günlük siklusun 22 ile 26. günleri arasında 6 MIU/m<sup>2</sup> subkutan şeklindedir. Kemoterapi ile birlikte verildiğinde, ROFERON-A kemoterapi ile aynı zamanda başlanabilir.

#### AIDS'E Bağlı Kaposi Sarkomu:

*Başlangıç dozu:* 18 yaş ve üzerindeki hastalara toplam 10-12 hafta süreyle günde 3 MIU verilebilir; daha sonra bu doz günde en az 18 MIU'ya çıkarılır (mümkünse günde 36 MIU'ya). Önerilen doz artırma programı şöyledir:

1-3.günler:	günde 3 MIU
4-6.günler:	günde 9 MIU
7-9.günler:	günde 18 MIU ve tolere ediliyorsa dozu
10-84.günlerde	36 MIU'ya çıkarın.

*İdame dozu:* Hastanın tolere edebildiği maksimum dozda fakat bir seferde 36 MIU'yu aşmayacak şekilde haftada üç kez uygulanmalıdır.

*Tedavi süresi:* Tedaviye cevabı belirlemek için lezyonların gelişimi kaydedilmelidir. Cevap alınan hastalarda tedaviye devam etmek veya cevap alınamayan hastalarda tedaviyi kesme kararı verilmeden önce tedavi en az 10, tercihen en az 12 hafta sürdürülmelidir. Genelde hastalar tedavinin yaklaşık üç ayından sonra yanıtı ait belirti göstermektedir. Hastalar kesintisiz 20 aya kadar tedavi görmektedir. Eğer tedaviye cevap alınırsa tedavi en azından tümörün varlığından eser kalmayana kadar sürdürülmelidir.

#### İlerlemiş Renal Hücreli Karsinom:

Reküran veya metastatik karsinomlu hastalarda en yüksek düzeydeki tümöral cevap oranı, haftada 3 kez verilen orta doz ROFERON-A monoterapisinden çok, ya monoterapi şeklindeki yüksek doz (36 milyon I.U./gün) ROFERON-A ile ya da vinblastin ile kombine edilen orta doz (18 milyon I.U./haftada 3 kez) ROFERON-A ile elde edilmektedir. Düşük doz (günlük 2 milyon I.U./m<sup>2</sup> vücut yüzey alanı) ROFERON-A tedavisinde ise hastalarda herhangi bir cevap oluşmamıştır. ROFERON-A monoterapisi ile karşılaştırıldığında, vinblastin-ROFERON-A kombinasyonunda yalnızca hafif-orta derece lökopeni ve granülositopeni sıklığında küçük bir artma ortaya çıkmaktadır. Hastalığın cevap süresi ve hayatta kalma süresi ROFERON-A monoterapisi veya vinblastin ROFERON-A kombinasyon tedavisi gören hastalarda benzerdir.

#### a) ROFERON-A monoterapisi

*Başlangıç dozu:* Günlük 3 MIU olan başlangıç dozu en az 18 milyon I.U./güne, mümkünse 36 milyon I.U./güne kadar artırılmalı ve bu tedaviye 8-12 hafta devam edilmelidir. Önerilen doz artırım programı aşağıdadır:

1-3. günler: 3 milyon I.U./gün;

4-6. günler: 9 milyon I.U./gün;

7-9. günler: 18 milyon I.U./gün ve tolere edilebildiği takdirde:

10-84. günler: 36 milyon I.U./gün

*İdame dozu:* ROFERON-A hasta tarafından tolere edilen maksimum dozda, fakat bir seferde 36 milyon I.U.'yi aşmayacak şekilde haftada 3 kez uygulanmalıdır.

*Tedavi süresi:* Cevap alınan hastalarda tedaviye devam etmek veya cevap alınamayan hastalarda tedaviyi kesmek kararı verilmeden önce tedavi en az 8, tercihen 12, hafta sürdürülmelidir. Hastalar 16 aya kadar tedavi görmektedir.

#### b) ROFERON-A ile vinblastin:

*Önerilen doz:* Bir hafta süreyle haftada üç kez 3 MIU, sonraki haftada, haftada üç kez 9 MIU ve daha sonra haftada üç kez 18 MIU. Eşlik eden vinblastin, üretici firmanın önerilerine uyularak 3 haftada bir, 0.1 mg/kg'lık dozlarla intravenöz yolla uygulanmalıdır.

Haftada üç kere 18 MIU ROFERON-A tolere edilemezse doz haftada üç kez 9 MIU'ya düşürülebilir.

Tedaviye en az 3 ay devam edilmeli ve en çok 12 ay sürdürülmelidir (veya hastalık ilerleyene kadar). Tam yanıt alınan hastalarda yanıt kalıcı olduktan üç ay sonra tedavi kesilebilir.

#### Cerrahi Rezeksiyon Yapılmış Malign Melanom

Nodal ya da uzak metastaz görülmeyen hastalarda, melanom (tümör kalınlığı > 1.5 mm) rezekte edildikten sonra düşük doz ROFERON-A ile adjuvan terapi hastalıksız sağkalımı artırır.

*Önerilen doz:* ROFERON-A ameliyattan sonraki 6 haftadan geç başlanmamak şartıyla, 18 ay boyunca, haftada üç kez 3 MIU'luk dozlar halinde uygulanmalıdır.

#### Metastatik Malign Melanom

*Önerilen doz:* En az 12 hafta süreyle, haftada üç kez 18 MIU veya hastanın tolere edebildiği maksimum doz.

Doktor tedaviye yanıt veren hastalarda tedaviye devam etme veya tedaviye yanıt vermeyen hastalarda tedaviyi kesme kararı vermeden önceki en az 12 hafta boyunca hastalar tedavi edilmelidir. Hastalar ardışık 24 ay boyunca tedavi edilirler.

#### Kronik Aktif Hepatit B:

*Önerilen doz:* Doz, 4-6 ay süreyle haftada üç kez uygulanan 4.5-9 MIU'dur. Hastanın ilaca toleransı ölçüsünde doz değişiklikleri yapılabilir. Üç-dört ay süren tedaviden sonra hiçbir iyileşme olmazsa tedavi kesilebilir.

2 yaş ve üzeri çocuklar: Kronik hepatit B'li çocuklarda 7.5 MIU/m<sup>2</sup>'lik dozun etkili ve güvenli olduğu gösterilmiştir.

#### Kronik Hepatit C

ROFERON-A'nın hepatit C'deki etkinliği ribavirin ile birlikte verildiğinde artmaktadır. Ribavirinin tolere edilmediği veya kontrendike olduğu durumlarda, ROFERON-A tek başına verilmelidir.

#### Ribavirin İle Birlikte ROFERON-A Kullanımı

*Önerilen doz:* Daha önce tedavi görmemiş hastaların tedavisi: Roferon-A 6 ay süreyle haftada üç kez 3 MIU dozda uygulanmalıdır.

#### Daha önce tedavi görmemiş hastalar

Ribavirin ile birlikte verildiğinde, interferon alfa-2a'nın hepatit C tedavisindeki etkinliği artar. ROFERON-A toleranssızlık durumunda veya ribavirine karşı kontrendikasyon olduğunda tek başına verilmelidir.

#### Relapslı hastalar:

ROFERON-A 6 ay süreyle haftada üç kez 4.5 MIU dozda uygulanmalıdır.

Ribavirin Dozu: İkiye bölünmüş dozlar halinde (biri sabah kahvaltısında ve diğeri akşam yemeğinde) 1000 mg - 1200 mg/gün. Ribavirinin pozolojisi ve uygulama biçimi ile ilgili daha fazla bilgi için ribavirin prospektüsüne bakınız.

ROFERON-A: En az 6 ay süreyle haftada 3 kez s.c. veya i.m. enjeksiyonla 3-4.5 MIU. Altıncı ayda HCV RNA negatif olan, genotip 1 ile enjekte olan ve tedavi öncesinde viral yükü fazla olan hastalarda tedaviye 6 ay daha devam edilmesi gerekir.

Ribavirin Dozajı: Yukarıya bakınız.

Tedaviyi 12 aya kadar çıkarmak için diğeri prognostik faktörler (yaş > 40 yıl, erkek cinsiyet, köprüleşme fibrozu varlığı) dikkate alınmalıdır.

Tedavinin altı ayından sonra virolojik yanıt alınamayan hastalar (HCV-RNA ölçüm sınırının alt limitinin altında) virolojik yanıtı kalıcı olan hastalar haline genellikle gelmezler (tedavi kesildikten altı ay sonra HCV-RNA ölçüm sınırının alt limitinin altında).

Interferon alfa-2a ve ribavirin ile yapılan klinik çalışmalardan elde edilen veriler 6 aylık tedavi süresine dayanmaktadır. Buna rağmen, hastanın başlangıç karakteristiklerine bağlı olarak (örn. genotip), kronik hepatit C'nin standart tedavisi halihazırda 6-12 ay arasındadır.

ROFERON-A monoterapisi:

*Önerilen doz:* Doz, 6-12 ay süreyle haftada üç kez uygulanan 3-6 MIU'dur. 3 aylık tedavi sonunda serum ALT düzeyi normale dönmeyen hastalarda tedavi durdurulmalıdır. ROFERON-A tedavisine tolerans gösteren ve kısmen veya tamamen yanıt veren ancak tedavinin sona ermesinden sonra relaps görülen hastalar, aynı dozla veya artırılan dozlarla tekrarlanan ROFERON-A tedavisinden fayda görebilirler.

Kondilomata Akuminata

1-2 ay süreyle, haftada üç kez 1-3 MIU.

**Uygulama şekli:**

ROFERON-A subkutan enjeksiyonla uygulanmalıdır.

**Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

**Böbrek/ Karaciğer yetmezliği:**

Özel bir kullanım durumu bulunmamaktadır.

**Pediyatrik popülasyon:**

Kronik hepatit B'li 2 yaş ve üzeri çocuklarda 7.5 MIU/m<sup>2</sup>'lik dozun etkili ve güvenli olduğu gösterilmiştir.

**Geriatrik popülasyon:**

Özel bir kullanım durumu bulunmamaktadır.

#### **4.3 Kontrendikasyonlar**

ROFERON-A aşağıda belirtilen hastalar için kontrendikedir:

- Rekombinant interferon alfa-2a'ya karşı aşırı duyarlılık hikayesi olanlar,

- Daha önceden ağır kalp hastalığı ya da herhangi bir kalp hastalığı hikayesi bulunanlarda, doğrudan kardiyotoksik etki gösterilememiştir. Bununla beraber ROFERON-A kullanımı ile sıklıkla ilişkisi olan, kendi içinde sınırlı, akut toksisitelerin (örneğin ateş, titreme) daha önceden var olan kalp hastalıklarını alevlendirebilmesi olasıdır,
- Ağır böbrek, karaciğer ya da kemik iliği disfonksiyonu,
- Epilepsi ve/veya santral sinir sistemi fonksiyon bozukluğu,
- İlerlemiş dekompanse karaciğer hastalığı olanlar,
- Kısa dönem steroid tedavisi hariç, yakın geçmişte veya halen immünosupresiflerle tedavi edilen kronik hepatitli hastalar,
- Aynı HLA'ya sahip bir akrabası bulunan ve yakın gelecekte allojenik kemik iliği transplantasyonu için aday olabilecek KML hastaları,
- Yeni doğanlarda, 3 yaşına kadar çocuklarda ve prematüre bebeklerde,
- Otoimmün hepatit tanısı konmuş hastalar.

ROFERON-A enjeksiyon solüsyonu benzil alkol içerir. Benzil alkol ile ilişkili olarak kalıcı nöropsikiyatrik bozukluklar ve birçok organ sisteminde yetersizlik bildirilmiştir. Ribavirin, ROFERON-A ile kombine olarak hamile kadınlara uygulanmamalıdır. Ayrıca onaylı ribavirin prospektüsüne başvurunuz.

#### 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

**ROFERON-A, nöropsikiyatrik, otoimmün, iskemik ve enfeksiyöz hastalıklara bağlı olarak ölümlere neden olabilir veya bu hastalıkların gelişimini hızlandırabilir.**

ROFERON-A, ilgili endikasyonların tedavisinde deneyimli bir hekim kontrolünde uygulanmalıdır. Uygun tedavinin yürütülmesi ve komplikasyonların giderilmesi ancak yeterli teşhis ve tedavi olanaklarının sağlandığı hallerde mümkündür. Hafif ile orta dereceli renal, hepatik veya miyeloid fonksiyon bozukluğu olanlarda bu fonksiyonlar yakından izlenmelidir.

*Hepatik fonksiyon:* Otoimmün hastalık öyküsü olan kronik hepatitli hastalara interferon alfa-2a verilirken dikkatli olunması önerilir. Sonuç olarak, ROFERON-A tedavisi sırasında karaciğer işlevlerinde anormallik görülen hastalar yakından izlenmeli ve gerektiğinde tedavi kesilmelidir. Nadir vakalarda interferon alfa tedavisinden sonra ciddi karaciğer fonksiyon bozukluğu ve karaciğer yetmezliği bildirilmiştir.

*Kemik iliği supresyonu:* ROFERON-A'nın ciddi miyelosupresyonlu hastalara uygulanması sırasında, ürünün kemik iliği üzerine olan supresif etkisi dolayısıyla (özellikle granülositler olmak üzere akyuvarlar ve trombosit sayılarında düşme, daha az yaygın olarak da hemoglobün konsantrasyonunda azalmaya yol açar) çok dikkatli olunmalıdır. Bu durum enfeksiyon veya hemoraji riskini artırabilir. Hastalarda bu olayların yakından izlenmesi ve ROFERON-A tedavisi öncesinde ve sırasında uygun aralıklarla tam kan sayımlarının yapılması önemlidir.

*Enfeksiyonlar:* Interferon tedavisi sırasında ateş, sıklıkla rapor edilen grip benzeri sendromla ilişkilendirilse de, özellikle nötropenili hastalarda kalıcı ateşin diğer nedenleri önlenmelidir. ROFERON-A'yı da içeren alfa interferon tedavilerinde ciddi enfeksiyonlar (bakteriyel, viral, fungal) bildirilmiştir. Acilen uygun anti-infektif tedaviye başlanmalı ve tedavinin sonlandırılması seçeneği düşünülmelidir.

**Psikiyatrik:** ROFERON-A'yı da içeren alfa interferon tedavilerinde ağır psikiyatrik yan etkiler ortaya çıkabilir. Geçmişte psikiyatrik bozukluğu bulunan veya bulunmayan hastalarda depresyon, intihar eğilimi ve intihar görülebilir. Geçmişinde depresyon hikayesi bulunan hastalarda ROFERON-A dikkatle kullanılmalı ve doktorlar ROFERON-A ile tedavi edilen hastaları depresyon kanıtı açısından yakından izlemelidir. Hastalara tedavinin başlamasından önce depresyonun başlama olasılığından bahsedilmeli ve hastalar herhangi bir depresyon işareti veya belirtisini acilen rapor etmelidirler. Bu vakalarda psikiyatrik müdahale veya tedavinin sonlandırılması durumu değerlendirilmelidir.

**Oftalmolojik:** Görme kaybı veya azalması, maküler ödem, retinal arter veya ven trombozunu da içeren retinopati, retinal hemorajiler ve retinada yumuşak eksüda, optik nörit ve papilloödem, interferon alfa-2a veya diğer alfa interferonlar ile tedavi sonucu meydana gelir veya şiddetlenirler. Tüm hastalar başlangıçta bir göz taramasından geçmelidirler. Önceden oftalmolojik bir rahatsızlığı bulunan hastalar (ör. diyabetik veya hipertansiyona bağlı retinopati), interferon alfa tedavisi süresince periyodik oftalmolojik muayeneden geçmelidirler. Göz ile ilgili bir belirti gelişen hastalar hızlı ve tam bir göz muayenesinden geçmelidirler. Tedavi sırasında ilaçla ilişkili olabilecek yeni veya kötüleşen göz sorunları gelişen hastalarda ROFERON-A tedavisi sürdürülmemelidir.

**Pankreatit:** Alfa interferon tedavisi alan ve belirgin trigliserit yükselmesi gelişen hastalarda pankreatit gözlenmiştir. Bazı vakalarda ölüm olayları gözlenmiştir. ROFERON-A ile bir nedensellik ilişkisi kurulmamasına rağmen, belirgin trigliserit yükselmesi pankreatit gelişmesi için bir risk faktörüdür. Pankreatit göstergesi olan belirti ve bulguların gözlenmesi durumunda ROFERON-A tedavisine ara verilmelidir. Pankreatit teşhisi koyulan hastalarda, ROFERON-A tedavisinin kesilmesi düşünülmelidir.

**Hipersensitivite:** Interferon alfa-2a'yı da içeren alfa interferon tedavilerinde ciddi, akut hipersensitivite reaksiyonları (örn. ürtiker, anjiyoödem, bronkokonstrüksiyon ve anafaksi) nadiren gözlenmiştir. ROFERON-A veya ROFERON-A /ribavirin tedavisi sırasında böyle bir reaksiyon gelişirse, tedavi sonlandırılmalı ve uygun medikal tedaviye acilen başlanmalıdır. Geçici döküntüler tedaviye müdahale edilmesini gerektirmez.

**Endokrin:** ROFERON-A ile tedavi edilen hastalarda ender olarak hiperglisemi gözlenmiştir. Semptomatik hastaların kan glukoz düzeyleri ölçülmeli ve izlenmelidir. Diabetes mellituslu hastalarda antidiyabetik tedavi programında değişiklik yapılması gerekebilir.

**Otoimmün:** Alfa-interferonlarla tedavi sırasında farklı oto-antikörlerin geliştiği bildirilmiştir. İnterferon tedavisi sırasında otoimmün hastalığa ilişkin klinik belirtiler otoimmün bozukluk eğilimi olan hastalarda daha sık görülür.

Alfa-interferonların kullanılması nadiren psoriasisın indüklenmesi veya ağırlaşmasına eşlik eder.

Transplantasyon yapılan hastalarda (örneğin böbrek veya kemik iliği transplantasyonu) interferonların da immünostimulan etki göstermeleri nedeniyle terapötik immünosupresyon zayıflayabilmektedir. Diğer alfa interferonlarla olduğu gibi, ROFERON-A kullanan hastalarda transplant reddi bildirilmiştir.



#### 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Alfa-interferonlar karaciğerdeki mikrozomal P450 sitokrom enzimlerin aktivitesini azaltarak oksidatif metabolizmayı etkileyebilirler. ROFERON-A ile beraber bu yolla metabolize edilen ilaçlar uygulandığında bunu dikkate almak gerekir. Aynı anda uygulanan alfa-interferonların teofilin klerensini azalttığı bildirilmiştir.

İnterferonlar önceden veya aynı anda uygulanan ilaçların nörotoksik, hematotoksik veya kardiyotoksik etkilerini artırabilir. Santral etki gösteren ilaçlar uygulandığında etkileşimler olabilir.

Ribavirin ile kombinasyon tedavisi: Kronik hepatit C'li hastalarda interferon alfa-2a ribavirin ile birlikte uygulanacaksa ribavirin prospektüsüne başvurunuz.

#### 4.6 Gebelik ve laktasyon

##### Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

##### Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (kontrasepsiyon)

ROFERON-A alan kadınlar ve erkekler etkili bir kontrasepsiyon uygulamalıdır.

Hasta veya partneri etkili bir kontraseptif uygulamıyorsa, doğurgan kadınlar ve partnerleri ribavirin kombinasyon tedavisi kullanmamalıdır. Kronik hepatit C'li hastalarda interferon alfa-2a ribavirin ile birlikte uygulanacaksa ribavirin prospektüsüne başvurunuz.

##### Gebelik dönemi

Gebelikte ROFERON-A ancak hastaya ilacın sağlayacağı yarar fetusun karşılaşabileceği riski dengeleyebildiği takdirde kullanılmalıdır. Hayvan testleri ROFERON-A'nın teratojen olduğunu işaret etmese de, gebelik sırasında ilaç kullanımı yüzünden fetusun zarar görebileceği ihtimali gözardı edilemez. Hamile Rhesus maymunlarına erken ila orta-fetal dönemde klinik dozdan aşırı yüksek dozlar verildiğinde, abortif etki görülmüştür.

ROFERON-A - ribavirin kombinasyonu hamile kadınlarda uygulanmamalıdır.

##### Laktasyon dönemi

İlacın anne sütü ile atılıp atılmadığı bilinmemektedir. İlacın anne için önemi değerlendirilerek emzirmenin ya da ilacın kesilmesine gerek olup olmadığı belirlenmelidir. Yardımcı maddelerden benzil alkol plasentadan geçebilir. Doğumdan veya sezaryenden hemen önce ROFERON-A enjeksiyon solüsyonunun uygulandığı durumlarda prematüre bebeklerde toksisite olasılığı hesaba katılmalıdır.

##### Üreme yeteneği/Fertilite:

Üreme yeteneği konusunda bilgi mevcut değildir.

#### 4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Doz ve tedavi programına ve hastanın duyarlılığına bağlı olarak ROFERON-A araç veya makine kullanma gibi belli becerileri engelleyecek reaksiyon sürelerini etkileyebilir.

#### **4.8 İstenmeyen etkiler**

Advers reaksiyonlarla ilgili aşağıdaki veriler çok çeşitli maligniteleri olan, daha önceki tedavilere yanıt vermemiş olan hastaların, hastalığın ilerlemiş dönemlerinde bulunan kanserli hastaların, kronik B ve kronik C hepatitli hastaların tedavisinden elde edilen bilgilere dayanmaktadır.

Advers ilaç reaksiyonları aşağıda tanımlanan sıklığa göre listelenmiştir:

Çok yaygın ( $\geq 1/10$ ); yaygın ( $\geq 1/100$  ile  $< 1/10$ ), yaygın olmayan ( $\geq 1/1.000$  ile  $< 1/100$ ); seyrek ( $\geq 1/10.000$  ile  $< 1/1.000$ ); çok seyrek ( $< 1/10.000$ ), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

##### **Kan ve lenf sistemi hastalıkları**

Yaygın: Miyeloid işlevleri baskılanmış hastalarda doz sınırlamasını gerektiren geçici lökopeni, trombositopeni, hemoglobinde düşüş, çürükler ve pıhtılaşma bozuklukları, aplastik anemi, tromboflebit, ekimoz, deride kanamalar.

Yaygın olmayan: Miyeloid işlevleri baskılanmamış hastalarda trombositopeni.

Seyrek: Hemoglobin ve hematokritte düşüş. ROFERON-A tedavisi kesildikten sonraki 7-10 gün içinde hematolojik parametrelerin tedavi öncesi düzeylere döndüğü gözlenmiştir.

Çok seyrek: İdiyopatik trombositopenik purpura (ITP).

##### **Bağışıklık sistemi hastalıkları**

Seyrek: Otoimmün olaylar (örn. vaskülit, artrit, hemolitik anemi, tiroid disfonksiyonu ve lupus eritematosus sendromu).

##### **Endokrin hastalıkları**

Yaygın olmayan: Hipotiroidizm.

##### **Metabolizma ve beslenme hastalıkları**

Seyrek: Hiperglisemi, diabetes mellitus.

Çok seyrek: Hipertrigliseridemi/hiperlipidemi.

##### **Psikiyatrik hastalıklar**

Çok yaygın: İrritabilite, uykusuzluk, uyku bozuklukları.

Yaygın: Senkop, nöbet, hafıza kaybı, cinsel işlev bozukluğu.

##### **Sinir sistemi hastalıkları**

Yaygın: Konsantrasyon bozukluğu, libido bozukluğu, yürüyüş bozuklukları

Yaygın olmayan: Baş dönmesi, vertigo, zihinsel faaliyette azalma, unutkanlık, depresyon, uyuşukluk, konfüzyon, anksiyete ve sinirlilik gibi davranış bozuklukları, uyku bozuklukları, anafilaktik reaksiyonlar, kulak ağrısı, felç, ensefalopati, geçici iskemik ataklar, disfazi, halüsinasyonlar, psikomotor yavaşlamalar, apati, sedasyon, sinirlilik, hiperaktivite, klostrofobi, ataksi, koordinasyon bozukluğu, dizartri, afazi, afoni, amnezi, parestezi, hissizlik, nöropati, kaşıntı ve tremor.

Seyrek: İntihar eğilimi, intihar teşebbüsü, intihar. Ciddi somnolans, konvülsiyonlar, koma, serebrovasküler istenmeyen etkiler ve geçici impotens. **ROFERON-A alan hastalarda intihar eğilimi nadir olarak görülebilir. Bu hastalarda tedavi kesilmelidir.**

### **Göz hastalıkları**

Yaygın: Konjonktivit, göz ağrısı.

Yaygın olmayan: Görme bozukluğu, göz sıvısında azalma, gözde kaşıntı.

Seyrek: İskemik retinopati.

Çok seyrek: Retinal hemoraji ve retinada yumuşak eksuda, papilloödem, retinal arter ve ven trombozu ve optik nöropatiyi de içeren retinopati.

### **Kardiyak hastalıklar**

Yaygın: Aritmi, çarpıntı ve göğüs ağrısı, disritmi, kardiyomiyopati.

Seyrek: Konjestif kalp yetmezliği, kardiyorespiratuvar arest, miyokard enfarktüsü.

### **Vasküler hastalıklar**

Yaygın: Geçici hipotansif ve hipertansif nöbetler, ödem, siyanoz.

Yaygın olmayan: Raynaud fenomeni, yüzde kızarmalar.

Kardiyovasküler sorunlar hepatit-B'li hastalarda çok nadir olarak görülmektedir.

### **Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar**

Çok yaygın: Boğazda hassasiyet, sinüzit.

Yaygın: Orofarinkste kuruluk ve inflamasyon, rinit, bronkospazm, hırıltı.

Yaygın olmayan: Göğüs tıkanıklığı, taşipne.

Seyrek: Öksürük, hafif dispne, pulmoner ödem, pnömoni.

## **Gastrointestinal hastalıklar**

Çok yaygın: Kanser hastalarının yaklaşık üçte ikisinde iştahsızlık, yarısında da bulantı görülmüştür.

Yaygın: Kusma, tat değişiklikleri, ağız kuruluğu, kilo kaybı, ishal, hafif-orta dereceli karın ağrısı, karaciğer ağrısı, sindirim bozukluğu, dişeti kanaması, stomatit.

Yaygın olmayan: Kolit, hepatit, karında şişkinlik, tükürük salgısında artış, mide kaynaklı sıkıntı.

Seyrek: Konstipasyon, gaz, hipermotilite, mide ekşimesi, peptik ülserin reaktivasyonu, hayati önem taşımayan kanamalar ve pankreatit.

## **Hepato-bilier hastalıklar**

Yaygın olmayan: ALT, alkalen fosfataz, laktat dehidrogenaz ve bilirubin artışı gözlenmiş ve bu durum genellikle doz ayarlamasını gerektirmemiştir.

Seyrek: Hepatit-B hastalarında transaminazlardaki değişimler, genellikle hastanın klinik durumundaki bir düzelmeye işaret etmektedir.

## **Deri ve deri altı doku hastalıkları**

Yaygın: Hastaların yaklaşık beşte birinde hafif-orta derecede saç dökülmesi meydana gelmiş ancak tedavi kesildiğinde bunun reversibl olduğu görülmüştür. Ayrıca herpes simpleksin reaktivasyonu, deri lezyonları, diş bozuklukları da görülmüştür.

Yaygın olmayan: Hematom, psöriazis, kütanöz döküntüler, egzema, sebore, deride kızarıklıklar.

Seyrek: Herpes labialis, döküntü, pruritus, deri ve müköz membranlarda kuruma, rinore ve burun kanaması.

## **Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları**

Çok yaygın: Eklem ve kemik ağrısı, sırt ağrısı.

Yaygın: Kas krampları, ekstremitelerde güçsüzlük, poliartrit.

Çok seyrek: Asemptomatik hipokalsemi

## **Böbrek ve idrar hastalıkları**

Yaygın olmayan: Üriner sistem enfeksiyonları.

Seyrek: Özellikle böbrek hastalığı ve/veya nefrotoksik ilaçların eşlik ettiği risk faktörleri olan kanser hastalarında böbrek işlevlerinde azalma, akut böbrek yetmezliği; elektrolit düzensizlikleri (genellikle anoreksi veya dehidratasyonla ilişkili), proteinüri,

sedimentteki hücre sayısında artış, BUN (kan üre azotu), serum kreatinin ve ürik asit artışı.

### **Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar**

Çok yaygın: Grip benzeri semptomlar, örn. halsizlik, ateş, titreme, iştahsızlık, miyalji, baş ağrısı, artralji ve terleme. Bu akut yan etkiler ilaçla birlikte parasetamol verilerek azaltılabilir veya ortadan kaldırılabilir. Bu akut yan etkiler tedavinin devam ettirilmesi veya doz ayarlaması ile azalma eğilimi gösterse de tedavinin devamı letarji, zafiyet ve halsizliğe yol açabilir.

Seyrek: Enjeksiyon bölgesinde reaksiyonlar (örn. çok nadir olarak nekrotik reaksiyonlar).

### **Araştırmalar**

Çok yaygın: Nötropeni, serum fosfor düzeylerinde azalma.

Yaygın: Serum fosfor düzeylerinde artış.

### **Diğer:**

Çok seyrek: Sarkoidoz

Klinik dozdan aşırı yüksek doz uygulanan Rhesus maymunlarında uzayan menstrüel dönemleri de içeren, geçici menstrüel siklus düzensizlikleri görülmüştür.

Ribavirin ile kombinasyon tedavisi: Kronik hepatit C'li hastalarda interferon alfa-2a ribavirin ile birlikte uygulanacaksa Copegus® prospektüsünün *Özel kullanım uyarıları ve önlemleri* bölümüne başvurunuz.

ROFERON-A dahil alfa interferonlar, Copegus ile kombine kullanıldıklarında nadiren pansitopeni ile ilişkilendirilmiş, ayrıca çok nadir olarak aplastik anemi bildirilmiştir.

Diğer alfa interferonlarla olduğu gibi, ROFERON-A kullanan hastalarda transplant reddi bildirilmiştir.

## **4.9 Doz aşımı ve tedavisi**

Doz aşımı ile ilgili hiçbir veri olmamakla birlikte aşırı dozun tekrarlanması halinde ciddi letarji, halsizlik, bitkinlik ve koma oluşabilir. Böyle hastalar gözlem altında tutulmak üzere hastaneye yatırılmalı ve destekleyici tedavi uygulanmalıdır.

## **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

### **5.1 Farmakodinamik özellikler**

ATC kodu: L03AB04

Farmakoterapötik grubu: Antineoplastikler ve İmmunomodülatör Ajanlar.

ROFERON-A hücrelerdeki viral enfeksiyonlara direnç durumunu indükleyerek ve bağışıklık sistemini, virüsleri nötralize ederek veya virüsle enfekte olan hücreleri ortadan kaldıracak biçimde uyararak antiviral etkisini gösterir. ROFERON-A ile tedavi edilen insan tümör hücrelerinde birçok değişiklik tarif edilmiştir: HT29 hücrelerinde DNA, RNA ve protein sentezi anlamlı olarak azalır. ROFERON-A'nın *in vitro* olarak insanlardaki çeşitli tümörlere karşı antiproliferatif etki gösterdiği ve farelerde insan tümör ksenograftlarının büyümesini inhibe ettiği gösterilmiştir. Bağışıklığı bozulmuş farelerde *in vivo* olarak büyütülen sınırlı sayıda insan tümörüne ait hücre serileri ROFERON-A'ya yatkınlık açısından test edilmiştir.

*In vivo* olarak ROFERON-A'nın antiproliferatif etkisi meme mukozasındaki karsinom, çekum, kolon ve prostat adenokarsinomu gibi tümörlerde incelenmiştir. Antiproliferatif aktivite derecesi değişkendir.

ROFERON-A tüylü hücre lösemisi olan hastalarda ve AIDS'e bağlı Kaposi sarkomu olanlarda klinik açıdan anlamlı düzeyde tümör regresyonu sağlar veya hastalığın ilerlemesini durdurur. ROFERON-A multipl miyelomlu hastaların tedavisinde de etkilidir. ROFERON-A klasik tedaviye yanıt vermeyen veya bu tedavi için uygun olmayan ilerleyici kutanöz T hücre lenfomalı hastalarda aktif olabilir. ROFERON-A KML, Philadelphia kromozomu yönünden pozitif kronik fazdaki hastaların tedavisinde etkilidir. ROFERON-A tedavi öncesinden bağımsız olarak KML'nin kronik fazındaki hastaların %60'ında hematolojik remisyon sağlar. Bu hastaların üçte ikisinde tedavi başladıktan sonra en geç 18 aya kadar tam bir hematolojik yanıt alınır. Ayrıca sitotoksik kemoterapinin tersine interferon alfa-2a 40 aydan sonra sürekli, kalıcı sitogenetik yanıtlar alınmasını sağlar. Aralıklı yapılan kemoterapiyle desteklenen ROFERON-A tedavisinin yalnızca kemoterapi uygulanan hastalara kıyasla genel sağkalımı iyileştirdiği ve hastalığın ilerlemesini geciktirdiği gösterilmiştir.

ROFERON-A KML'de aşırı trombositozun tedavisinde ve diğer miyeloproliferatif hastalıklarda etkilidir. Trombositoz geliştiren KML hastalarında ROFERON-A trombosit sayısını ve ayrıca trombo-hemorajik komplikasyon sıklığını birkaç gün içinde azaltır ve lösemi oluşturma potansiyeli taşımaz.

ROFERON-A düşük evreli non-Hodgkin lenfomalı hastalarda adjuvan tedavi olarak kemoterapiye (radyoterapiyle beraber veya tek başına) eklendiğinde hastaliksız ve progresyonsuz sağkalımı artırır.

İlerlemiş renal hücre karsinomu olan hastalarda vinblastinle beraber uygulanan ROFERON-A'nın tek başına kemoterapiye kıyasla sağkalım avantajına sahip olduğu gösterilmiştir. İlerlemiş malign melanomlu hastalarda ROFERON-A kutanöz ve viseral tümörlerde objektif bir regresyon sağlamıştır. ROFERON-A tedaviye başlanmadan önce cerrahi rezeksiyon yapılmış malign melanomlu (tümör kalınlığı > 1.5 mm) veya nodal ya da uzak metastazları olmayan hastalarda hastaliksız sağkalımı artırmada da etkilidir. ROFERON-A kanıtlanmış ve kompanse edilen kronik hepatit B ve C hastalarının tedavisinde etkilidir. ROFERON-A kondilomata akuminata tedavisinde etkilidir.

## 5.2 Farmakokinetik özellikler

### Genel özellikler

#### Emilim:

İ.m. veya s.c. enjeksiyondan sonra emilen dozun belirgin fraksiyonu % 80'den fazladır. 36 MIU i.m. uygulama sonrası doruk serum konsantrasyonu 1500 ile 2580 pg/ml (ortalama: 2020 pg/ml) arasındadır, ortalama doruk süresi 3.8 saat, 36 MIU'nun s.c.

uygulanmasından sonraki doruk serum konsantrasyonu 1250 ile 2320 pg/ml (ortalama: 1730 pg/ml) ve ortalama doruk süresi 7.3 saattir.

#### Dağılım:

ROFERON-A'nın insandaki farmakokinetiği 3-198 MIU doz aralığında doğrusaldır. Sağlıklı deneklerde 36 MIU'nun intravenöz infüzyonundan sonra kararlı durum dağılım hacmi 0.22 ile 0.75 l/kg arasında (ortalama: 0.40 l/kg) değişir. Serum interferon alfa-2a konsantrasyonları hem sağlıklı gönüllülerde hem de dissemine kanserli hastalarda denekler arası büyük farklılıklar göstermektedir.

Biyotransformasyon ve eliminasyon: Renal katabolizma ROFERON-A'nın başlıca eliminasyon yoludur; biliyer atılım ve karaciğerde metabolizma minör yollardır. Sağlıklı insanda interferon alfa-2a'nın 36 MIU'nun intravenöz infüzyonundan sonraki eliminasyon yarı-ömrü 3.7-8.5 saat (ortalama: 5.1 saat) ve toplam vücut klerensi 2.14-3.62 ml/dak/kg (ortalama: 2.79 ml/dak/kg)dir.

#### **Hastalardaki karakteristik özellikler**

Dissemine kanser ve kronik hepatit B'li hastalarda tek doz interferon alfa-2a'nın i.m. uygulaması sonrası farmakokinetik özellikleri sağlıklı gönüllülerinkine benzer. 198 MIU'ye kadar ulaşan tek doz uygulamadan sonra serum konsantrasyonlarında dozla orantılı artışlar gözlenmiştir. 28 güne kadar sürebilen tedavilerde günde 2 kez (0.5-36 MIU), günde 1 kez (1-54 MIU) veya haftada 3 kez (1-136 MIU) uygulamalarında interferon alfa-2a'nın dağılımı veya eliminasyonunda hiçbir fark izlenmemiştir.

Dissemine kanserli bazı hastalarda ROFERON-A'nın 28 güne kadar süren tek veya çoğul intramüsküler uygulaması, tek doz uygulamasına göre 2-4 kat yüksek doruk serum konsantrasyonu artışına yol açmıştır. Ancak çoğul dozlama bugüne dek incelenen doz şemalarının hiçbirinde dağılım veya eliminasyon parametrelerinde değişikliğe yol açmamıştır.

#### **Farmakokinetik/farmakodinamik ilişkiler**

Ribavirin'in farmakokinetik özellikleri hakkında ayrıntılı bilgi için Copegus® prospektüsüne başvurunuz.

### **5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri**

Bilgi mevcut değildir.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1 Yardımcı maddelerin listesi**

Bir şırınga,  
Sodyum klorür,  
Amonyum asetat,  
Benzil alkol,  
Polisorbat 80,  
pH ayarı için glasiyel asetik asit, sodyum hidroksit ve  
Enjeksiyonluk su içerir.

## 6.2 Geçimsizlikler

Yoktur.

## 6.3 Raf ömrü

24 ay

## 6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

Tek dozluk kullanım için uygun olan hazır şırıngalar 2°C - 8°C arasında saklanmalıdır. Dondurmayınız. Işıktan korumak için orijinal ambalajında saklayınız.

## 6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

ROFERON-A 6 mio I.U. içeren 0.5 ml'lik hazır şırınga, 1 adet, s.c. enjeksiyon için 1 iğne 16-5/10.

## 6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

ROFERON-A, cilt altı dokusuna enjekte edilir. Bu subkutan uygulama olarak bilinmektedir. Enjeksiyon her gün aynı zamanda yapılmalıdır. Enjeksiyon için en uygun yerler: karnın üst bölgesi ile bacakların üst kısımlarıdır (bel kısmı hariç) (Bakınız Şekil A).

### 1. Şırıngayı hazırlamadan önce:

- Enjeksiyonluk hazır şırınga üzerindeki son kullanma tarihi geçmiş olan ROFERON-A'ları kullanmayınız.
- Tavsiye edilen dozu kontrol ediniz.
- Sıvıda renk değişikliği, partikül veya bulanıklık olmamasına dikkat ediniz.
- Şırıngayı oda sıcaklığında 30 dakika tutunuz.
- Ellerinizi yıkayınız.
- Kullanacağınız şırınga, iğne ve alkollü pamuğu kendinize yakın bir yerde bulundurunuz.

### 2. Şırınga nasıl hazırlanır:

(Bakınız: Kutu içi)

- Üzeri kapalı iğneyi elleriniz arasına alıp, turuncu renkli kapağı arkaya doğru eğiniz. Turuncu renkli kapağı çıkarınız. Plastik iğne koruyucusunu henüz çıkarmayınız (1 ve 2).
- Şırınganın ucundaki lastiği çıkarınız (3).
- Plastik koruyuculu iğneyi şırıngaya sıkıca takınız (4).
- Turuncu renkli tutucu başlığı tutarken iğne üzerindeki plastik koruyucuyu çıkarınız. Tıpayı itmeyiniz (5). Şırınga kullanıma hazırdır.

### 3. ROFERON-A nasıl enjekte edilir:

(Bakınız: Şekil B)

- Alkollü pamukla cilt dezenfekte edilir ve baş parmak ve işaret parmağı arasında iğne yapılacak bölge sıkımadan tutulur.



- Yaklaşık 45°'lik açıyla iğne tamamen cilde batırılır. Kan damarına isabet edip etmediğini kontrol etmek amacıyla enjektör pistonu hafif geriye çekilir. Eğer, kan görülürse şırınga o bölgeden çıkarılıp başka bir bölgeye batırılır.
- Sıvı, iğne yapılan bölge tutularak, yavaş ve sürekli olarak enjekte edilir.
- Enjeksiyondan sonra iğneyi geri çekip enjeksiyon yapılan bölge bırakılır. Alkollü pamukla cilt dezenfekte edilir.  
**Uyarı:** Çoğu kişi kendi kendine subkutan enjeksiyon yapmayı öğrenebilir. Eğer zorluk çekiyorsanız doktorunuz, hemşire veya eczacınızdan yardım istemek için çekinmeyiniz.

#### **4. Kullanılmış şırıngaların imhası:**

Kullanılmış şırıngaları hiç bir zaman olduğu gibi çöpe atmayınız. Tekrar kullanımını önlemek üzere şırıngayı büküp ve kırıp, bir plastik torba içine koyarak atınız.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelik”lerine uygun olarak imha edilmelidir.

## **7. RUHSAT SAHİBİ**

F. Hoffmann - La Roche Ltd., Basel, İsviçre lisansı ile  
Roche Müstahzarları Sanayi Anonim Şirketi  
Eski Büyükdere Asfaltı No:13/A  
Maslak/İstanbul  
Tel: (0 212) 366 90 00 Faks: (0 212) 285 22 00

## **8. RUHSAT NUMARASI**

22.01.1996 – 98/57

## **9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 22.01.1996

Ruhsat yenileme tarihi: 22.01.2011

## **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**