

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Rebif 22 μικρογραμμάρια ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε προγεμισμένη σύριγγα (0,5 ml) περιέχει 22 μικρογραμμάρια (6 ΜIU*) ιντερφερόνης βήτα-1α**.

* Εκατομμύρια διεθνείς μονάδες, μετρούμενα βάσει της βιομεθόδου της κυτοπαθητικής δράσης (CPE) σε σύγκριση με το εσωτερικό πρότυπο ιντερφερόνης βήτα-1α που είναι βαθμονομημένο προς το ισχύον διεθνές πρότυπο NIH (GB-23-902-531).

** παρασκευάζεται με την τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA σε κύτταρα ωοθηκών κινεζικών κρικητών (Chinese hamster ovary cells) (CHO-K1).

Έκδοχο με γνωστή δράση: Περιέχει 2,5 mg βενζυλικής αλκοόλης ανά δόση των 0,5 ml.
Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα.

Διαγνές ως ιριδίζον διάλυμα, με pH 3,5 έως 4,5 και οσμωμοριακότητα 250 ως 450 mOsm/l.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Rebif ενδείκνυται για τη θεραπεία υποτροπιάζουσας Σκλήρυνσης κατά πλάκας (MS). Σε κλινικές μελέτες, έχει χαρακτηριστεί με δύο ή περισσότερες υποτροπές τα προηγούμενα δύο χρόνια (βλέπε παράγραφο 5.1).

Η αποτελεσματικότητα δεν έχει αποδειχθεί σε ασθενείς με δευτερογενώς προϊούσα μορφή Σκλήρυνσης κατά πλάκας χωρίς υποτροπές (βλ. παράγραφο 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία πρέπει να αρχίσει υπό την επίβλεψη ιατρού με πείρα στη θεραπεία της νόσου.

Το Rebif διατίθεται σε δύο περιεκτικότητες: 22 μικρογραμμάρια και 44 μικρογραμμάρια.

Για τους ασθενείς που αρχίζουν θεραπεία με το Rebif, συσκευασίες Rebif 44 μικρογραμμάρια ενέσιμο διάλυμα σε φυσιγγίο είναι διαθέσιμες για χρήση με την ηλεκτρονική συσκευή χορήγησης RebiSmart, επιτρέποντας την αυτόματη δόση τιτλοποίησης που είναι προσαρμοσμένη στις ανάγκες του ασθενούς για τον πρώτο μήνα της θεραπείας. Η τιτλοποίηση της δόσης και η προσαρμογή της δόσης μπορούν να πραγματοποιηθούν μόνο χρησιμοποιώντας συσκευασίες Rebif 44 μικρογραμμάρια ενέσιμο διάλυμα σε φυσιγγίο που είναι συμβατές για χρήση με την ηλεκτρονική συσκευή χορήγησης RebiSmart.

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δοσολογία του Rebif είναι 44 μικρογραμμάρια χορηγούμενα τρεις φορές την εβδομάδα με υποδόρια ένεση. Συνιστάται η χορήγηση χαμηλότερης δόσης των 22 μικρογραμμάρων τρεις φορές την εβδομάδα με υποδόρια ένεση σε ασθενείς που δεν μπορούν να ανεχτούν την υψηλή δόση.

Όταν αρχίζει για πρώτη φορά θεραπεία με Rebif, η δόση πρέπει να αυξάνεται σταδιακά για να είναι δυνατή η ανάπτυξη ταχυφύλαξης ώστε να μειωθούν οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί επίσημες κλινικές δοκιμές ή φαρμακοκινητικές μελέτες σε παιδιά ή εφήβους. Ωστόσο, μια παιδιατρική αναδρομική μελέτη κοόρτης συγκέντρωσε δεδομένα ασφάλειας με το Rebif από ιατρικά αρχεία σε παιδιά (n=52) και εφήβους (n=255). Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης υποδεικνύουν ότι το προφίλ ασφάλειας στα παιδιά (ηλικίας 2 έως 11 ετών) και στους εφήβους (ηλικίας 12 έως 17 ετών) που λαμβάνουν Rebif 22 μικρογραμμάρια ή 44 μικρογραμμάρια υποδορίως τρεις φορές την εβδομάδα είναι παρόμοιο με εκείνο που παρατηρείται στους ενήλικες.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Rebif σε παιδιά ηλικίας κάτω των 2 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Το Rebif δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε αυτήν την ηλικιακή ομάδα.

Τρόπος χορήγησης

Το Rebif χορηγείται με υποδόρια ένεση. Πριν την ένεση και για ένα επιπλέον 24-ωρο μετά από κάθε ένεση, συνιστάται ένα αντιπυρετικό αναλγητικό, προκειμένου να μειωθούν τα γριπώδη συμπτώματα που σχετίζονται με τη χορήγηση του Rebif.

Δεν είναι γνωστό σήμερα για πόσο χρόνο πρέπει να υποβάλλονται σε θεραπεία οι ασθενείς. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Rebif δεν έχουν αποδειχθεί για περισσότερα από 4 χρόνια θεραπείας. Συνιστάται να αξιολογούνται οι ασθενείς, τουλάχιστον κάθε δεύτερο χρόνο κατά τη διάρκεια της περιόδου 4-χρόνων από την έναρξη της θεραπείας με Rebif και να λαμβάνεται τότε μια απόφαση για πιο μακροχρόνια θεραπεία, σε ατομική βάση από το θεράποντα γιατρό.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαίσθησία στη φυσική ή ανασυνδυασμένη ιντερφερόνη-βήτα, ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Ενεργή σοβαρή κατάθλιψη και/ή ιδεασμός αυτοκτονίας (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ιχνηλασιμότητα

Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου φαρμάκου πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια.

Γενική σύσταση

Οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται για τις πιο συχνές ανεπιθύμητες αντιδράσεις που συνδέονται με τη χορήγηση ιντερφερόνης βήτα, συμπεριλαμβανομένων των συμπτωμάτων του γριπώδους συνδρόμου (βλ. παράγραφο 4.8). Αυτά τα συμπτώματα έχουν την τάση να είναι εντονότερα κατά την έναρξη της θεραπείας και η συχνότητα και η βαρύτητά τους μειώνεται με τη συνέχιση της θεραπείας.

Θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια (TMA)

Περιστατικά θρομβωτικής μικροαγγειοπάθειας, που εκδηλώνονται ως θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα (TTP) ή ουραιμικό αιμολυτικό σύνδρομο (HUS), συμπεριλαμβανομένων θανατηφόρων περιστατικών, έχουν αναφερθεί σε σχέση με τη χρήση προϊόντων που περιέχουν ιντερφερόνη βήτα. Αναφέρθηκε ότι προέκυψαν συμβάντα σε διάφορες χρονικές στιγμές κατά τη διάρκεια της θεραπείας και ότι ενδέχεται να προκύψουν συμβάντα μερικές εβδομάδες έως μερικά έτη από την έναρξη της θεραπείας με ιντερφερόνη βήτα. Στα πρώιμα κλινικά χαρακτηριστικά συγκαταλέγεται η θρομβοπενία, η νέα εμφάνιση υπέρτασης, ο πυρετός, συμπτώματα από το κεντρικό νευρικό σύστημα (π.χ. σύγχυση και πάρεση) και μειωμένη νεφρική λειτουργία. Στα εργαστηριακά ευρήματα που υποδεικνύουν την

ύπαρξη TMA συγκαταλέγεται μειωμένος αριθμός αιμοπεταλίων, αυξημένη γαλακτική αφυδρογονάση ορού (LDH) λόγω αιμόλυσης καθώς και σχιστοκύτταρα (κατακερματισμός των ερυθροκυττάρων) σε επίχρισμα αίματος. Συνεπώς, εάν παρατηρηθούν κλινικά χαρακτηριστικά της TMA, συνιστάται ο περαιτέρω έλεγχος των επιπέδων των αιμοπεταλίων στο αίμα, της LDH στον ορό, του επιχρίσματος αίματος και της νεφρικής λειτουργίας. Εάν διαγνωστεί TMA, απαιτείται η άμεση χορήγηση θεραπευτικής αγωγής (να εξετάζεται το ενδεχόμενο ανταλλαγής πλάσματος) και συνιστάται η άμεση διακοπή της χορήγησης του Rebif.

Κατάθλιψη και ιδεασμός αυτοκτονίας

Το Rebif πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με προγενέστερες ή ενεργές καταθλιπτικές διαταραχές και πιο συγκεκριμένα σε αυτούς με προηγούμενα ιδεασμού αυτοκτονίας (βλ. παράγραφο 4.3). Είναι γνωστό ότι η κατάθλιψη και ο ιδεασμός αυτοκτονίας εμφανίζονται με αυξημένη συχνότητα στον πληθυσμό με Σκλήρυνση κατά πλάκας και σε σχέση με τη χρήση ιντερφερόνης. Στους ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με Rebif πρέπει να γίνονται συστάσεις να αναφέρουν αμέσως κάθε καταθλιπτικό σύμπτωμα και/ή ιδεασμό αυτοκτονίας στον ιατρό που συνταγογράφησε το φάρμακο. Οι ασθενείς που εμφανίζουν κατάθλιψη θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Rebif και να λαμβάνουν την κατάλληλη θεραπεία. Θα πρέπει να εξετάζεται η διακοπή της θεραπείας με Rebif (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.8).

Διαταραχές σπασμών

Το Rebif πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό σπασμών, σε αυτούς που λαμβάνουν θεραπεία με αντιεπιληπτικά, ιδιαίτερα αν η επιληψία τους δεν ελέγχεται επαρκώς με αντιεπιληπτικά (βλ. παραγράφους 4.5 και 4.8).

Καρδιακή πάθηση

Οι ασθενείς με καρδιακές παθήσεις, όπως στηθάγχη, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια ή αρρυθμία, θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για επιδείνωση της κλινικής κατάστασής τους κατά την έναρξη της θεραπείας με ιντερφερόνη βήτα-1α. Τα συμπτώματα του γριπώδους συνδρόμου που σχετίζονται με τη θεραπεία με ιντερφερόνη βήτα-1α μπορεί να αποδειχθούν αγχογόνα για τους ασθενείς με καρδιακές παθήσεις.

Νέκρωση στο σημείο της ένεσης

Νέκρωση στο σημείο της ένεσης έχει αναφερθεί σε ασθενείς που χρησιμοποιούν Rebif (βλ. παράγραφο 4.8). Για να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος νέκρωσης στο σημείο της ένεσης οι ασθενείς θα πρέπει να:

- χρησιμοποιούν άσηπτη τεχνική ένεσης,
- εναλλάσσουν τα σημεία της ένεσης σε κάθε δόση.

Η διαδικασία αυτοχορήγησης από τον ασθενή θα πρέπει να επανεξετάζεται περιοδικά ειδικά εάν έχουν συμβεί ανεπιθύμητες αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης.

Εάν ο ασθενής έχει παρουσιάσει ασυνέχεια του δέρματος, η οποία μπορεί να σχετίζεται με οίδημα ή παροχέτευση υγρού από το σημείο της ένεσης, ο ασθενής θα πρέπει να συμβουλευτεί το θράποντα ιατρό πριν συνεχίσει τις ενέσεις Rebif. Εάν ο ασθενής έχει πολλαπλές αλλοιώσεις, η χρήση του Rebif θα πρέπει να ανασταλεί έως ότου επέλθει επούλωση. Ασθενείς με μεμονωμένες αλλοιώσεις μπορούν να συνεχίσουν τη χρήση εφόσον η νέκρωση δεν είναι πολύ εκτεταμένη.

Ηπατική δυσλειτουργία

Σε κλινικές δοκιμές με Rebif, υπήρχε συχνά ασυμπτωματική αύξηση των ηπατικών τρανσαμινασών [ιδιαίτερώς της αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης (ALT)] και στο 1-3% των ασθενών αυξήθηκε 5 φορές πάνω από το ανώτατο φυσιολογικό όριο (ULN). Επί απουσίας κλινικών συμπτωμάτων, τα επίπεδα της ALT ορού πρέπει να ελέγχονται πριν την έναρξη της θεραπείας, στον πρώτο, τρίτο και έκτο μήνα της θεραπείας και αργότερα σε περιοδικά διαστήματα. Πρέπει να εξεταστεί η μείωση της δόσης του Rebif σε περίπτωση που η τιμή της ALT αυξηθεί πάνω από 5 φορές της ULN και στη συνέχεια να γίνεται σταδιακή αύξηση της δόσης όταν τα επίπεδα των ενζύμων σταθεροποιηθούν στις φυσιολογικές τιμές. Η θεραπεία με το Rebif πρέπει να ξεκινάει με προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό σημαντικής ηπατικής νόσου, με ενεργό ηπατική νόσο με κλινικά ευρήματα, με κατάχρηση αλκοόλ ή με αυξημένη τιμή ALT ορού (>2,5 φορές της ULN). Η θεραπεία με Rebif πρέπει να διακόπτεται σε περίπτωση εμφάνισης ίκτερου ή άλλων κλινικών συμπτωμάτων ηπατικής δυσλειτουργίας.

Το Rebif όπως άλλες ιντερφερόνες βήτα, δυνητικά μπορεί να προκαλέσει σοβαρή ηπατική βλάβη συμπεριλαμβανομένης της οξείας ηπατικής ανεπάρκειας (βλ. παράγραφο 4.8). Η πλειονότητα των περιπτώσεων σοβαρής ηπατικής βλάβης παρουσιάστηκε εντός των πρώτων έξι μηνών θεραπείας. Ο μηχανισμός για τη σπάνια συμπτωματική ηπατική δυσλειτουργία δεν είναι γνωστός. Δεν έχουν προσδιορισθεί συγκεκριμένοι παράγοντες κινδύνου.

Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών

Νεφρωσικό σύνδρομο

Περιπτώσεις νεφρωσικού συνδρόμου με διαφορετικές υποκείμενες νεφροπάθειες που περιλαμβάνουν την εστιακή τμηματική σπειραματοσκλήρυνση (FSGS), τη νόσο ελαχίστων αλλοιώσεων (MCD), τη μεμβρανοϋπερπλαστική σπειραματονεφρίτιδα (MPGN) και τη μεμβρανώδη σπειραματοπάθεια (MGN) έχουν αναφερθεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με προϊόντα ιντερφερόνης βήτα. Τα συμβάντα αναφέρθηκαν σε διάφορα χρονικά σημεία κατά τη διάρκεια της θεραπείας και ενδέχεται να εμφανιστούν μετά από αρκετά χρόνια θεραπείας με ιντερφερόνη βήτα. Συνιστάται η περιοδική παρακολούθηση των πρώιμων σημείων ή συμπτωμάτων, π.χ. οιδήματος, πρωτεϊνουρίας και νεφρικής δυσλειτουργίας, ιδιαίτερα σε ασθενείς υψηλού κινδύνου για νεφρική νόσο. Απαιτείται άμεση θεραπεία του νεφρωσικού συνδρόμου και θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο διακοπής της θεραπείας με το Rebif.

Εργαστηριακές διαταραχές

Η χρήση ιντερφερονών συνδέεται με εργαστηριακές διαταραχές. Γι' αυτό, εκτός από τις εργαστηριακές εξετάσεις που απαιτούνται ως έλεγχος ρουτίνας για την παρακολούθηση των ασθενών με Σκλήρυνση κατά πλάκας, συνιστώνται έλεγχος των ηπατικών ενζύμων και πλήρεις και διαφορικές μετρήσεις των κυττάρων του αίματος και των αιμοπεταλίων σε τακτικά διαστήματα (1, 3 και 6 μήνες) μετά την έναρξη της θεραπείας με Rebif και στη συνέχεια περιοδικά επί απουσίας κλινικών συμπτωμάτων.

Διαταραχές του θυρεοειδούς

Οι ασθενείς υπό θεραπεία με Rebif ενίοτε πρωτοεμφανίζουν διαταραχές του θυρεοειδούς ή παρουσιάζουν επιδείνωση αυτών. Ο έλεγχος της λειτουργίας του θυρεοειδούς συστήνεται κατά την έναρξη και κάθε 6-12 μήνες της θεραπείας όταν αυτός είναι μη φυσιολογικός. Στην περίπτωση που αρχικά είναι φυσιολογικός δεν απαιτείται τακτικός έλεγχος αλλά θα πρέπει να διενεργείται εφόσον εμφανιστούν κλινικά συμπτώματα δυσλειτουργίας του θυρεοειδούς (βλ. παράγραφο 4.8).

Σοβαρή νεφρική και ηπατική ανεπάρκεια και σοβαρή μυелоκαταστολή

Πρέπει να καταβάλλεται προσοχή και να εξετάζεται το ενδεχόμενο στενής παρακολούθησης όταν η ιντερφερόνη βήτα-1α χορηγείται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική και ηπατική ανεπάρκεια και σε ασθενείς με σοβαρή μυелоκαταστολή.

Εξουδετερωτικά αντισώματα

Μπορεί να αναπτυχθούν εξουδετερωτικά αντισώματα ορού κατά της ιντερφερόνης βήτα-1α. Η ακριβής συχνότητα εμφάνισης των αντισωμάτων είναι ακόμη αβέβαιη. Κλινικά δεδομένα υποδεικνύουν ότι μετά από 24 έως 48 μήνες θεραπείας με Rebif 22 μικρογραμμάρια, περίπου το 24% των ασθενών αναπτύσσουν μόνιμα αντισώματα ορού κατά της ιντερφερόνης βήτα-1α. Η παρουσία των αντισωμάτων έχει αποδειχθεί ότι ελαττώνει τη φαρμακοδυναμική ανταπόκριση στην ιντερφερόνη βήτα-1α (βήτα-2 μικροσφαιρίνη και νεοπτερίνη). Παρόλο που η κλινική σημασία της επαγωγής των αντισωμάτων δεν έχει ακόμη διευκρινισθεί πλήρως, η ανάπτυξη των εξουδετερωτικών αντισωμάτων σχετίζεται με μειωμένη αποτελεσματικότητα σε κλινικές και εργαστηριακές MRI (μαγνητική τομογραφία) μεταβλητές. Εάν ένας ασθενής έχει πτωχή ανταπόκριση στη θεραπεία με Rebif και παρουσιάζει εξουδετερωτικά αντισώματα, ο θεράπων ιατρός πρέπει να επανεκτιμήσει τη σχέση κινδύνου/οφέλους της συνεχιζόμενης θεραπείας με Rebif.

Η χρήση διαφόρων τεχνικών ανίχνευσης των αντισωμάτων στον ορό καθώς και οι διαφορετικοί ορισμοί της ύπαρξης των αντισωμάτων περιορίζει την ικανότητα σύγκρισης της αντιγονικότητας μεταξύ των διαφόρων προϊόντων.

Άλλες μορφές σκλήρυνσης κατά πλάκας

Υπάρχουν μόνο ελάχιστα στοιχεία για την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια στους μη περιπατητικούς ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας. Το Rebif δεν έχει ακόμα διερευνηθεί σε ασθενείς με πρωτογενή προοδευτική σκλήρυνση κατά πλάκας και δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε αυτούς τους ασθενείς.

Έκδοχα

Περιεκτικότητα σε νάτριο

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

Βενζυλική αλκοόλη

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει βενζυλική αλκοόλη. Η βενζυλική αλκοόλη μπορεί να προκαλέσει αλλεργικές αντιδράσεις.

Παρακολουθείτε ασθενείς ηλικίας κάτω των 3 ετών για αναπνευστικά συμπτώματα.

Συμβουλευτέτε ασθενείς που είναι έγκυες ή θηλάζουν σχετικά με τον πιθανό κίνδυνο από το έκδοχο βενζυλική αλκοόλη, το οποίο μπορεί να συσσωρευτεί διαχρονικά και να προκαλέσει μεταβολική οξέωση. Χρησιμοποιείτε με προσοχή σε ασθενείς με ηπατική ή νεφρική δυσλειτουργία, λόγω του πιθανού κινδύνου από το έκδοχο βενζυλική αλκοόλη, το οποίο μπορεί να συσσωρευτεί διαχρονικά και να προκαλέσει μεταβολική οξέωση.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων με ιντερφερόνη βήτα-1α σε ανθρώπους.

Έχει αναφερθεί ότι οι ιντερφερόνες μειώνουν τη δράση των ενζύμων που εξαρτώνται από το ηπατικό κυτόχρωμα P450 σε ανθρώπους και ζώα. Πρέπει να καταβάλλεται προσοχή όταν το Rebif χορηγείται σε συνδυασμό με φαρμακευτικά προϊόντα που έχουν στενό θεραπευτικό εύρος και εξαρτώνται ευρέως από το σύστημα του ηπατικού κυτοχρώματος P450 για την απομάκρυνσή τους, π.χ. αντιεπιληπτικά και μερικές κατηγορίες αντικαταθλιπτικών.

Η αλληλεπίδραση του Rebif με τα κορτικοστεροειδή ή την φλοιοεπινεφριδιοτρόπο ορμόνη (ACTH) δεν έχει μελετηθεί συστηματικά. Κλινικές μελέτες δείχνουν ότι ασθενείς με Σκλήρυνση κατά πλάκας μπορούν να λαμβάνουν Rebif και κορτικοστεροειδή ή ACTH κατά τις υποτροπές.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Ένας μεγάλος αριθμός δεδομένων (περιπτώσεις έκβασης εγκυμοσύνης περισσότερες από 1.000) από μητρώα και την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά δεν καταδεικνύουν αυξημένο κίνδυνο μειζόνων συγγενών ανωμαλιών μετά από έκθεση σε ιντερφερόνη-βήτα πριν τη σύλληψη ή έκθεση κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της εγκυμοσύνης. Ωστόσο, η διάρκεια της έκθεσης κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου είναι αβέβαιη, διότι τα δεδομένα συλλέχθηκαν όταν υπήρχε αντένδειξη για τη χρήση της ιντερφερόνης βήτα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, και η θεραπεία πιθανότατα διακόπηκε όταν ανιχνεύθηκε ή/και επιβεβαιώθηκε η εγκυμοσύνη. Η εμπειρία με την έκθεση κατά τη διάρκεια του δεύτερου και τρίτου τριμήνου είναι πολύ περιορισμένη.

Με βάση δεδομένα σε ζώα (βλ. παράγραφο 5.3), υπάρχει πιθανός αυξημένος κίνδυνος για αυτόματα αποβολή. Ο κίνδυνος αυτόματων αποβολών σε έγκυες γυναίκες που εκτέθηκαν στην ιντερφερόνη βήτα δεν μπορεί να αξιολογηθεί επαρκώς με βάση τα τρέχοντα διαθέσιμα δεδομένα, αλλά τα δεδομένα δεν υποδεικνύουν αυξημένο κίνδυνο μέχρι σήμερα.

Εάν κρίνεται κλινικά απαραίτητη, η χρήση του Rebif μπορεί να εξεταστεί κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Θηλασμός

Οι περιορισμένες πληροφορίες που διατίθενται σχετικά με τη μεταφορά της ιντερφερόνης βήτα-1α στο μητρικό γάλα, μαζί με τα χημικά/φυσιολογικά χαρακτηριστικά της ιντερφερόνης βήτα, καταδεικνύουν ότι τα επίπεδα ιντερφερόνης βήτα-1α που απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα είναι αμελητέα. Δεν αναμένονται επιβλαβείς επιδράσεις στα θηλάζοντα νεογέννητα/βρέφη.

Το Rebif μπορεί να χρησιμοποιηθεί κατά τη διάρκεια του θηλασμού.

Γονιμότητα

Οι επιδράσεις του Rebif στη γονιμότητα δεν έχουν διερευνηθεί.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Ανεπιθύμητα συμβάματα συνδεδεμένα με το κεντρικό νευρικό σύστημα και σχετίζονται με τη χρήση ιντερφερόνης βήτα (π.χ. ζάλη) θα μπορούσαν να επηρεάσουν την ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων του ασθενούς (βλ. παράγραφο 4.8).

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Η υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων αντιδράσεων που συνδέονται με τη θεραπεία με Rebif, σχετίζεται με το γριππώδες σύνδρομο. Τα γριππώδη συμπτώματα τείνουν να είναι πιο εμφανή κατά την έναρξη της θεραπείας και μειώνονται ως προς τη συχνότητα με τη συνέχιση της θεραπείας. Περίπου 70% των ασθενών υπό θεραπεία με Rebif αναμένεται να παρουσιάσουν το τυπικό γριππώδες σύνδρομο των ιντερφερονών εντός του πρώτου εξαμήνου μετά την έναρξη της θεραπείας. Περίπου 30% των ασθενών θα παρουσιάσουν αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης, κυρίως ήπια φλεγμονή ή ερύθημα. Είναι επίσης συχνές οι ασυμπτωματικές αυξήσεις στις εργαστηριακές παραμέτρους της ηπατικής λειτουργίας και οι μειώσεις του αριθμού των λευκοκυττάρων.

Η πλειονότητα των ανεπιθύμητων αντιδράσεων που παρατηρούνται με ιντερφερόνη βήτα-1α είναι συνήθως ήπιες και αναστρέψιμες και ανταποκρίνονται καλά σε μειώσεις της δόσεως. Σε περίπτωση σοβαρών ή επίμονων ανεπιθύμητων ενεργειών, η δόση του Rebif μπορεί να μειωθεί προσωρινά ή να διακοπεί, κατά την κρίση του γιατρού.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών

Οι παρατιθέμενες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναγνωρισθεί από κλινικές μελέτες καθώς και από αναφορές μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά (ένας αστερίσκος [*] υποδεικνύει ανεπιθύμητες ενέργειες που αναγνωρίστηκαν κατά τη διάρκεια της μετεγκριτικής παρακολούθησης). Οι ακόλουθοι ορισμοί εφαρμόζονται στην ορολογία συχνότητας που χρησιμοποιείται παρακάτω: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), συχνότητα μη γνωστή (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος

Πολύ συχνές:	Ουδετεροπενία, λεμφοπενία, λευκοπενία, θρομβοπενία, αναιμία
Σπάνιες:	Θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια, συμπεριλαμβανομένης θρομβωτικής θρομβοπενικής πορφύρας/αιμολυτικού ουραιμικού συνδρόμου* (κατηγοριοποίηση επισήμανσης για τα προϊόντα που περιέχουν ιντερφερόνη βήτα, βλ. ενότητα 4.4) , πανκυτταροπενία*

Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος

Όχι συχνές:	Δυσλειτουργία του θυρεοειδούς συχνότερα εμφανιζόμενη ως υποθυρεοειδισμός ή υπερθυρεοειδισμός
-------------	--

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος

Σπάνιες:	Αναφυλακτικές αντιδράσεις*
----------	----------------------------

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων

Πολύ συχνές:	Ασυμπτωματική αύξηση των τρανσαμινασών
Συχνές:	Μεγάλη αύξηση των τρανσαμινασών
Όχι συχνές:	Ηπατίτιδα με ή χωρίς ίκτερο*
Σπάνιες:	Ηπατική ανεπάρκεια* (βλ. παράγραφο 4.4), αυτοάνοση ηπατίτιδα*

Ψυχιατρικές διαταραχές

Συχνές:	Κατάθλιψη, αϋπνία
Σπάνιες:	Απόπειρα αυτοκτονίας*

Διαταραχές του νευρικού συστήματος

Πολύ συχνές:	Κεφαλαλγία
Όχι συχνές:	Σπασμοί*
Συχνότητα μη γνωστή:	Παροδικά νευρολογικά συμπτώματα (π.χ. υπαισθησία, μυϊκός σπασμός, παραισθησία, δυσκολία στο βάδισμα, μυοσκελετική ακαμψία) που μπορεί να προσομοιάζουν με εξάρσεις πολλαπλής σκλήρυνσης*

Οφθαλμικές διαταραχές

Όχι συχνές:	Αγγειακές διαταραχές του αμφιβληστροειδούς (π.χ. αμφιβληστροειδοπάθεια, βαμβακόμορφα εξιδρώματα, απόφραξη της αμφιβληστροειδικής φλέβας ή αρτηρίας)*
-------------	--

Αγγειακές διαταραχές

Όχι συχνές:	Θρομβοεμβολικά επεισόδια*
-------------	---------------------------

Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου

Όχι συχνές: Δύσπνοια*
Συχνότητα μη γνωστή: Πνευμονική αρτηριακή υπέρταση* (κατηγοριοποίηση επισήμανσης για τα προϊόντα ιντερφερόνης, βλ. ακολούθως Πνευμονική αρτηριακή υπέρταση)

Διαταραχές του γαστρεντερικού

Συχνές: Διάρροια, έμετος, ναυτία

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

Συχνές: Κνησμός, εξάνθημα, ερυθρηματώδες εξάνθημα, κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα, αλωπεκία*
Όχι συχνές: Κνίδωση*
Σπάνιες: Οίδημα του Quincke (αγγειοοίδημα)*, πολύμορφο ερύθημα*, δερματικές αντιδράσεις τύπου πολύμορφου ερυθήματος*, σύνδρομο Stevens Johnson*

Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού

Συχνές: Μυαλγία, αρθραλγία
Σπάνιες: Επαγόμενος από φάρμακα ερυθρηματώδης λύκος*

Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών

Σπάνιες: Νεφρωσικό σύνδρομο*, σπειραματοσκλήρυνση* (βλ. παράγραφο 4.4)

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης

Πολύ συχνές: Φλεγμονή στο σημείο της ένεσης, αντίδραση στο σημείο της ένεσης, γριπώδη συμπτώματα
Συχνές: Άλγος στο σημείο της ένεσης, κόπωση, ρίγη, πυρετός
Όχι συχνές: Νέκρωση στο σημείο της ένεσης, μάζα στο σημείο της ένεσης, απόστημα στο σημείο της ένεσης, λοιμώξεις στο σημείο της ένεσης*, αυξημένη εφίδρωση*
Σπάνιες: Κυτταρίτιδα στο σημείο της ένεσης*
Συχνότητα μη γνωστή: Υποδερματίτιδα (που εμφανίζεται στη θέση της ένεσης)

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί επίσημες κλινικές δοκιμές ή φαρμακοκινητικές μελέτες σε παιδιά ή εφήβους. Περιορισμένα δεδομένα ασφάλειας υποδεικνύουν ότι το προφίλ ασφάλειας στα παιδιά και στους εφήβους (ηλικίας 2 έως 17 ετών) που λαμβάνουν Rebif 22 μικρογραμμάρια ή 44 μικρογραμμάρια τρεις φορές εβδομαδιαίως είναι παρόμοιο με εκείνο που παρατηρείται στους ενήλικες.

Επιδράσεις κατηγορίας

Η χορήγηση ιντερφερονών έχει συνδεθεί με την εμφάνιση ανορεξίας, ζάλης, ανησυχίας, αρρυθμιών, αγγειοδιαστολής, αισθήματος παλμών, μηνορραγίας και μητρορραγίας. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ιντερφερόνη βήτα μπορεί να παρατηρηθεί αύξηση του σχηματισμού αυτο-αντισωμάτων.

Πνευμονική αρτηριακή υπέρταση

Περιστατικά πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης (ΠΑΥ) έχουν αναφερθεί με προϊόντα ιντερφερόνης βήτα. Τα συμβάντα παρατηρήθηκαν σε διάφορα χρονικά σημεία, μεταξύ των οποίων αρκετά χρόνια μετά την έναρξη της θεραπείας με ιντερφερόνη βήτα.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας οι ασθενείς πρέπει να εισάγονται σε νοσοκομείο για παρακολούθηση και να τους δίνεται κατάλληλη υποστηρικτική θεραπεία.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ανοσοδιεγέρτες, Ιντερφερόνες, κωδικός ATC: L03AB07

Οι ιντερφερόνες είναι μία ομάδα ενδογενών γλυκοπρωτεϊνών που είναι προικισμένες με ανοσορυθμιστικές, αντι-ιικές και αντιυπερπλαστικές ιδιότητες.

Το Rebif (ιντερφερόνη βήτα-1α) έχει την ίδια ακολουθία αμινοξέων με την ενδογενή ανθρώπινη ιντερφερόνη βήτα. Παράγεται σε κύτταρα θηλαστικών (ωοθήκη κινέζικου κρικτητού) και επομένως είναι γλυκοζυλιωμένη όπως και η φυσική πρωτεΐνη.

Ανεξάρτητα από την οδό χορήγησης, έντονες φαρμακοδυναμικές μεταβολές συνδέονται με τη χορήγηση του Rebif. Μετά από μια δόση, η δράση μέσα στα κύτταρα και στον ορό της 2-5A συνθετάσης και οι συγκεντρώσεις στον ορό της βήτα-2 μικροσφαιρίνης και νεοπερίνης αυξάνονται εντός 24 ωρών και αρχίζουν να μειώνονται εντός 2 ημερών. Οι ενδομυϊκές και υποδόριες χορηγήσεις προκαλούν πλήρως συγκρίσιμες αποκρίσεις. Μετά από επανειλημμένη υποδόρια χορήγηση κάθε 48 ώρες επί 4 χορηγήσεις, αυτές οι βιολογικές αποκρίσεις παραμένουν αυξημένες και δεν υπάρχουν σημεία ανάπτυξης ανοχής.

Βιολογικοί δείκτες απόκρισης (π.χ. δραστηριότητα της 2',5'-OAS, νεοπερίνη και βήτα-μικροσφαιρίνη) επάγονται από την ιντερφερόνη βήτα-1α μετά από υποδόριες δόσεις που χορηγήθηκαν σε υγιείς εθελοντές. Ο χρόνος μέχρι τις κορυφές συγκέντρωσης μετά από εφάπαξ υποδόρια ένεση ήταν 24 έως 48 ώρες για τη νεοπερίνη, τη βήτα-2-μικροσφαιρίνη και την 2'5'OAS, 12 ώρες για το MX1 και 24 ώρες για την έκφραση των γονιδίων OAS1 και OAS2. Συγκεντρώσεις παρόμοιου ύψους και χρόνου παρατηρήθηκαν για τους περισσότερους από αυτούς τους δείκτες μετά από την πρώτη και την έκτη χορήγηση.

Ο ακριβής μηχανισμός δράσης του Rebif στη Σκλήρυνση κατά πλάκας βρίσκεται ακόμη υπό έρευνα.

Υποτροπιάζουσα-Διαλείπουσα Σκλήρυνση κατά πλάκας

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Rebif έχει αξιολογηθεί σε ασθενείς με Υποτροπιάζουσα-Διαλείπουσα Σκλήρυνση κατά πλάκας σε δόσεις που κυμαίνονται από 11 μέχρι 44 μικρογραμμάρια (3-12 εκατομμύρια IU), χορηγούμενες υποδορίως τρεις φορές την εβδομάδα. Στην εγκεκριμένη δοσολογία, το Rebif 22 μικρογραμμάρια απεδείχθη ότι μειώνει τη συχνότητα (κατά 30% σε 2 χρόνια) και τη σοβαρότητα των κλινικών υποτροπών σε ασθενείς με τουλάχιστον 2 υποτροπές τα προηγούμενα 2 χρόνια και EDSS 0-5,0 κατά την έναρξη. Το ποσοστό των ασθενών με εξέλιξη της αναπηρίας, όπως αυτή καθορίζεται από αύξηση κατά τουλάχιστον ένα βαθμό στην κλίμακα EDSS η οποία επιβεβαιώθηκε τρεις μήνες μετά, μειώθηκε από 39% (εικονικό φάρμακο) σε 30% (Rebif 22 μικρογραμμάρια). Κατά τη διάρκεια 4 χρόνων, η μείωση του μέσου ρυθμού παρόξυνσης ήταν 22% σε ασθενείς υπό θεραπεία με Rebif 22 μικρογραμμάρια και 29% σε ασθενείς υπό θεραπεία με Rebif

44 μικρογραμμαρίων συγκριτικά με μια ομάδα ασθενών υπό θεραπεία με εικονικό φάρμακο για 2 χρόνια που έλαβαν στη συνέχεια είτε Rebif 22 ή 44 μικρογραμμαρία για 2 ακόμη χρόνια.

Δευτερογενώς προϊούσα μορφή Σκλήρυνσης κατά πλάκας

Σε μελέτη διάρκειας 3 χρόνων σε ασθενείς με δευτερογενώς προϊούσα μορφή Σκλήρυνσης κατά πλάκας (EDSS 3-6,5) με ενδείξεις κλινικής εξέλιξης τα περασμένα δύο χρόνια και οι οποίοι δεν βίωσαν υποτροπές τις περασμένες 8 εβδομάδες, το Rebif δεν είχε σημαντική επίδραση στην εξέλιξη της αναπηρίας, αλλά η συχνότητα υποτροπών μειώθηκε περίπου κατά 30%. Όταν ο πληθυσμός χωρίστηκε σε 2 υποομάδες (σε ασθενείς με και χωρίς υποτροπές κατά τη διάρκεια 2 χρόνων προ έναρξης μελέτης), δεν υπήρχε επίδραση στην εξέλιξη της νόσου στους ασθενείς χωρίς υποτροπές, αλλά στους ασθενείς με υποτροπές μειώθηκε η αναλογία ασθενών με εξέλιξη της νόσου από 70% (εικονικό φάρμακο) σε 57% (Rebif 22 μικρογραμμαρία και Rebif 44 μικρογραμμαρία συνδυασμένα) στο τέλος της μελέτης. Αυτά τα αποτελέσματα που ελήφθησαν εκ των υστέρων από μια υποομάδα ασθενών πρέπει να ερμηνεύονται με προσοχή.

Πρωτογενώς προϊούσα μορφή Σκλήρυνσης κατά πλάκας

Το Rebif δεν έχει ακόμη μελετηθεί σε ασθενείς με πρωτογενώς προϊούσα μορφή Σκλήρυνσης κατά πλάκας και δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε αυτούς τους ασθενείς.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Σε υγιείς εθελοντές μετά από ενδοφλέβια χορήγηση, η ιντερφερόνη βήτα-1α εμφανίζει απότομη πολυεκθετική πτώση, με επίπεδα στον ορό ευθέως ανάλογα προς τη δόση. Οι υποδόριες και ενδομυϊκές χορηγήσεις Rebif προκαλούν ισοδύναμη έκθεση στην ιντερφερόνη βήτα.

Κατανομή

Μετά από επαναλαμβανόμενες υποδόριες ενέσεις δόσεων 22 και 44 μικρογραμμαρίων του Rebif, τυπικά παρατηρήθηκαν μέγιστες συγκεντρώσεις μετά από 8 ώρες, αλλά αυτό ήταν κυμαινόμενο σε μεγάλο βαθμό.

Αποβολή

Μετά από επαναλαμβανόμενες υποδόριες δόσεις σε υγιείς εθελοντές, οι κύριες ΦΚ παράμετροι (AUC_{tau} και C_{max}) αυξήθηκαν ανάλογα προς την αύξηση της δόσης από 22 μικρογραμμαρία σε 44 μικρογραμμαρία. Η εκτιμώμενη φαινόμενη ημίσεια ζωή είναι 50 έως 60 ώρες, το οποίο είναι σύμφωνο με τη συσσώρευση που παρατηρείται μετά από πολλαπλή δοσολογία.

Μεταβολισμός

Η ιντερφερόνη βήτα-1α μεταβολίζεται και αποβάλλεται κυρίως από το ήπαρ και τους νεφρούς.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων και γονοτοξικότητας.

Το Rebif δεν έχει μελετηθεί για καρκινογόνο δράση.

Μία μελέτη εμβρυοτοξικότητας σε πιθήκους δεν έδειξε συμπτώματα διαταραχών στην αναπαραγωγή. Αυξημένος κίνδυνος αποβολής έχει αναφερθεί σε μελέτες σε ζώα άλλων άλφα και βήτα ιντερφερονών. Δεν υπάρχουν διαθέσιμες πληροφορίες για τις επιδράσεις της ιντερφερόνης βήτα-1α στην ανδρική γονιμότητα.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Μαννιτόλη
Πολοξαμερές 188
L-Μεθειονίνη
Βενζυλική αλκοόλη
Οξικό νάτριο
Οξικό οξύ για ρύθμιση του pH
Υδροξείδιο του νατρίου για ρύθμιση του pH
Ύδωρ για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

18 μήνες.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C - 8°C), αποφεύγετε την τοποθέτησή του κοντά στο τμήμα της καταψύξεως του ψυγείου. Μην καταψύχετε. Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

Για το σκοπό περιπατητικής χρήσης, ο ασθενής μπορεί να βγάλει το Rebif από το ψυγείο και να το αποθηκεύσει όχι πάνω από τους 25°C για μία μόνο περίοδο που δε θα υπερβαίνει τις 14 ημέρες. Το Rebif έπειτα πρέπει να επανατοποθετηθεί στο ψυγείο και να χρησιμοποιηθεί πριν από την ημερομηνία λήξης.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Ενός ml τύπου I γυάλινη σύριγγα με βελόνα από ανοξείδωτο χάλυβα που περιέχει 0,5 ml διαλύματος.

Το Rebif 22 μικρογραμμάρια διατίθεται υπό μορφή μιας συσκευασίας 1, 3, 12 ή 36 συρίγγων. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Το ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα είναι έτοιμο για χρήση. Μπορεί επίσης να χορηγηθεί με μια κατάλληλη συσκευή αυτο-χορήγησης.

Για εφάπαξ χρήση μόνο. Πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο διαυγές ως ιριδίζον διάλυμα χωρίς σωματίδια και χωρίς ορατά σημεία φθοράς.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Ολλανδία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/98/063/001

EU/1/98/063/002

EU/1/98/063/003

EU/1/98/063/020

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 04 Μαΐου 1998

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 04 Μαΐου 2008

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Rebif 44 μικρογραμμάρια ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε προγεμισμένη σύριγγα (0,5 ml) περιέχει 44 μικρογραμμάρια (12 MIU*) ιντερφερόνης βήτα-1α**.

* Εκατομμύρια διεθνείς μονάδες, μετρούμενα βάσει της βιομεθόδου της κυτοπαθητικής δράσης (CPE) σε σύγκριση με το εσωτερικό πρότυπο ιντερφερόνης βήτα-1α που είναι βαθμονομημένο προς το ισχύον διεθνές πρότυπο NIH (GB-23-902-531).

** παρασκευάζεται με την τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA σε κύτταρα ωοθηκών κινεζικών κρικητών (Chinese hamster ovary cells) (CHO-K1).

Έκδοχο με γνωστή δράση: Περιέχει 2,5 mg βενζυλικής αλκοόλης ανά δόση των 0,5 ml. Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα.

Διανγές ως ιριδίζον διάλυμα, με pH 3,5 έως 4,5 και οσμωμοριακότητα 250 ως 450 mOsm/l.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Rebif ενδείκνυται για τη θεραπεία

- ασθενών με ένα μεμονωμένο απομυελινωτικό συμβάν με ενεργή φλεγμονώδη διαδικασία, εάν έχουν αποκλειστεί εναλλακτικές διαγνώσεις, και εάν έχει καθοριστεί ότι διατρέχουν υψηλό κίνδυνο να αναπτύξουν κλινικά οριστική Σκλήρυνση κατά πλάκας (MS) (βλ. παράγραφο 5.1)
- ασθενών με υποτροπιάζουσα Σκλήρυνση κατά πλάκας (MS). Σε κλινικές μελέτες, έχει χαρακτηριστεί με δύο ή περισσότερες υποτροπές τα προηγούμενα δύο χρόνια (βλέπε παράγραφο 5.1).

Η αποτελεσματικότητα δεν έχει αποδειχθεί σε ασθενείς με δευτερογενώς προϊούσα μορφή Σκλήρυνσης κατά πλάκας χωρίς υποτροπές (βλ. παράγραφο 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία πρέπει να αρχίσει υπό την επίβλεψη ιατρού με πείρα στη θεραπεία της νόσου.

Το Rebif διατίθεται σε δύο περιεκτικότητες: 22 μικρογραμμάρια και 44 μικρογραμμάρια.

Για τους ασθενείς που αρχίζουν θεραπεία με το Rebif, συσκευασίες Rebif 44 μικρογραμμάρια ενέσιμο διάλυμα σε φυσιγγίο είναι διαθέσιμες για χρήση με την ηλεκτρονική συσκευή χορήγησης RebiSmart, επιτρέποντας την αυτόματη δόση τιτλοποίησης που είναι προσαρμοσμένη στις ανάγκες του ασθενούς για τον πρώτο μήνα της θεραπείας.

Δοσολογία

Όταν αρχίζει για πρώτη φορά θεραπεία με Rebif, για να είναι δυνατή η ανάπτυξη ταχυφύλαξης ώστε να μειωθούν οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις, συνιστάται οι ασθενείς να αρχίζουν με τη δόση των 8,8 μικρογραμμάρων υποδορίως και η δόση να αυξάνεται κατά τη διάρκεια μιας περιόδου 4 εβδομάδων μέχρι τη δόση-στόχο, σύμφωνα με το ακόλουθο πρόγραμμα:

Ο παρακάτω πίνακας περιγράφει τα βήματα τιτλοποίησης της δόσης, τα οποία ακολουθούνται αυτόματα από την ηλεκτρονική συσκευή χορήγησης RebiSmart.

	Συνιστώμενη τιτλοποίηση (% της τελικής δόσης)	Δόση τιτλοποίησης για το Rebif 44 μικρογραμμάρια τρεις φορές την εβδομάδα (tiw)
Εβδομάδες 1-2	20%	8,8 μικρογραμμάρια tiw
Εβδομάδες 3-4	50%	22 μικρογραμμάρια tiw
Εβδομάδες 5+	100%	44 μικρογραμμάρια tiw

Πρώτο απομυελινωτικό συμβάν

Η δοσολογία για ασθενείς που έχουν υποστεί ένα πρώτο απομυελινωτικό συμβάν είναι 44 μικρογραμμάρια Rebif χορηγούμενα τρεις φορές την εβδομάδα με υποδόρια ένεση.

Υποτροπιάζουσα Σκλήρυνση κατά πλάκας

Η συνιστώμενη δοσολογία του Rebif είναι 44 μικρογραμμάρια χορηγούμενα τρεις φορές την εβδομάδα με υποδόρια ένεση. Συνιστάται η χορήγηση χαμηλότερης δόσης των 22 μικρογραμμάρων επίσης τρεις φορές την εβδομάδα με υποδόρια ένεση σε ασθενείς που δεν μπορούν να ανεχτούν την υψηλή δόση.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί επίσημες κλινικές δοκιμές ή φαρμακοκινητικές μελέτες σε παιδιά ή εφήβους. Ωστόσο, μια παιδιατρική αναδρομική μελέτη κοόρτης συγκέντρωσε δεδομένα ασφάλειας με το Rebif από ιατρικά αρχεία σε παιδιά (n=52) και εφήβους (n=255). Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης υποδεικνύουν ότι το προφίλ ασφάλειας στα παιδιά (ηλικίας 2 έως 11 ετών) και στους εφήβους (ηλικίας 12 έως 17 ετών) που λαμβάνουν Rebif 22 μικρογραμμάρια ή 44 μικρογραμμάρια υποδορίως τρεις φορές την εβδομάδα είναι παρόμοιο με εκείνο που παρατηρείται στους ενήλικες.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Rebif σε παιδιά ηλικίας κάτω των 2 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Το Rebif δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε αυτήν την ηλικιακή ομάδα.

Τρόπος χορήγησης

Το Rebif χορηγείται με υποδόρια ένεση. Πριν την ένεση και για ένα επιπλέον 24-ωρο μετά από κάθε ένεση, συνιστάται ένα αντιπυρετικό αναλγητικό, προκειμένου να μειωθούν τα γριπώδη συμπτώματα που σχετίζονται με τη χορήγηση του Rebif.

Δεν είναι γνωστό σήμερα για πόσο χρόνο πρέπει να υποβάλλονται σε θεραπεία οι ασθενείς. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Rebif δεν έχουν αποδειχθεί για περισσότερα από 4 χρόνια θεραπείας. Συνιστάται να αξιολογούνται οι ασθενείς, τουλάχιστον κάθε δεύτερο χρόνο κατά τη διάρκεια της περιόδου 4-χρόνων από την έναρξη της θεραπείας με Rebif και να λαμβάνεται τότε μια απόφαση για πιο μακροχρόνια θεραπεία, σε ατομική βάση από το θεράποντα γιατρό.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στη φυσική ή ανασυνδυασμένη ιντερφερόνη-βήτα, ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Ενεργή σοβαρή κατάθλιψη και/ή ιδεασμός αυτοκτονίας (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ιχνηλασιμότητα

Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου φαρμάκου πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια.

Γενική σύσταση

Οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται για τις πιο συχνές ανεπιθύμητες αντιδράσεις που συνδέονται με τη χορήγηση ιντερφερόνης βήτα, συμπεριλαμβανομένων των συμπτωμάτων του γριππώδους συνδρόμου (βλ. παράγραφο 4.8). Αυτά τα συμπτώματα έχουν την τάση να είναι εντονότερα κατά την έναρξη της θεραπείας και η συχνότητα και η βαρύτητά τους μειώνεται με τη συνέχιση της θεραπείας.

Θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια (TMA)

Περιστατικά θρομβωτικής μικροαγγειοπάθειας, που εκδηλώνονται ως θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα (TTP) ή ουραιμικό αιμολυτικό σύνδρομο (HUS), συμπεριλαμβανομένων θανατηφόρων περιστατικών, έχουν αναφερθεί σε σχέση με τη χρήση προϊόντων που περιέχουν ιντερφερόνη βήτα. Αναφέρθηκε ότι προέκυψαν συμβάντα σε διάφορες χρονικές στιγμές κατά τη διάρκεια της θεραπείας και ότι ενδέχεται να προκύψουν συμβάντα μερικές εβδομάδες έως μερικά έτη από την έναρξη της θεραπείας με ιντερφερόνη βήτα. Στα πρώιμα κλινικά χαρακτηριστικά συγκαταλέγεται η θρομβοπενία, η νέα εμφάνιση υπέρτασης, ο πυρετός, συμπτώματα από το κεντρικό νευρικό σύστημα (π.χ. σύγχυση και πάρεση) και μειωμένη νεφρική λειτουργία. Στα εργαστηριακά ευρήματα που υποδεικνύουν την ύπαρξη TMA συγκαταλέγεται μειωμένος αριθμός αιμοπεταλίων, αυξημένη γαλακτική αφυδρογονάση ορού (LDH) λόγω αιμόλυσης καθώς και σχιστοκύτταρα (κατακερματισμός των ερυθροκυττάρων) σε επίχρισμα αίματος. Συνεπώς, εάν παρατηρηθούν κλινικά χαρακτηριστικά της TMA, συνιστάται ο περαιτέρω έλεγχος των επιπέδων των αιμοπεταλίων στο αίμα, της LDH στον ορό, του επιχρίσματος αίματος και της νεφρικής λειτουργίας. Εάν διαγνωστεί TMA, απαιτείται η άμεση χορήγηση θεραπευτικής αγωγής (να εξετάζεται το ενδεχόμενο ανταλλαγής πλάσματος) και συνιστάται η άμεση διακοπή της χορήγησης του Rebif.

Κατάθλιψη και ιδεασμός αυτοκτονίας

Το Rebif πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με προγενέστερες ή ενεργές καταθλιπτικές διαταραχές και πιο συγκεκριμένα σε αυτούς με προηγούμενα ιδεασμού αυτοκτονίας (βλ. παράγραφο 4.3). Είναι γνωστό ότι η κατάθλιψη και ο ιδεασμός αυτοκτονίας εμφανίζονται με αυξημένη συχνότητα στον πληθυσμό με Σκλήρυνση κατά πλάκας και σε σχέση με τη χρήση ιντερφερόνης. Στους ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με Rebif πρέπει να γίνονται συστάσεις να αναφέρουν αμέσως κάθε καταθλιπτικό σύμπτωμα και/ή ιδεασμό αυτοκτονίας στον ιατρό που συνταγογράφησε το φάρμακο. Οι ασθενείς που εμφανίζουν κατάθλιψη θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Rebif και να λαμβάνουν την κατάλληλη θεραπεία. Θα πρέπει να εξετάζεται η διακοπή της θεραπείας με Rebif (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.8).

Διαταραχές σπασμών

Το Rebif πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό σπασμών, σε αυτούς που λαμβάνουν θεραπεία με αντιεπιληπτικά, ιδιαίτερα αν η επιληψία τους δεν ελέγχεται επαρκώς με αντιεπιληπτικά (βλ. παραγράφους 4.5 και 4.8).

Καρδιακή πάθηση

Οι ασθενείς με καρδιακές παθήσεις, όπως στηθάγχη, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια ή αρρυθμία, θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για επιδείνωση της κλινικής κατάστασής τους κατά την έναρξη της θεραπείας με ιντερφερόνη βήτα-1α. Τα συμπτώματα του γριππώδους συνδρόμου που σχετίζονται

με τη θεραπεία με ιντερφερόνη βήτα-1α μπορεί να αποδειχθούν αγχογόνα για τους ασθενείς με καρδιακές παθήσεις.

Νέκρωση στο σημείο της ένεσης

Νέκρωση στο σημείο της ένεσης έχει αναφερθεί σε ασθενείς που χρησιμοποιούν Rebif (βλ. παράγραφο 4.8). Για να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος νέκρωσης στο σημείο της ένεσης οι ασθενείς θα πρέπει να:

- χρησιμοποιούν άσηπτη τεχνική ένεσης,
- εναλλάσσουν τα σημεία της ένεσης σε κάθε δόση.

Η διαδικασία αυτοχορήγησης από τον ασθενή θα πρέπει να επανεξετάζεται περιοδικά ειδικά εάν έχουν συμβεί ανεπιθύμητες αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης.

Εάν ο ασθενής έχει παρουσιάσει ασυνέχεια του δέρματος, η οποία μπορεί να σχετίζεται με οίδημα ή παροχέτευση υγρού από το σημείο της ένεσης, ο ασθενής θα πρέπει να συμβουλευτεί το θεράποντα ιατρό πριν συνεχίσει τις ενέσεις Rebif. Εάν ο ασθενής έχει πολλαπλές αλλοιώσεις, η χρήση του Rebif θα πρέπει να ανασταλεί έως ότου επέλθει επούλωση. Ασθενείς με μεμονωμένες αλλοιώσεις μπορούν να συνεχίσουν τη χρήση εφόσον η νέκρωση δεν είναι πολύ εκτεταμένη.

Ηπατική δυσλειτουργία

Σε κλινικές δοκιμές με Rebif, υπήρχε συχνά ασυμπτωματική αύξηση των ηπατικών τρανσαμινασών [ιδιαίτερος της αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης (ALT)] και στο 1-3% των ασθενών αυξήθηκε 5 φορές πάνω από το ανώτατο φυσιολογικό όριο (ULN). Επί απουσίας κλινικών συμπτωμάτων, τα επίπεδα της ALT ορού πρέπει να ελέγχονται πριν την έναρξη της θεραπείας, στον πρώτο, τρίτο και έκτο μήνα της θεραπείας και αργότερα σε περιοδικά διαστήματα. Πρέπει να εξεταστεί η μείωση της δόσης του Rebif σε περίπτωση που η τιμή της ALT αυξηθεί πάνω από 5 φορές της ULN και στη συνέχεια να γίνεται σταδιακή αύξηση της δόσης όταν τα επίπεδα των ενζύμων σταθεροποιηθούν στις φυσιολογικές τιμές. Η θεραπεία με το Rebif πρέπει να ξεκινάει με προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό σημαντικής ηπατικής νόσου, με ενεργό ηπατική νόσο με κλινικά ευρήματα, με κατάχρηση αλκοόλ ή με αυξημένη τιμή ALT ορού (>2,5 φορές της ULN). Η θεραπεία με Rebif πρέπει να διακόπτεται σε περίπτωση εμφάνισης ίκτερου ή άλλων κλινικών συμπτωμάτων ηπατικής δυσλειτουργίας.

Το Rebif όπως άλλες ιντερφερόνες βήτα, δυνητικά μπορεί να προκαλέσει σοβαρή ηπατική βλάβη συμπεριλαμβανομένης της οξείας ηπατικής ανεπάρκειας (βλ. παράγραφο 4.8). Η πλειονότητα των περιπτώσεων σοβαρής ηπατικής βλάβης παρουσιάστηκε εντός των πρώτων έξι μηνών θεραπείας. Ο μηχανισμός για τη σπάνια συμπτωματική ηπατική δυσλειτουργία δεν είναι γνωστός. Δεν έχουν προσδιορισθεί συγκεκριμένοι παράγοντες κινδύνου.

Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών

Νεφρωσικό σύνδρομο

Περιπτώσεις νεφρωσικού συνδρόμου με διαφορετικές υποκείμενες νεφροπάθειες που περιλαμβάνουν την εστιακή τμηματική σπειραματοσκλήρυνση (FSGS), τη νόσο ελαχίστων αλλοιώσεων (MCD), τη μεμβρανοϋπερπλαστική σπειραματονεφρίτιδα (MPGN) και τη μεμβρανώδη σπειραματοπάθεια (MGN) έχουν αναφερθεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με προϊόντα ιντερφερόνης βήτα. Τα συμβάντα αναφέρθηκαν σε διάφορα χρονικά σημεία κατά τη διάρκεια της θεραπείας και ενδέχεται να εμφανιστούν μετά από αρκετά χρόνια θεραπείας με ιντερφερόνη βήτα. Συνιστάται η περιοδική παρακολούθηση των πρώιμων σημείων ή συμπτωμάτων, π.χ. οιδήματος, πρωτεϊνουρίας και νεφρικής δυσλειτουργίας, ιδιαίτερα σε ασθενείς υψηλού κινδύνου για νεφρική νόσο. Απαιτείται άμεση θεραπεία του νεφρωσικού συνδρόμου και θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο διακοπής της θεραπείας με το Rebif.

Εργαστηριακές διαταραχές

Η χρήση ιντερφερονών συνδέεται με εργαστηριακές διαταραχές. Η συνολική εμφάνιση αυτών των διαταραχών είναι ελαφρώς υψηλότερη με Rebif 44 από ό,τι με Rebif 22 μικρογραμμάρια. Γι' αυτό εκτός από τις εργαστηριακές εξετάσεις που απαιτούνται ως έλεγχος ρουτίνας για την παρακολούθηση των ασθενών με Σκλήρυνση κατά πλάκας, συνιστώνται έλεγχος των ηπατικών ενζύμων και πλήρεις και διαφορικές μετρήσεις των κυττάρων του αίματος και των αιμοπεταλίων σε τακτικά διαστήματα (1, 3 και 6 μήνες) μετά την έναρξη της θεραπείας με Rebif και στη συνέχεια περιοδικά επί απουσίας κλινικών συμπτωμάτων. Αυτές οι εξετάσεις θα πρέπει να γίνονται πιο συχνά όταν αρχίζει η θεραπεία με Rebif 44 μικρογραμμάρια.

Διαταραχές του θυρεοειδούς

Οι ασθενείς υπό θεραπεία με Rebif ενίοτε πρωτοεμφανίζουν διαταραχές του θυρεοειδούς ή παρουσιάζουν επιδείνωση αυτών. Ο έλεγχος της λειτουργίας του θυρεοειδούς συστήνεται κατά την έναρξη και κάθε 6-12 μήνες της θεραπείας όταν αυτός είναι μη φυσιολογικός. Στην περίπτωση που αρχικά είναι φυσιολογικός δεν απαιτείται τακτικός έλεγχος αλλά θα πρέπει να διενεργείται εφόσον εμφανιστούν κλινικά συμπτώματα δυσλειτουργίας του θυρεοειδούς (βλ. παράγραφο 4.8).

Σοβαρή νεφρική και ηπατική ανεπάρκεια και σοβαρή μυелоκαταστολή

Πρέπει να καταβάλλεται προσοχή και να εξετάζεται το ενδεχόμενο στενής παρακολούθησης όταν η ιντερφερόνη βήτα-1α χορηγείται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική και ηπατική ανεπάρκεια και σε ασθενείς με σοβαρή μυелоκαταστολή.

Εξουδετερωτικά αντισώματα

Μπορεί να αναπτυχθούν εξουδετερωτικά αντισώματα ορού κατά της ιντερφερόνης βήτα-1α. Η ακριβής συχνότητα εμφάνισης των αντισωμάτων είναι ακόμη αβέβαιη. Κλινικά δεδομένα υποδεικνύουν ότι μετά από 24 έως 48 μήνες θεραπείας με Rebif 44 μικρογραμμάρια, περίπου το 13-14% των ασθενών αναπτύσσουν μόνιμα αντισώματα ορού κατά της ιντερφερόνης βήτα-1α. Η παρουσία των αντισωμάτων έχει αποδειχθεί ότι ελαττώνει τη φαρμακοδυναμική ανταπόκριση στην ιντερφερόνη βήτα-1α (βήτα-2 μικροσφαιρίνη και νεοπτερίνη). Παρόλο που η κλινική σημασία της επαγωγής των αντισωμάτων δεν έχει ακόμη διευκρινισθεί πλήρως, η ανάπτυξη των εξουδετερωτικών αντισωμάτων σχετίζεται με μειωμένη αποτελεσματικότητα σε κλινικές και εργαστηριακές MRI (μαγνητική τομογραφία) μεταβλητές. Εάν ένας ασθενής έχει πτωχή ανταπόκριση στη θεραπεία με Rebif και παρουσιάζει εξουδετερωτικά αντισώματα, ο θεράπων ιατρός πρέπει να επανεκτιμήσει τη σχέση κινδύνου/ οφέλους της συνεχιζόμενης θεραπείας με Rebif.

Η χρήση διαφόρων τεχνικών ανίχνευσης των αντισωμάτων στον ορό καθώς και οι διαφορετικοί ορισμοί της ύπαρξης των αντισωμάτων περιορίζει την ικανότητα σύγκρισης της αντιγονικότητας μεταξύ των διαφόρων προϊόντων.

Άλλες μορφές σκλήρυνσης κατά πλάκας

Υπάρχουν μόνο ελάχιστα στοιχεία για την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια στους μη περιπατητικούς ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας. Το Rebif δεν έχει ακόμα διερευνηθεί σε ασθενείς με πρωτογενή προοδευτική σκλήρυνση κατά πλάκας και δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε αυτούς τους ασθενείς.

Έκδοχα

Περιεκτικότητα σε νάτριο

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

Βενζυλική αλκοόλη

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει βενζυλική αλκοόλη. Η βενζυλική αλκοόλη μπορεί να προκαλέσει αλλεργικές αντιδράσεις.

Παρακολουθείτε ασθενείς ηλικίας κάτω των 3 ετών για αναπνευστικά συμπτώματα.

Συμβουλευτέτε ασθενείς που είναι έγκυες ή θηλάζουν σχετικά με τον πιθανό κίνδυνο από το έκδοχο βενζυλική αλκοόλη, το οποίο μπορεί να συσσωρευτεί διαχρονικά και να προκαλέσει μεταβολική οξέωση. Χρησιμοποιείτε με προσοχή σε ασθενείς με ηπατική ή νεφρική δυσλειτουργία, λόγω του πιθανού κινδύνου από το έκδοχο βενζυλική αλκοόλη, το οποίο μπορεί να συσσωρευτεί διαχρονικά και να προκαλέσει μεταβολική οξέωση.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων με ιντερφερόνη βήτα-1α σε ανθρώπους.

Έχει αναφερθεί ότι οι ιντερφερόνες μειώνουν τη δράση των ενζύμων που εξαρτώνται από το ηπατικό κυτόχρωμα P450 σε ανθρώπους και ζώα. Πρέπει να καταβάλλεται προσοχή όταν το Rebif χορηγείται σε συνδυασμό με φαρμακευτικά προϊόντα που έχουν στενό θεραπευτικό εύρος και εξαρτώνται ευρέως από το σύστημα του ηπατικού κυτοχρώματος P450 για την απομάκρυνσή τους, π.χ. αντιεπιληπτικά και μερικές κατηγορίες αντικαταθλιπτικών.

Η αλληλεπίδραση του Rebif με τα κορτικοστεροειδή ή την φλοιοεπινεφριδιοτρόπο ορμόνη (ACTH) δεν έχει μελετηθεί συστηματικά. Κλινικές μελέτες δείχνουν ότι ασθενείς με Σκλήρυνση κατά πλάκας μπορούν να λαμβάνουν Rebif και κορτικοστεροειδή ή ACTH κατά τις υποτροπές.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Ένας μεγάλος αριθμός δεδομένων (περιπτώσεις έκβασης εγκυμοσύνης περισσότερες από 1.000) από μητρώα και την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά δεν καταδεικνύουν αυξημένο κίνδυνο μειζόνων συγγενών ανωμαλιών μετά από έκθεση σε ιντερφερόνη-βήτα πριν τη σύλληψη ή έκθεση κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της εγκυμοσύνης. Ωστόσο, η διάρκεια της έκθεσης κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου είναι αβέβαιη, διότι τα δεδομένα συλλέχθηκαν όταν υπήρχε αντένδειξη για τη χρήση της ιντερφερόνης βήτα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, και η θεραπεία πιθανότατα διακόπηκε όταν ανιχνεύθηκε ή/και επιβεβαιώθηκε η εγκυμοσύνη. Η εμπειρία με την έκθεση κατά τη διάρκεια του δεύτερου και τρίτου τριμήνου είναι πολύ περιορισμένη.

Με βάση δεδομένα σε ζώα (βλ. παράγραφο 5.3), υπάρχει πιθανός αυξημένος κίνδυνος για αυτόματη αποβολή. Ο κίνδυνος αυτόματων αποβολών σε έγκυες γυναίκες που εκτέθηκαν στην ιντερφερόνη βήτα δεν μπορεί να αξιολογηθεί επαρκώς με βάση τα τρέχοντα διαθέσιμα δεδομένα, αλλά τα δεδομένα δεν υποδεικνύουν αυξημένο κίνδυνο μέχρι σήμερα.

Εάν κρίνεται κλινικά απαραίτητη, η χρήση του Rebif μπορεί να εξεταστεί κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Θηλασμός

Οι περιορισμένες πληροφορίες που διατίθενται σχετικά με τη μεταφορά της ιντερφερόνης βήτα-1α στο μητρικό γάλα, μαζί με τα χημικά/φυσιολογικά χαρακτηριστικά της ιντερφερόνης βήτα, καταδεικνύουν ότι τα επίπεδα ιντερφερόνης βήτα-1α που απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα είναι αμελητέα. Δεν αναμένονται επιβλαβείς επιδράσεις στα θηλάζοντα νεογέννητα/βρέφη.

Το Rebif μπορεί να χρησιμοποιηθεί κατά τη διάρκεια του θηλασμού.

Γονιμότητα

Οι επιδράσεις του Rebif στη γονιμότητα δεν έχουν διερευνηθεί.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Ανεπιθύμητα συμβάματα συνδεδεμένα με το κεντρικό νευρικό σύστημα και σχετίζονται με τη χρήση ιντερφερόνης βήτα (π.χ. ζάλη) θα μπορούσαν να επηρεάσουν την ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων του ασθενούς (βλ. παράγραφο 4.8).

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Η υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων αντιδράσεων που συνδέονται με τη θεραπεία με Rebif, σχετίζεται με το γριππώδες σύνδρομο. Τα γριππώδη συμπτώματα τείνουν να είναι πιο εμφανή κατά την έναρξη της θεραπείας και μειώνονται ως προς τη συχνότητα με τη συνέχιση της θεραπείας. Περίπου 70% των ασθενών υπό θεραπεία με Rebif αναμένεται να παρουσιάσουν το τυπικό γριππώδες σύνδρομο των ιντερφερονών εντός του πρώτου εξαμήνου μετά την έναρξη της θεραπείας. Περίπου 30% των ασθενών θα παρουσιάσουν αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης, κυρίως ήπια φλεγμονή ή ερύθημα. Είναι επίσης συχνές οι ασυμπτωματικές αυξήσεις στις εργαστηριακές παραμέτρους της ηπατικής λειτουργίας και οι μειώσεις του αριθμού των λευκοκυττάρων.

Η πλειονότητα των ανεπιθύμητων αντιδράσεων που παρατηρούνται με ιντερφερόνη βήτα-1α είναι συνήθως ήπιες και αναστρέψιμες και ανταποκρίνονται καλά σε μειώσεις της δόσεως. Σε περίπτωση σοβαρών ή επίμονων ανεπιθύμητων ενεργειών, η δόση του Rebif μπορεί να μειωθεί προσωρινά ή να διακοπεί, κατά την κρίση του γιατρού.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών

Οι παρατιθέμενες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναγνωριστεί από κλινικές μελέτες καθώς και από αναφορές μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά (*ένας αστερίσκος [*] υποδεικνύει ανεπιθύμητες ενέργειες που αναγνωρίστηκαν κατά τη διάρκεια της μετεγκριτικής παρακολούθησης*). Οι ακόλουθοι ορισμοί εφαρμόζονται στην ορολογία συχνότητας που χρησιμοποιείται παρακάτω: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), συχνότητα μη γνωστή (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος

Πολύ συχνές:	Ουδετεροπενία, λεμφοπενία, λευκοπενία, θρομβοπενία, αναιμία
Σπάνιες:	Θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια, συμπεριλαμβανομένης θρομβωτικής θρομβοπενικής πορφύρας/αιμολυτικού ουραιμικού συνδρόμου* (κατηγοριοποίηση επισήμανσης για τα προϊόντα που περιέχουν ιντερφερόνη βήτα, βλ. ενότητα 4.4) , πανκυτταροπενία*

Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος

Όχι συχνές:	Δυσλειτουργία του θυρεοειδούς συχνότερα εμφανιζόμενη ως υποθυρεοειδισμός ή υπερθυρεοειδισμός
-------------	--

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος

Σπάνιες:	Αναφυλακτικές αντιδράσεις*
----------	----------------------------

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων

Πολύ συχνές:	Ασυμπτωματική αύξηση των τρανσαμινασών
Συχνές:	Μεγάλη αύξηση των τρανσαμινασών
Όχι συχνές:	Ηπατίτιδα με ή χωρίς ίκτερο*
Σπάνιες:	Ηπατική ανεπάρκεια* (βλ. παράγραφο 4.4), αυτοάνοση ηπατίτιδα*

Ψυχιατρικές διαταραχές

Συχνές: Κατάθλιψη, αϋπνία
Σπάνιες: Απόπειρα αυτοκτονίας*

Διαταραχές του νευρικού συστήματος

Πολύ συχνές: Κεφαλαλγία
Όχι συχνές: Σπασμοί*
Συχνότητα μη γνωστή: Παροδικά νευρολογικά συμπτώματα (π.χ. υπαισθησία, μυϊκός σπασμός, παραισθησία, δυσκολία στο βάδισμα, μυοσκελετική ακαμψία) που μπορεί να προσομοιάζουν με εξάρσεις πολλαπλής σκλήρυνσης*

Οφθαλμικές διαταραχές

Όχι συχνές: Αγγειακές διαταραχές του αμφιβληστροειδούς (π.χ. αμφιβληστροειδοπάθεια, βαμβακόμορφα εξιδρώματα, απόφραξη της αμφιβληστροειδικής φλέβας ή αρτηρίας)*

Αγγειακές διαταραχές

Όχι συχνές: Θρομβοεμβολικά επεισόδια*

Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου

Όχι συχνές: Δύσπνοια*
Συχνότητα μη γνωστή: Πνευμονική αρτηριακή υπέρταση* (κατηγοριοποίηση επισήμανσης για τα προϊόντα ιντερφερόνης, βλ. ακολούθως Πνευμονική αρτηριακή υπέρταση)

Διαταραχές του γαστρεντερικού

Συχνές: Διάρροια, έμετος, ναυτία

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

Συχνές: Κνησμός, εξάνθημα, ερυθρηματώδες εξάνθημα, κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα, αλωπεκία*
Όχι συχνές: Κνίδωση*
Σπάνιες: Οίδημα του Quincke (αγγειοοίδημα)*, πολύμορφο ερύθημα*, δερματικές αντιδράσεις τύπου πολύμορφου ερυθήματος*, σύνδρομο Stevens Johnson*

Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού

Συχνές: Μυαλγία, αρθραλγία
Σπάνιες: Επαγόμενος από φάρμακα ερυθρηματώδης λύκος*

Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών

Σπάνιες: Νεφρωσικό σύνδρομο*, σπειραματοσκλήρυνση* (βλ. παράγραφο 4.4)

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης

Πολύ συχνές: Φλεγμονή στο σημείο της ένεσης, αντίδραση στο σημείο της ένεσης, γριπώδη συμπτώματα
Συχνές: Άλγος στο σημείο της ένεσης, κόπωση, ρίγη, πυρετός
Όχι συχνές: Νέκρωση στο σημείο της ένεσης, μάζα στο σημείο της ένεσης, απόστημα στο σημείο της ένεσης, λοιμώξεις στο σημείο της ένεσης*, αυξημένη εφίδρωση*
Σπάνιες: Κυτταρίτιδα στο σημείο της ένεσης*
Συχνότητα μη γνωστή: Υποδερματίτιδα (που εμφανίζεται στη θέση της ένεσης)

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί επίσημες κλινικές δοκιμές ή φαρμακοκινητικές μελέτες σε παιδιά ή εφήβους. Περιορισμένα δεδομένα ασφάλειας υποδεικνύουν ότι το προφίλ ασφάλειας στα παιδιά και στους εφήβους (ηλικίας 2 έως 17 ετών) που λαμβάνουν Rebif 22 μικρογραμμάρια ή 44 μικρογραμμάρια τρεις φορές εβδομαδιαίως είναι παρόμοιο με εκείνο που παρατηρείται στους ενήλικες.

Επιδράσεις κατηγορίας

Η χορήγηση ιντερφερονών έχει συνδεθεί με την εμφάνιση ανορεξίας, ζάλης, ανησυχίας, αρρυθμιών, αγγειοδιαστολής, αισθήματος παλμών, μηνορραγίας και μητρορραγίας. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ιντερφερόνη βήτα μπορεί να παρατηρηθεί αύξηση του σχηματισμού αυτο-αντισωμάτων.

Πνευμονική αρτηριακή υπέρταση

Περιστατικά πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης (ΠΑΥ) έχουν αναφερθεί με προϊόντα ιντερφερόνης βήτα. Τα συμβάντα παρατηρήθηκαν σε διάφορα χρονικά σημεία, μεταξύ των οποίων αρκετά χρόνια μετά την έναρξη της θεραπείας με ιντερφερόνη βήτα.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας οι ασθενείς πρέπει να εισάγονται σε νοσοκομείο για παρακολούθηση και να τους δίνεται κατάλληλη υποστηρικτική θεραπεία.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ανοσοδιεγέρτες, Ιντερφερόνες, κωδικός ATC: L03AB07

Οι ιντερφερόνες είναι μία ομάδα ενδογενών γλυκοπρωτεϊνών που είναι προικισμένες με ανοσορυθμιστικές, αντι-ιικές και αντιυπερπλαστικές ιδιότητες.

Το Rebif (ιντερφερόνη βήτα-1α) έχει την ίδια ακολουθία αμινοξέων με την ενδογενή ανθρώπινη ιντερφερόνη βήτα. Παράγεται σε κύτταρα θηλαστικών (ωοθήκη κινέζικου κρικητού) και επομένως είναι γλυκοζυλιωμένη όπως και η φυσική πρωτεΐνη.

Ανεξάρτητα από την οδό χορήγησης, έντονες φαρμακοδυναμικές μεταβολές συνδέονται με τη χορήγηση του Rebif. Μετά από μια δόση, η δράση μέσα στα κύτταρα και στον ορό της 2-5Α συνθετάσης και οι συγκεντρώσεις στον ορό της βήτα-2 μικροσφαιρίνης και νεοπερίνης αυξάνονται εντός 24 ωρών και αρχίζουν να μειώνονται εντός 2 ημερών. Οι ενδομυϊκές και υποδόριες χορηγήσεις προκαλούν πλήρως συγκρίσιμες αποκρίσεις. Μετά από επανειλημμένη υποδόρια χορήγηση κάθε 48 ώρες επί 4 χορηγήσεις, αυτές οι βιολογικές αποκρίσεις παραμένουν αυξημένες και δεν υπάρχουν σημεία ανάπτυξης ανοχής.

Βιολογικοί δείκτες απόκρισης (π.χ. δραστηριότητα της 2',5'-OAS, νεοπερίνη και βήτα-μικροσφαιρίνη) επάγονται από την ιντερφερόνη βήτα-1α μετά από υποδόριες δόσεις που χορηγήθηκαν σε υγιείς εθελοντές. Ο χρόνος μέχρι τις κορυφές συγκέντρωσης μετά από εφάπαξ υποδόρια ένεση ήταν 24 έως 48 ώρες για τη νεοπερίνη, τη βήτα-2-μικροσφαιρίνη και την 2'5'OAS, 12 ώρες για το MX1 και 24 ώρες για την έκφραση των γονιδίων OAS1 και OAS2. Συγκεντρώσεις παρόμοιου ύψους και χρόνου παρατηρήθηκαν για τους περισσότερους από αυτούς τους δείκτες μετά από την πρώτη και την έκτη χορήγηση.

Ο ακριβής μηχανισμός δράσης του Rebif στη Σκλήρυνση κατά πλάκας βρίσκεται ακόμη υπό έρευνα.

Μεμονωμένο κλινικό συμβάν ενδεικτικό Σκλήρυνσης κατά πλάκας

Μία ελεγχόμενη κλινική δοκιμή διάρκειας 2 ετών με το Rebif πραγματοποιήθηκε σε ασθενείς με ένα μεμονωμένο κλινικό συμβάν ενδεικτικό απομυελίνωσης λόγω Σκλήρυνσης κατά πλάκας. Οι ασθενείς που εντάχθηκαν στη δοκιμή είχαν τουλάχιστον δύο κλινικά σιωπηρές βλάβες στην T2-σταθμισμένη σάρωση MRI, με μέγεθος τουλάχιστον 3 mm, εκ των οποίων μία τουλάχιστον είναι ωοειδής ή περικοιλιακή ή υποσκληνδιακή. Κάθε νόσος άλλη από τη Σκλήρυνση κατά πλάκας που θα μπορούσε να εξηγήσει καλύτερα τα σημεία και συμπτώματα του ασθενούς έπρεπε να αποκλειστεί.

Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν με διπλά-τυφλό τρόπο σε Rebif 44 μικρογραμμάρια χορηγούμενα τρεις φορές την εβδομάδα, σε Rebif 44 μικρογραμμάρια μία φορά την εβδομάδα, ή σε εικονικό φάρμακο. Εάν έλαβε χώρα ένα δεύτερο κλινικό απομυελινωτικό συμβάν που επιβεβαίωσε οριστική Σκλήρυνση κατά πλάκας, η θεραπεία των ασθενών τροποποιήθηκε στη συνιστώμενη δοσολογία Rebif 44 μικρογραμμάρια τρεις φορές την εβδομάδα με τρόπο ανοικτής επισήμανσης (*open-label*), ενώ διατηρήθηκε η απόκρυψη ως προς την αρχική τυχαιοποίηση.

Τα αποτελέσματα αποτελεσματικότητας για το Rebif 44 μικρογραμμάρια χορηγούμενο τρεις φορές την εβδομάδα σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο από αυτήν τη μελέτη έχουν ως εξής:

Στατιστικά παραμέτρων	Θεραπεία		Σύγκριση θεραπειών Rebif 44 μg tiw έναντι εικονικού φαρμάκου		
	Εικονικό φάρμακο (n=171)	Rebif 44 μg tiw (n=171)	Μείωση κινδύνου	Δείκτης αναλογικού κινδύνου Cox [95% CI]	Log-Rank Τιμή p
Μετατροπή McDonald (2005)					
Αριθμός συμβάντων	144	106	51%	0,49 [0,38 - 0,64]	<0,001
Εκτίμηση KM	85,8%	62,5%			
Μετατροπή CDMS					
Αριθμός συμβάντων	60	33	52%	0,48 [0,31 - 0,73]	<0,001
Εκτίμηση KM	37,5%	20,6%			
Μέσος CUA - Βλάβες ανά άτομο ανά σάρωση κατά τη διάρκεια της διπλά-τυφλής περιόδου					
Μέσος ελαχίστων τετραγώνων (SE)	2,59 (0,30)	0,50 (0,06)	81%	0,19 [0,14 - 0,26]*	<0,001

tiw: τρεις φορές την εβδομάδα, CI: διάστημα εμπιστοσύνης, CUA: συνδυασμένες μοναδικές ενεργές

* Αναλογία μέσου ελαχίστων τετραγώνων [95% CI]

Επί του παρόντος δεν υπάρχει καλά καθιερωμένος ορισμός του ασθενούς υψηλού κινδύνου, αν και μια πιο συντηρητική προσέγγιση αποδέχεται τουλάχιστον εννέα T2 υπερέντονες βλάβες στην αρχική σάρωση και τουλάχιστον μία νέα T2 ή μία νέα ενισχυμένη με Gd βλάβη σε μια σάρωση παρακολούθησης λαμβανόμενη τουλάχιστον 1 μήνα μετά την αρχική σάρωση. Σε κάθε περίπτωση, η θεραπεία θα πρέπει να εξετάζεται μόνο για ασθενείς που έχουν ταξινομηθεί ως υψηλού κινδύνου.

Υποτροπιάζουσα-Διαλείπουσα Σκλήρυνση κατά πλάκας

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Rebif έχει αξιολογηθεί σε ασθενείς με Υποτροπιάζουσα-Διαλείπουσα Σκλήρυνση κατά πλάκας σε δόσεις που κυμαίνονται από 11 μέχρι 44 μικρογραμμάρια (3-12 εκατομμύρια IU), χορηγούμενες υποδορίως τρεις φορές την εβδομάδα. Στην εγκεκριμένη δοσολογία, το Rebif 44 μικρογραμμάρια απεδείχθη ότι μειώνει τη συχνότητα (κατά 30% σε 2 χρόνια) και τη σοβαρότητα των κλινικών υποτροπών σε ασθενείς με τουλάχιστον 2 υποτροπές τα προηγούμενα 2 χρόνια και EDSS 0-5,0 κατά την έναρξη. Το ποσοστό των ασθενών με εξέλιξη της αναπηρίας, όπως αυτή καθορίζεται από αύξηση κατά τουλάχιστον ένα βαθμό στην κλίμακα EDSS η οποία επιβεβαιώθηκε τρεις μήνες μετά, μειώθηκε από 39% (εικονικό φάρμακο) σε 27% (Rebif 44 μικρογραμμάρια). Κατά τη διάρκεια 4 χρόνων, η μείωση του μέσου ρυθμού παρόξυνσης ήταν 22% σε ασθενείς υπό θεραπεία με Rebif 22 μικρογραμμάρια και 29% σε ασθενείς υπό θεραπεία με Rebif 44 μικρογραμμάρια συγκριτικά με μια ομάδα ασθενών υπό θεραπεία με εικονικό φάρμακο για 2 χρόνια που έλαβαν στη συνέχεια είτε Rebif 22 ή 44 μικρογραμμάρια για 2 ακόμη χρόνια.

Δευτερογενώς προϊούσα μορφή Σκλήρυνσης κατά πλάκας

Σε μελέτη διάρκειας 3 χρόνων σε ασθενείς με δευτερογενώς προϊούσα μορφή Σκλήρυνσης κατά πλάκας (EDSS 3-6,5) με ενδείξεις κλινικής εξέλιξης τα περασμένα δύο χρόνια και οι οποίοι δεν βίωσαν υποτροπές τις περασμένες 8 εβδομάδες, το Rebif δεν είχε σημαντική επίδραση στην εξέλιξη της αναπηρίας, αλλά η συχνότητα υποτροπών μειώθηκε περίπου κατά 30%. Όταν ο πληθυσμός χωρίστηκε σε 2 υποομάδες (σε ασθενείς με και χωρίς υποτροπές κατά τη διάρκεια 2 χρόνων προ έναρξης μελέτης), δεν υπήρχε επίδραση στην εξέλιξη της νόσου στους ασθενείς χωρίς υποτροπές, αλλά στους ασθενείς με υποτροπές μειώθηκε η αναλογία ασθενών με εξέλιξη της νόσου από 70% (εικονικό φάρμακο) σε 57% (Rebif 22 μικρογραμμάρια και Rebif 44 μικρογραμμάρια συνδυασμένα) στο τέλος της μελέτης. Αυτά τα αποτελέσματα που ελήφθησαν εκ των υστέρων από μια υποομάδα ασθενών πρέπει να ερμηνεύονται με προσοχή.

Πρωτογενώς προϊούσα μορφή Σκλήρυνσης κατά πλάκας

Το Rebif δεν έχει ακόμη μελετηθεί σε ασθενείς με πρωτογενώς προϊούσα μορφή Σκλήρυνσης κατά πλάκας και δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε αυτούς τους ασθενείς.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Σε υγιείς εθελοντές μετά από ενδοφλέβια χορήγηση, η ιντερφερόνη βήτα-1α εμφανίζει απότομη πολυεκτητική πτώση, με επίπεδα στον ορό ευθέως ανάλογα προς τη δόση. Οι υποδόριες και ενδομυϊκές χορηγήσεις Rebif προκαλούν ισοδύναμη έκθεση στην ιντερφερόνη βήτα.

Κατανομή

Μετά από επαναλαμβανόμενες υποδόριες ενέσεις δόσεων 22 και 44 μικρογραμμάτων του Rebif, τυπικά παρατηρήθηκαν μέγιστες συγκεντρώσεις μετά από 8 ώρες, αλλά αυτό ήταν κυμαινόμενο σε μεγάλο βαθμό.

Αποβολή

Μετά από επαναλαμβανόμενες υποδόριες δόσεις σε υγιείς εθελοντές, οι κύριες ΦΚ παράμετροι (AUC_{tau} και C_{max}) αυξήθηκαν ανάλογα προς την αύξηση της δόσης από 22 μικρογραμμάρια σε 44 μικρογραμμάρια. Η εκτιμώμενη φαινόμενη ημίσεια ζωή είναι 50 έως 60 ώρες, το οποίο είναι σύμφωνο με τη συσσώρευση που παρατηρείται μετά από πολλαπλή δοσολογία.

Μεταβολισμός

Η ιντερφερόνη βήτα-1α μεταβολίζεται και αποβάλλεται κυρίως από το ήπαρ και τους νεφρούς.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων και γονοτοξικότητας.

Το Rebif δεν έχει μελετηθεί για καρκινογόνο δράση.

Μία μελέτη εμβρυοτοξικότητας σε πιθήκους δεν έδειξε συμπτώματα διαταραχών στην αναπαραγωγή. Αυξημένος κίνδυνος αποβολής έχει αναφερθεί σε μελέτες σε ζώα άλλων άλφα και βήτα ιντερφερονών. Δεν υπάρχουν διαθέσιμες πληροφορίες για τις επιδράσεις της ιντερφερόνης βήτα-1α στην ανδρική γονιμότητα.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Μαννιτόλη
Πολοξαμερές 188
L-Μεθειονίνη
Βενζυλική αλκοόλη
Οξικό νάτριο
Οξικό οξύ για ρύθμιση του pH
Υδροξείδιο του νατρίου για ρύθμιση του pH
Ύδωρ για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

18 μήνες.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C - 8°C), αποφεύγετε την τοποθέτησή του κοντά στο τμήμα της καταψύξεως του ψυγείου. Μην καταψύχετε. Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

Για το σκοπό περιπατητικής χρήσης, ο ασθενής μπορεί να βγάλει το Rebif από το ψυγείο και να το αποθηκεύσει όχι πάνω από τους 25°C για μία μόνο περίοδο που δε θα υπερβαίνει τις 14 ημέρες. Το Rebif έπειτα πρέπει να επανατοποθετηθεί στο ψυγείο και να χρησιμοποιηθεί πριν από την ημερομηνία λήξης.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Ενός ml τύπου I γυάλινη σύριγγα με βελόνα από ανοξείδωτο χάλυβα που περιέχει 0,5 ml διαλύματος.

Το Rebif 44 μικρογραμμάρια διατίθεται υπό μορφή μιας συσκευασίας 1, 3, 12 ή 36 συρίγγων. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Το ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα είναι έτοιμο για χρήση. Μπορεί επίσης να χορηγηθεί με μια κατάλληλη συσκευή αυτο-χορήγησης.

Για εφάπαξ χρήση μόνο. Πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο διαυγές ως ιριδίζον διάλυμα χωρίς σωματίδια και χωρίς ορατά σημεία φθοράς.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Ολλανδία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/98/063/004
EU/1/98/063/005
EU/1/98/063/006
EU/1/98/063/021

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 04 Μαΐου 1998
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 04 Μαΐου 2008

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Rebif 22 μικρογραμμάρια/0,5 ml ενέσιμο διάλυμα σε φυσιγγιο

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε προγεμισμένο φυσιγγιο περιέχει 66 μικρογραμμάρια (18 ΜIU*) ιντερφερόνης βήτα-1α** σε διάλυμα του 1,5 ml, που αντιστοιχεί σε 44 μικρογραμμάρια/ml.

* Εκατομμύρια διεθνείς μονάδες, μετρούμενα βάσει της βιομεθόδου της κυτοπαθητικής δράσης (CPE) σε σύγκριση με το εσωτερικό πρότυπο ιντερφερόνης βήτα-1α που είναι βαθμονομημένο προς το ισχύον διεθνές πρότυπο NIH (GB-23-902-531).

** παρασκευάζεται με την τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA σε κύτταρα ωοθηκών κινεζικών κρικητών (Chinese hamster ovary cells) (CHO-K1).

Έκδοχο με γνωστή δράση: Περιέχει 2,5 mg βενζυλικής αλκοόλης ανά δόση των 0,5 ml. Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο διάλυμα σε φυσιγγιο.

Διαυγές ως ιριδίζον διάλυμα, με pH 3,7 έως 4,1 και οσμωμοριακότητα 250 ως 450 mOsm/l.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Rebif ενδείκνυται για τη θεραπεία υποτροπιάζουσας Σκλήρυνσης κατά πλάκας (MS). Σε κλινικές μελέτες, έχει χαρακτηριστεί με δύο ή περισσότερες υποτροπές τα προηγούμενα δύο χρόνια (βλέπε παράγραφο 5.1).

Η αποτελεσματικότητα δεν έχει αποδειχθεί σε ασθενείς με δευτερογενώς προϊούσα μορφή Σκλήρυνσης κατά πλάκας χωρίς υποτροπές (βλ. παράγραφο 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία πρέπει να αρχίσει υπό την επίβλεψη ιατρού με πείρα στη θεραπεία της νόσου.

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δοσολογία του Rebif είναι 44 μικρογραμμάρια χορηγούμενα τρεις φορές την εβδομάδα με υποδόρια ένεση. Συνιστάται η χορήγηση χαμηλότερης δόσης των 22 μικρογραμμάτων τρεις φορές την εβδομάδα με υποδόρια ένεση σε ασθενείς που δεν μπορούν να ανεχτούν την υψηλή δόση.

Όταν αρχίζει για πρώτη φορά θεραπεία με Rebif, η δόση πρέπει να αυξάνεται σταδιακά για να είναι δυνατή η ανάπτυξη ταχυφύλαξης ώστε να μειωθούν οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις.

Συσκευασίες Rebif 44 μικρογραμμάρια ενέσιμο διάλυμα σε φυσιγγιο είναι διαθέσιμες για χρήση με την ηλεκτρονική συσκευή χορήγησης RebiSmart, επιτρέποντας την αυτόματη δόση τιτλοποίησης που είναι προσαρμοσμένη στις ανάγκες του ασθενούς για τον πρώτο μήνα θεραπείας. Η τιτλοποίηση της δόσης και η προσαρμογή της δόσης μπορούν να πραγματοποιηθούν μόνο χρησιμοποιώντας συσκευασίες Rebif 44 μικρογραμμάρια ενέσιμο διάλυμα σε φυσιγγιο που είναι συμβατές για χρήση με την ηλεκτρονική συσκευή χορήγησης RebiSmart.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί επίσημες κλινικές δοκιμές ή φαρμακοκινητικές μελέτες σε παιδιά ή εφήβους. Ωστόσο, μια παιδιατρική αναδρομική μελέτη κοόρτης συγκέντρωσε δεδομένα ασφάλειας με το Rebif από ιατρικά αρχεία σε παιδιά (n=52) και εφήβους (n=255). Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης υποδεικνύουν ότι το προφίλ ασφάλειας στα παιδιά (ηλικίας 2 έως 11 ετών) και στους εφήβους (ηλικίας 12 έως 17 ετών) που λαμβάνουν Rebif 22 μικρογραμμάρια ή 44 μικρογραμμάρια υποδορίως τρεις φορές την εβδομάδα είναι παρόμοιο με εκείνο που παρατηρείται στους ενήλικες.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Rebif σε παιδιά ηλικίας κάτω των 2 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Το Rebif δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε αυτήν την ηλικιακή ομάδα.

Τρόπος χορήγησης

Το ενέσιμο διάλυμα για υποδόρια χρήση Rebif σε φυσίγγιο προορίζεται για χρήση πολλαπλών δόσεων με την ηλεκτρονική συσκευή χορήγησης RebiSmart μετά από επαρκή εκπαίδευση του ασθενούς ή/και του προσώπου που φροντίζει τον ασθενή.

Για τη χορήγηση, πρέπει να ακολουθούνται οι οδηγίες που παρέχονται στο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος και στα αντίστοιχα εγχειρίδια οδηγιών χρήσης (Οδηγίες χρήσης) που συνοδεύουν το RebiSmart.

Πριν την ένεση και για ένα επιπλέον 24-ωρο μετά από κάθε ένεση, συνιστάται ένα αντιπυρετικό αναλγητικό, προκειμένου να μειωθούν τα γριπώδη συμπτώματα που σχετίζονται με τη χορήγηση του Rebif.

Δεν είναι γνωστό σήμερα για πόσο χρόνο πρέπει να υποβάλλονται σε θεραπεία οι ασθενείς. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Rebif δεν έχουν αποδειχθεί για περισσότερα από 4 χρόνια θεραπείας. Συνιστάται να αξιολογούνται οι ασθενείς, τουλάχιστον κάθε δεύτερο χρόνο κατά τη διάρκεια της περιόδου 4-χρόνων από την έναρξη της θεραπείας με Rebif και να λαμβάνεται τότε μια απόφαση για πιο μακροχρόνια θεραπεία, σε ατομική βάση από το θεράποντα γιατρό.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στη φυσική ή ανασυνδυασμένη ιντερφερόνη-βήτα, ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Ενεργή σοβαρή κατάθλιψη και/ή ιδεασμός αυτοκτονίας (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ιχνηλασιμότητα

Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου φαρμάκου πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια.

Γενική σύσταση

Οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται για τις πιο συχνές ανεπιθύμητες αντιδράσεις που συνδέονται με τη χορήγηση ιντερφερόνης βήτα, συμπεριλαμβανομένων των συμπτωμάτων του γριπώδους συνδρόμου (βλ. παράγραφο 4.8). Αυτά τα συμπτώματα έχουν την τάση να είναι εντονότερα κατά την έναρξη της θεραπείας και η συχνότητα και η βαρύτητά τους μειώνεται με τη συνέχιση της θεραπείας.

Θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια (TMA)

Περιστατικά θρομβωτικής μικροαγγειοπάθειας, που εκδηλώνονται ως θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα (TTP) ή συραιμικό αιμολυτικό σύνδρομο (HUS), συμπεριλαμβανομένων θανατηφόρων περιστατικών, έχουν αναφερθεί σε σχέση με τη χρήση προϊόντων που περιέχουν ιντερφερόνη βήτα. Αναφέρθηκε ότι προέκυψαν συμβάντα σε διάφορες χρονικές στιγμές κατά τη διάρκεια της θεραπείας και ότι ενδέχεται να προκύψουν συμβάντα μερικές εβδομάδες έως μερικά έτη από την έναρξη της θεραπείας με ιντερφερόνη βήτα. Στα πρώιμα κλινικά χαρακτηριστικά συγκαταλέγεται η θρομβοπενία, η νέα εμφάνιση υπέρτασης, ο πυρετός, συμπτώματα από το κεντρικό νευρικό σύστημα (π.χ. σύγχυση και πάρεση) και μειωμένη νεφρική λειτουργία. Στα εργαστηριακά ευρήματα που υποδεικνύουν την ύπαρξη TMA συγκαταλέγεται μειωμένος αριθμός αιμοπεταλίων, αυξημένη γαλακτική αφυδρογονάση ορού (LDH) λόγω αιμόλυσης καθώς και σχιστοκύτταρα (κατακερματισμός των ερυθροκυττάρων) σε επίχρισμα αίματος. Συνεπώς, εάν παρατηρηθούν κλινικά χαρακτηριστικά της TMA, συνιστάται ο περαιτέρω έλεγχος των επιπέδων των αιμοπεταλίων στο αίμα, της LDH στον ορό, του επιχρίσματος αίματος και της νεφρικής λειτουργίας. Εάν διαγνωστεί TMA, απαιτείται η άμεση χορήγηση θεραπευτικής αγωγής (να εξετάζεται το ενδεχόμενο ανταλλαγής πλάσματος) και συνιστάται η άμεση διακοπή της χορήγησης του Rebif.

Κατάθλιψη και ιδεασμός αυτοκτονίας

Το Rebif πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με προγενέστερες ή ενεργές καταθλιπτικές διαταραχές και πιο συγκεκριμένα σε αυτούς με προηγούμενα ιδεασμού αυτοκτονίας (βλ. παράγραφο 4.3). Είναι γνωστό ότι η κατάθλιψη και ο ιδεασμός αυτοκτονίας εμφανίζονται με αυξημένη συχνότητα στον πληθυσμό με Σκλήρυνση κατά πλάκας και σε σχέση με τη χρήση ιντερφερόνης. Στους ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με Rebif πρέπει να γίνονται συστάσεις να αναφέρουν αμέσως κάθε καταθλιπτικό σύμπτωμα και/ή ιδεασμό αυτοκτονίας στον ιατρό που συνταγογράφησε το φάρμακο. Οι ασθενείς που εμφανίζουν κατάθλιψη θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Rebif και να λαμβάνουν την κατάλληλη θεραπεία. Θα πρέπει να εξετάζεται η διακοπή της θεραπείας με Rebif (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.8).

Διαταραχές σπασμών

Το Rebif πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό σπασμών, σε αυτούς που λαμβάνουν θεραπεία με αντιεπιληπτικά, ιδιαίτερα αν η επιληψία τους δεν ελέγχεται επαρκώς με αντιεπιληπτικά (βλ. παραγράφους 4.5 και 4.8).

Καρδιακή πάθηση

Οι ασθενείς με καρδιακές παθήσεις, όπως στηθάγχη, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια ή αρρυθμία, θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για επιδείνωση της κλινικής κατάστασής τους κατά την έναρξη της θεραπείας με ιντερφερόνη βήτα-1α. Τα συμπτώματα του γριππώδους συνδρόμου που σχετίζονται με τη θεραπεία με ιντερφερόνη βήτα-1α μπορεί να αποδειχθούν αγχογόνα για τους ασθενείς με καρδιακές παθήσεις.

Νέκρωση στο σημείο της ένεσης

Νέκρωση στο σημείο της ένεσης έχει αναφερθεί σε ασθενείς που χρησιμοποιούν Rebif (βλ. παράγραφο 4.8). Για να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος νέκρωσης στο σημείο της ένεσης οι ασθενείς θα πρέπει να:

- χρησιμοποιούν άσηπτη τεχνική ένεσης,
- εναλλάσσουν τα σημεία της ένεσης σε κάθε δόση.

Η διαδικασία αυτοχορήγησης από τον ασθενή θα πρέπει να επανεξετάζεται περιοδικά ειδικά εάν έχουν συμβεί ανεπιθύμητες αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης.

Εάν ο ασθενής έχει παρουσιάσει ασυνέχεια του δέρματος, η οποία μπορεί να σχετίζεται με οίδημα ή παροχέτευση υγρού από το σημείο της ένεσης, ο ασθενής θα πρέπει να συμβουλευτεί το θεράποντα ιατρό πριν συνεχίσει τις ενέσεις Rebif. Εάν ο ασθενής έχει πολλαπλές αλλοιώσεις, η χρήση του Rebif θα πρέπει να ανασταλεί έως ότου επέλθει επούλωση. Ασθενείς με μεμονωμένες αλλοιώσεις μπορούν να συνεχίσουν τη χρήση εφόσον η νέκρωση δεν είναι πολύ εκτεταμένη.

Ηπατική δυσλειτουργία

Σε κλινικές δοκιμές με Rebif, υπήρχε συχνά ασυμπτωματική αύξηση των ηπατικών τρανσαμινασών [ιδιαίτερος της αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης (ALT)] και στο 1-3% των ασθενών αυξήθηκε 5 φορές πάνω από το ανώτατο φυσιολογικό όριο (ULN). Επί απουσίας κλινικών συμπτωμάτων, τα επίπεδα της ALT ορού πρέπει να ελέγχονται πριν την έναρξη της θεραπείας, στον πρώτο, τρίτο και έκτο μήνα της θεραπείας και αργότερα σε περιοδικά διαστήματα. Πρέπει να εξεταστεί η μείωση της δόσης του Rebif σε περίπτωση που η τιμή της ALT αυξηθεί πάνω από 5 φορές της ULN και στη συνέχεια να γίνεται σταδιακή αύξηση της δόσης όταν τα επίπεδα των ενζύμων σταθεροποιηθούν στις φυσιολογικές τιμές. Η θεραπεία με το Rebif πρέπει να ξεκινάει με προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό σημαντικής ηπατικής νόσου, με ενεργό ηπατική νόσο με κλινικά ευρήματα, με κατάχρηση αλκοόλ ή με αυξημένη τιμή ALT ορού (>2,5 φορές της ULN). Η θεραπεία με Rebif πρέπει να διακόπτεται σε περίπτωση εμφάνισης ίκτερου ή άλλων κλινικών συμπτωμάτων ηπατικής δυσλειτουργίας.

Το Rebif όπως άλλες ιντερφερόνες βήτα, δυνητικά μπορεί να προκαλέσει σοβαρή ηπατική βλάβη συμπεριλαμβανομένης της οξείας ηπατικής ανεπάρκειας (βλ. παράγραφο 4.8). Η πλειονότητα των περιπτώσεων σοβαρής ηπατικής βλάβης παρουσιάστηκε εντός των πρώτων έξι μηνών θεραπείας. Ο μηχανισμός για τη σπάνια συμπτωματική ηπατική δυσλειτουργία δεν είναι γνωστός. Δεν έχουν προσδιορισθεί συγκεκριμένοι παράγοντες κινδύνου.

Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών

Νεφρωσικό σύνδρομο

Περιπτώσεις νεφρωσικού συνδρόμου με διαφορετικές υποκείμενες νεφροπάθειες που περιλαμβάνουν την εστιακή τμηματική σπειραματοσκλήρυνση (FSGS), τη νόσο ελαχίστων αλλοιώσεων (MCD), τη μεμβρανοϋπερπλαστική σπειραματονεφρίτιδα (MPGN) και τη μεμβρανώδη σπειραματοπάθεια (MGN) έχουν αναφερθεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με προϊόντα ιντερφερόνης βήτα. Τα συμβάντα αναφέρθηκαν σε διάφορα χρονικά σημεία κατά τη διάρκεια της θεραπείας και ενδέχεται να εμφανιστούν μετά από αρκετά χρόνια θεραπείας με ιντερφερόνη βήτα. Συνιστάται η περιοδική παρακολούθηση των πρώιμων σημείων ή συμπτωμάτων, π.χ. οίδημα, πρωτεϊνουρίας και νεφρικής δυσλειτουργίας, ιδιαίτερα σε ασθενείς υψηλού κινδύνου για νεφρική νόσο. Απαιτείται άμεση θεραπεία του νεφρωσικού συνδρόμου και θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο διακοπής της θεραπείας με το Rebif.

Εργαστηριακές διαταραχές

Η χρήση ιντερφερονών συνδέεται με εργαστηριακές διαταραχές. Γι' αυτό, εκτός από τις εργαστηριακές εξετάσεις που απαιτούνται ως έλεγχος ρουτίνας για την παρακολούθηση των ασθενών με Σκλήρυνση κατά πλάκας, συνιστώνται έλεγχος των ηπατικών ενζύμων και πλήρεις και διαφορικές μετρήσεις των κυττάρων του αίματος και των αιμοπεταλίων σε τακτικά διαστήματα (1, 3 και 6 μήνες) μετά την έναρξη της θεραπείας με Rebif και στη συνέχεια περιοδικά επί απουσίας κλινικών συμπτωμάτων.

Διαταραχές του θυρεοειδούς

Οι ασθενείς υπό θεραπεία με Rebif ενίοτε πρωτοεμφανίζουν διαταραχές του θυρεοειδούς ή παρουσιάζουν επιδείνωση αυτών. Ο έλεγχος της λειτουργίας του θυρεοειδούς συστήνεται κατά την έναρξη και κάθε 6-12 μήνες της θεραπείας όταν αυτός είναι μη φυσιολογικός. Στην περίπτωση που αρχικά είναι φυσιολογικός δεν απαιτείται τακτικός έλεγχος αλλά θα πρέπει να διενεργείται εφόσον εμφανιστούν κλινικά συμπτώματα δυσλειτουργίας του θυρεοειδούς (βλ. παράγραφο 4.8).

Σοβαρή νεφρική και ηπατική ανεπάρκεια και σοβαρή μυελοκαταστολή

Πρέπει να καταβάλλεται προσοχή και να εξετάζεται το ενδεχόμενο στενής παρακολούθησης όταν η ιντερφερόνη βήτα-1α χορηγείται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική και ηπατική ανεπάρκεια και σε ασθενείς με σοβαρή μυελοκαταστολή.

Εξουδετερωτικά αντισώματα

Μπορεί να αναπτυχθούν εξουδετερωτικά αντισώματα ορού κατά της ιντερφερόνης βήτα-1α. Η ακριβής συχνότητα εμφάνισης των αντισωμάτων είναι ακόμη αβέβαιη. Κλινικά δεδομένα υποδεικνύουν ότι μετά από 24 έως 48 μήνες θεραπείας με Rebif 22 μικρογραμμάρια, περίπου το 24% των ασθενών αναπτύσσουν μόνιμα αντισώματα ορού κατά της ιντερφερόνης βήτα-1α. Η παρουσία των αντισωμάτων έχει αποδειχθεί ότι ελαττώνει τη φαρμακοδυναμική ανταπόκριση στην ιντερφερόνη βήτα-1α (βήτα-2 μικροσφαιρίνη και νεοπτερίνη). Παρόλο που η κλινική σημασία της επαγωγής των αντισωμάτων δεν έχει ακόμη διευκρινισθεί πλήρως, η ανάπτυξη των εξουδετερωτικών αντισωμάτων σχετίζεται με μειωμένη αποτελεσματικότητα σε κλινικές και εργαστηριακές MRI (μαγνητική τομογραφία) μεταβλητές. Εάν ένας ασθενής έχει πτωχή ανταπόκριση στη θεραπεία με Rebif και παρουσιάζει εξουδετερωτικά αντισώματα, ο θεράπων ιατρός πρέπει να επανεκτιμήσει τη σχέση κινδύνου/οφέλους της συνεχιζόμενης θεραπείας με Rebif.

Η χρήση διαφόρων τεχνικών ανίχνευσης των αντισωμάτων στον ορό καθώς και οι διαφορετικοί ορισμοί της ύπαρξης των αντισωμάτων περιορίζει την ικανότητα σύγκρισης της αντιγονικότητας μεταξύ των διαφόρων προϊόντων.

Άλλες μορφές σκλήρυνσης κατά πλάκας

Υπάρχουν μόνο ελάχιστα στοιχεία για την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια στους μη περιπατητικούς ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας. Το Rebif δεν έχει ακόμα διερευνηθεί σε ασθενείς με πρωτογενή προοδευτική σκλήρυνση κατά πλάκας και δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε αυτούς τους ασθενείς.

Έκδοχα

Περιεκτικότητα σε νάτριο

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

Βενζυλική αλκοόλη

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει βενζυλική αλκοόλη. Η βενζυλική αλκοόλη μπορεί να προκαλέσει αλλεργικές αντιδράσεις.

Παρακολουθείτε ασθενείς ηλικίας κάτω των 3 ετών για αναπνευστικά συμπτώματα.

Συμβουλευτέτε ασθενείς που είναι έγκυες ή θηλάζουν σχετικά με τον πιθανό κίνδυνο από το έκδοχο βενζυλική αλκοόλη, το οποίο μπορεί να συσσωρευτεί διαχρονικά και να προκαλέσει μεταβολική οξέωση. Χρησιμοποιείτε με προσοχή σε ασθενείς με ηπατική ή νεφρική δυσλειτουργία, λόγω του πιθανού κινδύνου από το έκδοχο βενζυλική αλκοόλη, το οποίο μπορεί να συσσωρευτεί διαχρονικά και να προκαλέσει μεταβολική οξέωση.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων με ιντερφερόνη βήτα-1α σε ανθρώπους.

Έχει αναφερθεί ότι οι ιντερφερόνες μειώνουν τη δράση των ενζύμων που εξαρτώνται από το ηπατικό κυτόχρωμα P450 σε ανθρώπους και ζώα. Πρέπει να καταβάλλεται προσοχή όταν το Rebif χορηγείται σε συνδυασμό με φαρμακευτικά προϊόντα που έχουν στενό θεραπευτικό εύρος και εξαρτώνται ευρέως από το σύστημα του ηπατικού κυτοχρώματος P450 για την απομάκρυνσή τους, π.χ. αντιεπιληπτικά και μερικές κατηγορίες αντικαταθλιπτικών.

Η αλληλεπίδραση του Rebif με τα κορτικοστεροειδή ή την φλοιοεπινεφριδιοτρόπο ορμόνη (ACTH) δεν έχει μελετηθεί συστηματικά. Κλινικές μελέτες δείχνουν ότι ασθενείς με Σκλήρυνση κατά πλάκας μπορούν να λαμβάνουν Rebif και κορτικοστεροειδή ή ACTH κατά τις υποτροπές.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Ένας μεγάλος αριθμός δεδομένων (περιπτώσεις έκβασης εγκυμοσύνης περισσότερες από 1.000) από μητρώα και την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά δεν καταδεικνύουν αυξημένο κίνδυνο μειζόνων συγγενών ανωμαλιών μετά από έκθεση σε ιντερφερόνη-βήτα πριν τη σύλληψη ή έκθεση κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της εγκυμοσύνης. Ωστόσο, η διάρκεια της έκθεσης κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου είναι αβέβαιη, διότι τα δεδομένα συλλέχθηκαν όταν υπήρχε αντένδειξη για τη χρήση της ιντερφερόνης βήτα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, και η θεραπεία πιθανότατα διακόπηκε όταν ανιχνεύθηκε ή/και επιβεβαιώθηκε η εγκυμοσύνη. Η εμπειρία με την έκθεση κατά τη διάρκεια του δεύτερου και τρίτου τριμήνου είναι πολύ περιορισμένη.

Με βάση δεδομένα σε ζώα (βλ. παράγραφο 5.3), υπάρχει πιθανός αυξημένος κίνδυνος για αυτόματη αποβολή. Ο κίνδυνος αυτόματων αποβολών σε έγκυες γυναίκες που εκτέθηκαν στην ιντερφερόνη βήτα δεν μπορεί να αξιολογηθεί επαρκώς με βάση τα τρέχοντα διαθέσιμα δεδομένα, αλλά τα δεδομένα δεν υποδεικνύουν αυξημένο κίνδυνο μέχρι σήμερα.

Εάν κρίνεται κλινικά απαραίτητη, η χρήση του Rebif μπορεί να εξεταστεί κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Θηλασμός

Οι περιορισμένες πληροφορίες που διατίθενται σχετικά με τη μεταφορά της ιντερφερόνης βήτα-1α στο μητρικό γάλα, μαζί με τα χημικά/φυσιολογικά χαρακτηριστικά της ιντερφερόνης βήτα, καταδεικνύουν ότι τα επίπεδα ιντερφερόνης βήτα-1α που απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα είναι αμελητέα. Δεν αναμένονται επιβλαβείς επιδράσεις στα θηλάζοντα νεογέννητα/βρέφη.

Το Rebif μπορεί να χρησιμοποιηθεί κατά τη διάρκεια του θηλασμού.

Γονιμότητα

Οι επιδράσεις του Rebif στη γονιμότητα δεν έχουν διερευνηθεί.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Ανεπιθύμητα συμβάματα συνδεδεμένα με το κεντρικό νευρικό σύστημα και σχετίζονται με τη χρήση ιντερφερόνης βήτα (π.χ. ζάλη) θα μπορούσαν να επηρεάσουν την ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων του ασθενούς (βλ. παράγραφο 4.8).

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Η υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων αντιδράσεων που συνδέονται με τη θεραπεία με Rebif, σχετίζεται με το γριππώδες σύνδρομο. Τα γριππώδη συμπτώματα τείνουν να είναι πιο εμφανή κατά την έναρξη της θεραπείας και μειώνονται ως προς τη συχνότητα με τη συνέχιση της θεραπείας. Περίπου 70% των ασθενών υπό θεραπεία με Rebif αναμένεται να παρουσιάσουν το τυπικό γριππώδες σύνδρομο των ιντερφερονών εντός του πρώτου εξαμήνου μετά την έναρξη της θεραπείας. Περίπου 30% των ασθενών θα παρουσιάσουν αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης, κυρίως ήπια φλεγμονή ή ερύθημα. Είναι επίσης συχνές οι ασυμπτωματικές αυξήσεις στις εργαστηριακές παραμέτρους της ηπατικής λειτουργίας και οι μειώσεις του αριθμού των λευκοκυττάρων.

Η πλειονότητα των ανεπιθύμητων αντιδράσεων που παρατηρούνται με ιντερφερόνη βήτα-1α είναι συνήθως ήπιες και αναστρέψιμες και ανταποκρίνονται καλά σε μειώσεις της δόσεως. Σε περίπτωση σοβαρών ή επίμονων ανεπιθύμητων ενεργειών, η δόση του Rebif μπορεί να μειωθεί προσωρινά ή να διακοπεί, κατά την κρίση του γιατρού.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών

Οι παρατιθέμενες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναγνωριστεί από κλινικές μελέτες καθώς και από αναφορές μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά (*ένας αστερίσκος [*] υποδεικνύει ανεπιθύμητες ενέργειες που αναγνωρίστηκαν κατά τη διάρκεια της μετεγκριτικής παρακολούθησης*). Οι ακόλουθοι ορισμοί εφαρμόζονται στην ορολογία συχνότητας που χρησιμοποιείται παρακάτω: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), συχνότητα μη γνωστή (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος

Πολύ συχνές:	Ουδετεροπενία, λεμφοπενία, λευκοπενία, θρομβοπενία, αναιμία
Σπάνιες:	Θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια, συμπεριλαμβανομένης θρομβωτικής θρομβοπενικής πορφύρας/αιμολυτικού ουραιμικού συνδρόμου* (κατηγοριοποίηση επισήμανσης για τα προϊόντα που περιέχουν ιντερφερόνη βήτα, βλ. ενότητα 4.4) , πανκυτταροπενία*

Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος

Όχι συχνές:	Δυσλειτουργία του θυρεοειδούς συχνότερα εμφανιζόμενη ως υποθυρεοειδισμός ή υπερθυρεοειδισμός
-------------	--

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος

Σπάνιες:	Αναφυλακτικές αντιδράσεις*
----------	----------------------------

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων

Πολύ συχνές:	Ασυμπτωματική αύξηση των τρανσαμινασών
Συχνές:	Μεγάλη αύξηση των τρανσαμινασών
Όχι συχνές:	Ηπατίτιδα με ή χωρίς ίκτερο*
Σπάνιες:	Ηπατική ανεπάρκεια* (βλ. παράγραφο 4.4), αυτοάνοση ηπατίτιδα*

Ψυχιατρικές διαταραχές

Συχνές:	Κατάθλιψη, αϋπνία
Σπάνιες:	Απόπειρα αυτοκτονίας*

Διαταραχές του νευρικού συστήματος

Πολύ συχνές:	Κεφαλαλγία
Όχι συχνές:	Σπασμοί*
Συχνότητα μη γνωστή:	Παροδικά νευρολογικά συμπτώματα (π.χ. υπαισθησία, μυϊκός σπασμός, παραισθησία, δυσκολία στο βάδισμα, μυοσκελετική ακαμψία) που μπορεί να προσομοιάζουν με εξάρσεις πολλαπλής σκλήρυνσης*

Οφθαλμικές διαταραχές

Όχι συχνές: Αγγειακές διαταραχές του αμφιβληστροειδούς (π.χ. αμφιβληστροειδοπάθεια, βαμβακόμορφα εξιδρώματα, απόφραξη της αμφιβληστροειδικής φλέβας ή αρτηρίας)*

Αγγειακές διαταραχές

Όχι συχνές: Θρομβοεμβολικά επεισόδια*

Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου

Όχι συχνές: Δύσπνοια*

Συχνότητα μη γνωστή: Πνευμονική αρτηριακή υπέρταση* (κατηγοριοποίηση επισήμανσης για τα προϊόντα ιντερφερόνης, βλ. ακολούθως Πνευμονική αρτηριακή υπέρταση)

Διαταραχές του γαστρεντερικού

Συχνές: Διάρροια, έμετος, ναυτία

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

Συχνές: Κνησμός, εξάνθημα, ερυθματώδες εξάνθημα, κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα, αλωπεκία*

Όχι συχνές: Κνίδωση*

Σπάνιες: Οίδημα του Quincke (αγγειοοίδημα)*, πολύμορφο ερύθημα*, δερματικές αντιδράσεις τύπου πολύμορφου ερυθήματος*, σύνδρομο Stevens Johnson*

Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού

Συχνές: Μυαλγία, αρθραλγία

Σπάνιες: Επαγόμενος από φάρμακα ερυθματώδης λύκος*

Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών

Σπάνιες: Νεφρωσικό σύνδρομο*, σπειραματοσκλήρυνση* (βλ. παράγραφο 4.4)

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης

Πολύ συχνές: Φλεγμονή στο σημείο της ένεσης, αντίδραση στο σημείο της ένεσης, γριπώδη συμπτώματα

Συχνές: Άλγος στο σημείο της ένεσης, κόπωση, ρίγη, πυρετός

Όχι συχνές: Νέκρωση στο σημείο της ένεσης, μάζα στο σημείο της ένεσης, απόστημα στο σημείο της ένεσης, λοιμώξεις στο σημείο της ένεσης*, αυξημένη εφίδρωση*

Σπάνιες: Κυτταρίτιδα στο σημείο της ένεσης*

Συχνότητα μη γνωστή: Υποδερματίτιδα (που εμφανίζεται στη θέση της ένεσης)

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί επίσημες κλινικές δοκιμές ή φαρμακοκινητικές μελέτες σε παιδιά ή εφήβους. Περιορισμένα δεδομένα ασφάλειας υποδεικνύουν ότι το προφίλ ασφάλειας στα παιδιά και στους εφήβους (ηλικίας 2 έως 17 ετών) που λαμβάνουν Rebif 22 μικρογραμμάρια ή 44 μικρογραμμάρια τρεις φορές εβδομαδιαίως είναι παρόμοιο με εκείνο που παρατηρείται στους ενήλικες.

Επιδράσεις κατηγορίας

Η χορήγηση ιντερφερονών έχει συνδεθεί με την εμφάνιση ανορεξίας, ζάλης, ανησυχίας, αρρυθμιών, αγγειοδιαστολής, αισθήματος παλμών, μηνορραγίας και μητρορραγίας. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ιντερφερόνη βήτα μπορεί να παρατηρηθεί αύξηση του σχηματισμού αυτο-αντισωμάτων.

Πνευμονική αρτηριακή υπέρταση

Περιστατικά πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης (ΠΑΥ) έχουν αναφερθεί με προϊόντα ιντερφερόνης βήτα. Τα συμβάντα παρατηρήθηκαν σε διάφορα χρονικά σημεία, μεταξύ των οποίων αρκετά χρόνια μετά την έναρξη της θεραπείας με ιντερφερόνη βήτα.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας οι ασθενείς πρέπει να εισάγονται σε νοσοκομείο για παρακολούθηση και να τους δίνεται κατάλληλη υποστηρικτική θεραπεία.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ανοσοδιεγέρτες, Ιντερφερόνες, κωδικός ATC: L03AB07

Οι ιντερφερόνες είναι μία ομάδα ενδογενών γλυκοπρωτεϊνών που είναι προικισμένες με ανοσορρυθμιστικές, αντι-ιικές και αντιυπερπλαστικές ιδιότητες.

Το Rebif (ιντερφερόνη βήτα-1α) έχει την ίδια ακολουθία αμινοξέων με την ενδογενή ανθρώπινη ιντερφερόνη βήτα. Παράγεται σε κύτταρα θηλαστικών (ωοθήκη κινέζικου κρικτητού) και επομένως είναι γλυκοζυλιωμένη όπως και η φυσική πρωτεΐνη.

Ανεξάρτητα από την οδό χορήγησης, έντονες φαρμακοδυναμικές μεταβολές συνδέονται με τη χορήγηση του Rebif. Μετά από μια δόση, η δράση μέσα στα κύτταρα και στον ορό της 2-5A συνθετάσης και οι συγκεντρώσεις στον ορό της βήτα-2 μικροσφαιρίνης και νεοπερίνης αυξάνονται εντός 24 ωρών και αρχίζουν να μειώνονται εντός 2 ημερών. Οι ενδοκυτταρικές και υποδόριες χορηγήσεις προκαλούν πλήρως συγκρίσιμες αποκρίσεις. Μετά από επανειλημμένη υποδόρια χορήγηση κάθε 48 ώρες επί 4 χορηγήσεις, αυτές οι βιολογικές αποκρίσεις παραμένουν αυξημένες και δεν υπάρχουν σημεία ανάπτυξης ανοχής.

Βιολογικοί δείκτες απόκρισης (π.χ. δραστηριότητα της 2',5'-OAS, νεοπερίνη και βήτα-μικροσφαιρίνη) επάγονται από την ιντερφερόνη βήτα-1α μετά από υποδόριες δόσεις που χορηγήθηκαν σε υγιείς εθελοντές. Ο χρόνος μέχρι τις κορυφές συγκέντρωσης μετά από εφάπαξ υποδόρια ένεση ήταν 24 έως 48 ώρες για τη νεοπερίνη, τη βήτα-2-μικροσφαιρίνη και την 2'5'OAS, 12 ώρες για το MX1 και 24 ώρες για την έκφραση των γονιδίων OAS1 και OAS2. Συγκεντρώσεις παρόμοιου ύψους και χρόνου παρατηρήθηκαν για τους περισσότερους από αυτούς τους δείκτες μετά από την πρώτη και την έκτη χορήγηση.

Ο ακριβής μηχανισμός δράσης του Rebif στη Σκλήρυνση κατά πλάκας βρίσκεται ακόμη υπό έρευνα.

Υποτροπιάζουσα-Διαλείπουσα Σκλήρυνση κατά πλάκας

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Rebif έχει αξιολογηθεί σε ασθενείς με Υποτροπιάζουσα-Διαλείπουσα Σκλήρυνση κατά πλάκας σε δόσεις που κυμαίνονται από 11 μέχρι 44 μικρογραμμάρια (3-12 εκατομμύρια IU), χορηγούμενες υποδορίως τρεις φορές την εβδομάδα. Στην εγκεκριμένη δοσολογία, το Rebif 22 μικρογραμμάρια απεδείχθη ότι μειώνει τη συχνότητα (κατά 30% σε 2 χρόνια) και τη σοβαρότητα των κλινικών υποτροπών σε ασθενείς με τουλάχιστον 2 υποτροπές τα προηγούμενα 2 χρόνια και EDSS 0-5,0 κατά την έναρξη. Το ποσοστό των ασθενών με εξέλιξη της αναπηρίας, όπως αυτή καθορίζεται από αύξηση κατά τουλάχιστον ένα βαθμό στην κλίμακα EDSS η οποία επιβεβαιώθηκε τρεις μήνες μετά, μειώθηκε από 39% (εικονικό φάρμακο) σε 30% (Rebif 22 μικρογραμμάρια). Κατά τη διάρκεια 4 χρόνων, η μείωση του μέσου ρυθμού παρόξυνσης ήταν 22% σε ασθενείς υπό θεραπεία με Rebif 22 μικρογραμμάρια και 29% σε ασθενείς υπό θεραπεία με Rebif 44 μικρογραμμάτων συγκριτικά με μια ομάδα ασθενών υπό θεραπεία με εικονικό φάρμακο για 2 χρόνια που έλαβαν στη συνέχεια είτε Rebif 22 ή 44 μικρογραμμάρια για 2 ακόμη χρόνια.

Δευτερογενώς προϊούσα μορφή Σκλήρυνσης κατά πλάκας

Σε μελέτη διάρκειας 3 χρόνων σε ασθενείς με δευτερογενώς προϊούσα μορφή Σκλήρυνσης κατά πλάκας (EDSS 3 - 6,5) με ενδείξεις κλινικής εξέλιξης τα περασμένα δύο χρόνια και οι οποίοι δεν βίωσαν υποτροπές τις περασμένες 8 εβδομάδες, το Rebif δεν είχε σημαντική επίδραση στην εξέλιξη της αναπηρίας, αλλά η συχνότητα υποτροπών μειώθηκε περίπου κατά 30%. Όταν ο πληθυσμός χωρίστηκε σε 2 υποομάδες (σε ασθενείς με και χωρίς υποτροπές κατά τη διάρκεια 2 χρόνων προ έναρξης μελέτης), δεν υπήρχε επίδραση στην εξέλιξη της νόσου στους ασθενείς χωρίς υποτροπές, αλλά στους ασθενείς με υποτροπές μειώθηκε η αναλογία ασθενών με εξέλιξη της νόσου από 70% (εικονικό φάρμακο) σε 57% (Rebif 22 μικρογραμμάρια και Rebif 44 μικρογραμμάρια συνδυασμένα) στο τέλος της μελέτης. Αυτά τα αποτελέσματα που ελήφθησαν εκ των υστέρων από μια υποομάδα ασθενών πρέπει να ερμηνεύονται με προσοχή.

Πρωτογενώς προϊούσα μορφή Σκλήρυνσης κατά πλάκας

Το Rebif δεν έχει ακόμη μελετηθεί σε ασθενείς με πρωτογενώς προϊούσα μορφή Σκλήρυνσης κατά πλάκας και δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε αυτούς τους ασθενείς.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Σε υγιείς εθελοντές μετά από ενδοφλέβια χορήγηση, η ιντερφερόνη βήτα-1α εμφανίζει απότομη πολυεκτητική πτώση, με επίπεδα στον ορό ευθέως ανάλογα προς τη δόση. Οι υποδόριες και ενδομυϊκές χορηγήσεις Rebif προκαλούν ισοδύναμη έκθεση στην ιντερφερόνη βήτα.

Κατανομή

Μετά από επαναλαμβανόμενες υποδόριες ενέσεις δόσεων 22 και 44 μικρογραμμάτων του Rebif, τυπικά παρατηρήθηκαν μέγιστες συγκεντρώσεις μετά από 8 ώρες, αλλά αυτό ήταν κυμαινόμενο σε μεγάλο βαθμό.

Αποβολή

Μετά από επαναλαμβανόμενες υποδόριες δόσεις σε υγιείς εθελοντές, οι κύριες ΦΚ παράμετροι (AUC_{tau} και C_{max}) αυξήθηκαν ανάλογα προς την αύξηση της δόσης από 22 μικρογραμμάρια σε 44 μικρογραμμάρια. Η εκτιμώμενη φαινόμενη ημίσεια ζωή είναι 50 έως 60 ώρες, το οποίο είναι σύμφωνο με τη συσσώρευση που παρατηρείται μετά από πολλαπλή δοσολογία.

Μεταβολισμός

Η ιντερφερόνη βήτα-1α μεταβολίζεται και αποβάλλεται κυρίως από το ήπαρ και τους νεφρούς.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων και γονοτοξικότητας.

Το Rebif δεν έχει μελετηθεί για καρκινογόνο δράση.

Μία μελέτη εμβρυοτοξικότητας σε πιθήκους δεν έδειξε συμπτώματα διαταραχών στην αναπαραγωγή. Αυξημένος κίνδυνος αποβολής έχει αναφερθεί σε μελέτες σε ζώα άλλων άλφα και βήτα ιντερφερονών. Δεν υπάρχουν διαθέσιμες πληροφορίες για τις επιδράσεις της ιντερφερόνης βήτα-1α στην ανδρική γονιμότητα.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Μαννιτόλη
Πολοξαμερές 188
L-Μεθειονίνη
Βενζυλική αλκοόλη
Οξικό νάτριο
Οξικό οξύ για ρύθμιση του pH
Υδροξείδιο του νατρίου για ρύθμιση του pH
Ύδωρ για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

18 μήνες.
Μετά την πρώτη ένεση, χρησιμοποιήστε εντός 28 ημερών.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C - 8°C), αποφεύγετε την τοποθέτησή του κοντά στο τμήμα της καταψύξεως του ψυγείου. Μην καταψύχετε. Φυλάσσετε το φυσίγγιο στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

Η συσκευή (RebiSmart) που περιέχει ένα προγεμισμένο φυσίγγιο Rebif πρέπει να φυλάσσεται στο κουτί φύλαξης της συσκευής σε ψυγείο (2°C - 8°C).

Για το σκοπό περιπατητικής χρήσης, ο ασθενής μπορεί να βγάλει το Rebif από το ψυγείο και να το αποθηκεύσει όχι πάνω από τους 25°C για μία μόνο περίοδο που δε θα υπερβαίνει τις 14 ημέρες. Το Rebif έπειτα πρέπει να επανατοποθετηθεί στο ψυγείο και να χρησιμοποιηθεί πριν από την ημερομηνία λήξης.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Φυσίγγια (γυαλί τύπου 1) με πώμα εισχώρησης (ελαστικό) και περίβλημα σύσφιξης (αλουμίνιο και αλοβουτυλικό ελαστικό) που περιέχουν 1,5 ml ενεσίμου διαλύματος.

Μέγεθος συσκευασίας 4 ή 12 φυσιγγίων.
Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Το ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένο φυσιγγίο είναι έτοιμο για χρήση με την ηλεκτρονική συσκευή χορήγησης RebiSmart. Για τη φύλαξη της συσκευής με το φυσιγγίο, βλ. παράγραφο 6.4.

Για πολλαπλή χρήση. Πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο διαυγές ως ιριδίζον διάλυμα χωρίς σωματίδια και χωρίς ορατά σημεία φθοράς.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Ολλανδία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/98/063/008
EU/1/98/063/018

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 04 Μαΐου 1998
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 04 Μαΐου 2008

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Rebif 44 μικρογραμμάρια/0,5 ml ενέσιμο διάλυμα σε φυσίγγιο

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε προγεμισμένο φυσίγγιο περιέχει 132 μικρογραμμάρια (36 ΜIU*) ιντερφερόνης βήτα-1α** σε διάλυμα του 1,5 ml, που αντιστοιχεί σε 88 μικρογραμμάρια/ml.

* Εκατομμύρια διεθνείς μονάδες, μετρούμενα βάσει της βιομεθόδου της κυτοπαθητικής δράσης (CPE) σε σύγκριση με το εσωτερικό πρότυπο ιντερφερόνης βήτα-1α που είναι βαθμονομημένο προς το ισχύον διεθνές πρότυπο NIH (GB-23-902-531).

** παρασκευάζεται με την τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA σε κύτταρα ωοθηκών κινεζικών κρικητών (Chinese hamster ovary cells) (CHO-K1).

Έκδοχο με γνωστή δράση: Περιέχει 2,5 mg βενζυλικής αλκοόλης ανά δόση των 0,5 ml. Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο διάλυμα σε φυσίγγιο.

Διαυγές ως ιριδίζον διάλυμα, με pH 3,7 έως 4,1 και οσμωμοριακότητα 250 ως 450 mOsm/l.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Rebif ενδείκνυται για τη θεραπεία

- ασθενών με ένα μεμονωμένο απομυελινωτικό συμβάν με ενεργή φλεγμονώδη διαδικασία, εάν έχουν αποκλειστεί εναλλακτικές διαγνώσεις, και εάν έχει καθοριστεί ότι διατρέχουν υψηλό κίνδυνο να αναπτύξουν κλινικά οριστική Σκλήρυνση κατά πλάκας (MS) (βλ. παράγραφο 5.1)
- ασθενών με υποτροπιάζουσα Σκλήρυνση κατά πλάκας (MS). Σε κλινικές μελέτες, έχει χαρακτηριστεί με δύο ή περισσότερες υποτροπές τα προηγούμενα δύο χρόνια (βλέπε παράγραφο 5.1).

Η αποτελεσματικότητα δεν έχει αποδειχθεί σε ασθενείς με δευτερογενώς προϊούσα μορφή Σκλήρυνσης κατά πλάκας χωρίς υποτροπές (βλ. παράγραφο 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία πρέπει να αρχίσει υπό την επίβλεψη ιατρού με πείρα στη θεραπεία της νόσου.

Για τους ασθενείς που αρχίζουν θεραπεία με το Rebif, συσκευασίες Rebif 44 μικρογραμμάρια ενέσιμο διάλυμα σε φυσίγγιο είναι διαθέσιμες για χρήση με την ηλεκτρονική συσκευή χορήγησης RebiSmart, επιτρέποντας την αυτόματη δόση τιτλοποίησης που είναι προσαρμοσμένη στις ανάγκες του ασθενούς για τον πρώτο μήνα της θεραπείας.

Δοσολογία

Όταν αρχίζει για πρώτη φορά θεραπεία με Rebif, για να είναι δυνατή η ανάπτυξη ταχυφύλαξης ώστε να μειωθούν οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις, συνιστάται οι ασθενείς να αρχίζουν με τη δόση των 8,8 μικρογραμμάτων υποδορίως και η δόση να αυξάνεται κατά τη διάρκεια μιας περιόδου 4 εβδομάδων μέχρι τη δόση-στόχο, σύμφωνα με το ακόλουθο πρόγραμμα:

Ο παρακάτω πίνακας περιγράφει τα βήματα τιτλοποίησης της δόσης, τα οποία ακολουθούνται αυτόματα από την ηλεκτρονική συσκευή χορήγησης RebiSmart.

	Συνιστώμενη τιτλοποίηση (% της τελικής δόσης)	Δόση τιτλοποίησης για το Rebif 44 μικρογραμμάρια τρεις φορές την εβδομάδα (tiw)
Εβδομάδες 1-2	20%	8,8 μικρογραμμάρια tiw
Εβδομάδες 3-4	50%	22 μικρογραμμάρια tiw
Εβδομάδες 5+	100%	44 μικρογραμμάρια tiw

Πρώτο απομυελινωτικό συμβάν

Η δοσολογία για ασθενείς που έχουν υποστεί ένα πρώτο απομυελινωτικό συμβάν είναι 44 μικρογραμμάρια Rebif χορηγούμενα τρεις φορές την εβδομάδα με υποδόρια ένεση.

Υποτροπιάζουσα Σκλήρυνση κατά πλάκα

Η συνιστώμενη δοσολογία του Rebif είναι 44 μικρογραμμάρια χορηγούμενα τρεις φορές την εβδομάδα με υποδόρια ένεση. Συνιστάται η χορήγηση χαμηλότερης δόσης των 22 μικρογραμμάρων επίσης τρεις φορές την εβδομάδα με υποδόρια ένεση σε ασθενείς που δεν μπορούν να ανεχτούν την υψηλή δόση.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί επίσημες κλινικές δοκιμές ή φαρμακοκινητικές μελέτες σε παιδιά ή εφήβους. Ωστόσο, μια παιδιατρική αναδρομική μελέτη κοόρτης συγκέντρωσε δεδομένα ασφάλειας με το Rebif από ιατρικά αρχεία σε παιδιά (n=52) και εφήβους (n=255). Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης υποδεικνύουν ότι το προφίλ ασφάλειας στα παιδιά (ηλικίας 2 έως 11 ετών) και στους εφήβους (ηλικίας 12 έως 17 ετών) που λαμβάνουν Rebif 22 μικρογραμμάρια ή 44 μικρογραμμάρια υποδορίως τρεις φορές την εβδομάδα είναι παρόμοιο με εκείνο που παρατηρείται στους ενήλικες.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Rebif σε παιδιά ηλικίας κάτω των 2 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Το Rebif δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε αυτήν την ηλικιακή ομάδα.

Τρόπος χορήγησης

Το ενέσιμο διάλυμα για υποδόρια χρήση Rebif σε φυσίγγιο προορίζεται για χρήση πολλαπλών δόσεων με την ηλεκτρονική συσκευή χορήγησης RebiSmart μετά από επαρκή εκπαίδευση του ασθενούς ή/και του προσώπου που φροντίζει τον ασθενή.

Για τη χορήγηση, πρέπει να ακολουθούνται οι οδηγίες που παρέχονται στο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος και στα αντίστοιχα εγχειρίδια οδηγιών χρήσης (Οδηγίες χρήσης) που συνοδεύουν το RebiSmart.

Πριν την ένεση και για ένα επιπλέον 24-ωρο μετά από κάθε ένεση, συνιστάται ένα αντιπυρετικό αναλγητικό, προκειμένου να μειωθούν τα γριπώδη συμπτώματα που σχετίζονται με τη χορήγηση του Rebif.

Δεν είναι γνωστό σήμερα για πόσο χρόνο πρέπει να υποβάλλονται σε θεραπεία οι ασθενείς. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Rebif δεν έχουν αποδειχθεί για περισσότερα από 4 χρόνια θεραπείας. Συνιστάται να αξιολογούνται οι ασθενείς, τουλάχιστον κάθε δεύτερο χρόνο κατά τη διάρκεια της περιόδου 4-χρόνων από την έναρξη της θεραπείας με Rebif και να λαμβάνεται τότε μια απόφαση για πιο μακροχρόνια θεραπεία, σε ατομική βάση από το θεράποντα γιατρό.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαίσθησία στη φυσική ή ανασυνδυασμένη ιντερφερόνη-βήτα, ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Ενεργή σοβαρή κατάθλιψη και/ή ιδεασμός αυτοκτονίας (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ιχνηλασιμότητα

Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου φαρμάκου πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια.

Γενική σύσταση

Οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται για τις πιο συχνές ανεπιθύμητες αντιδράσεις που συνδέονται με τη χορήγηση ιντερφερόνης βήτα, συμπεριλαμβανομένων των συμπτωμάτων του γριππώδους συνδρόμου (βλ. παράγραφο 4.8). Αυτά τα συμπτώματα έχουν την τάση να είναι εντονότερα κατά την έναρξη της θεραπείας και η συχνότητά και η βαρύτητά τους μειώνεται με τη συνέχιση της θεραπείας.

Θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια (TMA)

Περιστατικά θρομβωτικής μικροαγγειοπάθειας, που εκδηλώνονται ως θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα (TTP) ή ουραιμικό αιμολυτικό σύνδρομο (HUS), συμπεριλαμβανομένων θανατηφόρων περιστατικών, έχουν αναφερθεί σε σχέση με τη χρήση προϊόντων που περιέχουν ιντερφερόνη βήτα. Αναφέρθηκε ότι προέκυψαν συμβάντα σε διάφορες χρονικές στιγμές κατά τη διάρκεια της θεραπείας και ότι ενδέχεται να προκύψουν συμβάντα μερικές εβδομάδες έως μερικά έτη από την έναρξη της θεραπείας με ιντερφερόνη βήτα. Στα πρώιμα κλινικά χαρακτηριστικά συγκαταλέγεται η θρομβοπενία, η νέα εμφάνιση υπέρτασης, ο πυρετός, συμπτώματα από το κεντρικό νευρικό σύστημα (π.χ. σύγχυση και άρεση) και μειωμένη νεφρική λειτουργία. Στα εργαστηριακά ευρήματα που υποδεικνύουν την ύπαρξη TMA συγκαταλέγεται μειωμένος αριθμός αιμοπεταλίων, αυξημένη γαλακτική αφυδρογονάση ορού (LDH) λόγω αιμόλυσης καθώς και σχιστοκύτταρα (κατακερματισμός των ερυθροκυττάρων) σε επίχρισμα αίματος. Συνεπώς, εάν παρατηρηθούν κλινικά χαρακτηριστικά της TMA, συνιστάται ο περαιτέρω έλεγχος των επιπέδων των αιμοπεταλίων στο αίμα, της LDH στον ορό, του επιχρίσματος αίματος και της νεφρικής λειτουργίας. Εάν διαγνωστεί TMA, απαιτείται η άμεση χορήγηση θεραπευτικής αγωγής (να εξετάζεται το ενδεχόμενο ανταλλαγής πλάσματος) και συνιστάται η άμεση διακοπή της χορήγησης του Rebif.

Κατάθλιψη και ιδεασμός αυτοκτονίας

Το Rebif πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με προγενέστερες ή ενεργές καταθλιπτικές διαταραχές και πιο συγκεκριμένα σε αυτούς με προηγούμενα ιδεασμού αυτοκτονίας (βλ. παράγραφο 4.3). Είναι γνωστό ότι η κατάθλιψη και ο ιδεασμός αυτοκτονίας εμφανίζονται με αυξημένη συχνότητα στον πληθυσμό με Σκλήρυνση κατά πλάκας και σε σχέση με τη χρήση ιντερφερόνης. Στους ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με Rebif πρέπει να γίνονται συστάσεις να αναφέρουν αμέσως κάθε καταθλιπτικό σύμπτωμα και/ή ιδεασμό αυτοκτονίας στον ιατρό που συνταγογράφησε το φάρμακο. Οι ασθενείς που εμφανίζουν κατάθλιψη θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Rebif και να λαμβάνουν την κατάλληλη θεραπεία. Θα πρέπει να εξετάζεται η διακοπή της θεραπείας με Rebif (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.8).

Διαταραχές σπασμών

Το Rebif πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό σπασμών, σε αυτούς που λαμβάνουν θεραπεία με αντιεπιληπτικά, ιδιαίτερα αν η επιληψία τους δεν ελέγχεται επαρκώς με αντιεπιληπτικά (βλ. παραγράφους 4.5 και 4.8).

Καρδιακή πάθηση

Οι ασθενείς με καρδιακές παθήσεις, όπως στηθάγχη, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια ή αρρυθμία, θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για επιδείνωση της κλινικής κατάστασής τους κατά την έναρξη της θεραπείας με ιντερφερόνη βήτα-1α. Τα συμπτώματα του γριππώδους συνδρόμου που σχετίζονται με τη θεραπεία με ιντερφερόνη βήτα-1α μπορεί να αποδειχθούν αγχογόνα για τους ασθενείς με καρδιακές παθήσεις.

Νέκρωση στο σημείο της ένεσης

Νέκρωση στο σημείο της ένεσης έχει αναφερθεί σε ασθενείς που χρησιμοποιούν Rebif (βλ. παράγραφο 4.8). Για να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος νέκρωσης στο σημείο της ένεσης οι ασθενείς θα πρέπει να:

- χρησιμοποιούν άσηπτη τεχνική ένεσης,
- εναλλάσσουν τα σημεία της ένεσης σε κάθε δόση.

Η διαδικασία αυτοχορήγησης από τον ασθενή θα πρέπει να επανεξετάζεται περιοδικά ειδικά εάν έχουν συμβεί ανεπιθύμητες αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης.

Εάν ο ασθενής έχει παρουσιάσει ασυνέχεια του δέρματος, η οποία μπορεί να σχετίζεται με οίδημα ή παροχέτευση υγρού από το σημείο της ένεσης, ο ασθενής θα πρέπει να συμβουλευτεί το θεράποντα ιατρό πριν συνεχίσει τις ενέσεις Rebif. Εάν ο ασθενής έχει πολλαπλές αλλοιώσεις, η χρήση του Rebif θα πρέπει να ανασταλεί έως ότου επέλθει επούλωση. Ασθενείς με μεμονωμένες αλλοιώσεις μπορούν να συνεχίσουν τη χρήση εφόσον η νέκρωση δεν είναι πολύ εκτεταμένη.

Ηπατική δυσλειτουργία

Σε κλινικές δοκιμές με Rebif, υπήρχε συχνά ασυμπτωματική αύξηση των ηπατικών τρανσαμινασών [ιδιαίτερος της αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης (ALT)] και στο 1-3% των ασθενών αυξήθηκε 5 φορές πάνω από το ανώτατο φυσιολογικό όριο (ULN). Επί απουσίας κλινικών συμπτωμάτων, τα επίπεδα της ALT ορού πρέπει να ελέγχονται πριν την έναρξη της θεραπείας, στον πρώτο, τρίτο και έκτο μήνα της θεραπείας και αργότερα σε περιοδικά διαστήματα. Πρέπει να εξεταστεί η μείωση της δόσης του Rebif σε περίπτωση που η τιμή της ALT αυξηθεί πάνω από 5 φορές της ULN και στη συνέχεια να γίνεται σταδιακή αύξηση της δόσης όταν τα επίπεδα των ενζύμων σταθεροποιηθούν στις φυσιολογικές τιμές. Η θεραπεία με το Rebif πρέπει να ξεκινάει με προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό σημαντικής ηπατικής νόσου, με ενεργό ηπατική νόσο με κλινικά ευρήματα, με κατάχρηση αλκοόλ ή με αυξημένη τιμή ALT ορού (>2,5 φορές της ULN). Η θεραπεία με Rebif πρέπει να διακόπτεται σε περίπτωση εμφάνισης ίκτερου ή άλλων κλινικών συμπτωμάτων ηπατικής δυσλειτουργίας.

Το Rebif όπως άλλες ιντερφερόνες βήτα, δυνητικά μπορεί να προκαλέσει σοβαρή ηπατική βλάβη συμπεριλαμβανομένης της οξείας ηπατικής ανεπάρκειας (βλ. παράγραφο 4.8). Η πλειονότητα των περιπτώσεων σοβαρής ηπατικής βλάβης παρουσιάστηκε εντός των πρώτων έξι μηνών θεραπείας. Ο μηχανισμός για τη σπάνια συμπτωματική ηπατική δυσλειτουργία δεν είναι γνωστός. Δεν έχουν προσδιορισθεί συγκεκριμένοι παράγοντες κινδύνου.

Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών

Νεφρωσικό σύνδρομο

Περιπτώσεις νεφρωσικού συνδρόμου με διαφορετικές υποκείμενες νεφροπάθειες που περιλαμβάνουν την εστιακή τμηματική σπειραματοσκλήρυνση (FSGS), τη νόσο ελαχίστων αλλοιώσεων (MCD), τη μεμβρανοϋπερπλαστική σπειραματονεφρίτιδα (MPGN) και τη μεμβρανώδη σπειραματοπάθεια (MGN) έχουν αναφερθεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με προϊόντα ιντερφερόνης βήτα. Τα συμβάντα αναφέρθηκαν σε διάφορα χρονικά σημεία κατά τη διάρκεια της θεραπείας και ενδέχεται να εμφανιστούν μετά από αρκετά χρόνια θεραπείας με ιντερφερόνη βήτα. Συνιστάται η περιοδική παρακολούθηση των πρώιμων σημείων ή συμπτωμάτων, π.χ. οίδημα, πρωτεϊνουρίας και νεφρικής δυσλειτουργίας, ιδιαίτερα σε ασθενείς υψηλού κινδύνου για νεφρική νόσο. Απαιτείται άμεση

θεραπεία του νεφρωσικού συνδρόμου και θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο διακοπής της θεραπείας με το Rebif.

Εργαστηριακές διαταραχές

Η χρήση ιντερφερονών συνδέεται με εργαστηριακές διαταραχές. Η συνολική εμφάνιση αυτών των διαταραχών είναι ελαφρώς υψηλότερη με Rebif 44 από ό,τι με Rebif 22 μικρογραμμάρια. Γι' αυτό εκτός από τις εργαστηριακές εξετάσεις που απαιτούνται ως έλεγχος ρουτίνας για την παρακολούθηση των ασθενών με Σκλήρυνση κατά πλάκας, συνιστώνται έλεγχος των ηπατικών ενζύμων και πλήρεις και διαφορικές μετρήσεις των κυττάρων του αίματος και των αιμοπεταλίων σε τακτικά διαστήματα (1, 3 και 6 μήνες) μετά την έναρξη της θεραπείας με Rebif και στη συνέχεια περιοδικά επί απουσίας κλινικών συμπτωμάτων. Αυτές οι εξετάσεις θα πρέπει να γίνονται πιο συχνά όταν αρχίζει η θεραπεία με Rebif 44 μικρογραμμάρια.

Διαταραχές του θυρεοειδούς

Οι ασθενείς υπό θεραπεία με Rebif ενίοτε πρωτοεμφανίζουν διαταραχές του θυρεοειδούς ή παρουσιάζουν επιδείνωση αυτών. Ο έλεγχος της λειτουργίας του θυρεοειδούς συστήνεται κατά την έναρξη και κάθε 6-12 μήνες της θεραπείας όταν αυτός είναι μη φυσιολογικός. Στην περίπτωση που αρχικά είναι φυσιολογικός δεν απαιτείται τακτικός έλεγχος αλλά θα πρέπει να διενεργείται εφόσον εμφανιστούν κλινικά συμπτώματα δυσλειτουργίας του θυρεοειδούς (βλ. παράγραφο 4.8).

Σοβαρή νεφρική και ηπατική ανεπάρκεια και σοβαρή μυελοκαταστολή

Πρέπει να καταβάλλεται προσοχή και να εξετάζεται το ενδεχόμενο στενής παρακολούθησης όταν η ιντερφερόνη βήτα-1α χορηγείται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική και ηπατική ανεπάρκεια και σε ασθενείς με σοβαρή μυελοκαταστολή.

Εξουδετερωτικά αντισώματα

Μπορεί να αναπτυχθούν εξουδετερωτικά αντισώματα ορού κατά της ιντερφερόνης βήτα-1α. Η ακριβής συχνότητα εμφάνισης των αντισωμάτων είναι ακόμη αβέβαιη. Κλινικά δεδομένα υποδεικνύουν ότι μετά από 24 έως 48 μήνες θεραπείας με Rebif 44 μικρογραμμάρια, περίπου το 13-14% των ασθενών αναπτύσσουν μόνιμα αντισώματα ορού κατά της ιντερφερόνης βήτα-1α. Η παρουσία των αντισωμάτων έχει αποδειχθεί ότι ελαττώνει τη φαρμακοδυναμική ανταπόκριση στην ιντερφερόνη βήτα-1α (βήτα-2 μικροσφαιρίνη και νεοπτερίνη). Παρόλο που η κλινική σημασία της επαγωγής των αντισωμάτων δεν έχει ακόμη διευκρινισθεί πλήρως, η ανάπτυξη των εξουδετερωτικών αντισωμάτων σχετίζεται με μειωμένη αποτελεσματικότητα σε κλινικές και εργαστηριακές MRI (μαγνητική τομογραφία) μεταβλητές. Εάν ένας ασθενής έχει πτωχή ανταπόκριση στη θεραπεία με Rebif και παρουσιάζει εξουδετερωτικά αντισώματα, ο θεράπων ιατρός πρέπει να επανεκτιμήσει τη σχέση κινδύνου/ οφέλους της συνεχιζόμενης θεραπείας με Rebif.

Η χρήση διαφόρων τεχνικών ανίχνευσης των αντισωμάτων στον ορό καθώς και οι διαφορετικοί ορισμοί της ύπαρξης των αντισωμάτων περιορίζει την ικανότητα σύγκρισης της αντιγονικότητας μεταξύ των διαφόρων προϊόντων.

Άλλες μορφές σκλήρυνσης κατά πλάκας

Υπάρχουν μόνο ελάχιστα στοιχεία για την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια στους μη περιπατητικούς ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας. Το Rebif δεν έχει ακόμα διερευνηθεί σε ασθενείς με πρωτογενή προοδευτική σκλήρυνση κατά πλάκας και δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε αυτούς τους ασθενείς.

Έκδοχα

Περιεκτικότητα σε νάτριο

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

Βενζυλική αλκοόλη

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει βενζυλική αλκοόλη. Η βενζυλική αλκοόλη μπορεί να προκαλέσει αλλεργικές αντιδράσεις.

Παρακολουθείτε ασθενείς ηλικίας κάτω των 3 ετών για αναπνευστικά συμπτώματα.

Συμβουλευτέτε ασθενείς που είναι έγκυες ή θηλάζουν σχετικά με τον πιθανό κίνδυνο από το έκδοχο βενζυλική αλκοόλη, το οποίο μπορεί να συσσωρευτεί διαχρονικά και να προκαλέσει μεταβολική οξέωση. Χρησιμοποιείτε με προσοχή σε ασθενείς με ηπατική ή νεφρική δυσλειτουργία, λόγω του πιθανού κινδύνου από το έκδοχο βενζυλική αλκοόλη, το οποίο μπορεί να συσσωρευτεί διαχρονικά και να προκαλέσει μεταβολική οξέωση.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων με ιντερφερόνη βήτα-1α σε ανθρώπους.

Έχει αναφερθεί ότι οι ιντερφερόνες μειώνουν τη δράση των ενζύμων που εξαρτώνται από το ηπατικό κυτόχρωμα P450 σε ανθρώπους και ζώα. Πρέπει να καταβάλλεται προσοχή όταν το Rebif χορηγείται σε συνδυασμό με φαρμακευτικά προϊόντα που έχουν στενό θεραπευτικό εύρος και εξαρτώνται ευρέως από το σύστημα του ηπατικού κυτοχρώματος P450 για την απομάκρυνσή τους, π.χ. αντιεπιληπτικά και μερικές κατηγορίες αντικαταθλιπτικών.

Η αλληλεπίδραση του Rebif με τα κορτικοστεροειδή ή την φλοιοεπινεφριδιοτρόπο ορμόνη (ACTH) δεν έχει μελετηθεί συστηματικά. Κλινικές μελέτες δείχνουν ότι ασθενείς με Σκλήρυνση κατά πλάκας μπορούν να λαμβάνουν Rebif και κορτικοστεροειδή ή ACTH κατά τις υποτροπές.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Ένας μεγάλος αριθμός δεδομένων (περιπτώσεις έκβασης εγκυμοσύνης περισσότερες από 1.000) από μητρώα και την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά δεν καταδεικνύουν αυξημένο κίνδυνο μειζόνων συγγενών ανωμαλιών μετά από έκθεση σε ιντερφερόνη-βήτα πριν τη σύλληψη ή έκθεση κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της εγκυμοσύνης. Ωστόσο, η διάρκεια της έκθεσης κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου είναι αβέβαιη, διότι τα δεδομένα συλλέχθηκαν όταν υπήρχε αντένδειξη για τη χρήση της ιντερφερόνης βήτα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, και η θεραπεία πιθανότατα διακόπηκε όταν ανιχνεύθηκε ή/και επιβεβαιώθηκε η εγκυμοσύνη. Η εμπειρία με την έκθεση κατά τη διάρκεια του δεύτερου και τρίτου τριμήνου είναι πολύ περιορισμένη.

Με βάση δεδομένα σε ζώα (βλ. παράγραφο 5.3), υπάρχει πιθανός αυξημένος κίνδυνος για αυτόματα αποβολή. Ο κίνδυνος αυτόματων αποβολών σε έγκυες γυναίκες που εκτέθηκαν στην ιντερφερόνη βήτα δεν μπορεί να αξιολογηθεί επαρκώς με βάση τα τρέχοντα διαθέσιμα δεδομένα, αλλά τα δεδομένα δεν υποδεικνύουν αυξημένο κίνδυνο μέχρι σήμερα.

Εάν κρίνεται κλινικά απαραίτητη, η χρήση του Rebif μπορεί να εξεταστεί κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Θηλασμός

Οι περιορισμένες πληροφορίες που διατίθενται σχετικά με τη μεταφορά της ιντερφερόνης βήτα-1α στο μητρικό γάλα, μαζί με τα χημικά/φυσιολογικά χαρακτηριστικά της ιντερφερόνης βήτα, καταδεικνύουν ότι τα επίπεδα ιντερφερόνης βήτα-1α που απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα είναι αμελητέα. Δεν αναμένονται επιβλαβείς επιδράσεις στα θηλάζοντα νεογέννητα/βρέφη.

Το Rebif μπορεί να χρησιμοποιηθεί κατά τη διάρκεια του θηλασμού.

Γονιμότητα

Οι επιδράσεις του Rebif στη γονιμότητα δεν έχουν διερευνηθεί.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Ανεπιθύμητα συμβάματα συνδεδεμένα με το κεντρικό νευρικό σύστημα και σχετίζονται με τη χρήση ιντερφερόνης βήτα (π.χ. ζάλη) θα μπορούσαν να επηρεάσουν την ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων του ασθενούς (βλ. παράγραφο 4.8).

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Η υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων αντιδράσεων που συνδέονται με τη θεραπεία με Rebif, σχετίζεται με το γριππώδες σύνδρομο. Τα γριππώδη συμπτώματα τείνουν να είναι πιο εμφανή κατά την έναρξη της θεραπείας και μειώνονται ως προς τη συχνότητα με τη συνέχιση της θεραπείας. Περίπου 70% των ασθενών υπό θεραπεία με Rebif αναμένεται να παρουσιάσουν το τυπικό γριππώδες σύνδρομο των ιντερφερονών εντός του πρώτου εξαμήνου μετά την έναρξη της θεραπείας. Περίπου 30% των ασθενών θα παρουσιάσουν αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης, κυρίως ήπια φλεγμονή ή ερύθημα. Είναι επίσης συχνές οι ασυμπτωματικές αυξήσεις στις εργαστηριακές παραμέτρους της ηπατικής λειτουργίας και οι μειώσεις του αριθμού των λευκοκυττάρων.

Η πλειονότητα των ανεπιθύμητων αντιδράσεων που παρατηρούνται με ιντερφερόνη βήτα-1α είναι συνήθως ήπιες και αναστρέψιμες και ανταποκρίνονται καλά σε μειώσεις της δόσεως. Σε περίπτωση σοβαρών ή επίμονων ανεπιθύμητων ενεργειών, η δόση του Rebif μπορεί να μειωθεί προσωρινά ή να διακοπεί, κατά την κρίση του γιατρού.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών

Οι παρατιθέμενες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναγνωριστεί από κλινικές μελέτες καθώς και από αναφορές μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά (*ένας αστερίσκος [*] υποδεικνύει ανεπιθύμητες ενέργειες που αναγνωρίστηκαν κατά τη διάρκεια της μετεγκριτικής παρακολούθησης*). Οι ακόλουθοι ορισμοί εφαρμόζονται στην ορολογία συχνότητας που χρησιμοποιείται παρακάτω: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), συχνότητα μη γνωστή (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος

Πολύ συχνές:	Ουδετεροπενία, λεμφοπενία, λευκοπενία, θρομβοπενία, αναιμία
Σπάνιες:	Θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια, συμπεριλαμβανομένης θρομβωτικής θρομβοπενικής πορφύρας/αιμολυτικού ουραιμικού συνδρόμου* (κατηγοριοποίηση επισήμανσης για τα προϊόντα που περιέχουν ιντερφερόνη βήτα, βλ. ενότητα 4.4) , πανκυτταροπενία*

Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος

Όχι συχνές:	Δυσλειτουργία του θυρεοειδούς συχνότερα εμφανιζόμενη ως υποθυρεοειδισμός ή υπερθυρεοειδισμός
-------------	--

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος

Σπάνιες: Αναφυλακτικές αντιδράσεις*

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων

Πολύ συχνές: Ασυμπτωματική αύξηση των τρανσαμινασών
Συχνές: Μεγάλη αύξηση των τρανσαμινασών
Όχι συχνές: Ηπατίτιδα με ή χωρίς ίκτερο*
Σπάνιες: Ηπατική ανεπάρκεια* (βλ. παράγραφο 4.4), αυτοάνοση ηπατίτιδα*

Ψυχιατρικές διαταραχές

Συχνές: Κατάθλιψη, αϋπνία
Σπάνιες: Απόπειρα αυτοκτονίας*

Διαταραχές του νευρικού συστήματος

Πολύ συχνές: Κεφαλαλγία
Όχι συχνές: Σπασμοί*
Συχνότητα μη γνωστή: Παροδικά νευρολογικά συμπτώματα (π.χ. υπαισθησία, μυϊκός σπασμός, παραισθησία, δυσκολία στο βάδισμα, μυοσκελετική ακαμψία) που μπορεί να προσομοιάζουν με εξάρσεις πολλαπλής σκλήρυνσης*

Οφθαλμικές διαταραχές

Όχι συχνές: Αγγειακές διαταραχές του αμφιβληστροειδούς (π.χ. αμφιβληστροειδοπάθεια, βαμβακόμορφα εξιδρώματα, απόφραξη της αμφιβληστροειδικής φλέβας ή αρτηρίας)*

Αγγειακές διαταραχές

Όχι συχνές: Θρομβοεμβολικά επεισόδια*

Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου

Όχι συχνές: Δύσπνοια*
Συχνότητα μη γνωστή: Πνευμονική αρτηριακή υπέρταση* (κατηγοριοποίηση επισήμανσης για τα προϊόντα ιντερφερόνης, βλ. ακολούθως Πνευμονική αρτηριακή υπέρταση)

Διαταραχές του γαστρεντερικού

Συχνές: Διάρροια, έμετος, ναυτία

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

Συχνές: Κνησμός, εξάνθημα, ερυθματώδες εξάνθημα, κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα, αλωπεκία*
Όχι συχνές: Κνίδωση*
Σπάνιες: Οίδημα του Quincke (αγγειοοίδημα)*, πολύμορφο ερύθημα*, δερματικές αντιδράσεις τύπου πολύμορφου ερυθήματος*, σύνδρομο Stevens Johnson*

Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού

Συχνές: Μυαλγία, αρθραλγία
Σπάνιες: Επαγόμενος από φάρμακα ερυθματώδης λύκος*

Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών

Σπάνιες: Νεφρωσικό σύνδρομο*, σπειραματοσκλήρυνση* (βλ. παράγραφο 4.4)

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης

Πολύ συχνές: Φλεγμονή στο σημείο της ένεσης, αντίδραση στο σημείο της ένεσης, γριπώδη συμπτώματα
Συχνές: Άλγος στο σημείο της ένεσης, κόπωση, ρίγη, πυρετός
Όχι συχνές: Νέκρωση στο σημείο της ένεσης, μάζα στο σημείο της ένεσης, απόστημα στο σημείο της ένεσης, λοιμώξεις στο σημείο της ένεσης*, αυξημένη εφίδρωση*

Σπάνιες: Κυτταρίτιδα στο σημείο της ένεσης*
Συχνότητα μη γνωστή: Υποδερματίτιδα (που εμφανίζεται στη θέση της ένεσης)

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί επίσημες κλινικές δοκιμές ή φαρμακοκινητικές μελέτες σε παιδιά ή εφήβους. Περιορισμένα δεδομένα ασφάλειας υποδεικνύουν ότι το προφίλ ασφάλειας στα παιδιά και στους εφήβους (ηλικίας 2 έως 17 ετών) που λαμβάνουν Rebif 22 μικρογραμμάρια ή 44 μικρογραμμάρια τρεις φορές εβδομαδιαίως είναι παρόμοιο με εκείνο που παρατηρείται στους ενήλικες.

Επιδράσεις κατηγορίας

Η χορήγηση ιντερφερονών έχει συνδεθεί με την εμφάνιση ανορεξίας, ζάλης, ανησυχίας, αρρυθμιών, αγγειοδιαστολής, αισθήματος παλμών, μηνορραγίας και μητρορραγίας. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ιντερφερόνη βήτα μπορεί να παρατηρηθεί αύξηση του σχηματισμού αυτο-αντισωμάτων.

Πνευμονική αρτηριακή υπέρταση

Περιστατικά πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης (ΠΑΥ) έχουν αναφερθεί με προϊόντα ιντερφερόνης βήτα. Τα συμβάντα παρατηρήθηκαν σε διάφορα χρονικά σημεία, μεταξύ των οποίων αρκετά χρόνια μετά την έναρξη της θεραπείας με ιντερφερόνη βήτα.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας οι ασθενείς πρέπει να εισάγονται σε νοσοκομείο για παρακολούθηση και να τους δίνεται κατάλληλη υποστηρικτική θεραπεία.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ανοσοδιεγέρτες, Ιντερφερόνες, κωδικός ATC: L03AB07

Οι ιντερφερόνες είναι μία ομάδα ενδογενών γλυκοπρωτεϊνών που είναι προικισμένες με ανοσορυθμιστικές, αντι-ιικές και αντιυπερπλαστικές ιδιότητες.

Το Rebif (ιντερφερόνη βήτα-1α) έχει την ίδια ακολουθία αμινοξέων με την ενδογενή ανθρώπινη ιντερφερόνη βήτα. Παράγεται σε κύτταρα θηλαστικών (ωοθήκη κινέζικου κρικητού) και επομένως είναι γλυκοζυλιωμένη όπως και η φυσική πρωτεΐνη.

Ανεξάρτητα από την οδό χορήγησης, έντονες φαρμακοδυναμικές μεταβολές συνδέονται με τη χορήγηση του Rebif. Μετά από μια δόση, η δράση μέσα στα κύτταρα και στον ορό της 2-5A συνθετάσης και οι συγκεντρώσεις στον ορό της βήτα-2 μικροσφαιρίνης και νεοπερίνης αυξάνονται εντός 24 ωρών και αρχίζουν να μειώνονται εντός 2 ημερών. Οι ενδομυϊκές και υποδόριες χορηγήσεις προκαλούν πλήρως συγκρίσιμες αποκρίσεις. Μετά από επανειλημμένη υποδόρια χορήγηση κάθε 48 ώρες επί 4 χορηγήσεις, αυτές οι βιολογικές αποκρίσεις παραμένουν αυξημένες και δεν υπάρχουν σημεία ανάπτυξης ανοχής.

Βιολογικοί δείκτες απόκρισης (π.χ. δραστηριότητα της 2',5'-OAS, νεοπερίνη και βήτα-μικροσφαιρίνη) επάγονται από την ιντερφερόνη βήτα-1α μετά από υποδόριες δόσεις που χορηγήθηκαν σε υγιείς εθελοντές. Ο χρόνος μέχρι τις κορυφές συγκέντρωσης μετά από εφάπαξ υποδόρια ένεση ήταν 24 έως 48 ώρες για τη νεοπερίνη, τη βήτα-2-μικροσφαιρίνη και την 2'5'OAS, 12 ώρες για το MX1 και 24 ώρες για την έκφραση των γονιδίων OAS1 και OAS2. Συγκεντρώσεις παρόμοιου ύψους και χρόνου παρατηρήθηκαν για τους περισσότερους από αυτούς τους δείκτες μετά από την πρώτη και την έκτη χορήγηση.

Ο ακριβής μηχανισμός δράσης του Rebif στη Σκλήρυνση κατά πλάκας βρίσκεται ακόμη υπό έρευνα.

Μεμονωμένο κλινικό συμβάν ενδεικτικό Σκλήρυνσης κατά πλάκας

Μία ελεγχόμενη κλινική δοκιμή διάρκειας 2 ετών με το Rebif πραγματοποιήθηκε σε ασθενείς με ένα μεμονωμένο κλινικό συμβάν ενδεικτικό απομυελίνωσης λόγω Σκλήρυνσης κατά πλάκας. Οι ασθενείς που εντάχθηκαν στη δοκιμή είχαν τουλάχιστον δύο κλινικά σιωπηρές βλάβες στην T2-σταθμισμένη σάρωση MRI, με μέγεθος τουλάχιστον 3 mm, εκ των οποίων μία τουλάχιστον είναι ωοειδής ή περικοιλιακή ή υποσκληνδιακή. Κάθε νόσος άλλη από τη Σκλήρυνση κατά πλάκας που θα μπορούσε να εξηγήσει καλύτερα τα σημεία και συμπτώματα του ασθενούς έπρεπε να αποκλειστεί.

Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν με διπλά-τυφλό τρόπο σε Rebif 44 μικρογραμμάρια χορηγούμενα τρεις φορές την εβδομάδα, σε Rebif 44 μικρογραμμάρια μία φορά την εβδομάδα, ή σε εικονικό φάρμακο. Εάν έλαβε χώρα ένα δεύτερο κλινικό απομυελινωτικό συμβάν που επιβεβαίωσε οριστική Σκλήρυνση κατά πλάκας, η θεραπεία των ασθενών τροποποιήθηκε στη συνιστώμενη δοσολογία Rebif 44 μικρογραμμάρια τρεις φορές την εβδομάδα με τρόπο ανοικτής επισήμανσης (open-label), ενώ διατηρήθηκε η απόκρυψη ως προς την αρχική τυχαιοποίηση.

Τα αποτελέσματα αποτελεσματικότητας για το Rebif 44 μικρογραμμάρια χορηγούμενο τρεις φορές την εβδομάδα σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο από αυτήν τη μελέτη έχουν ως εξής:

Στατιστικά παραμέτρων	Θεραπεία		Σύγκριση θεραπειών			
	Εικονικό φάρμακο (n=171)	Rebif 44 μg tiw (n=171)	Rebif 44 μg tiw έναντι εικονικού φαρμάκου	Μείωση κινδύνου	Δείκτης αναλογικού κινδύνου Cox [95% CI]	Log-Rank Τιμή p
Μετατροπή McDonald (2005)						
Αριθμός συμβάντων	144	106	51%	0,49 [0,38 - 0,64]	<0,001	
Εκτίμηση KM	85,8%	62,5%				
Μετατροπή CDMS						
Αριθμός συμβάντων	60	33	52%	0,48 [0,31 - 0,73]	<0,001	
Εκτίμηση KM	37,5%	20,6%				
Μέσος CUA - Βλάβες ανά άτομο ανά σάρωση κατά τη διάρκεια της διπλά-τυφλής περιόδου						
Μέσος ελαχίστων τετραγώνων (SE)	2,59 (0,30)	0,50 (0,06)	81%	0,19 [0,14 - 0,26]*	<0,001	

tiw: τρεις φορές την εβδομάδα, CI: διάστημα εμπιστοσύνης, CUA: συνδυασμένες μοναδικές ενεργές

* Αναλογία μέσου ελαχίστων τετραγώνων [95% CI]

Επί του παρόντος δεν υπάρχει καλά καθιερωμένος ορισμός του ασθενούς υψηλού κινδύνου, αν και μια πιο συντηρητική προσέγγιση αποδέχεται τουλάχιστον εννέα T2 υπερέντονες βλάβες στην αρχική σάρωση και τουλάχιστον μία νέα T2 ή μία νέα ενισχυμένη με Gd βλάβη σε μια σάρωση παρακολούθησης λαμβανόμενη τουλάχιστον 1 μήνα μετά την αρχική σάρωση. Σε κάθε περίπτωση, η θεραπεία θα πρέπει να εξετάζεται μόνο για ασθενείς που έχουν ταξινομηθεί ως υψηλού κινδύνου.

Υποτροπιάζουσα-Διαλείπουσα Σκλήρυνση κατά πλάκας

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Rebif έχει αξιολογηθεί σε ασθενείς με Υποτροπιάζουσα-Διαλείπουσα Σκλήρυνση κατά πλάκας σε δόσεις που κυμαίνονται από 11 μέχρι 44 μικρογραμμάρια (3-12 εκατομμύρια IU), χορηγούμενες υποδορίως τρεις φορές την εβδομάδα. Στην εγκεκριμένη δοσολογία, το Rebif 44 μικρογραμμάρια απεδείχθη ότι μειώνει τη συχνότητα (κατά 30% σε 2 χρόνια) και τη σοβαρότητα των κλινικών υποτροπών σε ασθενείς με τουλάχιστον 2 υποτροπές τα προηγούμενα 2 χρόνια και EDSS 0-5,0 κατά την έναρξη. Το ποσοστό των ασθενών με εξέλιξη της αναπηρίας, όπως αυτή καθορίζεται από αύξηση κατά τουλάχιστον ένα βαθμό στην κλίμακα EDSS η οποία επιβεβαιώθηκε τρεις μήνες μετά, μειώθηκε από 39% (εικονικό φάρμακο) σε 27% (Rebif 44 μικρογραμμάρια). Κατά τη διάρκεια 4 χρόνων, η μείωση του μέσου ρυθμού παρόξυνσης ήταν 22% σε ασθενείς υπό θεραπεία με Rebif 22 μικρογραμμάρια και 29% σε ασθενείς υπό θεραπεία με Rebif 44 μικρογραμμάρια συγκριτικά με μια ομάδα ασθενών υπό θεραπεία με εικονικό φάρμακο για 2 χρόνια που έλαβαν στη συνέχεια είτε Rebif 22 ή 44 μικρογραμμάρια για 2 ακόμη χρόνια.

Δευτερογενώς προϊούσα μορφή Σκλήρυνσης κατά πλάκας

Σε μελέτη διάρκειας 3 χρόνων σε ασθενείς με δευτερογενώς προϊούσα μορφή Σκλήρυνσης κατά πλάκας (EDSS 3 - 6,5) με ενδείξεις κλινικής εξέλιξης τα περασμένα δύο χρόνια και οι οποίοι δεν βίωσαν υποτροπές τις περασμένες 8 εβδομάδες, το Rebif δεν είχε σημαντική επίδραση στην εξέλιξη της αναπηρίας, αλλά η συχνότητα υποτροπών μειώθηκε περίπου κατά 30%. Όταν ο πληθυσμός χωρίστηκε σε 2 υποομάδες (σε ασθενείς με και χωρίς υποτροπές κατά τη διάρκεια 2 χρόνων προ έναρξης μελέτης), δεν υπήρχε επίδραση στην εξέλιξη της νόσου στους ασθενείς χωρίς υποτροπές, αλλά στους ασθενείς με υποτροπές μειώθηκε η αναλογία ασθενών με εξέλιξη της νόσου από 70% (εικονικό φάρμακο) σε 57% (Rebif 22 μικρογραμμάρια και Rebif 44 μικρογραμμάρια συνδυασμένα) στο τέλος της μελέτης. Αυτά τα αποτελέσματα που ελήφθησαν εκ των υστέρων από μια υποομάδα ασθενών πρέπει να ερμηνεύονται με προσοχή.

Πρωτογενώς προϊούσα μορφή Σκλήρυνσης κατά πλάκας

Το Rebif δεν έχει ακόμη μελετηθεί σε ασθενείς με πρωτογενώς προϊούσα μορφή Σκλήρυνσης κατά πλάκας και δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε αυτούς τους ασθενείς.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Σε υγιείς εθελοντές μετά από ενδοφλέβια χορήγηση, η ιντερφερόνη βήτα-1α εμφανίζει απότομη πολυεκτητική πτώση, με επίπεδα στον ορό ευθέως ανάλογα προς τη δόση. Οι υποδόριες και ενδομυϊκές χορηγήσεις Rebif προκαλούν ισοδύναμη έκθεση στην ιντερφερόνη βήτα.

Κατανομή

Μετά από επαναλαμβανόμενες υποδόριες ενέσεις δόσεων 22 και 44 μικρογραμμάτων του Rebif, τυπικά παρατηρήθηκαν μέγιστες συγκεντρώσεις μετά από 8 ώρες, αλλά αυτό ήταν κυμαινόμενο σε μεγάλο βαθμό.

Αποβολή

Μετά από επαναλαμβανόμενες υποδόριες δόσεις σε υγιείς εθελοντές, οι κύριες ΦΚ παράμετροι (AUC_{tau} και C_{max}) αυξήθηκαν ανάλογα προς την αύξηση της δόσης από 22 μικρογραμμάρια σε 44 μικρογραμμάρια. Η εκτιμώμενη φαινόμενη ημίσεια ζωή είναι 50 έως 60 ώρες, το οποίο είναι σύμφωνο με τη συσσώρευση που παρατηρείται μετά από πολλαπλή δοσολογία.

Μεταβολισμός

Η ιντερφερόνη βήτα-1α μεταβολίζεται και αποβάλλεται κυρίως από το ήπαρ και τους νεφρούς.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων και γονοτοξικότητας.

Το Rebif δεν έχει μελετηθεί για καρκινογόνο δράση.

Μία μελέτη εμβρυοτοξικότητας σε πιθήκους δεν έδειξε συμπτώματα διαταραχών στην αναπαραγωγή. Αυξημένος κίνδυνος αποβολής έχει αναφερθεί σε μελέτες σε ζώα άλλων άλφα και βήτα ιντερφερονών. Δεν υπάρχουν διαθέσιμες πληροφορίες για τις επιδράσεις της ιντερφερόνης βήτα-1α στην ανδρική γονιμότητα.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Μαννιτόλη
Πολοξαμερές 188
L-Μεθειονίνη
Βενζυλική αλκοόλη
Οξικό νάτριο
Οξικό οξύ για ρύθμιση του pH
Υδροξείδιο του νατρίου για ρύθμιση του pH
Ύδωρ για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

18 μήνες.
Μετά την πρώτη ένεση, χρησιμοποιήστε εντός 28 ημερών.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C - 8°C), αποφεύγετε την τοποθέτησή του κοντά στο τμήμα της καταψύξεως του ψυγείου. Μην καταψύχετε. Φυλάσσετε το φυσίγγιο στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

Η συσκευή (RebiSmart) που περιέχει ένα προγεμισμένο φυσίγγιο Rebif πρέπει να φυλάσσεται στο κουτί φύλαξης της συσκευής σε ψυγείο (2°C - 8°C).

Για το σκοπό περιπατητικής χρήσης, ο ασθενής μπορεί να βγάλει το Rebif από το ψυγείο και να το αποθηκεύσει όχι πάνω από τους 25°C για μία μόνο περίοδο που δε θα υπερβαίνει τις 14 ημέρες. Το Rebif έπειτα πρέπει να επανατοποθετηθεί στο ψυγείο και να χρησιμοποιηθεί πριν από την ημερομηνία λήξης.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Φυσίγγια (γυαλί τύπου 1) με πώμα εισχώρησης (ελαστικό) και περίβλημα σύσφιξης (αλουμίνιο και αλοβουτυλικό ελαστικό) που περιέχουν 1,5 ml ενεσίμου διαλύματος.

Μέγεθος συσκευασίας 4 ή 12 φυσιγγίων.
Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Το ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένο φυσιγγίο είναι έτοιμο για χρήση με την ηλεκτρονική συσκευή χορήγησης RebiSmart. Για τη φύλαξη της συσκευής με το φυσιγγίο, βλ. παράγραφο 6.4.

Για πολλαπλή χρήση. Πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο διαυγές ως ιριδίζον διάλυμα χωρίς σωματίδια και χωρίς ορατά σημεία φθοράς.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Ολλανδία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/98/063/009
EU/1/98/063/019

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 04 Μαΐου 1998
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 04 Μαΐου 2008

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Rebif 22 μικρογραμμάρια ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένα

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένα περιέχει 22 μικρογραμμάρια (6 MIU*) ιντερφερόνης βήτα-1α** σε διάλυμα 0,5 ml.

* Εκατομμύρια διεθνείς μονάδες, μετρούμενα βάσει της βιομεθόδου της κυτοπαθητικής δράσης (CPE) σε σύγκριση με το εσωτερικό πρότυπο ιντερφερόνης βήτα-1α που είναι βαθμονομημένο προς το ισχύον διεθνές πρότυπο NIH (GB-23-902-531).

** παρασκευάζεται με την τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA σε κύτταρα ωοθηκών κινεζικών κρικητών (Chinese hamster ovary cells) (CHO-K1).

Έκδοχο με γνωστή δράση: Περιέχει 2,5 mg βενζυλικής αλκοόλης ανά δόση των 0,5 ml.
Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένα.

Διανέγες ως ιριδίζον διάλυμα, με pH 3,5 έως 4,5 και οσμωμοριακότητα 250 ως 450 mOsm/l.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Rebif ενδείκνυται για τη θεραπεία υποτροπιάζουσας Σκλήρυνσης κατά πλάκας (MS). Σε κλινικές μελέτες, έχει χαρακτηριστεί με δύο ή περισσότερες υποτροπές τα προηγούμενα δύο χρόνια (βλέπε παράγραφο 5.1).

Η αποτελεσματικότητα δεν έχει αποδειχθεί σε ασθενείς με δευτερογενώς προϊούσα μορφή Σκλήρυνσης κατά πλάκας χωρίς υποτροπές (βλ. παράγραφο 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία πρέπει να αρχίσει υπό την επίβλεψη ιατρού με πείρα στη θεραπεία της νόσου.

Το Rebif διατίθεται σε δύο περιεκτικότητες: 22 μικρογραμμάρια και 44 μικρογραμμάρια.

Για τους ασθενείς που αρχίζουν θεραπεία με το Rebif, συσκευασίες Rebif 44 μικρογραμμάρια ενέσιμο διάλυμα σε φυσιγγίο είναι διαθέσιμες για χρήση με την ηλεκτρονική συσκευή χορήγησης RebiSmart, επιτρέποντας την αυτόματη δόση τιτλοποίησης που είναι προσαρμοσμένη στις ανάγκες του ασθενούς για τον πρώτο μήνα της θεραπείας. Η τιτλοποίηση της δόσης και η προσαρμογή της δόσης μπορούν να πραγματοποιηθούν μόνο χρησιμοποιώντας συσκευασίες Rebif 44 μικρογραμμάρια ενέσιμο διάλυμα σε φυσιγγίο που είναι συμβατές για χρήση με την ηλεκτρονική συσκευή χορήγησης RebiSmart.

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δοσολογία του Rebif είναι 44 μικρογραμμάρια χορηγούμενα τρεις φορές την εβδομάδα με υποδόρια ένεση. Συνιστάται η χορήγηση χαμηλότερης δόσης των 22 μικρογραμμάρων τρεις φορές την εβδομάδα με υποδόρια ένεση σε ασθενείς που δεν μπορούν να ανεχτούν την υψηλή δόση.

Όταν αρχίζει για πρώτη φορά θεραπεία με Rebif, η δόση πρέπει να αυξάνεται σταδιακά για να είναι δυνατή η ανάπτυξη ταχυφύλαξης ώστε να μειωθούν οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί επίσημες κλινικές δοκιμές ή φαρμακοκινητικές μελέτες σε παιδιά ή εφήβους. Ωστόσο, μια παιδιατρική αναδρομική μελέτη κοόρτης συγκέντρωσε δεδομένα ασφάλειας με το Rebif από ιατρικά αρχεία σε παιδιά (n=52) και εφήβους (n=255). Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης υποδεικνύουν ότι το προφίλ ασφάλειας στα παιδιά (ηλικίας 2 έως 11 ετών) και στους εφήβους (ηλικίας 12 έως 17 ετών) που λαμβάνουν Rebif 22 μικρογραμμάρια ή 44 μικρογραμμάρια υποδορίως τρεις φορές την εβδομάδα είναι παρόμοιο με εκείνο που παρατηρείται στους ενήλικες.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Rebif σε παιδιά ηλικίας κάτω των 2 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Το Rebif δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε αυτήν την ηλικιακή ομάδα.

Τρόπος χορήγησης

Το RebiDose είναι μια έτοιμη για χρήση προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας για υποδόρια ένεση. Προορίζεται για εφάπαξ χρήση και πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο μετά από επαρκή εκπαίδευση του ασθενούς ή/και του προσώπου που φροντίζει τον ασθενή.

Για τη χορήγηση του Rebif με το RebiDose, πρέπει να ακολουθούνται οι οδηγίες που παρέχονται στο φύλλο οδηγιών χρήσης.

Πριν την ένεση και για ένα επιπλέον 24-ωρο μετά από κάθε ένεση, συνιστάται ένα αντιπυρετικό αναλγητικό, προκειμένου να μειωθούν τα γριπώδη συμπτώματα που σχετίζονται με τη χορήγηση του Rebif.

Δεν είναι γνωστό σήμερα για πόσο χρόνο πρέπει να υποβάλλονται σε θεραπεία οι ασθενείς. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Rebif δεν έχουν αποδειχθεί για περισσότερα από 4 χρόνια θεραπείας. Συνιστάται να αξιολογούνται οι ασθενείς, τουλάχιστον κάθε δεύτερο χρόνο κατά τη διάρκεια της περιόδου 4-χρόνων από την έναρξη της θεραπείας με Rebif και να λαμβάνεται τότε μια απόφαση για πιο μακροχρόνια θεραπεία, σε ατομική βάση από το θεράποντα γιατρό.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στη φυσική ή ανασυνδυασμένη ιντερφερόνη-βήτα, ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Ενεργή σοβαρή κατάθλιψη και/ή ιδεασμός αυτοκτονίας (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ιχνηλασιμότητα

Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου φαρμάκου πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια.

Γενική σύσταση

Οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται για τις πιο συχνές ανεπιθύμητες αντιδράσεις που συνδέονται με τη χορήγηση ιντερφερόνης βήτα, συμπεριλαμβανομένων των συμπτωμάτων του γριπώδους συνδρόμου (βλ. παράγραφο 4.8). Αυτά τα συμπτώματα έχουν την τάση να είναι εντονότερα κατά την έναρξη της θεραπείας και η συχνότητα και η βαρύτητά τους μειώνεται με τη συνέχιση της θεραπείας.

Θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια (TMA)

Περιστατικά θρομβωτικής μικροαγγειοπάθειας, που εκδηλώνονται ως θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα (TTP) ή ουραιμικό αιμολυτικό σύνδρομο (HUS), συμπεριλαμβανομένων θανατηφόρων περιστατικών, έχουν αναφερθεί σε σχέση με τη χρήση προϊόντων που περιέχουν ιντερφερόνη βήτα. Αναφέρθηκε ότι προέκυψαν συμβάντα σε διάφορες χρονικές στιγμές κατά τη διάρκεια της θεραπείας και ότι ενδέχεται να προκύψουν συμβάντα μερικές εβδομάδες έως μερικά έτη από την έναρξη της θεραπείας με ιντερφερόνη βήτα. Στα πρώιμα κλινικά χαρακτηριστικά συγκαταλέγεται η θρομβοπενία, η νέα εμφάνιση υπέρτασης, ο πυρετός, συμπτώματα από το κεντρικό νευρικό σύστημα (π.χ. σύγχυση και πάρεση) και μειωμένη νεφρική λειτουργία. Στα εργαστηριακά ευρήματα που υποδεικνύουν την ύπαρξη TMA συγκαταλέγεται μειωμένος αριθμός αιμοπεταλίων, αυξημένη γαλακτική αφυδρογονάση ορού (LDH) λόγω αιμόλυσης καθώς και σχιστοκύτταρα (κατακερματισμός των ερυθροκυττάρων) σε επίχρισμα αίματος. Συνεπώς, εάν παρατηρηθούν κλινικά χαρακτηριστικά της TMA, συνιστάται ο περαιτέρω έλεγχος των επιπέδων των αιμοπεταλίων στο αίμα, της LDH στον ορό, του επιχρίσματος αίματος και της νεφρικής λειτουργίας. Εάν διαγνωστεί TMA, απαιτείται η άμεση χορήγηση θεραπευτικής αγωγής (να εξετάζεται το ενδεχόμενο ανταλλαγής πλάσματος) και συνιστάται η άμεση διακοπή της χορήγησης του Rebif.

Κατάθλιψη και ιδεασμός αυτοκτονίας

Το Rebif πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με προγενέστερες ή ενεργές καταθλιπτικές διαταραχές και πιο συγκεκριμένα σε αυτούς με προηγούμενα ιδεασμού αυτοκτονίας (βλ. παράγραφο 4.3). Είναι γνωστό ότι η κατάθλιψη και ο ιδεασμός αυτοκτονίας εμφανίζονται με αυξημένη συχνότητα στον πληθυσμό με Σκλήρυνση κατά πλάκας και σε σχέση με τη χρήση ιντερφερόνης. Στους ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με Rebif πρέπει να γίνονται συστάσεις να αναφέρουν αμέσως κάθε καταθλιπτικό σύμπτωμα και/ή ιδεασμό αυτοκτονίας στον ιατρό που συνταγογράφησε το φάρμακο. Οι ασθενείς που εμφανίζουν κατάθλιψη θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Rebif και να λαμβάνουν την κατάλληλη θεραπεία. Θα πρέπει να εξετάζεται η διακοπή της θεραπείας με Rebif (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.8).

Διαταραχές σπασμών

Το Rebif πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό σπασμών, σε αυτούς που λαμβάνουν θεραπεία με αντιεπιληπτικά, ιδιαίτερα αν η επιληψία τους δεν ελέγχεται επαρκώς με αντιεπιληπτικά (βλ. παραγράφους 4.5 και 4.8).

Καρδιακή πάθηση

Οι ασθενείς με καρδιακές παθήσεις, όπως στηθάγχη, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια ή αρρυθμία, θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για επιδείνωση της κλινικής κατάστασής τους κατά την έναρξη της θεραπείας με ιντερφερόνη βήτα-1α. Τα συμπτώματα του γριππώδους συνδρόμου που σχετίζονται με τη θεραπεία με ιντερφερόνη βήτα-1α μπορεί να αποδειχθούν αγχογόνα για τους ασθενείς με καρδιακές παθήσεις.

Νέκρωση στο σημείο της ένεσης

Νέκρωση στο σημείο της ένεσης έχει αναφερθεί σε ασθενείς που χρησιμοποιούν Rebif (βλ. παράγραφο 4.8). Για να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος νέκρωσης στο σημείο της ένεσης οι ασθενείς θα πρέπει να:

- χρησιμοποιούν άσηπτη τεχνική ένεσης,
- εναλλάσσουν τα σημεία της ένεσης σε κάθε δόση.

Η διαδικασία αυτοχορήγησης από τον ασθενή θα πρέπει να επανεξετάζεται περιοδικά ειδικά εάν έχουν συμβεί ανεπιθύμητες αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης.

Εάν ο ασθενής έχει παρουσιάσει ασυνέχεια του δέρματος, η οποία μπορεί να σχετίζεται με οίδημα ή παροχέτευση υγρού από το σημείο της ένεσης, ο ασθενής θα πρέπει να συμβουλευτεί το θεράποντα ιατρό πριν συνεχίσει τις ενέσεις Rebif. Εάν ο ασθενής έχει πολλαπλές αλλοιώσεις, η χρήση του Rebif θα πρέπει να ανασταλεί έως ότου επέλθει επούλωση. Ασθενείς με μεμονωμένες αλλοιώσεις μπορούν να συνεχίσουν τη χρήση εφόσον η νέκρωση δεν είναι πολύ εκτεταμένη.

Ηπατική δυσλειτουργία

Σε κλινικές δοκιμές με Rebif, υπήρχε συχνά ασυμπτωματική αύξηση των ηπατικών τρανσαμινασών [ιδιαίτερος της αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης (ALT)] και στο 1-3% των ασθενών αυξήθηκε 5 φορές πάνω από το ανώτατο φυσιολογικό όριο (ULN). Επί απουσίας κλινικών συμπτωμάτων, τα επίπεδα της ALT ορού πρέπει να ελέγχονται πριν την έναρξη της θεραπείας, στον πρώτο, τρίτο και έκτο μήνα της θεραπείας και αργότερα σε περιοδικά διαστήματα. Πρέπει να εξεταστεί η μείωση της δόσης του Rebif σε περίπτωση που η τιμή της ALT αυξηθεί πάνω από 5 φορές της ULN και στη συνέχεια να γίνεται σταδιακή αύξηση της δόσης όταν τα επίπεδα των ενζύμων σταθεροποιηθούν στις φυσιολογικές τιμές. Η θεραπεία με το Rebif πρέπει να ξεκινάει με προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό σημαντικής ηπατικής νόσου, με ενεργό ηπατική νόσο με κλινικά ευρήματα, με κατάχρηση αλκοόλ ή με αυξημένη τιμή ALT ορού (>2,5 φορές της ULN). Η θεραπεία με Rebif πρέπει να διακόπτεται σε περίπτωση εμφάνισης ίκτερου ή άλλων κλινικών συμπτωμάτων ηπατικής δυσλειτουργίας.

Το Rebif όπως άλλες ιντερφερόνες βήτα, δυνητικά μπορεί να προκαλέσει σοβαρή ηπατική βλάβη συμπεριλαμβανομένης της οξείας ηπατικής ανεπάρκειας (βλ. παράγραφο 4.8). Η πλειονότητα των περιπτώσεων σοβαρής ηπατικής βλάβης παρουσιάστηκε εντός των πρώτων έξι μηνών θεραπείας. Ο μηχανισμός για τη σπάνια συμπτωματική ηπατική δυσλειτουργία δεν είναι γνωστός. Δεν έχουν προσδιορισθεί συγκεκριμένοι παράγοντες κινδύνου.

Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών

Νεφρωσικό σύνδρομο

Περιπτώσεις νεφρωσικού συνδρόμου με διαφορετικές υποκείμενες νεφροπάθειες που περιλαμβάνουν την εστιακή τμηματική σπειραματοσκλήρυνση (FSGS), τη νόσο ελαχίστων αλλοιώσεων (MCD), τη μεμβρανοϋπερπλαστική σπειραματονεφρίτιδα (MPGN) και τη μεμβρανώδη σπειραματοπάθεια (MGN) έχουν αναφερθεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με προϊόντα ιντερφερόνης βήτα. Τα συμβάντα αναφέρθηκαν σε διάφορα χρονικά σημεία κατά τη διάρκεια της θεραπείας και ενδέχεται να εμφανιστούν μετά από αρκετά χρόνια θεραπείας με ιντερφερόνη βήτα. Συνιστάται η περιοδική παρακολούθηση των πρώιμων σημείων ή συμπτωμάτων, π.χ. οίδημα, πρωτεϊνουρίας και νεφρικής δυσλειτουργίας, ιδιαίτερα σε ασθενείς υψηλού κινδύνου για νεφρική νόσο. Απαιτείται άμεση θεραπεία του νεφρωσικού συνδρόμου και θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο διακοπής της θεραπείας με το Rebif.

Εργαστηριακές διαταραχές

Η χρήση ιντερφερονών συνδέεται με εργαστηριακές διαταραχές. Γι' αυτό, εκτός από τις εργαστηριακές εξετάσεις που απαιτούνται ως έλεγχος ρουτίνας για την παρακολούθηση των ασθενών με Σκλήρυνση κατά πλάκας, συνιστώνται έλεγχος των ηπατικών ενζύμων και πλήρεις και διαφορικές μετρήσεις των κυττάρων του αίματος και των αιμοπεταλίων σε τακτικά διαστήματα (1, 3 και 6 μήνες) μετά την έναρξη της θεραπείας με Rebif και στη συνέχεια περιοδικά επί απουσίας κλινικών συμπτωμάτων.

Διαταραχές του θυρεοειδούς

Οι ασθενείς υπό θεραπεία με Rebif ενίοτε πρωτοεμφανίζουν διαταραχές του θυρεοειδούς ή παρουσιάζουν επιδείνωση αυτών. Ο έλεγχος της λειτουργίας του θυρεοειδούς συστήνεται κατά την έναρξη και κάθε 6-12 μήνες της θεραπείας όταν αυτός είναι μη φυσιολογικός. Στην περίπτωση που αρχικά είναι φυσιολογικός δεν απαιτείται τακτικός έλεγχος αλλά θα πρέπει να διενεργείται εφόσον εμφανιστούν κλινικά συμπτώματα δυσλειτουργίας του θυρεοειδούς (βλ. παράγραφο 4.8).

Σοβαρή νεφρική και ηπατική ανεπάρκεια και σοβαρή μυελοκαταστολή

Πρέπει να καταβάλλεται προσοχή και να εξετάζεται το ενδεχόμενο στενής παρακολούθησης όταν η ιντερφερόνη βήτα-1α χορηγείται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική και ηπατική ανεπάρκεια και σε ασθενείς με σοβαρή μυελοκαταστολή.

Εξουδετερωτικά αντισώματα

Μπορεί να αναπτυχθούν εξουδετερωτικά αντισώματα ορού κατά της ιντερφερόνης βήτα-1α. Η ακριβής συχνότητα εμφάνισης των αντισωμάτων είναι ακόμη αβέβαιη. Κλινικά δεδομένα υποδεικνύουν ότι μετά από 24 έως 48 μήνες θεραπείας με Rebif 22 μικρογραμμάρια, περίπου το 24% των ασθενών αναπτύσσουν μόνιμα αντισώματα ορού κατά της ιντερφερόνης βήτα-1α. Η παρουσία των αντισωμάτων έχει αποδειχθεί ότι ελαττώνει τη φαρμακοδυναμική ανταπόκριση στην ιντερφερόνη βήτα-1α (βήτα-2 μικροσφαιρίνη και νεοπτερίνη). Παρόλο που η κλινική σημασία της επαγωγής των αντισωμάτων δεν έχει ακόμη διευκρινισθεί πλήρως, η ανάπτυξη των εξουδετερωτικών αντισωμάτων σχετίζεται με μειωμένη αποτελεσματικότητα σε κλινικές και εργαστηριακές MRI (μαγνητική τομογραφία) μεταβλητές. Εάν ένας ασθενής έχει πτωχή ανταπόκριση στη θεραπεία με Rebif και παρουσιάζει εξουδετερωτικά αντισώματα, ο θεράπων ιατρός πρέπει να επανεκτιμήσει τη σχέση κινδύνου/οφέλους της συνεχιζόμενης θεραπείας με Rebif.

Η χρήση διαφόρων τεχνικών ανίχνευσης των αντισωμάτων στον ορό καθώς και οι διαφορετικοί ορισμοί της ύπαρξης των αντισωμάτων περιορίζει την ικανότητα σύγκρισης της αντιγονικότητας μεταξύ των διαφόρων προϊόντων.

Άλλες μορφές σκλήρυνσης κατά πλάκας

Υπάρχουν μόνο ελάχιστα στοιχεία για την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια στους μη περιπατητικούς ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας. Το Rebif δεν έχει ακόμα διερευνηθεί σε ασθενείς με πρωτογενή προοδευτική σκλήρυνση κατά πλάκας και δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε αυτούς τους ασθενείς.

Έκδοχα

Περιεκτικότητα σε νάτριο

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

Βενζυλική αλκοόλη

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει βενζυλική αλκοόλη. Η βενζυλική αλκοόλη μπορεί να προκαλέσει αλλεργικές αντιδράσεις.

Παρακολουθείτε ασθενείς ηλικίας κάτω των 3 ετών για αναπνευστικά συμπτώματα.

Συμβουλευτέτε ασθενείς που είναι έγκυες ή θηλάζουν σχετικά με τον πιθανό κίνδυνο από το έκδοχο βενζυλική αλκοόλη, το οποίο μπορεί να συσσωρευτεί διαχρονικά και να προκαλέσει μεταβολική οξέωση. Χρησιμοποιείτε με προσοχή σε ασθενείς με ηπατική ή νεφρική δυσλειτουργία, λόγω του πιθανού κινδύνου από το έκδοχο βενζυλική αλκοόλη, το οποίο μπορεί να συσσωρευτεί διαχρονικά και να προκαλέσει μεταβολική οξέωση.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων με ιντερφερόνη βήτα-1α σε ανθρώπους.

Έχει αναφερθεί ότι οι ιντερφερόνες μειώνουν τη δράση των ενζύμων που εξαρτώνται από το ηπατικό κυτόχρωμα P450 σε ανθρώπους και ζώα. Πρέπει να καταβάλλεται προσοχή όταν το Rebif χορηγείται σε συνδυασμό με φαρμακευτικά προϊόντα που έχουν στενό θεραπευτικό εύρος και εξαρτώνται ευρέως από το σύστημα του ηπατικού κυτοχρώματος P450 για την απομάκρυνσή τους, π.χ. αντιεπιληπτικά και μερικές κατηγορίες αντικαταθλιπτικών.

Η αλληλεπίδραση του Rebif με τα κορτικοστεροειδή ή την φλοιοεπινεφριδιοτρόπο ορμόνη (ACTH) δεν έχει μελετηθεί συστηματικά. Κλινικές μελέτες δείχνουν ότι ασθενείς με Σκλήρυνση κατά πλάκας μπορούν να λαμβάνουν Rebif και κορτικοστεροειδή ή ACTH κατά τις υποτροπές.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Ένας μεγάλος αριθμός δεδομένων (περιπτώσεις έκβασης εγκυμοσύνης περισσότερες από 1.000) από μητρώα και την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά δεν καταδεικνύουν αυξημένο κίνδυνο μειζόνων συγγενών ανωμαλιών μετά από έκθεση σε ιντερφερόνη-βήτα πριν τη σύλληψη ή έκθεση κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της εγκυμοσύνης. Ωστόσο, η διάρκεια της έκθεσης κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου είναι αβέβαιη, διότι τα δεδομένα συλλέχθηκαν όταν υπήρχε αντένδειξη για τη χρήση της ιντερφερόνης βήτα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, και η θεραπεία πιθανότατα διακόπηκε όταν ανιχνεύθηκε ή/και επιβεβαιώθηκε η εγκυμοσύνη. Η εμπειρία με την έκθεση κατά τη διάρκεια του δεύτερου και τρίτου τριμήνου είναι πολύ περιορισμένη.

Με βάση δεδομένα σε ζώα (βλ. παράγραφο 5.3), υπάρχει πιθανός αυξημένος κίνδυνος για αυτόματη αποβολή. Ο κίνδυνος αυτόματων αποβολών σε έγκυες γυναίκες που εκτέθηκαν στην ιντερφερόνη βήτα δεν μπορεί να αξιολογηθεί επαρκώς με βάση τα τρέχοντα διαθέσιμα δεδομένα, αλλά τα δεδομένα δεν υποδεικνύουν αυξημένο κίνδυνο μέχρι σήμερα.

Εάν κρίνεται κλινικά απαραίτητη, η χρήση του Rebif μπορεί να εξεταστεί κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Θηλασμός

Οι περιορισμένες πληροφορίες που διατίθενται σχετικά με τη μεταφορά της ιντερφερόνης βήτα-1α στο μητρικό γάλα, μαζί με τα χημικά/φυσιολογικά χαρακτηριστικά της ιντερφερόνης βήτα, καταδεικνύουν ότι τα επίπεδα ιντερφερόνης βήτα-1α που απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα είναι αμελητέα. Δεν αναμένονται επιβλαβείς επιδράσεις στα θηλάζοντα νεογέννητα/βρέφη.

Το Rebif μπορεί να χρησιμοποιηθεί κατά τη διάρκεια του θηλασμού.

Γονιμότητα

Οι επιδράσεις του Rebif στη γονιμότητα δεν έχουν διερευνηθεί.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Ανεπιθύμητα συμβάματα συνδεδεμένα με το κεντρικό νευρικό σύστημα και σχετίζονται με τη χρήση ιντερφερόνης βήτα (π.χ. ζάλη) θα μπορούσαν να επηρεάσουν την ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων του ασθενούς (βλ. παράγραφο 4.8).

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Η υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων αντιδράσεων που συνδέονται με τη θεραπεία με Rebif, σχετίζεται με το γριππώδες σύνδρομο. Τα γριππώδη συμπτώματα τείνουν να είναι πιο εμφανή κατά την έναρξη της θεραπείας και μειώνονται ως προς τη συχνότητα με τη συνέχιση της θεραπείας. Περίπου 70% των ασθενών υπό θεραπεία με Rebif αναμένεται να παρουσιάσουν το τυπικό γριππώδες σύνδρομο των ιντερφερονών εντός του πρώτου εξαμήνου μετά την έναρξη της θεραπείας. Περίπου 30% των ασθενών θα παρουσιάσουν αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης, κυρίως ήπια φλεγμονή ή ερύθημα. Είναι επίσης συχνές οι ασυμπτωματικές αυξήσεις στις εργαστηριακές παραμέτρους της ηπατικής λειτουργίας και οι μειώσεις του αριθμού των λευκοκυττάρων.

Η πλειονότητα των ανεπιθύμητων αντιδράσεων που παρατηρούνται με ιντερφερόνη βήτα-1α είναι συνήθως ήπιες και αναστρέψιμες και ανταποκρίνονται καλά σε μειώσεις της δόσεως. Σε περίπτωση σοβαρών ή επίμονων ανεπιθύμητων ενεργειών, η δόση του Rebif μπορεί να μειωθεί προσωρινά ή να διακοπεί, κατά την κρίση του γιατρού.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών

Οι παρατιθέμενες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναγνωριστεί από κλινικές μελέτες καθώς και από αναφορές μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά (*ένας αστερίσκος [*] υποδεικνύει ανεπιθύμητες ενέργειες που αναγνωρίστηκαν κατά τη διάρκεια της μετεγκριτικής παρακολούθησης*). Οι ακόλουθοι ορισμοί εφαρμόζονται στην ορολογία συχνότητας που χρησιμοποιείται παρακάτω: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), συχνότητα μη γνωστή (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος

Πολύ συχνές:	Ουδετεροπενία, λεμφοπενία, λευκοπενία, θρομβοπενία, αναιμία
Σπάνιες:	Θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια, συμπεριλαμβανομένης θρομβωτικής θρομβοπενικής πορφύρας/αιμολυτικού ουραιμικού συνδρόμου* (κατηγοριοποίηση επισήμανσης για τα προϊόντα που περιέχουν ιντερφερόνη βήτα, βλ. ενότητα 4.4) , πανκυτταροπενία*

Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος

Όχι συχνές:	Δυσλειτουργία του θυρεοειδούς συχνότερα εμφανιζόμενη ως υποθυρεοειδισμός ή υπερθυρεοειδισμός
-------------	--

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος

Σπάνιες:	Αναφυλακτικές αντιδράσεις*
----------	----------------------------

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων

Πολύ συχνές:	Ασυμπτωματική αύξηση των τρανσαμινασών
Συχνές:	Μεγάλη αύξηση των τρανσαμινασών
Όχι συχνές:	Ηπατίτιδα με ή χωρίς ίκτερο*
Σπάνιες:	Ηπατική ανεπάρκεια* (βλ. παράγραφο 4.4), αυτοάνοση ηπατίτιδα*

Ψυχιατρικές διαταραχές

Συχνές:	Κατάθλιψη, αϋπνία
Σπάνιες:	Απόπειρα αυτοκτονίας*

Διαταραχές του νευρικού συστήματος

Πολύ συχνές:	Κεφαλαλγία
Όχι συχνές:	Σπασμοί*
Συχνότητα μη γνωστή:	Παροδικά νευρολογικά συμπτώματα (π.χ. υπαισθησία, μυϊκός σπασμός, παραισθησία, δυσκολία στο βάδισμα, μυοσκελετική ακαμψία) που μπορεί να προσομοιάζουν με εξάρσεις πολλαπλής σκλήρυνσης*

Οφθαλμικές διαταραχές

Όχι συχνές:	Αγγειακές διαταραχές του αμφιβληστροειδούς (π.χ. αμφιβληστροειδοπάθεια, βαμβακόμορφα εξιδρώματα, απόφραξη της αμφιβληστροειδικής φλέβας ή αρτηρίας)*
-------------	--

Αγγειακές διαταραχές

Όχι συχνές:	Θρομβοεμβολικά επεισόδια*
-------------	---------------------------

Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου

Όχι συχνές:	Δύσπνοια*
Συχνότητα μη γνωστή:	Πνευμονική αρτηριακή υπέρταση* (κατηγοριοποίηση επισήμανσης για τα προϊόντα ιντερφερόνης, βλ. ακολούθως Πνευμονική αρτηριακή υπέρταση)

Διαταραχές του γαστρεντερικού

Συχνές:	Διάρροια, έμετος, ναυτία
---------	--------------------------

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

Συχνές:	Κνησμός, εξάνθημα, ερυθματώδες εξάνθημα, κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα, αλωπεκία*
Όχι συχνές:	Κνίδωση*
Σπάνιες:	Οίδημα του Quincke (αγγειοοίδημα)*, πολύμορφο ερύθημα*, δερματικές αντιδράσεις τύπου πολύμορφου ερυθήματος*, σύνδρομο Stevens Johnson*

Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού

Συχνές:	Μυαλγία, αρθραλγία
Σπάνιες:	Επαγόμενος από φάρμακα ερυθματώδης λύκος*

Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών

Σπάνιες:	Νεφρωσικό σύνδρομο*, σπειραματοσκλήρυνση* (βλ. παράγραφο 4.4)
----------	---

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης

Πολύ συχνές:	Φλεγμονή στο σημείο της ένεσης, αντίδραση στο σημείο της ένεσης, γριπώδη συμπτώματα
Συχνές:	Άλγος στο σημείο της ένεσης, κόπωση, ρίγη, πυρετός
Όχι συχνές:	Νέκρωση στο σημείο της ένεσης, μάζα στο σημείο της ένεσης, απόστημα στο σημείο της ένεσης, λοιμώξεις στο σημείο της ένεσης*, αυξημένη εφίδρωση*
Σπάνιες:	Κυτταρίτιδα στο σημείο της ένεσης*
Συχνότητα μη γνωστή:	Υποδερματίτιδα (που εμφανίζεται στη θέση της ένεσης)

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί επίσημες κλινικές δοκιμές ή φαρμακοκινητικές μελέτες σε παιδιά ή εφήβους. Περιορισμένα δεδομένα ασφάλειας υποδεικνύουν ότι το προφίλ ασφάλειας στα παιδιά και στους εφήβους (ηλικίας 2 έως 17 ετών) που λαμβάνουν Rebif 22 μικρογραμμάρια ή 44 μικρογραμμάρια τρεις φορές εβδομαδιαίως είναι παρόμοιο με εκείνο που παρατηρείται στους ενήλικες.

Επιδράσεις κατηγορίας

Η χορήγηση ιντερφερονών έχει συνδεθεί με την εμφάνιση ανορεξίας, ζάλης, ανησυχίας, αρρυθμιών, αγγειοδιαστολής, αισθήματος παλμών, μηνορραγίας και μητρορραγίας. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ιντερφερόνη βήτα μπορεί να παρατηρηθεί αύξηση του σχηματισμού αυτο-αντισωμάτων.

Πνευμονική αρτηριακή υπέρταση

Περιστατικά πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης (ΠΑΥ) έχουν αναφερθεί με προϊόντα ιντερφερόνης βήτα. Τα συμβάντα παρατηρήθηκαν σε διάφορα χρονικά σημεία, μεταξύ των οποίων αρκετά χρόνια μετά την έναρξη της θεραπείας με ιντερφερόνη βήτα.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας οι ασθενείς πρέπει να εισάγονται σε νοσοκομείο για παρακολούθηση και να τους δίνεται κατάλληλη υποστηρικτική θεραπεία.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ανοσοδιεγέρτες, Ιντερφερόνες, κωδικός ATC: L03AB07

Οι ιντερφερόνες είναι μία ομάδα ενδογενών γλυκοπρωτεϊνών που είναι προικισμένες με ανοσορρυθμιστικές, αντι-ιικές και αντιυπερπλαστικές ιδιότητες.

Το Rebif (ιντερφερόνη βήτα-1α) έχει την ίδια ακολουθία αμινοξέων με την ενδογενή ανθρώπινη ιντερφερόνη βήτα. Παράγεται σε κύτταρα θηλαστικών (ωοθήκη κινέζικου κρικτητού) και επομένως είναι γλυκοζυλιωμένη όπως και η φυσική πρωτεΐνη.

Ανεξάρτητα από την οδό χορήγησης, έντονες φαρμακοδυναμικές μεταβολές συνδέονται με τη χορήγηση του Rebif. Μετά από μια δόση, η δράση μέσα στα κύτταρα και στον ορό της 2-5A συνθετάσης και οι συγκεντρώσεις στον ορό της βήτα-2 μικροσφαιρίνης και νεοπτερίνης αυξάνονται εντός 24 ωρών και αρχίζουν να μειώνονται εντός 2 ημερών. Οι ενδομυϊκές και υποδόριες χορηγήσεις προκαλούν πλήρως συγκρίσιμες αποκρίσεις. Μετά από επανειλημμένη υποδόρια χορήγηση κάθε 48 ώρες επί 4 χορηγήσεις, αυτές οι βιολογικές αποκρίσεις παραμένουν αυξημένες και δεν υπάρχουν σημεία ανάπτυξης ανοχής.

Βιολογικοί δείκτες απόκρισης (π.χ. δραστηριότητα της 2',5'-OAS, νεοπτερίνη και βήτα-μικροσφαιρίνη) επάγονται από την ιντερφερόνη βήτα-1α μετά από υποδόριες δόσεις που χορηγήθηκαν σε υγιείς εθελοντές. Ο χρόνος μέχρι τις κορυφές συγκέντρωσης μετά από εφάπαξ υποδόρια ένεση ήταν 24 έως 48 ώρες για τη νεοπτερίνη, τη βήτα-2-μικροσφαιρίνη και την 2'5'OAS, 12 ώρες για το MX1 και 24 ώρες για την έκφραση των γονιδίων OAS1 και OAS2. Συγκεντρώσεις παρόμοιου ύψους και χρόνου παρατηρήθηκαν για τους περισσότερους από αυτούς τους δείκτες μετά από την πρώτη και την έκτη χορήγηση.

Ο ακριβής μηχανισμός δράσης του Rebif στη Σκλήρυνση κατά πλάκας βρίσκεται ακόμη υπό έρευνα.

Υποτροπιάζουσα-Διαλείπουσα Σκλήρυνση κατά πλάκας

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Rebif έχει αξιολογηθεί σε ασθενείς με Υποτροπιάζουσα-Διαλείπουσα Σκλήρυνση κατά πλάκας σε δόσεις που κυμαίνονται από 11 μέχρι 44 μικρογραμμάρια (3-12 εκατομμύρια IU), χορηγούμενες υποδορίως τρεις φορές την εβδομάδα. Στην εγκεκριμένη δοσολογία, το Rebif 22 μικρογραμμάρια απεδείχθη ότι μειώνει τη συχνότητα (κατά 30% σε 2 χρόνια) και τη σοβαρότητα των κλινικών υποτροπών σε ασθενείς με τουλάχιστον 2 υποτροπές τα προηγούμενα 2 χρόνια και EDSS 0-5,0 κατά την έναρξη. Το ποσοστό των ασθενών με εξέλιξη της αναπηρίας, όπως αυτή καθορίζεται από αύξηση κατά τουλάχιστον ένα βαθμό στην κλίμακα EDSS η οποία επιβεβαιώθηκε τρεις μήνες μετά, μειώθηκε από 39% (εικονικό φάρμακο) σε 30% (Rebif 22 μικρογραμμάρια). Κατά τη διάρκεια 4 χρόνων, η μείωση του μέσου ρυθμού παρόξυνσης ήταν 22% σε ασθενείς υπό θεραπεία με Rebif 22 μικρογραμμάρια και 29% σε ασθενείς υπό θεραπεία με Rebif 44 μικρογραμμάτων συγκριτικά με μια ομάδα ασθενών υπό θεραπεία με εικονικό φάρμακο για 2 χρόνια που έλαβαν στη συνέχεια είτε Rebif 22 ή 44 μικρογραμμάρια για 2 ακόμη χρόνια.

Δευτερογενώς προϊούσα μορφή Σκλήρυνσης κατά πλάκας

Σε μελέτη διάρκειας 3 χρόνων σε ασθενείς με δευτερογενώς προϊούσα μορφή Σκλήρυνσης κατά πλάκας (EDSS 3-6,5) με ενδείξεις κλινικής εξέλιξης τα περασμένα δύο χρόνια και οι οποίοι δεν βίωσαν υποτροπές τις περασμένες 8 εβδομάδες, το Rebif δεν είχε σημαντική επίδραση στην εξέλιξη της αναπηρίας, αλλά η συχνότητα υποτροπών μειώθηκε περίπου κατά 30%. Όταν ο πληθυσμός χωρίστηκε σε 2 υποομάδες (σε ασθενείς με και χωρίς υποτροπές κατά τη διάρκεια 2 χρόνων προ έναρξης μελέτης), δεν υπήρχε επίδραση στην εξέλιξη της νόσου στους ασθενείς χωρίς υποτροπές, αλλά στους ασθενείς με υποτροπές μειώθηκε η αναλογία ασθενών με εξέλιξη της νόσου από 70% (εικονικό φάρμακο) σε 57% (Rebif 22 μικρογραμμάρια και Rebif 44 μικρογραμμάρια συνδυασμένα) στο τέλος της μελέτης. Αυτά τα αποτελέσματα που ελήφθησαν εκ των υστέρων από μια υποομάδα ασθενών πρέπει να ερμηνεύονται με προσοχή.

Πρωτογενώς προϊούσα μορφή Σκλήρυνσης κατά πλάκας

Το Rebif δεν έχει ακόμη μελετηθεί σε ασθενείς με πρωτογενώς προϊούσα μορφή Σκλήρυνσης κατά πλάκας και δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε αυτούς τους ασθενείς.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Σε υγιείς εθελοντές μετά από ενδοφλέβια χορήγηση, η ιντερφερόνη βήτα-1α εμφανίζει απότομη πολυεκτητική πτώση, με επίπεδα στον ορό ευθέως ανάλογα προς τη δόση. Οι υποδόριες και ενδομυϊκές χορηγήσεις Rebif προκαλούν ισοδύναμη έκθεση στην ιντερφερόνη βήτα.

Κατανομή

Μετά από επαναλαμβανόμενες υποδόριες ενέσεις δόσεων 22 και 44 μικρογραμμάτων του Rebif, τυπικά παρατηρήθηκαν μέγιστες συγκεντρώσεις μετά από 8 ώρες, αλλά αυτό ήταν κυμαινόμενο σε μεγάλο βαθμό.

Αποβολή

Μετά από επαναλαμβανόμενες υποδόριες δόσεις σε υγιείς εθελοντές, οι κύριες ΦΚ παράμετροι (AUC_{tau} και C_{max}) αυξήθηκαν ανάλογα προς την αύξηση της δόσης από 22 μικρογραμμάρια σε 44 μικρογραμμάρια. Η εκτιμώμενη φαινόμενη ημίσεια ζωή είναι 50 έως 60 ώρες, το οποίο είναι σύμφωνο με τη συσσώρευση που παρατηρείται μετά από πολλαπλή δοσολογία.

Μεταβολισμός

Η ιντερφερόνη βήτα-1α μεταβολίζεται και αποβάλλεται κυρίως από το ήπαρ και τους νεφρούς.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων και γονοτοξικότητας.

Το Rebif δεν έχει μελετηθεί για καρκινογόνο δράση.

Μία μελέτη εμβρυοτοξικότητας σε πιθήκους δεν έδειξε συμπτώματα διαταραχών στην αναπαραγωγή. Αυξημένος κίνδυνος αποβολής έχει αναφερθεί σε μελέτες σε ζώα άλλων άλφα και βήτα ιντερφερονών. Δεν υπάρχουν διαθέσιμες πληροφορίες για τις επιδράσεις της ιντερφερόνης βήτα-1α στην ανδρική γονιμότητα.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Μαννιτόλη
Πολοξαμερές 188
L-Μεθειονίνη
Βενζυλική αλκοόλη
Οξικό νάτριο
Οξικό οξύ για ρύθμιση του pH
Υδροξείδιο του νατρίου για ρύθμιση του pH
Ύδωρ για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

18 μήνες.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C - 8°C), αποφεύγετε την τοποθέτησή του κοντά στο τμήμα της καταψύξεως του ψυγείου. Μην καταψύχετε. Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

Για το σκοπό περιπατητικής χρήσης, ο ασθενής μπορεί να βγάλει το Rebif από το ψυγείο και να το αποθηκεύσει όχι πάνω από τους 25°C για μία μόνο περίοδο που δε θα υπερβαίνει τις 14 ημέρες. Το Rebif έπειτα πρέπει να επανατοποθετηθεί στο ψυγείο και να χρησιμοποιηθεί πριν από την ημερομηνία λήξης.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Ενός ml τύπου I γυάλινη σύριγγα με βελόνα από ανοξείδωτο χάλυβα που περιέχει 0,5 ml διαλύματος. Η σύριγγα είναι σφραγισμένη σε μια συσκευή χορήγησης τύπου πέννας μίας χρήσης που καλείται RebiDose.

Συσκευασίες 1, 3 ή 12 προγεμισμένων συσκευών τύπου πέννας.
Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Το ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας είναι έτοιμο για χρήση. Το κουτί περιέχει ένα φύλλο οδηγιών χρήσης με πλήρεις οδηγίες για τη χρήση και το χειρισμό. Για εφάπαξ χρήση μόνο. Πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο διαυγές ως ιριδίζον διάλυμα χωρίς σωματίδια και χωρίς ορατά σημεία φθοράς.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Ολλανδία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/98/063/011
EU/1/98/063/012
EU/1/98/063/013

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 04 Μαΐου 1998
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 04 Μαΐου 2008

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Rebif 44 μικρογραμμάρια ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένα

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένα περιέχει 44 μικρογραμμάρια (12 MIU*) ιντερφερόνης βήτα-1α** σε διάλυμα 0,5 ml.

* Εκατομμύρια διεθνείς μονάδες, μετρούμενα βάσει της βιομεθόδου της κυτοπαθητικής δράσης (CPE) σε σύγκριση με το εσωτερικό πρότυπο ιντερφερόνης βήτα-1α που είναι βαθμονομημένο προς το ισχύον διεθνές πρότυπο NIH (GB-23-902-531).

** παρασκευάζεται με την τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA σε κύτταρα ωοθηκών κινεζικών κρικητών (Chinese hamster ovary cells) (CHO-K1).

Έκδοχο με γνωστή δράση: Περιέχει 2,5 mg βενζυλικής αλκοόλης ανά δόση των 0,5 ml.
Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένα.

Διανγές ως ιριδίζον διάλυμα, με pH 3,5 έως 4,5 και οσμωμοριακότητα 250 ως 450 mOsm/l.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Rebif ενδείκνυται για τη θεραπεία

- ασθενών με ένα μεμονωμένο απομυελινωτικό συμβάν με ενεργή φλεγμονώδη διαδικασία, εάν έχουν αποκλειστεί εναλλακτικές διαγνώσεις, και εάν έχει καθοριστεί ότι διατρέχουν υψηλό κίνδυνο να αναπτύξουν κλινικά οριστική Σκλήρυνση κατά πλάκας (MS) (βλ. παράγραφο 5.1)
- ασθενών με υποτροπιάζουσα Σκλήρυνση κατά πλάκας (MS). Σε κλινικές μελέτες, έχει χαρακτηριστεί με δύο ή περισσότερες υποτροπές τα προηγούμενα δύο χρόνια (βλέπε παράγραφο 5.1).

Η αποτελεσματικότητα δεν έχει αποδειχθεί σε ασθενείς με δευτερογενώς προϊούσα μορφή Σκλήρυνσης κατά πλάκας χωρίς υποτροπές (βλ. παράγραφο 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία πρέπει να αρχίσει υπό την επίβλεψη ιατρού με πείρα στη θεραπεία της νόσου.

Το Rebif διατίθεται σε δύο περιεκτικότητες: 22 μικρογραμμάρια και 44 μικρογραμμάρια.

Για τους ασθενείς που αρχίζουν θεραπεία με το Rebif, συσκευασίες Rebif 44 μικρογραμμάρια ενέσιμο διάλυμα σε φυσιγγίο είναι διαθέσιμες για χρήση με την ηλεκτρονική συσκευή χορήγησης RebiSmart, επιτρέποντας την αυτόματη δόση τιτλοποίησης που είναι προσαρμοσμένη στις ανάγκες του ασθενούς για τον πρώτο μήνα της θεραπείας.

Δοσολογία

Όταν αρχίζει για πρώτη φορά θεραπεία με Rebif, για να είναι δυνατή η ανάπτυξη ταχυφύλαξης ώστε να μειωθούν οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις, συνιστάται οι ασθενείς να αρχίζουν με τη δόση των 8,8 μικρογραμμάρων υποδορίως και η δόση να αυξάνεται κατά τη διάρκεια μιας περιόδου 4 εβδομάδων μέχρι τη δόση-στόχο, σύμφωνα με το ακόλουθο πρόγραμμα:

Ο παρακάτω πίνακας περιγράφει τα βήματα τιτλοποίησης της δόσης, τα οποία ακολουθούνται αυτόματα από την ηλεκτρονική συσκευή χορήγησης RebiSmart.

	Συνιστώμενη τιτλοποίηση (% της τελικής δόσης)	Δόση τιτλοποίησης για το Rebif 44 μικρογραμμάρια τρεις φορές την εβδομάδα (tiw)
Εβδομάδες 1-2	20%	8,8 μικρογραμμάρια tiw
Εβδομάδες 3-4	50%	22 μικρογραμμάρια tiw
Εβδομάδες 5+	100%	44 μικρογραμμάρια tiw

Πρώτο απομυελινωτικό συμβάν

Η δοσολογία για ασθενείς που έχουν υποστεί ένα πρώτο απομυελινωτικό συμβάν είναι 44 μικρογραμμάρια Rebif χορηγούμενα τρεις φορές την εβδομάδα με υποδόρια ένεση.

Υποτροπιάζουσα Σκλήρυνση κατά πλάκας

Η συνιστώμενη δοσολογία του Rebif είναι 44 μικρογραμμάρια χορηγούμενα τρεις φορές την εβδομάδα με υποδόρια ένεση. Συνιστάται η χορήγηση χαμηλότερης δόσης των 22 μικρογραμμάρων επίσης τρεις φορές την εβδομάδα με υποδόρια ένεση σε ασθενείς που δεν μπορούν να ανεχτούν την υψηλή δόση.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί επίσημες κλινικές δοκιμές ή φαρμακοκινητικές μελέτες σε παιδιά ή εφήβους. Ωστόσο, μια παιδιατρική αναδρομική μελέτη κοόρτης συγκέντρωσε δεδομένα ασφαλείας με το Rebif από ιατρικά αρχεία σε παιδιά (n=52) και εφήβους (n=255). Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης υποδεικνύουν ότι το προφίλ ασφαλείας στα παιδιά (ηλικίας 2 έως 11 ετών) και στους εφήβους (ηλικίας 12 έως 17 ετών) που λαμβάνουν Rebif 22 μικρογραμμάρια ή 44 μικρογραμμάρια υποδορίως τρεις φορές την εβδομάδα είναι παρόμοιο με εκείνο που παρατηρείται στους ενήλικες.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Rebif σε παιδιά ηλικίας κάτω των 2 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Το Rebif δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε αυτήν την ηλικιακή ομάδα.

Τρόπος χορήγησης

Το RebiDose είναι μια έτοιμη για χρήση προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας για υποδόρια ένεση. Προορίζεται για εφάπαξ χρήση και πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο μετά από επαρκή εκπαίδευση του ασθενούς ή/και του προσώπου που φροντίζει τον ασθενή.

Για τη χορήγηση του Rebif με το RebiDose, πρέπει να ακολουθούνται οι οδηγίες που παρέχονται στο φύλλο οδηγιών χρήσης.

Πριν την ένεση και για ένα επιπλέον 24-ωρο μετά από κάθε ένεση, συνιστάται ένα αντιπυρετικό αναλγητικό, προκειμένου να μειωθούν τα γριπώδη συμπτώματα που σχετίζονται με τη χορήγηση του Rebif.

Δεν είναι γνωστό σήμερα για πόσο χρόνο πρέπει να υποβάλλονται σε θεραπεία οι ασθενείς. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Rebif δεν έχουν αποδειχθεί για περισσότερα από 4 χρόνια θεραπείας. Συνιστάται να αξιολογούνται οι ασθενείς, τουλάχιστον κάθε δεύτερο χρόνο κατά τη διάρκεια της περιόδου 4-χρόνων από την έναρξη της θεραπείας με Rebif και να λαμβάνεται τότε μια απόφαση για πιο μακροχρόνια θεραπεία, σε ατομική βάση από το θεράποντα γιατρό.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαίσθησία στη φυσική ή ανασυνδυασμένη ιντερφερόνη-βήτα, ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Ενεργή σοβαρή κατάθλιψη και/ή ιδεασμός αυτοκτονίας (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ιχνηλασιμότητα

Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου φαρμάκου πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια.

Γενική σύσταση

Οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται για τις πιο συχνές ανεπιθύμητες αντιδράσεις που συνδέονται με τη χορήγηση ιντερφερόνης βήτα, συμπεριλαμβανομένων των συμπτωμάτων του γριππώδους συνδρόμου (βλ. παράγραφο 4.8). Αυτά τα συμπτώματα έχουν την τάση να είναι εντονότερα κατά την έναρξη της θεραπείας και η συχνότητα και η βαρύτητά τους μειώνεται με τη συνέχιση της θεραπείας.

Θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια (TMA)

Περιστατικά θρομβωτικής μικροαγγειοπάθειας, που εκδηλώνονται ως θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα (TTP) ή ουραιμικό αιμολυτικό σύνδρομο (HUS), συμπεριλαμβανομένων θανατηφόρων περιστατικών, έχουν αναφερθεί σε σχέση με τη χρήση προϊόντων που περιέχουν ιντερφερόνη βήτα. Αναφέρθηκε ότι προέκυψαν συμβάντα σε διάφορες χρονικές στιγμές κατά τη διάρκεια της θεραπείας και ότι ενδέχεται να προκύψουν συμβάντα μερικές εβδομάδες έως μερικά έτη από την έναρξη της θεραπείας με ιντερφερόνη βήτα. Στα πρώιμα κλινικά χαρακτηριστικά συγκαταλέγεται η θρομβοπενία, η νέα εμφάνιση υπέρτασης, ο πυρετός, συμπτώματα από το κεντρικό νευρικό σύστημα (π.χ. σύγχυση και άρεση) και μειωμένη νεφρική λειτουργία. Στα εργαστηριακά ευρήματα που υποδεικνύουν την ύπαρξη TMA συγκαταλέγεται μειωμένος αριθμός αιμοπεταλίων, αυξημένη γαλακτική αφυδρογονάση ορού (LDH) λόγω αιμόλυσης καθώς και σχιστοκύτταρα (κατακερματισμός των ερυθροκυττάρων) σε επίχρισμα αίματος. Συνεπώς, εάν παρατηρηθούν κλινικά χαρακτηριστικά της TMA, συνιστάται ο περαιτέρω έλεγχος των επιπέδων των αιμοπεταλίων στο αίμα, της LDH στον ορό, του επιχρίσματος αίματος και της νεφρικής λειτουργίας. Εάν διαγνωστεί TMA, απαιτείται η άμεση χορήγηση θεραπευτικής αγωγής (να εξετάζεται το ενδεχόμενο ανταλλαγής πλάσματος) και συνιστάται η άμεση διακοπή της χορήγησης του Rebif.

Κατάθλιψη και ιδεασμός αυτοκτονίας

Το Rebif πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με προγενέστερες ή ενεργές καταθλιπτικές διαταραχές και πιο συγκεκριμένα σε αυτούς με προηγούμενα ιδεασμού αυτοκτονίας (βλ. παράγραφο 4.3). Είναι γνωστό ότι η κατάθλιψη και ο ιδεασμός αυτοκτονίας εμφανίζονται με αυξημένη συχνότητα στον πληθυσμό με Σκλήρυνση κατά πλάκας και σε σχέση με τη χρήση ιντερφερόνης. Στους ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με Rebif πρέπει να γίνονται συστάσεις να αναφέρουν αμέσως κάθε καταθλιπτικό σύμπτωμα και/ή ιδεασμό αυτοκτονίας στον ιατρό που συνταγογράφησε το φάρμακο. Οι ασθενείς που εμφανίζουν κατάθλιψη θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Rebif και να λαμβάνουν την κατάλληλη θεραπεία. Θα πρέπει να εξετάζεται η διακοπή της θεραπείας με Rebif (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.8).

Διαταραχές σπασμών

Το Rebif πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό σπασμών, σε αυτούς που λαμβάνουν θεραπεία με αντιεπιληπτικά, ιδιαίτερα αν η επιληψία τους δεν ελέγχεται επαρκώς με αντιεπιληπτικά (βλ. παραγράφους 4.5 και 4.8).

Καρδιακή πάθηση

Οι ασθενείς με καρδιακές παθήσεις, όπως στηθάγχη, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια ή αρρυθμία, θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για επιδείνωση της κλινικής κατάστασής τους κατά την έναρξη της θεραπείας με ιντερφερόνη βήτα-1α. Τα συμπτώματα του γριππώδους συνδρόμου που σχετίζονται με τη θεραπεία με ιντερφερόνη βήτα-1α μπορεί να αποδειχθούν αγχογόνα για τους ασθενείς με καρδιακές παθήσεις.

Νέκρωση στο σημείο της ένεσης

Νέκρωση στο σημείο της ένεσης έχει αναφερθεί σε ασθενείς που χρησιμοποιούν Rebif (βλ. παράγραφο 4.8). Για να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος νέκρωσης στο σημείο της ένεσης οι ασθενείς θα πρέπει να:

- χρησιμοποιούν άσηπτη τεχνική ένεσης,
- εναλλάσσουν τα σημεία της ένεσης σε κάθε δόση.

Η διαδικασία αυτοχορήγησης από τον ασθενή θα πρέπει να επανεξετάζεται περιοδικά ειδικά εάν έχουν συμβεί ανεπιθύμητες αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης.

Εάν ο ασθενής έχει παρουσιάσει ασυνέχεια του δέρματος, η οποία μπορεί να σχετίζεται με οίδημα ή παροχέτευση υγρού από το σημείο της ένεσης, ο ασθενής θα πρέπει να συμβουλευτεί το θεράποντα ιατρό πριν συνεχίσει τις ενέσεις Rebif. Εάν ο ασθενής έχει πολλαπλές αλλοιώσεις, η χρήση του Rebif θα πρέπει να ανασταλεί έως ότου επέλθει επούλωση. Ασθενείς με μεμονωμένες αλλοιώσεις μπορούν να συνεχίσουν τη χρήση εφόσον η νέκρωση δεν είναι πολύ εκτεταμένη.

Ηπατική δυσλειτουργία

Σε κλινικές δοκιμές με Rebif, υπήρχε συχνά ασυμπτωματική αύξηση των ηπατικών τρανσαμινασών [ιδιαίτερος της αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης (ALT)] και στο 1-3% των ασθενών αυξήθηκε 5 φορές πάνω από το ανώτατο φυσιολογικό όριο (ULN). Επί απουσίας κλινικών συμπτωμάτων, τα επίπεδα της ALT ορού πρέπει να ελέγχονται πριν την έναρξη της θεραπείας, στον πρώτο, τρίτο και έκτο μήνα της θεραπείας και αργότερα σε περιοδικά διαστήματα. Πρέπει να εξεταστεί η μείωση της δόσης του Rebif σε περίπτωση που η τιμή της ALT αυξηθεί πάνω από 5 φορές της ULN και στη συνέχεια να γίνεται σταδιακή αύξηση της δόσης όταν τα επίπεδα των ενζύμων σταθεροποιηθούν στις φυσιολογικές τιμές. Η θεραπεία με το Rebif πρέπει να ξεκινάει με προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό σημαντικής ηπατικής νόσου, με ενεργό ηπατική νόσο με κλινικά ευρήματα, με κατάχρηση αλκοόλ ή με αυξημένη τιμή ALT ορού (>2,5 φορές της ULN). Η θεραπεία με Rebif πρέπει να διακόπτεται σε περίπτωση εμφάνισης ίκτερου ή άλλων κλινικών συμπτωμάτων ηπατικής δυσλειτουργίας.

Το Rebif όπως άλλες ιντερφερόνες βήτα, δυνητικά μπορεί να προκαλέσει σοβαρή ηπατική βλάβη συμπεριλαμβανομένης της οξείας ηπατικής ανεπάρκειας (βλ. παράγραφο 4.8). Η πλειονότητα των περιπτώσεων σοβαρής ηπατικής βλάβης παρουσιάστηκε εντός των πρώτων έξι μηνών θεραπείας. Ο μηχανισμός για τη σπάνια συμπτωματική ηπατική δυσλειτουργία δεν είναι γνωστός. Δεν έχουν προσδιορισθεί συγκεκριμένοι παράγοντες κινδύνου.

Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών

Νεφρωσικό σύνδρομο

Περιπτώσεις νεφρωσικού συνδρόμου με διαφορετικές υποκείμενες νεφροπάθειες που περιλαμβάνουν την εστιακή τμηματική σπειραματοσκλήρυνση (FSGS), τη νόσο ελαχίστων αλλοιώσεων (MCD), τη μεμβρανοϋπερπλαστική σπειραματονεφρίτιδα (MPGN) και τη μεμβρανώδη σπειραματοπάθεια (MGN) έχουν αναφερθεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με προϊόντα ιντερφερόνης βήτα. Τα συμβάντα αναφέρθηκαν σε διάφορα χρονικά σημεία κατά τη διάρκεια της θεραπείας και ενδέχεται να εμφανιστούν μετά από αρκετά χρόνια θεραπείας με ιντερφερόνη βήτα. Συνιστάται η περιοδική παρακολούθηση των πρώιμων σημείων ή συμπτωμάτων, π.χ. οίδημα, πρωτεϊνουρίας και νεφρικής δυσλειτουργίας, ιδιαίτερα σε ασθενείς υψηλού κινδύνου για νεφρική νόσο. Απαιτείται άμεση

θεραπεία του νεφρωσικού συνδρόμου και θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο διακοπής της θεραπείας με το Rebif.

Εργαστηριακές διαταραχές

Η χρήση ιντερφερονών συνδέεται με εργαστηριακές διαταραχές. Η συνολική εμφάνιση αυτών των διαταραχών είναι ελαφρώς υψηλότερη με Rebif 44 από ό,τι με Rebif 22 μικρογραμμάρια. Γι' αυτό εκτός από τις εργαστηριακές εξετάσεις που απαιτούνται ως έλεγχος ρουτίνας για την παρακολούθηση των ασθενών με Σκλήρυνση κατά πλάκας, συνιστώνται έλεγχος των ηπατικών ενζύμων και πλήρεις και διαφορικές μετρήσεις των κυττάρων του αίματος και των αιμοπεταλίων σε τακτικά διαστήματα (1, 3 και 6 μήνες) μετά την έναρξη της θεραπείας με Rebif και στη συνέχεια περιοδικά επί απουσίας κλινικών συμπτωμάτων. Αυτές οι εξετάσεις θα πρέπει να γίνονται πιο συχνά όταν αρχίζει η θεραπεία με Rebif 44 μικρογραμμάρια.

Διαταραχές του θυρεοειδούς

Οι ασθενείς υπό θεραπεία με Rebif ενίοτε πρωτοεμφανίζουν διαταραχές του θυρεοειδούς ή παρουσιάζουν επιδείνωση αυτών. Ο έλεγχος της λειτουργίας του θυρεοειδούς συστήνεται κατά την έναρξη και κάθε 6-12 μήνες της θεραπείας όταν αυτός είναι μη φυσιολογικός. Στην περίπτωση που αρχικά είναι φυσιολογικός δεν απαιτείται τακτικός έλεγχος αλλά θα πρέπει να διενεργείται εφόσον εμφανιστούν κλινικά συμπτώματα δυσλειτουργίας του θυρεοειδούς (βλ. παράγραφο 4.8).

Σοβαρή νεφρική και ηπατική ανεπάρκεια και σοβαρή μυελοκαταστολή

Πρέπει να καταβάλλεται προσοχή και να εξετάζεται το ενδεχόμενο στενής παρακολούθησης όταν η ιντερφερόνη βήτα-1α χορηγείται σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική και ηπατική ανεπάρκεια και σε ασθενείς με σοβαρή μυελοκαταστολή.

Εξουδετερωτικά αντισώματα

Μπορεί να αναπτυχθούν εξουδετερωτικά αντισώματα ορού κατά της ιντερφερόνης βήτα-1α. Η ακριβής συχνότητα εμφάνισης των αντισωμάτων είναι ακόμη αβέβαιη. Κλινικά δεδομένα υποδεικνύουν ότι μετά από 24 έως 48 μήνες θεραπείας με Rebif 44 μικρογραμμάρια, περίπου το 13-14% των ασθενών αναπτύσσουν μόνιμα αντισώματα ορού κατά της ιντερφερόνης βήτα-1α. Η παρουσία των αντισωμάτων έχει αποδειχθεί ότι ελαττώνει τη φαρμακοδυναμική ανταπόκριση στην ιντερφερόνη βήτα-1α (βήτα-2 μικροσφαιρίνη και νεοπτερίνη). Παρόλο που η κλινική σημασία της επαγωγής των αντισωμάτων δεν έχει ακόμη διευκρινισθεί πλήρως, η ανάπτυξη των εξουδετερωτικών αντισωμάτων σχετίζεται με μειωμένη αποτελεσματικότητα σε κλινικές και εργαστηριακές MRI (μαγνητική τομογραφία) μεταβλητές. Εάν ένας ασθενής έχει πτωχή ανταπόκριση στη θεραπεία με Rebif και παρουσιάζει εξουδετερωτικά αντισώματα, ο θεράπων ιατρός πρέπει να επανεκτιμήσει τη σχέση κινδύνου/ οφέλους της συνεχιζόμενης θεραπείας με Rebif.

Η χρήση διαφόρων τεχνικών ανίχνευσης των αντισωμάτων στον ορό καθώς και οι διαφορετικοί ορισμοί της ύπαρξης των αντισωμάτων περιορίζει την ικανότητα σύγκρισης της αντιγονικότητας μεταξύ των διαφόρων προϊόντων.

Άλλες μορφές σκλήρυνσης κατά πλάκας

Υπάρχουν μόνο ελάχιστα στοιχεία για την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια στους μη περιπατητικούς ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας. Το Rebif δεν έχει ακόμα διερευνηθεί σε ασθενείς με πρωτογενή προοδευτική σκλήρυνση κατά πλάκας και δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε αυτούς τους ασθενείς.

Έκδοχα

Περιεκτικότητα σε νάτριο

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

Βενζυλική αλκοόλη

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει βενζυλική αλκοόλη. Η βενζυλική αλκοόλη μπορεί να προκαλέσει αλλεργικές αντιδράσεις.

Παρακολουθείτε ασθενείς ηλικίας κάτω των 3 ετών για αναπνευστικά συμπτώματα.

Συμβουλευτέτε ασθενείς που είναι έγκυες ή θηλάζουν σχετικά με τον πιθανό κίνδυνο από το έκδοχο βενζυλική αλκοόλη, το οποίο μπορεί να συσσωρευτεί διαχρονικά και να προκαλέσει μεταβολική οξέωση. Χρησιμοποιείτε με προσοχή σε ασθενείς με ηπατική ή νεφρική δυσλειτουργία, λόγω του πιθανού κινδύνου από το έκδοχο βενζυλική αλκοόλη, το οποίο μπορεί να συσσωρευτεί διαχρονικά και να προκαλέσει μεταβολική οξέωση.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων με ιντερφερόνη βήτα-1α σε ανθρώπους.

Έχει αναφερθεί ότι οι ιντερφερόνες μειώνουν τη δράση των ενζύμων που εξαρτώνται από το ηπατικό κυτόχρωμα P450 σε ανθρώπους και ζώα. Πρέπει να καταβάλλεται προσοχή όταν το Rebif χορηγείται σε συνδυασμό με φαρμακευτικά προϊόντα που έχουν στενό θεραπευτικό εύρος και εξαρτώνται ευρέως από το σύστημα του ηπατικού κυτοχρώματος P450 για την απομάκρυνσή τους, π.χ. αντιεπιληπτικά και μερικές κατηγορίες αντικαταθλιπτικών.

Η αλληλεπίδραση του Rebif με τα κορτικοστεροειδή ή την φλοιοεπινεφριδιοτρόπο ορμόνη (ACTH) δεν έχει μελετηθεί συστηματικά. Κλινικές μελέτες δείχνουν ότι ασθενείς με Σκλήρυνση κατά πλάκας μπορούν να λαμβάνουν Rebif και κορτικοστεροειδή ή ACTH κατά τις υποτροπές.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Ένας μεγάλος αριθμός δεδομένων (περιπτώσεις έκβασης εγκυμοσύνης περισσότερες από 1.000) από μητρώα και την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά δεν καταδεικνύουν αυξημένο κίνδυνο μειζόνων συγγενών ανωμαλιών μετά από έκθεση σε ιντερφερόνη-βήτα πριν τη σύλληψη ή έκθεση κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της εγκυμοσύνης. Ωστόσο, η διάρκεια της έκθεσης κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου είναι αβέβαιη, διότι τα δεδομένα συλλέχθηκαν όταν υπήρχε αντένδειξη για τη χρήση της ιντερφερόνης βήτα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, και η θεραπεία πιθανότατα διακόπηκε όταν ανιχνεύθηκε ή/και επιβεβαιώθηκε η εγκυμοσύνη. Η εμπειρία με την έκθεση κατά τη διάρκεια του δεύτερου και τρίτου τριμήνου είναι πολύ περιορισμένη.

Με βάση δεδομένα σε ζώα (βλ. παράγραφο 5.3), υπάρχει πιθανός αυξημένος κίνδυνος για αυτόματα αποβολή. Ο κίνδυνος αυτόματων αποβολών σε έγκυες γυναίκες που εκτέθηκαν στην ιντερφερόνη βήτα δεν μπορεί να αξιολογηθεί επαρκώς με βάση τα τρέχοντα διαθέσιμα δεδομένα, αλλά τα δεδομένα δεν υποδεικνύουν αυξημένο κίνδυνο μέχρι σήμερα.

Εάν κρίνεται κλινικά απαραίτητη, η χρήση του Rebif μπορεί να εξεταστεί κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Θηλασμός

Οι περιορισμένες πληροφορίες που διατίθενται σχετικά με τη μεταφορά της ιντερφερόνης βήτα-1α στο μητρικό γάλα, μαζί με τα χημικά/φυσιολογικά χαρακτηριστικά της ιντερφερόνης βήτα, καταδεικνύουν ότι τα επίπεδα ιντερφερόνης βήτα-1α που απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα είναι αμελητέα. Δεν αναμένονται επιβλαβείς επιδράσεις στα θηλάζοντα νεογέννητα/βρέφη.

Το Rebif μπορεί να χρησιμοποιηθεί κατά τη διάρκεια του θηλασμού.

Γονιμότητα

Οι επιδράσεις του Rebif στη γονιμότητα δεν έχουν διερευνηθεί.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Ανεπιθύμητα συμβάματα συνδεδεμένα με το κεντρικό νευρικό σύστημα και σχετίζονται με τη χρήση ιντερφερόνης βήτα (π.χ. ζάλη) θα μπορούσαν να επηρεάσουν την ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων του ασθενούς (βλ. παράγραφο 4.8).

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Η υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων αντιδράσεων που συνδέονται με τη θεραπεία με Rebif, σχετίζεται με το γριππώδες σύνδρομο. Τα γριππώδη συμπτώματα τείνουν να είναι πιο εμφανή κατά την έναρξη της θεραπείας και μειώνονται ως προς τη συχνότητα με τη συνέχιση της θεραπείας. Περίπου 70% των ασθενών υπό θεραπεία με Rebif αναμένεται να παρουσιάσουν το τυπικό γριππώδες σύνδρομο των ιντερφερονών εντός του πρώτου εξαμήνου μετά την έναρξη της θεραπείας. Περίπου 30% των ασθενών θα παρουσιάσουν αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης, κυρίως ήπια φλεγμονή ή ερύθημα. Είναι επίσης συχνές οι ασυμπτωματικές αυξήσεις στις εργαστηριακές παραμέτρους της ηπατικής λειτουργίας και οι μειώσεις του αριθμού των λευκοκυττάρων.

Η πλειονότητα των ανεπιθύμητων αντιδράσεων που παρατηρούνται με ιντερφερόνη βήτα-1α είναι συνήθως ήπιες και αναστρέψιμες και ανταποκρίνονται καλά σε μειώσεις της δόσεως. Σε περίπτωση σοβαρών ή επίμονων ανεπιθύμητων ενεργειών, η δόση του Rebif μπορεί να μειωθεί προσωρινά ή να διακοπεί, κατά την κρίση του γιατρού.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών

Οι παρατιθέμενες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναγνωριστεί από κλινικές μελέτες καθώς και από αναφορές μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά (*ένας αστερίσκος [*] υποδεικνύει ανεπιθύμητες ενέργειες που αναγνωρίστηκαν κατά τη διάρκεια της μετεγκριτικής παρακολούθησης*). Οι ακόλουθοι ορισμοί εφαρμόζονται στην ορολογία συχνότητας που χρησιμοποιείται παρακάτω: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), συχνότητα μη γνωστή (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος

Πολύ συχνές:	Ουδετεροπενία, λεμφοπενία, λευκοπενία, θρομβοπενία, αναιμία
Σπάνιες:	Θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια, συμπεριλαμβανομένης θρομβωτικής θρομβοπενικής πορφύρας/αιμολυτικού ουραιμικού συνδρόμου* (κατηγοριοποίηση επισήμανσης για τα προϊόντα που περιέχουν ιντερφερόνη βήτα, βλ. ενότητα 4.4) , πανκυτταροπενία*

Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος

Όχι συχνές:	Δυσλειτουργία του θυρεοειδούς συχνότερα εμφανιζόμενη ως υποθυρεοειδισμός ή υπερθυρεοειδισμός
-------------	--

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος

Σπάνιες: Αναφυλακτικές αντιδράσεις*

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων

Πολύ συχνές: Ασυμπτωματική αύξηση των τρανσαμινασών

Συχνές: Μεγάλη αύξηση των τρανσαμινασών

Όχι συχνές: Ηπατίτιδα με ή χωρίς ίκτερο*

Σπάνιες: Ηπατική ανεπάρκεια* (βλ. παράγραφο 4.4), αυτοάνοση ηπατίτιδα*

Ψυχιατρικές διαταραχές

Συχνές: Κατάθλιψη, αϋπνία

Σπάνιες: Απόπειρα αυτοκτονίας*

Διαταραχές του νευρικού συστήματος

Πολύ συχνές: Κεφαλαλγία

Όχι συχνές: Σπασμοί*

Συχνότητα μη γνωστή: Παροδικά νευρολογικά συμπτώματα (π.χ. υπαισθησία, μυϊκός σπασμός, παραισθησία, δυσκολία στο βάδισμα, μυοσκελετική ακαμψία) που μπορεί να προσομοιάζουν με εξάρσεις πολλαπλής σκλήρυνσης*

Οφθαλμικές διαταραχές

Όχι συχνές: Αγγειακές διαταραχές του αμφιβληστροειδούς (π.χ. αμφιβληστροειδοπάθεια, βαμβακόμορφα εξιδρώματα, απόφραξη της αμφιβληστροειδικής φλέβας ή αρτηρίας)*

Αγγειακές διαταραχές

Όχι συχνές: Θρομβοεμβολικά επεισόδια*

Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου

Όχι συχνές: Δύσπνοια*

Συχνότητα μη γνωστή: Πνευμονική αρτηριακή υπέρταση* (κατηγοριοποίηση επισήμανσης για τα προϊόντα ιντερφερόνης, βλ. ακολούθως Πνευμονική αρτηριακή υπέρταση)

Διαταραχές του γαστρεντερικού

Συχνές: Διάρροια, έμετος, ναυτία

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

Συχνές: Κνησμός, εξάνθημα, ερυθματώδες εξάνθημα, κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα, αλωπεκία*

Όχι συχνές: Κνίδωση*

Σπάνιες: Οίδημα του Quincke (αγγειοοίδημα)*, πολύμορφο ερύθημα*, δερματικές αντιδράσεις τύπου πολύμορφου ερυθήματος*, σύνδρομο Stevens Johnson*

Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού

Συχνές: Μυαλγία, αρθραλγία

Σπάνιες: Επαγόμενος από φάρμακα ερυθματώδης λύκος*

Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών

Σπάνιες: Νεφρωσικό σύνδρομο*, σπειραματοσκλήρυνση* (βλ. παράγραφο 4.4)

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης

Πολύ συχνές:	Φλεγμονή στο σημείο της ένεσης, αντίδραση στο σημείο της ένεσης, γριπώδη συμπτώματα
Συχνές:	Άλγος στο σημείο της ένεσης, κόπωση, ρίγη, πυρετός
Όχι συχνές:	Νέκρωση στο σημείο της ένεσης, μάζα στο σημείο της ένεσης, απόστημα στο σημείο της ένεσης, λοιμώξεις στο σημείο της ένεσης*, αυξημένη εφίδρωση*
Σπάνιες:	Κυτταρίτιδα στο σημείο της ένεσης*
Συχνότητα μη γνωστή:	Υποδερματίτιδα (που εμφανίζεται στη θέση της ένεσης)

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί επίσημες κλινικές δοκιμές ή φαρμακοκινητικές μελέτες σε παιδιά ή εφήβους. Περιορισμένα δεδομένα ασφάλειας υποδεικνύουν ότι το προφίλ ασφάλειας στα παιδιά και στους εφήβους (ηλικίας 2 έως 17 ετών) που λαμβάνουν Rebif 22 μικρογραμμάρια ή 44 μικρογραμμάρια τρεις φορές εβδομαδιαίως είναι παρόμοιο με εκείνο που παρατηρείται στους ενήλικες.

Επιδράσεις κατηγορίας

Η χορήγηση ιντερφερονών έχει συνδεθεί με την εμφάνιση ανορεξίας, ζάλης, ανησυχίας, αρρυθμιών, αγγειοδιαστολής, αισθήματος παλμών, μηνορραγίας και μητρορραγίας. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ιντερφερόνη βήτα μπορεί να παρατηρηθεί αύξηση του σχηματισμού αυτο-αντισωμάτων.

Πνευμονική αρτηριακή υπέρταση

Περιστατικά πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης (ΠΑΥ) έχουν αναφερθεί με προϊόντα ιντερφερόνης βήτα. Τα συμβάντα παρατηρήθηκαν σε διάφορα χρονικά σημεία, μεταξύ των οποίων αρκετά χρόνια μετά την έναρξη της θεραπείας με ιντερφερόνη βήτα.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας οι ασθενείς πρέπει να εισάγονται σε νοσοκομείο για παρακολούθηση και να τους δίνεται κατάλληλη υποστηρικτική θεραπεία.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ανοσοδιεγέρτες, Ιντερφερόνες, κωδικός ATC: L03AB07

Οι ιντερφερόνες είναι μία ομάδα ενδογενών γλυκοπρωτεϊνών που είναι προικισμένες με ανοσορρυθμιστικές, αντι-ιικές και αντιυπερπλαστικές ιδιότητες.

Το Rebif (ιντερφερόνη βήτα-1α) έχει την ίδια ακολουθία αμινοξέων με την ενδογενή ανθρώπινη ιντερφερόνη βήτα. Παράγεται σε κύτταρα θηλαστικών (ωοθήκη κινέζικου κρικτητού) και επομένως είναι γλυκοζυλιωμένη όπως και η φυσική πρωτεΐνη.

Ανεξάρτητα από την οδό χορήγησης, έντονες φαρμακοδυναμικές μεταβολές συνδέονται με τη χορήγηση του Rebif. Μετά από μια δόση, η δράση μέσα στα κύτταρα και στον ορό της 2-5A συνθετάσης και οι συγκεντρώσεις στον ορό της βήτα-2 μικροσφαιρίνης και νεοπτερίνης αυξάνονται εντός 24 ωρών και αρχίζουν να μειώνονται εντός 2 ημερών. Οι ενδομυϊκές και υποδόριες χορηγήσεις προκαλούν πλήρως συγκρίσιμες αποκρίσεις. Μετά από επανειλημμένη υποδόρια χορήγηση κάθε 48 ώρες επί 4 χορηγήσεις, αυτές οι βιολογικές αποκρίσεις παραμένουν αυξημένες και δεν υπάρχουν σημεία ανάπτυξης ανοχής.

Βιολογικοί δείκτες απόκρισης (π.χ. δραστηριότητα της 2',5'-OAS, νεοπτερίνη και βήτα-μικροσφαιρίνη) επάγονται από την ιντερφερόνη βήτα-1α μετά από υποδόριες δόσεις που χορηγήθηκαν σε υγιείς εθελοντές. Ο χρόνος μέχρι τις κορυφές συγκέντρωσης μετά από εφάπαξ υποδόρια ένεση ήταν 24 έως 48 ώρες για τη νεοπτερίνη, τη βήτα-2-μικροσφαιρίνη και την 2'5'OAS, 12 ώρες για το MX1 και 24 ώρες για την έκφραση των γονιδίων OAS1 και OAS2. Συγκεντρώσεις παρόμοιου ύψους και χρόνου παρατηρήθηκαν για τους περισσότερους από αυτούς τους δείκτες μετά από την πρώτη και την έκτη χορήγηση.

Ο ακριβής μηχανισμός δράσης του Rebif στη Σκλήρυνση κατά πλάκας βρίσκεται ακόμη υπό έρευνα.

Μεμονωμένο κλινικό συμβάν ενδεικτικό Σκλήρυνσης κατά πλάκας

Μία ελεγχόμενη κλινική δοκιμή διάρκειας 2 ετών με το Rebif πραγματοποιήθηκε σε ασθενείς με ένα μεμονωμένο κλινικό συμβάν ενδεικτικό απομυελίνωσης λόγω Σκλήρυνσης κατά πλάκας. Οι ασθενείς που εντάχθηκαν στη δοκιμή είχαν τουλάχιστον δύο κλινικά σιωπηρές βλάβες στην T2-σταθμισμένη σάρωση MRI, με μέγεθος τουλάχιστον 3 mm, εκ των οποίων μία τουλάχιστον είναι ωοειδής ή περικοιλιακή ή υποσκληριδιακή. Κάθε νόσος άλλη από τη Σκλήρυνση κατά πλάκας που θα μπορούσε να εξηγήσει καλύτερα τα σημεία και συμπτώματα του ασθενούς έπρεπε να αποκλειστεί.

Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν με διπλά-τυφλό τρόπο σε Rebif 44 μικρογραμμάρια χορηγούμενα τρεις φορές την εβδομάδα, σε Rebif 44 μικρογραμμάρια μία φορά την εβδομάδα, ή σε εικονικό φάρμακο. Εάν έλαβε χώρα ένα δεύτερο κλινικό απομυελινωτικό συμβάν που επιβεβαίωσε οριστική Σκλήρυνση κατά πλάκας, η θεραπεία των ασθενών τροποποιήθηκε στη συνιστώμενη δοσολογία Rebif 44 μικρογραμμάρια τρεις φορές την εβδομάδα με τρόπο ανοικτής επισήμανσης (open-label), ενώ διατηρήθηκε η απόκρυψη ως προς την αρχική τυχαιοποίηση.

Τα αποτελέσματα αποτελεσματικότητας για το Rebif 44 μικρογραμμάρια χορηγούμενο τρεις φορές την εβδομάδα σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο από αυτήν τη μελέτη έχουν ως εξής:

Στατιστικά παραμέτρων	Θεραπεία		Σύγκριση θεραπειών Rebif 44 μg tiw έναντι εικονικού φαρμάκου		
	Εικονικό φάρμακο (n=171)	Rebif 44 μg tiw (n=171)	Μείωση κινδύνου	Δείκτης αναλογικού κινδύνου Cox [95% CI]	Log-Rank Τιμή p
Μετατροπή McDonald (2005)					
Αριθμός συμβάντων	144	106	51%	0,49 [0,38 - 0,64]	<0,001
Εκτίμηση KM	85,8%	62,5%			
Μετατροπή CDMS					
Αριθμός συμβάντων	60	33	52%	0,48 [0,31 - 0,73]	<0,001
Εκτίμηση KM	37,5%	20,6%			
Μέσος CUA - Βλάβες ανά άτομο ανά σάρωση κατά τη διάρκεια της διπλά-τυφλής περιόδου					
Μέσος ελαχίστων τετραγώνων (SE)	2,59 (0,30)	0,50 (0,06)	81%	0,19 [0,14 - 0,26]*	<0,001

tiw: τρεις φορές την εβδομάδα, CI: διάστημα εμπιστοσύνης, CUA: συνδυασμένες μοναδικές ενεργές

* Αναλογία μέσου ελαχίστων τετραγώνων [95% CI]

Επί του παρόντος δεν υπάρχει καλά καθιερωμένος ορισμός του ασθενούς υψηλού κινδύνου, αν και μια πιο συντηρητική προσέγγιση αποδέχεται τουλάχιστον εννέα T2 υπερέντονες βλάβες στην αρχική σάρωση και τουλάχιστον μία νέα T2 ή μία νέα ενισχυμένη με Gd βλάβη σε μια σάρωση παρακολούθησης λαμβανόμενη τουλάχιστον 1 μήνα μετά την αρχική σάρωση. Σε κάθε περίπτωση, η θεραπεία θα πρέπει να εξετάζεται μόνο για ασθενείς που έχουν ταξινομηθεί ως υψηλού κινδύνου.

Υποτροπιάζουσα-Διαλείπουσα Σκλήρυνση κατά πλάκας

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Rebif έχει αξιολογηθεί σε ασθενείς με Υποτροπιάζουσα-Διαλείπουσα Σκλήρυνση κατά πλάκας σε δόσεις που κυμαίνονται από 11 μέχρι 44 μικρογραμμάρια (3-12 εκατομμύρια IU), χορηγούμενες υποδορίως τρεις φορές την εβδομάδα. Στην εγκεκριμένη δοσολογία, το Rebif 44 μικρογραμμάρια απεδείχθη ότι μειώνει τη συχνότητα (κατά 30% σε 2 χρόνια) και τη σοβαρότητα των κλινικών υποτροπών σε ασθενείς με τουλάχιστον 2 υποτροπές τα προηγούμενα 2 χρόνια και EDSS 0-5,0 κατά την έναρξη. Το ποσοστό των ασθενών με εξέλιξη της αναπηρίας, όπως αυτή καθορίζεται από αύξηση κατά τουλάχιστον ένα βαθμό στην κλίμακα EDSS η οποία επιβεβαιώθηκε τρεις μήνες μετά, μειώθηκε από 39% (εικονικό φάρμακο) σε 27% (Rebif 44 μικρογραμμάρια). Κατά τη διάρκεια 4 χρόνων, η μείωση του μέσου ρυθμού παρόξυνσης ήταν 22% σε ασθενείς υπό θεραπεία με Rebif 22 μικρογραμμάρια και 29% σε ασθενείς υπό θεραπεία με Rebif 44 μικρογραμμάρια συγκριτικά με μια ομάδα ασθενών υπό θεραπεία με εικονικό φάρμακο για 2 χρόνια που έλαβαν στη συνέχεια είτε Rebif 22 ή 44 μικρογραμμάρια για 2 ακόμη χρόνια.

Δευτερογενώς προϊούσα μορφή Σκλήρυνσης κατά πλάκας

Σε μελέτη διάρκειας 3 χρόνων σε ασθενείς με δευτερογενώς προϊούσα μορφή Σκλήρυνσης κατά πλάκας (EDSS 3-6,5) με ενδείξεις κλινικής εξέλιξης τα περασμένα δύο χρόνια και οι οποίοι δεν βίωσαν υποτροπές τις περασμένες 8 εβδομάδες, το Rebif δεν είχε σημαντική επίδραση στην εξέλιξη της αναπηρίας, αλλά η συχνότητα υποτροπών μειώθηκε περίπου κατά 30%. Όταν ο πληθυσμός χωρίστηκε σε 2 υποομάδες (σε ασθενείς με και χωρίς υποτροπές κατά τη διάρκεια 2 χρόνων προ έναρξης μελέτης), δεν υπήρχε επίδραση στην εξέλιξη της νόσου στους ασθενείς χωρίς υποτροπές, αλλά στους ασθενείς με υποτροπές μειώθηκε η αναλογία ασθενών με εξέλιξη της νόσου από 70% (εικονικό φάρμακο) σε 57% (Rebif 22 μικρογραμμάρια και Rebif 44 μικρογραμμάρια συνδυασμένα) στο τέλος της μελέτης. Αυτά τα αποτελέσματα που ελήφθησαν εκ των υστέρων από μια υποομάδα ασθενών πρέπει να ερμηνεύονται με προσοχή.

Πρωτογενώς προϊούσα μορφή Σκλήρυνσης κατά πλάκας

Το Rebif δεν έχει ακόμη μελετηθεί σε ασθενείς με πρωτογενώς προϊούσα μορφή Σκλήρυνσης κατά πλάκας και δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε αυτούς τους ασθενείς.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Σε υγιείς εθελοντές μετά από ενδοφλέβια χορήγηση, η ιντερφερόνη βήτα-1α εμφανίζει απότομη πολυεκθετική πτώση, με επίπεδα στον ορό ευθέως ανάλογα προς τη δόση. Οι υποδόριες και ενδομυϊκές χορηγήσεις Rebif προκαλούν ισοδύναμη έκθεση στην ιντερφερόνη βήτα.

Κατανομή

Μετά από επαναλαμβανόμενες υποδόριες ενέσεις δόσεων 22 και 44 μικρογραμμάρια του Rebif, τυπικά παρατηρήθηκαν μέγιστες συγκεντρώσεις μετά από 8 ώρες, αλλά αυτό ήταν κυμαινόμενο σε μεγάλο βαθμό.

Αποβολή

Μετά από επαναλαμβανόμενες υποδόριες δόσεις σε υγιείς εθελοντές, οι κύριες ΦΚ παράμετροι (AUC_{tau} και C_{max}) αυξήθηκαν ανάλογα προς την αύξηση της δόσης από 22 μικρογραμμάρια σε 44 μικρογραμμάρια. Η εκτιμώμενη φαινόμενη ημίσεια ζωή είναι 50 έως 60 ώρες, το οποίο είναι σύμφωνο με τη συσσώρευση που παρατηρείται μετά από πολλαπλή δοσολογία.

Μεταβολισμός

Η ιντερφερόνη βήτα-1α μεταβολίζεται και αποβάλλεται κυρίως από το ήπαρ και τους νεφρούς.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων και γονοτοξικότητας.

Το Rebif δεν έχει μελετηθεί για καρκινογόνο δράση.

Μία μελέτη εμβρυοτοξικότητας σε πιθήκους δεν έδειξε συμπτώματα διαταραχών στην αναπαραγωγή. Αυξημένος κίνδυνος αποβολής έχει αναφερθεί σε μελέτες σε ζώα άλλων άλφα και βήτα ιντερφερονών. Δεν υπάρχουν διαθέσιμες πληροφορίες για τις επιδράσεις της ιντερφερόνης βήτα-1α στην ανδρική γονιμότητα.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Μαννιτόλη
Πολοξαμερές 188
L-Μεθειονίνη
Βενζυλική αλκοόλη
Οξικό νάτριο
Οξικό οξύ για ρύθμιση του pH
Υδροξείδιο του νατρίου για ρύθμιση του pH
Ύδωρ για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

18 μήνες.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C - 8°C), αποφεύγετε την τοποθέτησή του κοντά στο τμήμα της καταψύξεως του ψυγείου. Μην καταψύχετε. Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

Για το σκοπό περιπατητικής χρήσης, ο ασθενής μπορεί να βγάλει το Rebif από το ψυγείο και να το αποθηκεύσει όχι πάνω από τους 25°C για μία μόνο περίοδο που δε θα υπερβαίνει τις 14 ημέρες. Το Rebif έπειτα πρέπει να επανατοποθετηθεί στο ψυγείο και να χρησιμοποιηθεί πριν από την ημερομηνία λήξης.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Ενός ml τύπου I γυάλινη σύριγγα με βελόνα από ανοξείδωτο χάλυβα που περιέχει 0,5 ml διαλύματος. Η σύριγγα είναι σφραγισμένη σε μια συσκευή χορήγησης τύπου πένας μίας χρήσης που καλείται RebiDose.

Συσκευασίες 1, 3 ή 12 προγεμισμένων συσκευών τύπου πένας.
Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Το ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας είναι έτοιμο για χρήση. Το κουτί περιέχει ένα φύλλο οδηγιών χρήσης με πλήρεις οδηγίες για τη χρήση και το χειρισμό. Για εφάπαξ χρήση μόνο. Πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο διαυγές ως ιριδίζον διάλυμα χωρίς σωματίδια και χωρίς ορατά σημεία φθοράς.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Ολλανδία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/98/063/014
EU/1/98/063/015
EU/1/98/063/016

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 04 Μαΐου 1998
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 04 Μαΐου 2008

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΕΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΕΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση των παρασκευαστών της βιολογικώς δραστικής ουσίας

Merck Serono S.A. – Corsier-sur-Vevey
Route de Fenil – Z.I.B.
CH-1804 Corsier-sur-Vevey
Ελβετία

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

Merck Serono S.p.A.
Via delle Magnolie 15
I-70026 Modugno (Bari)
Ιταλία

B. ΟΡΟΙ Ή ΟΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα Ι: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΟΥΤΙ 1, 3, 12 ΚΑΙ 36 ΣΥΡΙΓΓΩΝ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Rebif 22 μικρογραμμάρια ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα
ιντερφερόνη βήτα-1α

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Σύσταση: Κάθε προγεμισμένη σύριγγα (0,5 ml) περιέχει 22 μικρογραμμάρια (6 MIU) ιντερφερόνης βήτα-1α

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Μαννιτόλη, πολοξαμερές 188, L-μεθειονίνη, βενζυλική αλκοόλη, οξικό νάτριο, οξικό οξύ και υδροξείδιο του νατρίου για ρύθμιση του pH και ύδωρ για ενέσιμα.
Βλ. το φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Ενέσιμο διάλυμα.

1 προγεμισμένη σύριγγα.
3 προγεμισμένες σύριγγες.
12 προγεμισμένες σύριγγες.
36 προγεμισμένες σύριγγες.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Υποδόρια χρήση.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Για εφάπαξ χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο.

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε τη σύριγγα στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως. Ο ασθενής μπορεί να αποθηκεύσει το Rebif σε θερμοκρασία 25°C ή χαμηλότερη για μία μόνο περίοδο που δε θα υπερβαίνει τις 14 ημέρες. Το Rebif έπειτα πρέπει να επανατοποθετηθεί στο ψυγείο και να χρησιμοποιηθεί πριν από την ημερομηνία λήξης.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Ολλανδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/98/063/001 1 προγεμισμένη σύριγγα
EU/1/98/063/002 3 προγεμισμένες σύριγγες
EU/1/98/063/003 12 προγεμισμένες σύριγγες
EU/1/98/063/020 36 προγεμισμένες σύριγγες

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

rebif 22

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ
ΠΡΟΓΕΜΙΣΜΕΝΗ ΣΥΡΙΓΓΑ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Rebif 22 µg ενέσιμο διάλυμα

ιντερφερόνη βήτα-1α

SC χρήση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

22 µικρογραµµάρια (6 εκατομμύρια IU)/0,5 ml.

6. ΆΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Merck Europe B.V.

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΟΥΤΙ 1, 3, 12 ΚΑΙ 36 ΣΥΡΙΓΓΩΝ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Rebif 44 μικρογραμμάρια ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα
ιντερφερόνη βήτα-1α

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Σύσταση: Κάθε προγεμισμένη σύριγγα (0,5 ml) περιέχει 44 μικρογραμμάρια (12 MIU) ιντερφερόνης βήτα-1α.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Μαννιτόλη, πολοξαμερές 188, L-μεθειονίνη, βενζυλική αλκοόλη, οξικό νάτριο, οξικό οξύ και υδροξείδιο του νατρίου για ρύθμιση του pH και ύδωρ για ενέσιμα.
Βλ. το φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Ενέσιμο διάλυμα.

1 προγεμισμένη σύριγγα.
3 προγεμισμένες σύριγγες.
12 προγεμισμένες σύριγγες.
36 προγεμισμένες σύριγγες.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Υποδόρια χρήση.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Για εφάπαξ χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο.

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε τη σύριγγα στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως. Ο ασθενής μπορεί να αποθηκεύσει το Rebif σε θερμοκρασία 25°C ή χαμηλότερη για μία μόνο περίοδο που δε θα υπερβαίνει τις 14 ημέρες. Το Rebif έπειτα πρέπει να επανατοποθετηθεί στο ψυγείο και να χρησιμοποιηθεί πριν από την ημερομηνία λήξης.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Ολλανδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/98/063/004 1 προγεμισμένη σύριγγα
EU/1/98/063/005 3 προγεμισμένες σύριγγες
EU/1/98/063/006 12 προγεμισμένες σύριγγες
EU/1/98/063/021 36 προγεμισμένες σύριγγες

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

rebif 44

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ
ΠΡΟΓΕΜΙΣΜΕΝΗ ΣΥΡΙΓΓΑ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Rebif 44 µg ενέσιμο διάλυμα

ιντερφερόνη βήτα-1α

SC χρήση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

44 µικρογραµµάρια (12 εκατομμύρια IU)/0,5 ml.

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Merck Europe B.V.

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΟΥΤΙ 4 Ή 12 ΦΥΣΙΓΓΙΩΝ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Rebif 22 μικρογραμμάρια/0,5 ml ενέσιμο διάλυμα σε φυσιγγιο
ιντερφερόνη βήτα-1α

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Σύσταση: Κάθε φυσιγγιο περιέχει 66 μικρογραμμάρια (18 MIU) ιντερφερόνης βήτα-1α σε διάλυμα του 1,5 ml.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Μαννιτόλη, πολοξαμερές 188, L-μεθειονίνη, βενζυλική αλκοόλη, οξικό νάτριο, οξικό οξύ και υδροξείδιο του νατρίου για ρύθμιση του pH και ύδωρ για ενέσιμα.
Βλ. το φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Ενέσιμο διάλυμα.

4 φυσιγγια.

12 φυσιγγίων.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Υποδόρια χρήση.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Για πολλαπλή χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

Μετά την πρώτη ένεση, χρησιμοποιήστε εντός 28 ημερών.

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο.

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε το φυσίγγιο στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

Η συσκευή που περιέχει ένα φυσίγγιο Rebif πρέπει να φυλάσσεται στο κουτί φύλαξης της συσκευής σε ψυγείο (2°C - 8°C). Ο ασθενής μπορεί να αποθηκεύσει το Rebif σε θερμοκρασία 25°C ή χαμηλότερη για μία μόνο περίοδο που δε θα υπερβαίνει τις 14 ημέρες. Το Rebif έπειτα πρέπει να επανατοποθετηθεί στο ψυγείο και να χρησιμοποιηθεί πριν από την ημερομηνία λήξης.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΩΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Ολλανδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/98/063/008 4 φυσίγγια.

EU/1/98/063/018 12 φυσιγγίων.

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

rebif 22/0,5

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ
ΦΥΣΙΓΓΙΟ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Rebif 22 µg/0,5 ml ενέσιμο διάλυμα

ιντερφερόνη βήτα-1α

SC χρήση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

66 μικρογραμμάρια (18 εκατομμύρια IU)/1,5 ml.

6. ΆΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Merck Europe B.V.

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΟΥΤΙ 4 Ή 12 ΦΥΣΙΓΓΙΩΝ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Rebif 44 μικρογραμμάρια/0,5 ml ενέσιμο διάλυμα σε φυσιγγιο
ιντερφερόνη βήτα-1α

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Σύσταση: Κάθε φυσιγγιο περιέχει 132 μικρογραμμάρια (36 MIU) ιντερφερόνης βήτα-1α σε διάλυμα του 1,5 ml.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Μαννιτόλη, πολοξαμερές 188, L-μεθειονίνη, βενζυλική αλκοόλη, οξικό νάτριο, οξικό οξύ και υδροξείδιο του νατρίου για ρύθμιση του pH και ύδωρ για ενέσιμα.
Βλ. το φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Ενέσιμο διάλυμα.

4 φυσιγγια.

12 φυσιγγίων.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Υποδόρια χρήση.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Για πολλαπλή χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

Μετά την πρώτη ένεση, χρησιμοποιήστε εντός 28 ημερών.

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο.

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε το φυσίγγιο στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

Η συσκευή που περιέχει ένα φυσίγγιο Rebif πρέπει να φυλάσσεται στο κουτί φύλαξης της συσκευής σε ψυγείο (2°C - 8°C). Ο ασθενής μπορεί να αποθηκεύσει το Rebif σε θερμοκρασία 25°C ή χαμηλότερη για μία μόνο περίοδο που δε θα υπερβαίνει τις 14 ημέρες. Το Rebif έπειτα πρέπει να επανατοποθετηθεί στο ψυγείο και να χρησιμοποιηθεί πριν από την ημερομηνία λήξης.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΩΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Ολλανδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/98/063/009 4 φυσίγγια.

EU/1/98/063/019 12 φυσιγγίων.

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

rebif 44/0,5

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ
ΦΥΣΙΓΓΙΟ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Rebif 44 µg/0,5 ml ενέσιμο διάλυμα

ιντερφερόνη βήτα-1α

SC χρήση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

132 µικρογραµµάρια (36 εκατομμύρια IU)/1,5 ml.

6. ΆΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Merck Europe B.V.

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΟΥΤΙ 1, 3 ΚΑΙ 12 ΠΡΟΓΕΜΙΣΜΕΝΩΝ ΣΥΣΚΕΥΩΝ ΤΥΠΟΥ ΠΕΝΑΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Rebif 22 μικρογραμμάρια ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας
ιντερφερόνη βήτα-1α

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Σύσταση: Κάθε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας περιέχει 22 μικρογραμμάρια (6 MIU) ιντερφερόνης βήτα-1α σε διάλυμα 0,5 ml.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Μαννιτόλη, πολοξαμερές 188, L-μεθειονίνη, βενζυλική αλκοόλη, οξικό νάτριο, οξικό οξύ και υδροξείδιο του νατρίου για ρύθμιση του pH και ύδωρ για ενέσιμα.
Βλ. το φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Ενέσιμο διάλυμα.

1 προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας. RebiDose.
3 προγεμισμένες συσκευές τύπου πένας. RebiDose.
12 προγεμισμένες συσκευές τύπου πένας. RebiDose.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Υποδόρια χρήση.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Για εφάπαξ χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο.

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως. Ο ασθενής μπορεί να αποθηκεύσει το Rebif σε θερμοκρασία 25°C ή χαμηλότερη για μία μόνο περίοδο που δε θα υπερβαίνει τις 14 ημέρες. Το Rebif έπειτα πρέπει να επανατοποθετηθεί στο ψυγείο και να χρησιμοποιηθεί πριν από την ημερομηνία λήξης.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Ολλανδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/98/063/011 1 προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας
EU/1/98/063/012 3 προγεμισμένες συσκευές τύπου πέννας
EU/1/98/063/013 12 προγεμισμένες συσκευές τύπου πέννας

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

rebif 22

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ
ΠΡΟΓΕΜΙΣΜΕΝΗ ΣΥΣΚΕΥΗ ΤΥΠΟΥ ΠΕΝΑΣ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Rebif 22 μικρογραμμάρια ενέσιμο διάλυμα

ιντερφερόνη βήτα-1α

SC χρήση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

22 μικρογραμμάρια (6 εκατομμύρια IU)/0,5 ml.

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Merck Europe B.V.

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ ΚΟΥΤΙ 1, 3 ΚΑΙ 12 ΠΡΟΓΕΜΙΣΜΕΝΩΝ ΣΥΣΚΕΥΩΝ ΤΥΠΟΥ ΠΕΝΑΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Rebif 44 μικρογραμμάρια ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας
ιντερφερόνη βήτα-1α

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Σύσταση: Κάθε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας περιέχει 44 μικρογραμμάρια (12 MIU)
ιντερφερόνης βήτα-1α σε διάλυμα 0,5 ml.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Μαννιτόλη, πολοξαμερές 188, L-μεθειονίνη, βενζυλική αλκοόλη, οξικό νάτριο, οξικό οξύ και
υδροξείδιο του νατρίου για ρύθμιση του pH και ύδωρ για ενέσιμα.
Βλ. το φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Ενέσιμο διάλυμα.

1 προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας. RebiDose.
3 προγεμισμένες συσκευές τύπου πένας. RebiDose.
12 προγεμισμένες συσκευές τύπου πένας. RebiDose.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Υποδόρια χρήση.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

Για εφάπαξ χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο.

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε την προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως. Ο ασθενής μπορεί να αποθηκεύσει το Rebif σε θερμοκρασία 25°C ή χαμηλότερη για μία μόνο περίοδο που δε θα υπερβαίνει τις 14 ημέρες. Το Rebif έπειτα πρέπει να επανατοποθετηθεί στο ψυγείο και να χρησιμοποιηθεί πριν από την ημερομηνία λήξης.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Ολλανδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/98/063/014 1 προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας
EU/1/98/063/015 3 προγεμισμένες συσκευές τύπου πέννας
EU/1/98/063/016 12 προγεμισμένες συσκευές τύπου πέννας

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

rebif 44

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ
ΠΡΟΓΕΜΙΣΜΕΝΗ ΣΥΣΚΕΥΗ ΤΥΠΟΥ ΠΕΝΑΣ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Rebif 44 μικρογραμμάρια ενέσιμο διάλυμα

ιντερφερόνη βήτα-1α

SC χρήση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

44 μικρογραμμάρια (12 εκατομμύρια IU)/0,5 ml.

6. ΆΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Merck Europe B.V.

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

Rebif 22 μικρογραμμάρια ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα ιντερφερόνη βήτα-1α

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Rebif και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Rebif
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Rebif
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Rebif
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Rebif και ποια είναι η χρήση του

Το Rebif ανήκει σε μία κατηγορία φαρμάκων που είναι γνωστά ως ιντερφερόνες. Αυτές είναι φυσικές ουσίες που μεταδίδουν μηνύματα μεταξύ κυττάρων. Οι ιντερφερόνες παράγονται από τον οργανισμό και παίζουν βασικό ρόλο στο ανοσοποιητικό σύστημα. Μέσω μηχανισμών που δεν είναι απόλυτα κατανοητοί, οι ιντερφερόνες βοηθούν στον περιορισμό της βλάβης του κεντρικού νευρικού συστήματος που συνδέεται με τη Σκλήρυνση κατά πλάκας.

Το Rebif είναι εξαιρετικά καθαρή διαλυτή πρωτεΐνη που είναι πανομοιότυπη με τη φυσική ιντερφερόνη βήτα που παράγεται στον ανθρώπινο οργανισμό.

Το Rebif χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της Σκλήρυνσης κατά πλάκας. Έχει αποδειχθεί ότι μειώνει τον αριθμό και τη βαρύτητα των υποτροπών και επιβραδύνει την εξέλιξη της αναπηρίας.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Rebif

Μην χρησιμοποιήσετε το Rebif

- σε περίπτωση αλλεργίας στη φυσική ή ανασυνδυασμένη ιντερφερόνη βήτα ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6),
- σε περίπτωση που έχετε τώρα σοβαρή κατάθλιψη.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν χρησιμοποιήσετε το Rebif.

- Το Rebif πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο κάτω από την επίβλεψη του γιατρού σας.
- Πριν από τη θεραπεία με το Rebif, διαβάστε προσεκτικά και ακολουθήστε τις οδηγίες που παρέχονται στην παράγραφο "Πώς να χρησιμοποιήσετε το Rebif" για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου νέκρωσης στο σημείο της ένεσης (λύση της συνέχειας του δέρματος και καταστροφή του ιστού) που έχει αναφερθεί σε ασθενείς που έπαιρναν Rebif. Εάν έχετε πρόβλημα με τοπικές αντιδράσεις, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας.

- Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε το Rebif αν έχετε αλλεργία (υπερευαισθησία) σε οποιαδήποτε άλλα φάρμακα.
- Κατά τη διάρκεια της θεραπείας σας, ενδέχεται να δημιουργηθούν θρόμβοι αίματος στα μικρά αιμοφόρα αγγεία. Αυτοί οι θρόμβοι αίματος θα μπορούσαν να επηρεάσουν τα νεφρά σας. Αυτό ενδέχεται να συμβεί μερικές εβδομάδες έως μερικά έτη μετά από την έναρξη θεραπείας με Rebif. Ο γιατρός σας ίσως να θελήσει να ελέγξει την πίεση του αίματός σας, το αίμα σας (αριθμό αιμοπεταλίων) και τη λειτουργία των νεφρών σας.

Ενημερώστε τον γιατρό σας αν έχετε νόσο

- του μυελού των οστών,
- των νεφρών,
- του ήπατος,
- της καρδιάς,
- του θυρεοειδούς,
- ή αν είχατε ποτέ κατάθλιψη
- ή εάν έχετε τυχόν ιστορικό επιληπτικών κρίσεων

έτσι ώστε ο γιατρός σας να παρακολουθεί στενότερα τη θεραπεία σας και την τυχόν επιδείνωση αυτών των καταστάσεων.

Άλλα φάρμακα και Rebif

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν χρησιμοποιείτε, έχετε πρόσφατα χρησιμοποιήσει ή μπορεί να χρησιμοποιήσετε άλλα φάρμακα.

Πρέπει να ενημερώσετε ειδικά τον γιατρό σας εάν χρησιμοποιείτε αντιεπιληπτικά ή αντικαταθλιπτικά.

Κύηση και θηλασμός

Εάν είστε έγκυος, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Δεν αναμένονται επιβλαβείς επιδράσεις στα θηλάζοντα νεογέννητα/βρέφη. Το Rebif μπορεί να χρησιμοποιηθεί κατά τη διάρκεια του θηλασμού.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Οι επιπτώσεις της ίδιας της ασθένειας ή της θεραπείας της θα μπορούσαν να επηρεάσουν την ικανότητά σας να οδηγείτε ή να χρησιμοποιείτε μηχανήματα. Πρέπει να το συζητήσετε με τον γιατρό σας εάν ανησυχείτε.

Το Rebif περιέχει νάτριο και βενζυλική αλκοόλη

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

Αυτό το φάρμακο περιέχει 2,5 mg βενζυλικής αλκοόλης ανά δόση. Η βενζυλική αλκοόλη μπορεί να προκαλέσει αλλεργικές αντιδράσεις.

Η βενζυλική αλκοόλη έχει συνδεθεί με κίνδυνο σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών συμπεριλαμβανομένων αναπνευστικών προβλημάτων (ονομαζόμενο «σύνδρομο βαριάς αναπνοής») σε νεαρά παιδιά.

Δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για περισσότερο από μία εβδομάδα σε μικρά παιδιά (ηλικίας κάτω των 3 ετών), εκτός εάν έτσι σας συμβουλέψει ο γιατρός ή ο φαρμακοποιός σας.

Συμβουλευτείτε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, ή εάν έχετε ηπατική ή νεφρική νόσο. Αυτό επιβάλλεται διότι μεγάλες ποσότητες βενζυλικής αλκοόλης μπορούν να συσσωρευτούν στο σώμα σας και μπορεί να προκαλέσουν ανεπιθύμητες ενέργειες (γνωστές ως «μεταβολική οξέωση»).

3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Rebif

Πάντοτε να χρησιμοποιείτε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό σας.

Όταν αρχίζετε να χρησιμοποιείτε το Rebif, συνιστάται η έναρξη της θεραπείας με μια σταδιακή αύξηση της δόσης (ονομαζόμενη 'δόση τιτλοποίησης') για τις πρώτες 4 εβδομάδες για να διευκολυνθεί η μείωση των ανεπιθύμητων ενεργειών. Συσκευασίες φυσιγγίου Rebif των 44 μικρογραμμαρίων διατίθενται για χρήση με την ηλεκτρονική συσκευή χορήγησης RebiSmart, η οποία ρυθμίζει αυτόματα τη δόση σας κατά τη διάρκεια του πρώτου μήνα θεραπείας.

Δόση

Η συνήθης δόση είναι 44 μικρογραμμάρια (12 εκατομμύρια IU) χορηγούμενη τρεις φορές την εβδομάδα. Ο γιατρός σας συνταγογράφησε μια χαμηλότερη δόση των 22 μικρογραμμαρίων (6 εκατομμύρια IU) χορηγούμενη τρεις φορές την εβδομάδα. Αυτή η χαμηλότερη δόση συνιστάται για ασθενείς που δε μπορούν να ανεχτούν την υψηλή δόση.

Το Rebif πρέπει να χορηγείται τρεις φορές την εβδομάδα, και αν είναι δυνατόν:

- τις ίδιες τρεις ημέρες κάθε εβδομάδα (σε απόσταση τουλάχιστον 48 ωρών, π.χ. Δευτέρα, Τετάρτη, Παρασκευή)
- την ίδια ώρα της ημέρας (κατά προτίμηση το βράδυ).

Χρήση σε παιδιά και εφήβους (ηλικίας 2 έως 17 ετών)

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί επίσημες κλινικές μελέτες σε παιδιά ή εφήβους. Ωστόσο υπάρχουν διαθέσιμα ορισμένα κλινικά δεδομένα που υποδεικνύουν ότι το προφίλ ασφάλειας στα παιδιά και στους εφήβους που λαμβάνουν Rebif 22 μικρογραμμάρια ή Rebif 44 μικρογραμμάρια τρεις φορές την εβδομάδα είναι παρόμοιο με εκείνο που παρατηρείται στους ενήλικες.

Χρήση σε παιδιά (ηλικίας κάτω των 2 ετών)

Το Rebif δεν συνιστάται για χρήση σε παιδιά ηλικίας κάτω των 2 ετών.

Τρόπος χορήγησης

Το Rebif προορίζεται για υποδόρια ένεση (κάτω από το δέρμα).

Η πρώτη ένεση(εις) πρέπει να γίνει υπό την επίβλεψη εξειδικευμένου επαγγελματία υγείας. Αφού λάβετε επαρκή εκπαίδευση, εσείς, κάποιο μέλος της οικογένειας, φίλος σας ή πρόσωπο που σας φροντίζει μπορεί να χρησιμοποιήσει τις σύριγγες Rebif για να χορηγήσει το φάρμακο στο σπίτι. Μπορεί επίσης να χορηγηθεί με μια κατάλληλη συσκευή αυτο-χορήγησης.

Για τη χορήγηση του Rebif, παρακαλούμε διαβάστε προσεκτικά τις παρακάτω οδηγίες:

Αυτό το φάρμακο είναι για εφάπαξ χρήση. Πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο διαυγές ως ιριδίζον διάλυμα χωρίς σωματίδια και χωρίς ορατά σημεία φθοράς.

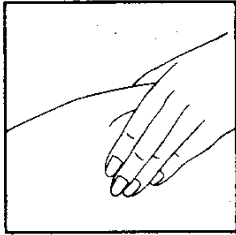
Πώς να κάνετε την ένεση του Rebif



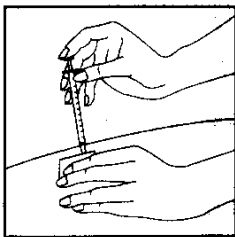
- Διαλέξτε ένα σημείο ένεσης. Ο γιατρός σας θα σας συμβουλέψει σχετικά με τα πιθανά σημεία ένεσης (καλά σημεία ένεσης είναι το επάνω μέρος του μηρού και το κάτω μέρος της κοιλιάς). Κρατήστε τη σύριγγα σα μολύβι ή βέλος. Συνιστάται να παρακολουθείτε και να εναλλάσσετε τα σημεία ένεσής σας, ώστε να μη γίνεται υπερβολικά συχνά ένεση σε ένα σημείο για να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος νέκρωσης στο σημείο της ένεσης.
ΣΗΜΕΙΩΣΗ: μη χρησιμοποιείτε περιοχές όπου νιώθετε εξογκώματα, μικρούς κόμπους ή πόνο. Μιλήστε με τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας σχετικά με οτιδήποτε που θα βρείτε.

- Πλύνετε καλά τα χέρια σας με σαπούνι και νερό.

- Βγάλτε τη σύριγγα Rebif από τη συσκευασία κυψέλης τραβώντας προς τα πίσω το πλαστικό κάλυμμα.
- Πριν από τις ενέσεις, χρησιμοποιήστε ένα βαμβάκι με οινόπνευμα για να καθαρίσετε το δέρμα στο σημείο της ένεσης. Αφήστε το δέρμα να στεγνώσει. Αν μείνει οινόπνευμα στο δέρμα, μπορεί να αισθανθείτε τσούξιμο.



- Τσιμπήστε ελαφρά το δέρμα γύρω από το σημείο της ένεσης (για να το ανασηκώσετε λίγο).
- Ακουμπώντας τον καρπό σας στο δέρμα κοντά στο σημείο, βάλτε τη βελόνα υπό ορθή γωνία απευθείας στο δέρμα με μια γρήγορη, σταθερή κίνηση.



- Ενέσατε το φάρμακο με αργή σταθερή ώθηση (σπρώξτε το έμβολο ως το τέλος της διαδρομής του ώσπου να αδειάσει η σύριγγα).
- Κρατήστε ένα βαμβάκι στη θέση της ένεσης. Βγάλτε τη βελόνα από το δέρμα.

- Κάντε απαλά μασάζ στο σημείο της ένεσης με στεγνό βαμβάκι ή γάζα.
- Πετάξτε όλα τα αντικείμενα που χρησιμοποιήσατε μόλις τελειώσετε την ένεσή σας, πετάξτε αμέσως τη σύριγγα σε κατάλληλο δοχείο απόρριψης.

Εάν χρησιμοποιήσετε μεγαλύτερη δόση Rebif από την κανονική

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας.

Εάν ξεχάσετε να χρησιμοποιήσετε το Rebif

Αν παραλείψετε μια δόση, συνεχίστε τις ενέσεις από την ημέρα της επόμενης προγραμματισμένης δόσης. Μην χρησιμοποιήσετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

Εάν σταματήσετε να χρησιμοποιείτε το Rebif

Οι δράσεις του Rebif μπορεί να μη γίνουν αντιληπτές αμέσως. Γι' αυτό, δεν πρέπει να σταματήσετε να χρησιμοποιείτε το Rebif αλλά να εξακολουθήσετε να το χρησιμοποιείτε τακτικά για να επιτύχετε το επιθυμητό αποτέλεσμα. Αν δεν είστε βέβαιοι για τα οφέλη, συμβουλευτείτε τον γιατρό σας.

Δεν πρέπει να διακόψετε τη θεραπεία χωρίς να επικοινωνήσετε πρώτα με τον γιατρό σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Ενημερώστε τον γιατρό σας αμέσως και σταματήστε να χρησιμοποιείτε το Rebif εάν νιώσετε κάποιες από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες:

- **Σοβαρές αλλεργικές (υπερευαισθησίας) αντιδράσεις.** Αν, αμέσως μετά τη χορήγηση του Rebif νιώσετε μία ξαφνική δυσκολία στην αναπνοή, η οποία μπορεί να εμφανιστεί σε συνδυασμό με οίδημα του προσώπου, των χειλέων, της γλώσσας ή του λαιμού, κνιδωτικό εξάνθημα, κνησμό σε όλο το σώμα, και αίσθημα αδυναμίας ή λιποθυμίας, επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας ή αναζητήστε επείγουσα ιατρική βοήθεια. Αυτές οι αντιδράσεις είναι σπάνιες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 1.000 άτομα).
- Ενημερώστε τον γιατρό σας αμέσως αν νιώσετε κάποια από τα ακόλουθα πιθανά συμπτώματα προερχόμενα από **ηπατικό πρόβλημα**: ίκτερος (κίτρινη χροιά του δέρματος ή του λευκού των ματιών), εκτεταμένο κνησμό, απώλεια της όρεξης συνοδευόμενη από ναυτία και έμετο και δέρμα που εμφανίζει εύκολα εκχυμώσεις. Σοβαρά ηπατικά προβλήματα μπορεί να σχετίζονται με πρόσθετα συμπτώματα, π.χ. δυσκολία συγκέντρωσης, υπνηλία και σύγχυση.
- Η **κατάθλιψη** είναι *συνή* (μπορεί να επηρεάσει έως 1 στα 10 άτομα) σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία για πολλαπλή σκλήρυνση. Αν νιώσετε **κατάθλιψη ή αναπτύξετε σκέψεις αυτοκτονίας**, να το αναφέρετε αμέσως στον γιατρό σας.

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παρουσιάσετε οποιεσδήποτε από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες:

- **Γριππώδη συμπτώματα**, όπως πονοκέφαλος, πυρετός, ρίγη, μυϊκά άλγη και αρθραλγίες, κόπωση και ναυτία είναι *πολύ συχνά* (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα). Αυτά τα συμπτώματα είναι συνήθως ήπια, είναι συχνότερα κατά την αρχή της θεραπείας και μειώνονται με τη συνέχιση της χρήσης. Για να διευκολυνθεί ο περιορισμός αυτών των συμπτωμάτων, ο γιατρός σας μπορεί να σας συμβουλευτεί να πάρετε κάποιο αντιπυρετικό αναλγητικό πριν τη δόση του Rebif και στη συνέχεια για 24 ώρες μετά από κάθε ένεση.
- **Αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης** που περιλαμβάνουν ερυθρότητα, οίδημα, αποχρωματισμό, φλεγμονή, άλγος και λύση της συνέχειας του δέρματος είναι *πολύ συχνά*. Η εμφάνιση αντιδράσεων στο σημείο της ένεσης συνήθως μειώνεται με το χρόνο. Καταστροφή του ιστού (νέκρωση), απόστημα και μάζα της θέσης ένεσης είναι *όχι συχνά* (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα). Δείτε τις συστάσεις στην παράγραφο "Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις" για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου εμφάνισης αντιδράσεων στο σημείο της ένεσης. Το σημείο της ένεσης μπορεί να μολυνθεί (*όχι συχνά*), το δέρμα μπορεί να πρηστεί, να γίνει ευαίσθητο και σκληρό και ολόκληρη η περιοχή μπορεί να πονάει πολύ. Αν παρατηρήσετε οποιαδήποτε από αυτά τα συμπτώματα, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας για συμβουλή.
- Μερικές **εργαστηριακές εξετάσεις** μπορεί να μεταβληθούν. Αυτές οι αλλαγές δε γίνονται γενικά αντιληπτές από τον ασθενή (δεν υπάρχουν συμπτώματα), είναι συνήθως αναστρέψιμες και ήπιες και πολύ συχνά δεν απαιτούν ιδιαίτερη θεραπεία. Ο αριθμός των ερυθρών αιμοσφαιρίων, των λευκοκυττάρων ή των αιμοπεταλίων μπορεί να μειωθεί είτε μεμονωμένα (*πολύ συχνά*) είτε όλα ταυτόχρονα (*σπάνια*). Τα πιθανά συμπτώματα που προκύπτουν από αυτές τις μεταβολές μπορεί να περιλαμβάνουν κόπωση, μειωμένη ικανότητα αντίστασης σε λοίμωξη, εκχυμώσεις ή άγνωστης αιτιολογίας αιμορραγία. Οι δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας μπορεί να εμφανίσουν διαταραχή (*πολύ συχνά*). Έχει επίσης αναφερθεί ηπατική λοίμωξη (*όχι συχνά*). Αν νιώσετε συμπτώματα που υποδεικνύουν μια διαταραχή του ήπατος, όπως απώλεια της όρεξης συνοδευόμενη από άλλα συμπτώματα όπως ναυτία, έμετο ή ίκτερο παρακαλούμε επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας (βλ. παραπάνω "Ενημερώστε τον γιατρό σας αμέσως...").

- **Η δυσλειτουργία του θυρεοειδούς** είναι *όχι συχνή*. Ο θυρεοειδής αδένας μπορεί ή να υπερλειτουργήσει ή να υπολειτουργήσει. Αυτές οι μεταβολές στη θυρεοειδική δραστηριότητα είναι σχεδόν πάντα μη αντιληπτές από τους ασθενείς ως συμπτώματα. Εντούτοις ο γιατρός σας ενδέχεται να συστήσει τον έλεγχο του καταλλήλως.
- **Ψευδής υποτροπή της Πολλαπλής Σκλήρυνσης (μη γνωστή συχνότητα):** Υπάρχει πιθανότητα κατά την έναρξη της θεραπείας σας με το Rebif να εμφανίσετε συμπτώματα ομοιάζοντα με αυτά της υποτροπής της πολλαπλής σκλήρυνσης. Για παράδειγμα, μπορεί να νιώθετε τους μυς σας δύσκαμπτους ή πολύ αδύναμους, εμποδίζοντάς σας να κινηθείτε όπως θα θέλατε. Σε ορισμένες περιπτώσεις τέτοια συμπτώματα σχετίζονται με πυρετό ή γριπώδη συμπτώματα όπως περιγράφονται παραπάνω. Αν παρατηρήσετε κάποια από αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες μιλήστε με τον γιατρό σας.

Άλλες πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν:

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα):

- Πονοκέφαλος

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα):

- Αϋπνία (δυσκολία στον ύπνο)
- Διάρροια, ναυτία, έμετος
- Κνησμός, εξάνθημα (εξάνθημα δέρματος)
- Πόνος στους μυς και τις αρθρώσεις
- Κόπωση, πυρετός, ρίγη
- Απώλεια τριχών

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα):

- Κνίδωση
- Επιληπτικές κρίσεις
- Ηπατική φλεγμονή (ηπατίτιδα)
- Δυσκολίες στην αναπνοή
- Θρόμβοι αίματος όπως εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση
- Διαταραχές του αμφιβληστροειδούς (το πίσω μέρος του ματιού) όπως φλεγμονή ή θρόμβοι του αίματος με επακόλουθες οπτικές διαταραχές (διαταραχές όρασης, απώλεια της όρασης)
- Αυξημένη εφίδρωση

Σπάνιες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 1.000 άτομα):

- Απόπειρα αυτοκτονίας
- Σοβαρές δερματικές αντιδράσεις - κάποιες με βλάβες του βλεννογόνου
- Θρόμβοι αίματος στα μικρά αιμοφόρα αγγεία που μπορούν να επηρεάσουν τα νεφρά σας (θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα ή ουραιμικό αιμολυτικό σύνδρομο). Στα συμπτώματα ενδέχεται να συγκαταλέγεται αυξημένος μωλωπισμός, αιμορραγία, πυρετός, υπερβολική αδυναμία, κεφαλαλγία, ζάλη ή ίλιγγος. Ο γιατρός σας ενδέχεται να εντοπίσει αλλαγές στο αίμα σας και τη λειτουργία των νεφρών σας.
- Επαγόμενος από φάρμακα ερυθματώδης λύκος: μια ανεπιθύμητη ενέργεια της μακροχρόνιας χρήσης του Rebif. Τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν πόνο στους μυς και τις αρθρώσεις και οίδημα, και εξάνθημα. Μπορεί επίσης να εμφανίσετε άλλα σημεία όπως πυρετό, απώλεια βάρους και κόπωση. Τα συμπτώματα συνήθως εξαλείφονται εντός μίας ή δύο εβδομάδων μετά τη διακοπή της θεραπείας.
- Νεφρικά προβλήματα συμπεριλαμβανομένου του σχηματισμού ουλών, τα οποία μπορεί να μειώσουν τη νεφρική λειτουργία σας.
Εάν παρουσιάσετε ορισμένα ή όλα από τα εξής συμπτώματα:
 - αφρώδη ούρα
 - κόπωση
 - οίδημα, ιδίως στους αστραγάλους και στα βλέφαρα, και αύξηση του σωματικού βάρους.

Ενημερώστε τον γιατρό σας, καθώς αυτά μπορεί να αποτελούν σημεία πιθανού νεφρικού προβλήματος.

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρθηκαν για την ιντερφερόνη βήτα (μη γνωστή συχνότητα)

- Ζάλη
- Νευρική κατάσταση
- Απώλεια της όρεξης
- Αγγειοδιαστολή και αίσθημα παλμών
- Ανωμαλίες και/ή μεταβολές στην έμμηνο ρύση.
- Η πνευμονική αρτηριακή υπέρταση είναι μια νόσος που χαρακτηρίζεται από σοβαρή στένωση των αιμοφόρων αγγείων των πνευμόνων με αποτέλεσμα την αύξηση της πίεσης των αιμοφόρων αγγείων που μεταφέρουν το αίμα από την καρδιά στους πνεύμονες. Πνευμονική αρτηριακή υπέρταση έχει παρατηρηθεί σε διάφορα χρονικά σημεία κατά τη διάρκεια της θεραπείας, μεταξύ των οποίων αρκετά χρόνια μετά την έναρξη της θεραπείας με Rebif.
- Φλεγμονή του λιπώδους ιστού κάτω από το δέρμα (υποδερματίτιδα), η οποία μπορεί να κάνει το δέρμα να έχει σκληρή αίσθηση και πιθανώς να αναπτύξει επώδυνα κόκκινα εξογκώματα ή κηλίδες.

Δεν θα πρέπει να διακόψετε ή να αλλάξετε το φάρμακο χωρίς τη συμβουλή του γιατρού σας.

Παιδιά και έφηβοι

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες σε παιδιά και εφήβους είναι παρόμοιες με εκείνες που παρατηρούνται στους ενήλικες.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον/την νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Rebif

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην επισήμανση μετά την ΛΗΞΗ.

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C - 8°C).

Μην καταψύχετε. (Για να προλάβετε την απροσδόκητη κατάψυξη, αποφεύγετε την τοποθέτησή του κοντά στο τμήμα της καταψύξεως του ψυγείου).

Για το σκοπό περιπατητικής χρήσης, μπορείτε να βγάλετε το Rebif από το ψυγείο και να το αποθηκεύσετε όχι πάνω από τους 25°C για μία μόνο περίοδο που δε θα υπερβαίνει τις 14 ημέρες. Το Rebif έπειτα πρέπει να επανατοποθετηθεί στο ψυγείο και να χρησιμοποιηθεί πριν από την ημερομηνία λήξης.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο εάν παρατηρήσετε ορατά σημεία φθοράς, όπως αν το διάλυμα δεν είναι πλέον διαυγές ή αν περιέχει σωματίδια.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Rebif

- Η δραστική ουσία είναι η ιντερφερόνη βήτα-1α. Κάθε σύριγγα εριέχει 22 μικρογραμμάρια που αντιστοιχούν σε 6 εκατομμύρια διεθνείς μονάδες (IU) ιντερφερόνης βήτα-1α.
- Τα άλλα συστατικά είναι μαννιτόλη, πολοξαμερές 188, L-μεθειονίνη, βενζυλική αλκοόλη, οξικό νάτριο, οξικό οξύ, υδροξείδιο του νατρίου και ύδωρ για ενέσιμα.

Εμφάνιση του Rebif και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το Rebif διατίθεται με τη μορφή ενέσιμου διαλύματος σε προγεμισμένη σύριγγα με σταθερή βελόνα για αυτοχορήγηση. Το διάλυμα του Rebif είναι διαυγές ως ιριδίζον. Η προγεμισμένη σύριγγα είναι έτοιμη για χρήση και περιέχει 0,5 ml διαλύματος.

Το Rebif είναι διαθέσιμο σε συσκευασίες των 1, 3, 12 και 36 προγεμισμένων συριγγών. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Ολλανδία

Παρασκευαστής

Merck Serono S.p.A.
Via delle Magnolie 15
I-70026 Modugno (Bari)
Ιταλία

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

Rebif 44 μικρογραμμάρια ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα ιντερφερόνη βήτα-1α

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Rebif και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Rebif
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Rebif
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Rebif
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Rebif και ποια είναι η χρήση του

Το Rebif ανήκει σε μία κατηγορία φαρμάκων που είναι γνωστά ως ιντερφερόνες. Αυτές είναι φυσικές ουσίες που μεταδίδουν μηνύματα μεταξύ κυττάρων. Οι ιντερφερόνες παράγονται από τον οργανισμό και παίζουν βασικό ρόλο στο ανοσοποιητικό σύστημα. Μέσω μηχανισμών που δεν είναι απόλυτα κατανοητοί, οι ιντερφερόνες βοηθούν στον περιορισμό της βλάβης του κεντρικού νευρικού συστήματος που συνδέεται με τη Σκλήρυνση κατά πλάκας.

Το Rebif είναι εξαιρετικά καθαρή διαλυτή πρωτεΐνη που είναι πανομοιότυπη με τη φυσική ιντερφερόνη βήτα που παράγεται στον ανθρώπινο οργανισμό.

Το Rebif χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της Σκλήρυνσης κατά πλάκας. Έχει αποδειχθεί ότι μειώνει τον αριθμό και τη βαρύτητα των υποτροπών και επιβραδύνει την εξέλιξη της αναπηρίας. Είναι επίσης εγκεκριμένο για χρήση σε ασθενείς που έχουν παρουσιάσει ένα μεμονωμένο κλινικό συμβάν που είναι πιθανό ότι αποτελεί ένα πρώτο σημείο Σκλήρυνσης κατά πλάκας.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Rebif

Μην χρησιμοποιήσετε το Rebif

- σε περίπτωση αλλεργίας στη φυσική ή ανασυνδυασμένη ιντερφερόνη βήτα ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6),
- σε περίπτωση που έχετε τώρα σοβαρή κατάθλιψη.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν χρησιμοποιήσετε το Rebif.

- Το Rebif πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο κάτω από την επίβλεψη του γιατρού σας.
- Πριν από τη θεραπεία με το Rebif, διαβάστε προσεκτικά και ακολουθήστε τις οδηγίες που παρέχονται στην παράγραφο "Πώς να χρησιμοποιήσετε το Rebif" για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου νέκρωσης στο σημείο της ένεσης (λύση της συνέχειας του δέρματος και καταστροφή του ιστού) που έχει αναφερθεί σε ασθενείς που έπαιρναν Rebif. Εάν έχετε πρόβλημα με τοπικές αντιδράσεις, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας.
- Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε το Rebif αν έχετε αλλεργία (υπερευαισθησία) σε οποιαδήποτε άλλα φάρμακα.
- Κατά τη διάρκεια της θεραπείας σας, ενδέχεται να δημιουργηθούν θρόμβοι αίματος στα μικρά αιμοφόρα αγγεία. Αυτοί οι θρόμβοι αίματος θα μπορούσαν να επηρεάσουν τα νεφρά σας. Αυτό ενδέχεται να συμβεί μερικές εβδομάδες έως μερικά έτη μετά από την έναρξη θεραπείας με Rebif. Ο γιατρός σας ίσως να θελήσει να ελέγξει την πίεση του αίματός σας, το αίμα σας (αριθμό αιμοπεταλίων) και τη λειτουργία των νεφρών σας.

Ενημερώστε τον γιατρό σας αν έχετε νόσο

- του μυελού των οστών,
- των νεφρών,
- του ήπατος,
- της καρδιάς,
- του θυρεοειδούς,
- ή αν είχατε ποτέ κατάθλιψη
- ή εάν έχετε τυχόν ιστορικό επιληπτικών κρίσεων

έτσι ώστε ο γιατρός σας να παρακολουθεί στενότερα τη θεραπεία σας και την τυχόν επιδείνωση αυτών των καταστάσεων.

Άλλα φάρμακα και Rebif

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν χρησιμοποιείτε, έχετε πρόσφατα χρησιμοποιήσει ή μπορεί να χρησιμοποιήσετε άλλα φάρμακα.

Πρέπει να ενημερώσετε ειδικά τον γιατρό σας εάν χρησιμοποιείτε αντιεπιληπτικά ή αντικαταθλιπτικά.

Κύηση και θηλασμός

Εάν είστε έγκυος, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Δεν αναμένονται επιβλαβείς επιδράσεις στα θηλάζοντα νεογέννητα/βρέφη. Το Rebif μπορεί να χρησιμοποιηθεί κατά τη διάρκεια του θηλασμού.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Οι επιπτώσεις της ίδιας της ασθένειας ή της θεραπείας της θα μπορούσαν να επηρεάσουν την ικανότητά σας να οδηγείτε ή να χρησιμοποιείτε μηχανήματα. Πρέπει να το συζητήσετε με τον γιατρό σας εάν ανησυχείτε.

Το Rebif περιέχει νάτριο και βενζυλική αλκοόλη

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νάτριο».

Αυτό το φάρμακο περιέχει 2,5 mg βενζυλικής αλκοόλης ανά δόση. Η βενζυλική αλκοόλη μπορεί να προκαλέσει αλλεργικές αντιδράσεις.

Η βενζυλική αλκοόλη έχει συνδεθεί με κίνδυνο σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών συμπεριλαμβανομένων αναπνευστικών προβλημάτων (ονομαζόμενο «σύνδρομο βαριάς αναπνοής») σε νεαρά παιδιά.

Δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για περισσότερο από μία εβδομάδα σε μικρά παιδιά (ηλικίας κάτω των 3 ετών), εκτός εάν έτσι σας συμβουλέψει ο γιατρός ή ο φαρμακοποιός σας.

Συμβουλευτείτε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, ή εάν έχετε ηπατική ή νεφρική νόσο. Αυτό επιβάλλεται διότι μεγάλες ποσότητες βενζυλικής αλκοόλης μπορούν να συσσωρευτούν στο σώμα σας και μπορεί να προκαλέσουν ανεπιθύμητες ενέργειες (γνωστές ως «μεταβολική οξέωση»).

3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Rebif

Πάντοτε να χρησιμοποιείτε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό σας.

Όταν αρχίζετε να χρησιμοποιείτε το Rebif, συνιστάται η έναρξη της θεραπείας με μια σταδιακή αύξηση της δόσης (ονομαζόμενη 'δόση τιτλοποίησης') για τις πρώτες 4 εβδομάδες για να διευκολυνθεί η μείωση των ανεπιθύμητων ενεργειών. Συσκευασίες φυσιγγίου Rebif των 44 μικρογραμμαρίων διατίθενται για χρήση με την ηλεκτρονική συσκευή χορήγησης RebiSmart, η οποία ρυθμίζει αυτόματα τη δόση σας κατά τη διάρκεια του πρώτου μήνα θεραπείας.

Δόση

Ασθενείς που έχουν παρουσιάσει ένα μεμονωμένο κλινικό συμβάν

Η συνήθης δόση είναι 44 μικρογραμμάρια (12 εκατομμύρια IU) χορηγούμενη τρεις φορές την εβδομάδα.

Ασθενείς με Σκλήρυνση κατά πλάκας

Η συνήθης δόση είναι 44 μικρογραμμάρια (12 εκατομμύρια IU) χορηγούμενη τρεις φορές την εβδομάδα.

Συνιστάται χαμηλότερη δόση των 22 μικρογραμμαρίων (6 εκατομμύρια IU) χορηγούμενη τρεις φορές την εβδομάδα για ασθενείς που δε μπορούν να ανεχτούν την υψηλή δόση.

Το Rebif πρέπει να χορηγείται τρεις φορές την εβδομάδα, και αν είναι δυνατόν:

- τις ίδιες τρεις ημέρες κάθε εβδομάδα (σε απόσταση τουλάχιστον 48 ωρών, π.χ. Δευτέρα, Τετάρτη, Παρασκευή)
- την ίδια ώρα της ημέρας (κατά προτίμηση το βράδυ).

Χρήση σε παιδιά και εφήβους (ηλικίας 2 έως 17 ετών)

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί επίσημες κλινικές μελέτες σε παιδιά ή εφήβους. Ωστόσο υπάρχουν διαθέσιμα ορισμένα κλινικά δεδομένα που υποδεικνύουν ότι το προφίλ ασφάλειας στα παιδιά και στους εφήβους που λαμβάνουν Rebif 22 μικρογραμμάρια ή Rebif 44 μικρογραμμάρια τρεις φορές την εβδομάδα είναι παρόμοιο με εκείνο που παρατηρείται στους ενήλικες.

Χρήση σε παιδιά (ηλικίας κάτω των 2 ετών)

Το Rebif δεν συνιστάται για χρήση σε παιδιά ηλικίας κάτω των 2 ετών.

Τρόπος χορήγησης

Το Rebif προορίζεται για υποδόρια ένεση (κάτω από το δέρμα).

Η πρώτη ένεση(εις) πρέπει να γίνει υπό την επίβλεψη εξειδικευμένου επαγγελματία υγείας. Αφού λάβετε επαρκή εκπαίδευση, εσείς, κάποιο μέλος της οικογένειας, φίλος σας ή πρόσωπο που σας φροντίζει μπορεί να χρησιμοποιήσει τις σύριγγες Rebif για να χορηγήσει το φάρμακο στο σπίτι. Μπορεί επίσης να χορηγηθεί με μια κατάλληλη συσκευή αυτο-χορήγησης.

Για τη χορήγηση του Rebif, παρακαλούμε διαβάστε προσεκτικά τις παρακάτω οδηγίες:

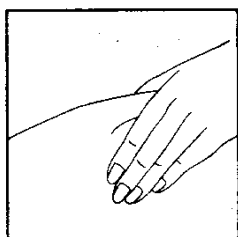
Αυτό το φάρμακο είναι για εφάπαξ χρήση. Πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο διαυγές ως ιριδίζον διάλυμα χωρίς σωματίδια και χωρίς ορατά σημεία φθοράς.

Πώς να κάνετε την ένεση του Rebif

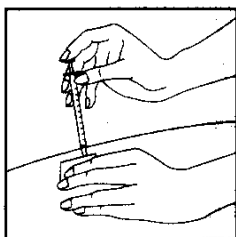


- Διαλέξτε ένα σημείο ένεσης. Ο γιατρός σας θα σας συμβουλέψει σχετικά με τα πιθανά σημεία ένεσης (καλά σημεία ένεσης είναι το επάνω μέρος του μηρού και το κάτω μέρος της κοιλιάς). Κρατήστε τη σύριγγα σα μολύβι ή βέλος. Συνιστάται να παρακολουθείτε και να εναλλάσσετε τα σημεία ένεσής σας, ώστε να μη γίνεται υπερβολικά συχνά ένεση σε ένα σημείο για να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος νέκρωσης στο σημείο της ένεσης.
ΣΗΜΕΙΩΣΗ: μη χρησιμοποιείτε περιοχές όπου νιώθετε εξογκώματα, μικρούς κόμπους ή πόνο. Μιλήστε με τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας σχετικά με οτιδήποτε που θα βρείτε.

- Πλύνετε καλά τα χέρια σας με σαπούνι και νερό.
- Βγάλτε τη σύριγγα Rebif από τη συσκευασία κυψέλης τραβώντας προς τα πίσω το πλαστικό κάλυμμα.
- Πριν από τις ενέσεις, χρησιμοποιήστε ένα βαμβάκι με οινόπνευμα για να καθαρίσετε το δέρμα στο σημείο της ένεσης. Αφήστε το δέρμα να στεγνώσει. Αν μείνει οινόπνευμα στο δέρμα, μπορεί να αισθανθείτε τσούξιμο.



- Τσιμπήστε ελαφρά το δέρμα γύρω από το σημείο της ένεσης (για να το ανασηκώσετε λίγο).
- Ακουμπώντας τον καρπό σας στο δέρμα κοντά στο σημείο, βάλτε τη βελόνα υπό ορθή γωνία απευθείας στο δέρμα με μια γρήγορη, σταθερή κίνηση.



- Ενέσατε το φάρμακο με αργή σταθερή ώθηση (σπρώξτε το έμβολο ως το τέλος της διαδρομής του ώσπου να αδειάσει η σύριγγα).
- Κρατήστε ένα βαμβάκι στη θέση της ένεσης. Βγάλτε τη βελόνα από το δέρμα.

- Κάντε απαλά μασάζ στο σημείο της ένεσης με στεγνό βαμβάκι ή γάζα.
- Πετάξτε όλα τα αντικείμενα που χρησιμοποιήσατε μόλις τελειώσετε την ένεσή σας, πετάξτε αμέσως τη σύριγγα σε κατάλληλο δοχείο απόρριψης.

Εάν χρησιμοποιήσετε μεγαλύτερη δόση Rebif από την κανονική

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας.

Εάν ξεχάσετε να χρησιμοποιήσετε το Rebif

Αν παραλείψετε μια δόση, συνεχίστε τις ενέσεις από την ημέρα της επόμενης προγραμματισμένης δόσης. Μην χρησιμοποιήσετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

Εάν σταματήσετε να χρησιμοποιείτε το Rebif

Οι δράσεις του Rebif μπορεί να μη γίνουν αντιληπτές αμέσως. Γι' αυτό, δεν πρέπει να σταματήσετε να χρησιμοποιείτε το Rebif αλλά να εξακολουθήσετε να το χρησιμοποιείτε τακτικά για να επιτύχετε το επιθυμητό αποτέλεσμα. Αν δεν είστε βέβαιοι για τα οφέλη, συμβουλευτείτε τον γιατρό σας.

Δεν πρέπει να διακόψετε τη θεραπεία χωρίς να επικοινωνήσετε πρώτα με τον γιατρό σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Ενημερώστε τον γιατρό σας αμέσως και σταματήστε να χρησιμοποιείτε το Rebif εάν νιώσετε κάποιες από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες:

- **Σοβαρές αλλεργικές (υπερευαισθησίας) αντιδράσεις.** Αν, αμέσως μετά τη χορήγηση του Rebif νιώσετε μία ξαφνική δυσκολία στην αναπνοή, η οποία μπορεί να εμφανιστεί σε συνδυασμό με οίδημα του προσώπου, των χειλέων, της γλώσσας ή του λαιμού, κνιδωτικό εξάνθημα, κνησμό σε όλο το σώμα, και αίσθημα αδυναμίας ή λιποθυμίας, επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας ή αναζητήστε επείγουσα ιατρική βοήθεια. Αυτές οι αντιδράσεις είναι *σπάνιες* (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 1.000 άτομα).
- Ενημερώστε τον γιατρό σας αμέσως αν νιώσετε κάποια από τα ακόλουθα πιθανά συμπτώματα προερχόμενα από **ηπατικό πρόβλημα**: ίκτερος (κίτρινη χροιά του δέρματος ή του λευκού των ματιών), εκτεταμένο κνησμό, απώλεια της όρεξης συνοδευόμενη από ναυτία και έμετο και δέρμα που εμφανίζει εύκολα εκχυμώσεις. Σοβαρά ηπατικά προβλήματα μπορεί να σχετίζονται με πρόσθετα συμπτώματα, π.χ. δυσκολία συγκέντρωσης, υπνηλία και σύγχυση.
- Η **κατάθλιψη** είναι *συνή* (μπορεί να επηρεάσει έως 1 στα 10 άτομα) σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία για πολλαπλή σκλήρυνση. Αν νιώσετε **κατάθλιψη ή αναπτύξετε σκέψεις αυτοκτονίας**, να το αναφέρετε αμέσως στον γιατρό σας.

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παρουσιάσετε οποιεσδήποτε από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες:

- **Γριπώδη συμπτώματα**, όπως πονοκέφαλος, πυρετός, ρίγη, μυϊκά άλγη και αρθραλγίες, κόπωση και ναυτία είναι *πολύ συχνά* (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα). Αυτά τα συμπτώματα είναι συνήθως ήπια, είναι συχνότερα κατά την αρχή της θεραπείας και μειώνονται με τη συνέχιση της χρήσης. Για να διευκολυνθεί ο περιορισμός αυτών των συμπτωμάτων, ο γιατρός σας μπορεί να σας συμβουλευτεί να πάρετε κάποιο αντιπυρετικό αναλγητικό πριν τη δόση του Rebif και στη συνέχεια για 24 ώρες μετά από κάθε ένεση.
- **Αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης** που περιλαμβάνουν ερυθρότητα, οίδημα, αποχρωματισμό, φλεγμονή, άλγος και λύση της συνέχειας του δέρματος είναι *πολύ συχνά*. Η εμφάνιση αντιδράσεων στο σημείο της ένεσης συνήθως μειώνεται με το χρόνο. Καταστροφή του ιστού (νέκρωση), απόστημα και μάζα της θέσης ένεσης είναι *όχι συχνά* (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα). Δείτε τις συστάσεις στην παράγραφο "Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις" για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου εμφάνισης αντιδράσεων στο σημείο της ένεσης. Το σημείο της ένεσης μπορεί να μολυνθεί (*όχι συχνά*), το δέρμα μπορεί να πρηστεί, να γίνει ευαίσθητο και σκληρό και ολόκληρη η περιοχή μπορεί να πονάει πολύ. Αν παρατηρήσετε οποιαδήποτε από αυτά τα συμπτώματα, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας για συμβουλή.

- Μερικές **εργαστηριακές εξετάσεις** μπορεί να μεταβληθούν. Αυτές οι αλλαγές δε γίνονται γενικά αντιληπτές από τον ασθενή (δεν υπάρχουν συμπτώματα), είναι συνήθως αναστρέψιμες και ήπιες και πολύ συχνά δεν απαιτούν ιδιαίτερη θεραπεία.
Ο αριθμός των ερυθρών αιμοσφαιρίων, των λευκοκυττάρων ή των αιμοπεταλίων μπορεί να μειωθεί είτε μεμονωμένα (*πολύ συχνά*) είτε όλα ταυτόχρονα (*σπάνια*). Τα πιθανά συμπτώματα που προκύπτουν από αυτές τις μεταβολές μπορεί να περιλαμβάνουν κόπωση, μειωμένη ικανότητα αντίστασης σε λοίμωξη, εκχυμώσεις ή άγνωστης αιτιολογίας αιμορραγία. Οι δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας μπορεί να εμφανίσουν διαταραχή (*πολύ συχνά*). Έχει επίσης αναφερθεί ηπατική λοίμωξη (*όχι συχνά*). Αν νιώσετε συμπτώματα που υποδεικνύουν μια διαταραχή του ήπατος, όπως απώλεια της όρεξης συνοδευόμενη από άλλα συμπτώματα όπως ναυτία, έμετο ή ίκτερο παρακαλούμε επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας (βλ. παραπάνω "Ενημερώστε τον γιατρό σας αμέσως...").
- **Η δυσλειτουργία του θυρεοειδούς** είναι *όχι συχνή*. Ο θυρεοειδής αδένας μπορεί ή να υπερλειτουργήσει ή να υπολειτουργήσει. Αυτές οι μεταβολές στη θυρεοειδική δραστηριότητα είναι σχεδόν πάντα μη αντιληπτές από τους ασθενείς ως συμπτώματα. Εντούτοις ο γιατρός σας ενδέχεται να συστήσει τον έλεγχο του καταλλήλως.
- **Ψευδής υποτροπή της Πολλαπλής Σκλήρυνσης (*μη γνωστή συχνότητα*)**: Υπάρχει πιθανότητα κατά την έναρξη της θεραπείας σας με το Rebif να εμφανίσετε συμπτώματα ομοιάζοντα με αυτά της υποτροπής της πολλαπλής σκλήρυνσης. Για παράδειγμα, μπορεί να νιώθετε τους μυς σας δύσκαμπτους ή πολύ αδύναμους, εμποδίζοντάς σας να κινηθείτε όπως θα θέλατε. Σε ορισμένες περιπτώσεις τέτοια συμπτώματα σχετίζονται με πυρετό ή γριππώδη συμπτώματα όπως περιγράφονται παραπάνω. Αν παρατηρήσετε κάποια από αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες μιλήστε με τον γιατρό σας.

Άλλες πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν:

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα):

- Πονοκέφαλος

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα):

- Αϋπνία (δυσκολία στον ύπνο)
- Διάρροια, ναυτία, έμετος
- Κνησμός, εξάνθημα (εξάνθημα δέρματος)
- Πόνος στους μυς και τις αρθρώσεις
- Κόπωση, πυρετός, ρίγη
- Απώλεια τριχών

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα):

- Κνίδωση
- Επιληπτικές κρίσεις
- Ηπατική φλεγμονή (ηπατίτιδα)
- Δυσκολίες στην αναπνοή
- Θρόμβοι αίματος όπως εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση
- Διαταραχές του αμφιβληστροειδούς (το πίσω μέρος του ματιού) όπως φλεγμονή ή θρόμβοι του αίματος με επακόλουθες οπτικές διαταραχές (διαταραχές όρασης, απώλεια της όρασης)
- Αυξημένη εφίδρωση

Σπάνιες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 1.000 άτομα):

- Απόπειρα αυτοκτονίας
- Σοβαρές δερματικές αντιδράσεις - κάποιες με βλάβες του βλεννογόνου

- Θρόμβοι αίματος στα μικρά αιμοφόρα αγγεία που μπορούν να επηρεάσουν τα νεφρά σας (θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα ή συρριμικό αιμολυτικό σύνδρομο). Στα συμπτώματα ενδέχεται να συγκαταλέγεται αυξημένος μωλωπισμός, αιμορραγία, πυρετός, υπερβολική αδυναμία, κεφαλαλγία, ζάλη ή ίλιγγος. Ο γιατρός σας ενδέχεται να εντοπίσει αλλαγές στο αίμα σας και τη λειτουργία των νεφρών σας.
- Επαγόμενος από φάρμακα ερυθματώδης λύκος: μια ανεπιθύμητη ενέργεια της μακροχρόνιας χρήσης του Rebif. Τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν πόνο στους μυς και τις αρθρώσεις και οίδημα, και εξάνθημα. Μπορεί επίσης να εμφανίσετε άλλα σημεία όπως πυρετό, απώλεια βάρους και κόπωση. Τα συμπτώματα συνήθως εξαλείφονται εντός μίας ή δύο εβδομάδων μετά τη διακοπή της θεραπείας.
- Νεφρικά προβλήματα συμπεριλαμβανομένου του σχηματισμού ουλών, τα οποία μπορεί να μειώσουν τη νεφρική λειτουργία σας.
Εάν παρουσιάσετε ορισμένα ή όλα από τα εξής συμπτώματα:
 - αφρώδη ούρα
 - κόπωση
 - οίδημα, ιδίως στους αστραγάλους και στα βλέφαρα, και αύξηση του σωματικού βάρους.
 Ενημερώστε τον γιατρό σας, καθώς αυτά μπορεί να αποτελούν σημεία πιθανού νεφρικού προβλήματος.

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρθηκαν για την ιντερφερόνη βήτα (μη γνωστή συχνότητα)

- Ζάλη
- Νευρική
- Απώλεια της όρεξης
- Αγγειοδιαστολή και αίσθημα παλμών
- Ανωμαλίες και/ή μεταβολές στην έμμηνο ρύση.
- Η πνευμονική αρτηριακή υπέρταση είναι μια νόσος που χαρακτηρίζεται από σοβαρή στένωση των αιμοφόρων αγγείων των πνευμόνων με αποτέλεσμα την αύξηση της πίεσης των αιμοφόρων αγγείων που μεταφέρουν το αίμα από την καρδιά στους πνεύμονες. Πνευμονική αρτηριακή υπέρταση έχει παρατηρηθεί σε διάφορα χρονικά σημεία κατά τη διάρκεια της θεραπείας, μεταξύ των οποίων αρκετά χρόνια μετά την έναρξη της θεραπείας με Rebif.
- Φλεγμονή του λιπώδους ιστού κάτω από το δέρμα (υποδερματίτιδα), η οποία μπορεί να κάνει το δέρμα να έχει σκληρή αίσθηση και πιθανώς να αναπτύξει επώδυνα κόκκινα εξογκώματα ή κηλίδες.

Δεν θα πρέπει να διακόψετε ή να αλλάξετε το φάρμακο χωρίς τη συμβουλή του γιατρού σας.

Παιδιά και έφηβοι

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες σε παιδιά και εφήβους είναι παρόμοιες με εκείνες που παρατηρούνται στους ενήλικες.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον/την νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Rebif

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην επισήμανση μετά την ΛΗΞΗ.

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C - 8°C).

Μην καταψύχετε. (Για να προλάβετε την απροσδόκητη κατάψυξη, αποφεύγετε την τοποθέτησή του κοντά στο τμήμα της καταψύξεως του ψυγείου).

Για το σκοπό περιπατητικής χρήσης, μπορείτε να βγάλετε το Rebif από το ψυγείο και να το αποθηκεύσετε όχι πάνω από τους 25°C για μία μόνο περίοδο που δε θα υπερβαίνει τις 14 ημέρες. Το Rebif έπειτα πρέπει να επανατοποθετηθεί στο ψυγείο και να χρησιμοποιηθεί πριν από την ημερομηνία λήξης.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο εάν παρατηρήσετε ορατά σημεία φθοράς, όπως αν το διάλυμα δεν είναι πλέον διαυγές ή αν περιέχει σωματίδια.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Rebif

- Η δραστική ουσία είναι η ιντερφερόνη βήτα-1α. Κάθε σύριγγα περιέχει 44 μικρογραμμάρια που αντιστοιχούν σε 12 εκατομμύρια διεθνείς μονάδες (IU) ιντερφερόνης βήτα-1α.
- Τα άλλα συστατικά είναι μαννιτόλη, πολοξαμερές 188, L-μεθειονίνη, βενζυλική αλκοόλη, οξικό νάτριο, οξικό οξύ, υδροξείδιο του νατρίου και ύδωρ για ενέσιμα.

Εμφάνιση του Rebif και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το Rebif διατίθεται με τη μορφή ενέσιμου διαλύματος σε προγεμισμένη σύριγγα με σταθερή βελόνα για αυτοχορήγηση. Το διάλυμα του Rebif είναι διαυγές ως ιριδίζον. Η προγεμισμένη σύριγγα είναι έτοιμη για χρήση και περιέχει 0,5 ml διαλύματος.

Το Rebif είναι διαθέσιμο σε συσκευασίες των 1, 3, 12 και 36 προγεμισμένων συριγγών. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Ολλανδία

Παρασκευαστής

Merck Serono S.p.A.
Via delle Magnolie 15
I-70026 Modugno (Bari)
Ιταλία

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

Rebif 22 μικρογραμμάρια/0,5 ml ενέσιμο διάλυμα σε φυσιγγίο ιντερφερόνη βήτα-1α

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Rebif και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Rebif
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Rebif
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Rebif
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Rebif και ποια είναι η χρήση του

Το Rebif ανήκει σε μία κατηγορία φαρμάκων που είναι γνωστά ως ιντερφερόνες. Αυτές είναι φυσικές ουσίες που μεταδίδουν μηνύματα μεταξύ κυττάρων. Οι ιντερφερόνες παράγονται από τον οργανισμό και παίζουν βασικό ρόλο στο ανοσοποιητικό σύστημα. Μέσω μηχανισμών που δεν είναι απόλυτα κατανοητοί, οι ιντερφερόνες βοηθούν στον περιορισμό της βλάβης του κεντρικού νευρικού συστήματος που συνδέεται με τη Σκλήρυνση κατά πλάκας.

Το Rebif είναι εξαιρετικά καθαρή διαλυτή πρωτεΐνη που είναι πανομοιότυπη με τη φυσική ιντερφερόνη βήτα που παράγεται στον ανθρώπινο οργανισμό.

Το Rebif χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της Σκλήρυνσης κατά πλάκας. Έχει αποδειχθεί ότι μειώνει τον αριθμό και τη βαρύτητα των υποτροπών και επιβραδύνει την εξέλιξη της αναπηρίας.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Rebif

Μην χρησιμοποιήσετε το Rebif

- σε περίπτωση αλλεργίας στη φυσική ή ανασυνδυασμένη ιντερφερόνη βήτα ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6),
- σε περίπτωση που έχετε τώρα σοβαρή κατάθλιψη.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν χρησιμοποιήσετε το Rebif.

- Το Rebif πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο κάτω από την επίβλεψη του γιατρού σας.
- Πριν από τη θεραπεία με το Rebif, διαβάστε προσεκτικά και ακολουθήστε τις οδηγίες που παρέχονται στην παράγραφο "Πώς να χρησιμοποιήσετε το Rebif" για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου νέκρωσης στο σημείο της ένεσης (λύση της συνέχειας του δέρματος και καταστροφή του ιστού) που έχει αναφερθεί σε ασθενείς που έπαιρναν Rebif. Εάν έχετε πρόβλημα με τοπικές αντιδράσεις, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας.

- Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε το Rebif αν έχετε αλλεργία (υπερευαισθησία) σε οποιαδήποτε άλλα φάρμακα.
- Κατά τη διάρκεια της θεραπείας σας, ενδέχεται να δημιουργηθούν θρόμβοι αίματος στα μικρά αιμοφόρα αγγεία. Αυτοί οι θρόμβοι αίματος θα μπορούσαν να επηρεάσουν τα νεφρά σας. Αυτό ενδέχεται να συμβεί μερικές εβδομάδες έως μερικά έτη μετά από την έναρξη θεραπείας με Rebif. Ο γιατρός σας ίσως να θελήσει να ελέγξει την πίεση του αίματός σας, το αίμα σας (αριθμό αιμοπεταλίων) και τη λειτουργία των νεφρών σας.

Ενημερώστε τον γιατρό σας αν έχετε νόσο

- του μυελού των οστών,
- των νεφρών,
- του ήπατος,
- της καρδιάς,
- του θυρεοειδούς,
- ή αν είχατε ποτέ κατάθλιψη
- ή εάν έχετε τυχόν ιστορικό επιληπτικών κρίσεων

έτσι ώστε ο γιατρός σας να παρακολουθεί στενότερα τη θεραπεία σας και την τυχόν επιδείνωση αυτών των καταστάσεων.

Άλλα φάρμακα και Rebif

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν χρησιμοποιείτε, έχετε πρόσφατα χρησιμοποιήσει ή μπορεί να χρησιμοποιήσετε άλλα φάρμακα.

Πρέπει να ενημερώσετε ειδικά τον γιατρό σας εάν χρησιμοποιείτε αντιεπιληπτικά ή αντικαταθλιπτικά.

Κύηση και θηλασμός

Εάν είστε έγκυος, νομίζετε ότι μπορείτε να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Δεν αναμένονται επιβλαβείς επιδράσεις στα θηλάζοντα νεογέννητα/βρέφη. Το Rebif μπορεί να χρησιμοποιηθεί κατά τη διάρκεια του θηλασμού.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Οι επιπτώσεις της ίδιας της ασθένειας ή της θεραπείας της θα μπορούσαν να επηρεάσουν την ικανότητά σας να οδηγείτε ή να χρησιμοποιείτε μηχανήματα. Πρέπει να το συζητήσετε με τον γιατρό σας εάν ανησυχείτε.

Το Rebif περιέχει νάτριο και βενζυλική αλκοόλη

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

Αυτό το φάρμακο περιέχει 2,5 mg βενζυλικής αλκοόλης ανά δόση. Η βενζυλική αλκοόλη μπορεί να προκαλέσει αλλεργικές αντιδράσεις.

Η βενζυλική αλκοόλη έχει συνδεθεί με κίνδυνο σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών συμπεριλαμβανομένων αναπνευστικών προβλημάτων (ονομαζόμενο «σύνδρομο βαριάς αναπνοής») σε νεαρά παιδιά.

Δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για περισσότερο από μία εβδομάδα σε μικρά παιδιά (ηλικίας κάτω των 3 ετών), εκτός εάν έτσι σας συμβουλέψει ο γιατρός ή ο φαρμακοποιός σας.

Συμβουλευτείτε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, ή εάν έχετε ηπατική ή νεφρική νόσο. Αυτό επιβάλλεται διότι μεγάλες ποσότητες βενζυλικής αλκοόλης μπορούν να συσσωρευτούν στο σώμα σας και μπορεί να προκαλέσουν ανεπιθύμητες ενέργειες (γνωστές ως «μεταβολική οξέωση»).

3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Rebif

Αυτό το φάρμακο είναι για πολλαπλές χρήσεις.

Πάντοτε να χρησιμοποιείτε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό σας.

Δόση

Η συνήθης δόση είναι 44 μικρογραμμάρια (12 εκατομμύρια IU) χορηγούμενη τρεις φορές την εβδομάδα. Ο γιατρός σας συνταγογράφησε μια χαμηλότερη δόση των 22 μικρογραμμάτων (6 εκατομμύρια IU) χορηγούμενη τρεις φορές την εβδομάδα. Αυτή η χαμηλότερη δόση συνιστάται για ασθενείς που δε μπορούν να ανεχτούν την υψηλή δόση.

Το Rebif πρέπει να χορηγείται τρεις φορές την εβδομάδα, και αν είναι δυνατόν:

- τις ίδιες τρεις ημέρες κάθε εβδομάδα (σε απόσταση τουλάχιστον 48 ωρών, π.χ. Δευτέρα, Τετάρτη, Παρασκευή)
- την ίδια ώρα της ημέρας (κατά προτίμηση το βράδυ).

Χρήση σε παιδιά και εφήβους (ηλικίας 2 έως 17 ετών)

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί επίσημες κλινικές μελέτες σε παιδιά ή εφήβους. Ωστόσο υπάρχουν διαθέσιμα ορισμένα κλινικά δεδομένα που υποδεικνύουν ότι το προφίλ ασφάλειας στα παιδιά και στους εφήβους που λαμβάνουν Rebif 22 μικρογραμμάρια ή Rebif 44 μικρογραμμάρια τρεις φορές την εβδομάδα είναι παρόμοιο με εκείνο που παρατηρείται στους ενήλικες.

Χρήση σε παιδιά (ηλικίας κάτω των 2 ετών)

Το Rebif δεν συνιστάται για χρήση σε παιδιά ηλικίας κάτω των 2 ετών.

Τρόπος χορήγησης

- Το Rebif προορίζεται για υποδόρια ένεση (κάτω από το δέρμα).
- Η πρώτη ένεση(εις) πρέπει να γίνει υπό την επίβλεψη εξειδικευμένου επαγγελματία υγείας. Αφού λάβετε επαρκή εκπαίδευση, εσείς, κάποιο μέλος της οικογένειας, φίλος σας ή πρόσωπο που σας φροντίζει μπορεί να χρησιμοποιήσει τα φυσίγγια Rebif με τη συσκευή σας για να χορηγήσει το φάρμακο στο σπίτι.
- Το φυσίγγιο προορίζεται για χρήση με την ηλεκτρονική συσκευή χορήγησης RebiSmart.
- Πλήρεις οδηγίες χρήσης παρέχονται με τη συσκευή σας. Παρακαλείστε να τις ακολουθήσετε προσεκτικά.
- Συνοπτικές οδηγίες σχετικά με το πώς να χρησιμοποιήσετε τα φυσίγγια Rebif δίνονται παρακάτω.

Πριν ξεκινήσετε

- Πλύνετε καλά τα χέρια σας με σαπούνι και νερό.
- Βγάλτε το φυσίγγιο Rebif από τη συσκευασία κυψέλης τραβώντας προς τα πίσω το πλαστικό κάλυμμα.
- Ελέγξτε (αμέσως αφού το βγάλετε από το ψυγείο) ότι το φυσίγγιο δεν έχει παγώσει απροσδόκητα μέσα στη συσκευασία ή μέσα στη συσκευή. Πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο διαυγές ως ιριδίζον διάλυμα χωρίς σωματίδια και χωρίς ορατά σημεία φθοράς.
- Για να τοποθετήσετε το φυσίγγιο στη συσκευή και να κάνετε την ένεση, ακολουθήστε το εγχειρίδιο οδηγιών χρήσης (Οδηγίες χρήσης) που παρέχεται με τη συσκευή σας.

Πού να κάνετε την ένεση του Rebif



- Διαλέξτε ένα σημείο ένεσης. Ο γιατρός σας θα σας συμβουλέψει σχετικά με τα πιθανά σημεία ένεσης (καλά σημεία ένεσης είναι το επάνω μέρος του μηρού και το κάτω μέρος της κοιλιάς). Συνιστάται να παρακολουθείτε και να εναλλάσσετε τα σημεία ένεσής σας, ώστε να μη γίνεται υπερβολικά συχνά ένεση σε ένα σημείο για να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος νέκρωσης στο σημείο της ένεσης.
- ΣΗΜΕΙΩΣΗ: μη χρησιμοποιείτε περιοχές όπου νιώθετε εξογκώματα, μικρούς κόμπους ή πόνο. Μιλήστε με τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας σχετικά με οτιδήποτε που θα βρείτε.
- Πριν από την ένεση, χρησιμοποιήστε ένα βαμβάκι με οινόπνευμα για να καθαρίσετε το δέρμα στο σημείο της ένεσης. Αφήστε το δέρμα να στεγνώσει. Αν μείνει οινόπνευμα στο δέρμα, μπορεί να αισθανθείτε τσούξιμο.

Πώς να κάνετε την ένεση του Rebif

- Ο γιατρός σας θα σας συμβουλεύσει σχετικά με το πώς να επιλέξετε τη σωστή δόση των 22 μικρογραμμαρίων. Παρακαλείστε να διαβάσετε επίσης τις οδηγίες χρήσης στο εγχειρίδιο που παρέχεται με τη συσκευή σας (RebiSmart).

RebiSmart	• Παρακαλείστε να βεβαιωθείτε ότι η δόση που εμφανίζεται στην οθόνη της συσκευής αντιστοιχεί με τη συνταγογραφημένη δόση των 22 μικρογραμμαρίων πριν από την ένεση. • Τοποθετήστε το RebiSmart υπό ορθή γωνία (90°) στο δέρμα. • Πατήστε το κουμπί ένεσης. Κατά τη διάρκεια της ένεσης, το κουμπί θα αναβοσβήνει. • Περιμένετε μέχρι να σβήσει το φως. Αυτό σας δείχνει ότι η ένεση ολοκληρώθηκε. • Απομακρύνετε το RebiSmart από το σημείο της ένεσης.
------------------	---

Μετά την ένεση του Rebif με το RebiSmart

- Αφαιρέστε και πετάξτε τη βελόνα σύμφωνα με το εγχειρίδιο οδηγιών που συνοδεύει τη συσκευή σας.
- Κάντε απαλά μασάζ στο σημείο της ένεσης με στεγνό βαμβάκι ή γάζα.
- Φυλάξτε τη συσκευή που περιέχει το φυσίγγιο Rebif σύμφωνα με τις οδηγίες στην παράγραφο 5_“Πώς να φυλάσσετε το Rebif”.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Εάν χρησιμοποιήσετε μεγαλύτερη δόση Rebif από την κανονική

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας.

Εάν ξεχάσετε να χρησιμοποιήσετε το Rebif

Αν παραλείψετε μια δόση, συνεχίστε τις ενέσεις από την ημέρα της επόμενης προγραμματισμένης δόσης. Μην χρησιμοποιήσετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

Εάν σταματήσετε να χρησιμοποιείτε το Rebif

Οι δράσεις του Rebif μπορεί να μη γίνουν αντιληπτές αμέσως. Γι' αυτό, δεν πρέπει να σταματήσετε να χρησιμοποιείτε το Rebif αλλά να εξακολουθήσετε να το χρησιμοποιείτε τακτικά για να επιτύχετε το επιθυμητό αποτέλεσμα. Αν δεν είστε βέβαιοι για τα οφέλη, συμβουλευτείτε τον γιατρό σας. Δεν πρέπει να διακόψετε τη θεραπεία χωρίς να επικοινωνήσετε πρώτα με τον γιατρό σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Ενημερώστε τον γιατρό σας αμέσως και σταματήστε να χρησιμοποιείτε το Rebif εάν νιώσετε κάποιες από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες:

- **Σοβαρές αλλεργικές (υπερευαισθησίας) αντιδράσεις.** Αν, αμέσως μετά τη χορήγηση του Rebif νιώσετε μία ξαφνική δυσκολία στην αναπνοή, η οποία μπορεί να εμφανιστεί σε συνδυασμό με οίδημα του προσώπου, των χειλέων, της γλώσσας ή του λαιμού, κνιδωτικό εξάνθημα, κνησμό σε όλο το σώμα, και αίσθημα αδυναμίας ή λιποθυμίας, επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας ή αναζητήστε επείγουσα ιατρική βοήθεια. Αυτές οι αντιδράσεις είναι *σπάνιες* (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 1.000 άτομα).
- Ενημερώστε τον γιατρό σας αμέσως αν νιώσετε κάποια από τα ακόλουθα πιθανά συμπτώματα προερχόμενα από **ηπατικό πρόβλημα**: ίκτερος (κίτρινη χροιά του δέρματος ή του λευκού των ματιών), εκτεταμένο κνησμό, απώλεια της όρεξης συνοδευόμενη από ναυτία και έμετο και δέρμα που εμφανίζει εύκολα εκχυμώσεις. Σοβαρά ηπατικά προβλήματα μπορεί να σχετίζονται με πρόσθετα συμπτώματα, π.χ. δυσκολία συγκέντρωσης, υπνηλία και σύγχυση.
- Η **κατάθλιψη** είναι *συνή* (μπορεί να επηρεάσει έως 1 στα 10 άτομα) σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία για πολλαπλή σκλήρυνση. Αν νιώσετε **κατάθλιψη ή αναπτύξετε σκέψεις αυτοκτονίας**, να το αναφέρετε αμέσως στον γιατρό σας.

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παρουσιάσετε οποιεσδήποτε από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες:

- **Γριππώδη συμπτώματα**, όπως πονοκέφαλος, πυρετός, ρίγη, μυϊκά άλγη και αρθραλγίες, κόπωση και ναυτία είναι *πολύ συχνά* (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα). Αυτά τα συμπτώματα είναι συνήθως ήπια, είναι συχνότερα κατά την αρχή της θεραπείας και μειώνονται με τη συνέχιση της χρήσης.
Για να διευκολυνθεί ο περιορισμός αυτών των συμπτωμάτων, ο γιατρός σας μπορεί να σας συμβουλευτεί να πάρετε κάποιο αντιπυρετικό αναλγητικό πριν τη δόση του Rebif και στη συνέχεια για 24 ώρες μετά από κάθε ένεση.
- **Αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης** που περιλαμβάνουν ερυθρότητα, οίδημα, αποχρωματισμό, φλεγμονή, άλγος και λύση της συνέχειας του δέρματος είναι *πολύ συχνά*.
Η εμφάνιση αντιδράσεων στο σημείο της ένεσης συνήθως μειώνεται με το χρόνο.
Καταστροφή του ιστού (νέκρωση), απόστημα και μάζα της θέσης ένεσης είναι *όχι συχνά* (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα).
Δείτε τις συστάσεις στην παράγραφο "Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις" για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου εμφάνισης αντιδράσεων στο σημείο της ένεσης.
Το σημείο της ένεσης μπορεί να μολυνθεί (*όχι συχνά*), το δέρμα μπορεί να πρηστεί, να γίνει ευαίσθητο και σκληρό και ολόκληρη η περιοχή μπορεί να πονάει πολύ. Αν παρατηρήσετε οποιαδήποτε από αυτά τα συμπτώματα, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας για συμβουλή.
- Μερικές **εργαστηριακές εξετάσεις** μπορεί να μεταβληθούν. Αυτές οι αλλαγές δε γίνονται γενικά αντιληπτές από τον ασθενή (δεν υπάρχουν συμπτώματα), είναι συνήθως αναστρέψιμες και ήπιες και πολύ συχνά δεν απαιτούν ιδιαίτερη θεραπεία.
Ο αριθμός των ερυθρών αιμοσφαιρίων, των λευκοκυττάρων ή των αιμοπεταλίων μπορεί να μειωθεί είτε μεμονωμένα (*πολύ συχνά*) είτε όλα ταυτόχρονα (*σπάνια*). Τα πιθανά συμπτώματα που προκύπτουν από αυτές τις μεταβολές μπορεί να περιλαμβάνουν κόπωση, μειωμένη ικανότητα αντίστασης σε λοίμωξη, εκχυμώσεις ή άγνωστης αιτιολογίας αιμορραγία. Οι δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας μπορεί να εμφανίσουν διαταραχή (*πολύ συχνά*). Έχει επίσης αναφερθεί ηπατική λοίμωξη (*όχι συχνά*). Αν νιώσετε συμπτώματα που υποδεικνύουν μια διαταραχή του ήπατος, όπως απώλεια της όρεξης συνοδευόμενη από άλλα συμπτώματα όπως

ναυτία, έμετο ή ίκτερο παρακαλούμε επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας (βλ. παραπάνω "Ενημερώστε τον γιατρό σας αμέσως...").

- **Η δυσλειτουργία του θυρεοειδούς** είναι *όχι συχνή*. Ο θυρεοειδής αδένας μπορεί ή να υπερλειτουργήσει ή να υπολειτουργήσει. Αυτές οι μεταβολές στη θυρεοειδική δραστηριότητα είναι σχεδόν πάντα μη αντιληπτές από τους ασθενείς ως συμπτώματα. Εντούτοις ο γιατρός σας ενδέχεται να συστήσει τον έλεγχο του καταλλήλως.
- **Ψευδής υποτροπή της Πολλαπλής Σκλήρυνσης (μη γνωστή συχνότητα)**: Υπάρχει πιθανότητα κατά την έναρξη της θεραπείας σας με το Rebif να εμφανίσετε συμπτώματα ομοιάζοντα με αυτά της υποτροπής της πολλαπλής σκλήρυνσης. Για παράδειγμα, μπορεί να νιώθετε τους μυς σας δύσκαμπτους ή πολύ αδύναμους, εμποδίζοντάς σας να κινηθείτε όπως θα θέλατε. Σε ορισμένες περιπτώσεις τέτοια συμπτώματα σχετίζονται με πυρετό ή γριπώδη συμπτώματα όπως περιγράφονται παραπάνω. Αν παρατηρήσετε κάποια από αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες μιλήστε με τον γιατρό σας.

Άλλες πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν:

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα):

- Πονοκέφαλος

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα):

- Αϋπνία (δυσκολία στον ύπνο)
- Διάρροια, ναυτία, έμετος
- Κνησμός, εξάνθημα (εξάνθημα δέρματος)
- Πόνος στους μυς και τις αρθρώσεις
- Κόπωση, πυρετός, ρίγη
- Απώλεια τριχών

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα):

- Κνίδωση
- Επιληπτικές κρίσεις
- Ηπατική φλεγμονή (ηπατίτιδα)
- Δυσκολίες στην αναπνοή
- Θρόμβοι αίματος όπως εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση
- Διαταραχές του αμφιβληστροειδούς (το πίσω μέρος του ματιού) όπως φλεγμονή ή θρόμβοι του αίματος με επακόλουθες οπτικές διαταραχές (διαταραχές όρασης, απώλεια της όρασης)
- Αυξημένη εφίδρωση

Σπάνιες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 1.000 άτομα):

- Απόπειρα αυτοκτονίας
- Σοβαρές δερματικές αντιδράσεις - κάποιες με βλάβες του βλεννογόνου
- Θρόμβοι αίματος στα μικρά αιμοφόρα αγγεία που μπορούν να επηρεάσουν τα νεφρά σας (θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα ή ουραιμικό αιμολυτικό σύνδρομο). Στα συμπτώματα ενδέχεται να συγκαταλέγεται αυξημένος μωλωπισμός, αιμορραγία, πυρετός, υπερβολική αδυναμία, κεφαλαλγία, ζάλη ή ίλιγγος. Ο γιατρός σας ενδέχεται να εντοπίσει αλλαγές στο αίμα σας και τη λειτουργία των νεφρών σας.
- Επαγόμενος από φάρμακα ερυθματώδης λύκος: μια ανεπιθύμητη ενέργεια της μακροχρόνιας χρήσης του Rebif. Τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν πόνο στους μυς και τις αρθρώσεις και οίδημα, και εξάνθημα. Μπορεί επίσης να εμφανίσετε άλλα σημεία όπως πυρετό, απώλεια βάρους και κόπωση. Τα συμπτώματα συνήθως εξαλείφονται εντός μίας ή δύο εβδομάδων μετά τη διακοπή της θεραπείας.

- Νεφρικά προβλήματα συμπεριλαμβανομένου του σχηματισμού ουλών, τα οποία μπορεί να μειώσουν τη νεφρική λειτουργία σας.
Εάν παρουσιάσετε ορισμένα ή όλα από τα εξής συμπτώματα:
 - αφρώδη ούρα
 - κόπωση
 - οίδημα, ιδίως στους αστραγάλους και στα βλέφαρα, και αύξηση του σωματικού βάρους.
 Ενημερώστε τον γιατρό σας, καθώς αυτά μπορεί να αποτελούν σημεία πιθανού νεφρικού προβλήματος.

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρθηκαν για την ιντερφερόνη βήτα (μη γνωστή συχνότητα)

- Ζάλη
- Νευρική κατάσταση
- Απώλεια της όρεξης
- Αγγειοδιαστολή και αίσθημα παλμών
- Ανωμαλίες και/ή μεταβολές στην έμμηνο ρύση.
- Η πνευμονική αρτηριακή υπέρταση είναι μια νόσος που χαρακτηρίζεται από σοβαρή στένωση των αιμοφόρων αγγείων των πνευμόνων με αποτέλεσμα την αύξηση της πίεσης των αιμοφόρων αγγείων που μεταφέρουν το αίμα από την καρδιά στους πνεύμονες. Πνευμονική αρτηριακή υπέρταση έχει παρατηρηθεί σε διάφορα χρονικά σημεία κατά τη διάρκεια της θεραπείας, μεταξύ των οποίων αρκετά χρόνια μετά την έναρξη της θεραπείας με Rebif.
- Φλεγμονή του λιπώδους ιστού κάτω από το δέρμα (υποδερματίτιδα), η οποία μπορεί να κάνει το δέρμα να έχει σκληρή αίσθηση και πιθανώς να αναπτύξει επώδυνα κόκκινα εξογκώματα ή κηλίδες.

Δεν θα πρέπει να διακόψετε ή να αλλάξετε το φάρμακο χωρίς τη συμβουλή του γιατρού σας.

Παιδιά και έφηβοι

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες σε παιδιά και εφήβους είναι παρόμοιες με εκείνες που παρατηρούνται στους ενήλικες.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον/την νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Rebif

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην επισήμανση μετά την ΛΗΞΗ.

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C - 8°C).

Μην καταψύχετε. (Για να προλάβετε την απροσδόκητη κατάψυξη, αποφεύγετε την τοποθέτησή του κοντά στο τμήμα της καταψύξεως του ψυγείου).

Μετά την πρώτη ένεση, χρησιμοποιήστε εντός 28 ημερών.

Η συσκευή (RebiSmart) που περιέχει ένα προγεμισμένο φυσίγγιο Rebif πρέπει να φυλάσσεται στο κουτί φύλαξης της συσκευής σε ψυγείο (2°C – 8°C). Για το σκοπό περιπατητικής χρήσης, μπορείτε να βγάλετε το Rebif από το ψυγείο και να το αποθηκεύσετε όχι πάνω από τους 25°C για μία μόνο περίοδο που δε θα υπερβαίνει τις 14 ημέρες. Το Rebif έπειτα πρέπει να επανατοποθετηθεί στο ψυγείο και να χρησιμοποιηθεί πριν από την ημερομηνία λήξης.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο εάν παρατηρήσετε ορατά σημεία φθοράς, όπως σε περίπτωση που το διάλυμα μέσα στο φυσίγγιο δεν είναι πλέον διαυγές και άχρωμο ή περιέχει σωματίδια.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Rebif

- Η δραστική ουσία είναι η ιντερφερόνη βήτα-1α. Κάθε φυσίγγιο περιέχει 66 μικρογραμμάρια που αντιστοιχούν σε 18 εκατομμύρια διεθνείς μονάδες (IU) ιντερφερόνης βήτα-1α.
- Τα άλλα συστατικά είναι μαννιτόλη, πολοξαμερές 188, L-μεθειονίνη, βενζυλική αλκοόλη, οξικό νάτριο, οξικό οξύ, υδροξείδιο του νατρίου και ύδωρ για ενέσιμα.

Εμφάνιση του Rebif και περιεχόμενα της συσκευασίας

Προγεμισμένα φυσιγγία (γυαλί τύπου 1) με πώμα εισχώρησης (ελαστικό) και περίβλημα σύσφιξης (αλουμίνιο και αλοβουτυλικό ελαστικό) που περιέχουν 1,5 ml διαλύματος. Μέγεθος συσκευασίας 4 ή 12 φυσιγγίων. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Το φυσίγγιο προορίζεται για χρήση με την ηλεκτρονική συσκευή χορήγησης RebiSmart. Η συσκευή διατίθεται ξεχωριστά.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Ολλανδία

Παρασκευαστής

Merck Serono S.p.A.
Via delle Magnolie 15
I-70026 Modugno (Bari)
Ιταλία

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

Rebif 44 μικρογραμμάρια/0,5 ml ενέσιμο διάλυμα σε φυσιγγίο ιντερφερόνη βήτα-1α

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Rebif και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Rebif
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Rebif
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Rebif
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Rebif και ποια είναι η χρήση του

Το Rebif ανήκει σε μία κατηγορία φαρμάκων που είναι γνωστά ως ιντερφερόνες. Αυτές είναι φυσικές ουσίες που μεταδίδουν μηνύματα μεταξύ κυττάρων. Οι ιντερφερόνες παράγονται από τον οργανισμό και παίζουν βασικό ρόλο στο ανοσοποιητικό σύστημα. Μέσω μηχανισμών που δεν είναι απόλυτα κατανοητοί, οι ιντερφερόνες βοηθούν στον περιορισμό της βλάβης του κεντρικού νευρικού συστήματος που συνδέεται με τη Σκλήρυνση κατά πλάκας.

Το Rebif είναι εξαιρετικά καθαρή διαλυτή πρωτεΐνη που είναι πανομοιότυπη με τη φυσική ιντερφερόνη βήτα που παράγεται στον ανθρώπινο οργανισμό.

Το Rebif χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της Σκλήρυνσης κατά πλάκας. Έχει αποδειχθεί ότι μειώνει τον αριθμό και τη βαρύτητα των υποτροπών και επιβραδύνει την εξέλιξη της αναπηρίας. Είναι επίσης εγκεκριμένο για χρήση σε ασθενείς που έχουν παρουσιάσει ένα μεμονωμένο κλινικό συμβάν που είναι πιθανό ότι αποτελεί ένα πρώτο σημείο Σκλήρυνσης κατά πλάκας.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Rebif

Μην χρησιμοποιήσετε το Rebif

- σε περίπτωση αλλεργίας στη φυσική ή ανασυνδυασμένη ιντερφερόνη βήτα ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6),
- σε περίπτωση που έχετε τώρα σοβαρή κατάθλιψη.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν χρησιμοποιήσετε το Rebif.

- Το Rebif πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο κάτω από την επίβλεψη του γιατρού σας.
- Πριν από τη θεραπεία με το Rebif, διαβάστε προσεκτικά και ακολουθήστε τις οδηγίες που παρέχονται στην παράγραφο "Πώς να χρησιμοποιήσετε το Rebif" για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου νέκρωσης στο σημείο της ένεσης (λύση της συνέχειας του δέρματος και καταστροφή του ιστού) που έχει αναφερθεί σε ασθενείς που έπαιρναν Rebif. Εάν έχετε πρόβλημα με τοπικές αντιδράσεις, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας.
- Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε το Rebif αν έχετε αλλεργία (υπερευαισθησία) σε οποιαδήποτε άλλα φάρμακα.
- Κατά τη διάρκεια της θεραπείας σας, ενδέχεται να δημιουργηθούν θρόμβοι αίματος στα μικρά αιμοφόρα αγγεία. Αυτοί οι θρόμβοι αίματος θα μπορούσαν να επηρεάσουν τα νεφρά σας. Αυτό ενδέχεται να συμβεί μερικές εβδομάδες έως μερικά έτη μετά από την έναρξη θεραπείας με Rebif. Ο γιατρός σας ίσως να θελήσει να ελέγξει την πίεση του αίματός σας, το αίμα σας (αριθμό αιμοπεταλίων) και τη λειτουργία των νεφρών σας.

Ενημερώστε τον γιατρό σας αν έχετε νόσο

- του μυελού των οστών,
- των νεφρών,
- του ήπατος,
- της καρδιάς,
- του θυρεοειδούς,
- ή αν είχατε ποτέ κατάθλιψη
- ή εάν έχετε τυχόν ιστορικό επιληπτικών κρίσεων

έτσι ώστε ο γιατρός σας να παρακολουθεί στενότερα τη θεραπεία σας και την τυχόν επιδείνωση αυτών των καταστάσεων.

Άλλα φάρμακα και Rebif

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν χρησιμοποιείτε, έχετε πρόσφατα χρησιμοποιήσει ή μπορεί να χρησιμοποιήσετε άλλα φάρμακα.

Πρέπει να ενημερώσετε ειδικά τον γιατρό σας εάν χρησιμοποιείτε αντιεπιληπτικά ή αντικαταθλιπτικά.

Κύηση και θηλασμός

Εάν είστε έγκυος, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Δεν αναμένονται επιβλαβείς επιδράσεις στα θηλάζοντα νεογέννητα/βρέφη. Το Rebif μπορεί να χρησιμοποιηθεί κατά τη διάρκεια του θηλασμού.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Οι επιπτώσεις της ίδιας της ασθένειας ή της θεραπείας της θα μπορούσαν να επηρεάσουν την ικανότητά σας να οδηγείτε ή να χρησιμοποιείτε μηχανήματα. Πρέπει να το συζητήσετε με τον γιατρό σας εάν ανησυχείτε.

Το Rebif περιέχει νάτριο και βενζυλική αλκοόλη

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νάτριο».

Αυτό το φάρμακο περιέχει 2,5 mg βενζυλικής αλκοόλης ανά δόση. Η βενζυλική αλκοόλη μπορεί να προκαλέσει αλλεργικές αντιδράσεις.

Η βενζυλική αλκοόλη έχει συνδεθεί με κίνδυνο σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών συμπεριλαμβανομένων αναπνευστικών προβλημάτων (ονομαζόμενο «σύνδρομο βαριάς αναπνοής») σε νεαρά παιδιά.

Δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για περισσότερο από μία εβδομάδα σε μικρά παιδιά (ηλικίας κάτω των 3 ετών), εκτός εάν έτσι σας συμβουλέψει ο γιατρός ή ο φαρμακοποιός σας.

Συμβουλευτείτε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, ή εάν έχετε ηπατική ή νεφρική νόσο. Αυτό επιβάλλεται διότι μεγάλες ποσότητες βενζυλικής αλκοόλης μπορούν να συσσωρευτούν στο σώμα σας και μπορεί να προκαλέσουν ανεπιθύμητες ενέργειες (γνωστές ως «μεταβολική οξέωση»).

3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Rebif

Αυτό το φάρμακο είναι για πολλαπλές χρήσεις.

Πάντοτε να χρησιμοποιείτε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό σας.

Αρχική δοσολογία τιτλοποίησης:

Όταν αρχίζετε να χρησιμοποιείτε το Rebif, συνιστάται η έναρξη της θεραπείας με μια σταδιακή αύξηση της δόσης (ονομαζόμενη 'δόση τιτλοποίησης') για μια περίοδο 4 εβδομάδων για να μειωθούν μερικές από τις ανεπιθύμητες ενέργειες· συνιστώνται τα εξής:

- Κατά τις εβδομάδες ένα και δύο, το Rebif 8,8 μικρογραμμάρια θα πρέπει να χορηγείται με ένεση τρεις φορές την εβδομάδα.
- Κατά τις εβδομάδες τρία και τέσσερα, το Rebif 22 μικρογραμμάρια θα πρέπει να χορηγείται με ένεση τρεις φορές την εβδομάδα.

Από την πέμπτη εβδομάδα και μετά, αφού έχετε ολοκληρώσει την περίοδο έναρξης, θα ακολουθήσετε τη συνήθη δόση θεραπείας που σας έχει συνταγογραφήσει ο γιατρός σας.

Συνήθης δόση

Ασθενείς που έχουν παρουσιάσει ένα μεμονωμένο κλινικό συμβάν

Η συνήθης δόση είναι 44 μικρογραμμάρια (12 εκατομμύρια IU) χορηγούμενη τρεις φορές την εβδομάδα.

Ασθενείς με Σκλήρυνση κατά πλάκας

Η συνήθης δόση είναι 44 μικρογραμμάρια (12 εκατομμύρια IU) χορηγούμενη τρεις φορές την εβδομάδα.

Συνιστάται χαμηλότερη δόση των 22 μικρογραμμάτων (6 εκατομμύρια IU) χορηγούμενη τρεις φορές την εβδομάδα για ασθενείς που δε μπορούν να ανεχτούν την υψηλή δόση.

Το Rebif πρέπει να χορηγείται τρεις φορές την εβδομάδα, και αν είναι δυνατόν:

- τις ίδιες τρεις ημέρες κάθε εβδομάδα (σε απόσταση τουλάχιστον 48 ωρών, π.χ. Δευτέρα, Τετάρτη, Παρασκευή)
- την ίδια ώρα της ημέρας (κατά προτίμηση το βράδυ).

Χρήση σε παιδιά και εφήβους (ηλικίας 2 έως 17 ετών)

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί επίσημες κλινικές μελέτες σε παιδιά ή εφήβους. Ωστόσο υπάρχουν διαθέσιμα ορισμένα κλινικά δεδομένα που υποδεικνύουν ότι το προφίλ ασφάλειας στα παιδιά και στους εφήβους που λαμβάνουν Rebif 22 μικρογραμμάρια ή Rebif 44 μικρογραμμάρια τρεις φορές την εβδομάδα είναι παρόμοιο με εκείνο που παρατηρείται στους ενήλικες.

Χρήση σε παιδιά (ηλικίας κάτω των 2 ετών)

Το Rebif δεν συνιστάται για χρήση σε παιδιά ηλικίας κάτω των 2 ετών.

Τρόπος χορήγησης

- Το Rebif προορίζεται για υποδόρια ένεση (κάτω από το δέρμα).
- Η πρώτη ένεση(εις) πρέπει να γίνει υπό την επίβλεψη εξειδικευμένου επαγγελματία υγείας. Αφού λάβετε επαρκή εκπαίδευση, εσείς, κάποιο μέλος της οικογένειας, φίλος σας ή πρόσωπο που σας φροντίζει μπορεί να χρησιμοποιήσει τα φυσίγγια Rebif με τη συσκευή σας για να χορηγήσει το φάρμακο στο σπίτι.
- Το φυσίγγιο προορίζεται για χρήση με την ηλεκτρονική συσκευή χορήγησης RebiSmart.
- Πλήρεις οδηγίες χρήσης παρέχονται με τη συσκευή σας. Παρακαλείστε να τις ακολουθήσετε προσεκτικά.
- Συνοπτικές οδηγίες σχετικά με το πώς να χρησιμοποιήσετε τα φυσίγγια Rebif δίνονται παρακάτω.

Πριν ξεκινήσετε

- Πλύνετε καλά τα χέρια σας με σαπούνι και νερό.
- Βγάλτε το φυσίγγιο Rebif από τη συσκευασία κυψέλης τραβώντας προς τα πίσω το πλαστικό κάλυμμα.
- Ελέγξτε (αμέσως αφού το βγάλετε από το ψυγείο) ότι το φυσίγγιο δεν έχει παγώσει απροσδόκητα μέσα στη συσκευασία ή μέσα στη συσκευή. Πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο διαυγές ως ιριδίζον διάλυμα χωρίς σωματίδια και χωρίς ορατά σημεία φθοράς.
- Για να τοποθετήσετε το φυσίγγιο στη συσκευή και να κάνετε την ένεση, ακολουθήστε το εγχειρίδιο οδηγιών χρήσης (Οδηγίες χρήσης) που παρέχεται με τη συσκευή σας.

Πού να κάνετε την ένεση του Rebif



- Διαλέξτε ένα σημείο ένεσης. Ο γιατρός σας θα σας συμβουλέψει σχετικά με τα πιθανά σημεία ένεσης (καλά σημεία ένεσης είναι το επάνω μέρος του μηρού και το κάτω μέρος της κοιλιάς). Συνιστάται να παρακολουθείτε και να εναλλάσσετε τα σημεία ένεσής σας, ώστε να μη γίνεται υπερβολικά συχνά ένεση σε ένα σημείο για να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος νέκρωσης στο σημείο της ένεσης.
- ΣΗΜΕΙΩΣΗ: μη χρησιμοποιείτε περιοχές όπου νιώθετε εξογκώματα, μικρούς κόμπους ή πόνο. Μιλήστε με τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας σχετικά με οτιδήποτε που θα βρείτε.
- Πριν από την ένεση, χρησιμοποιήστε ένα βαμβάκι με οινόπνευμα για να καθαρίσετε το δέρμα στο σημείο της ένεσης. Αφήστε το δέρμα να στεγνώσει. Αν μείνει οινόπνευμα στο δέρμα, μπορεί να αισθανθείτε τσούξιμο.

Πώς να κάνετε την ένεση του Rebif

- Ο γιατρός σας θα σας συμβουλεύσει σχετικά με το πώς να επιλέξετε τη σωστή δόση. Παρακαλείστε να διαβάσετε επίσης τις οδηγίες χρήσης στο εγχειρίδιο που παρέχεται με τη συσκευή σας (RebiSmart).

RebiSmart	• Το RebiSmart είναι προγραμματισμένο να σας καθοδηγήσει καθ' όλη τη διαδικασία έναρξης και αυξάνει αυτόματα τη δόση κατά την περίοδο έναρξης. Επίσης θα σας καθοδηγήσει για το πότε θα πρέπει να αλλάξετε το φυσίγγιο. • Θα πρέπει εσείς ή ο γιατρός σας να επιλέξετε τη δόση που σας έχει συνταγογραφηθεί μέσω του μενού του RebiSmart ώστε να εξασφαλίσετε τη σωστή καταγραφή της δόσης σας. • Για να ενεργοποιήσετε το μενού "έναρξη/τιτλοποίηση" πρέπει εσείς ή ο γιατρός σας να επιλέξετε πρώτα 44 μικρογραμμάρια, στη συνέχεια "έναρξη/τιτλοποίηση", επιλέξετε "ενεργοποίηση" και επιβεβαιώστε "έναρξη/τιτλοποίηση ενεργοποιημένη" πατώντας "ok". • Η συσκευή εξασφαλίζει ότι: ○ Κατά τις εβδομάδες ένα και δύο, το Rebif 8,8 μικρογραμμάρια χορηγείται με ένεση τρεις φορές την εβδομάδα. ○ Κατά τις εβδομάδες τρία και τέσσερα, το Rebif 22 μικρογραμμάρια χορηγείται με ένεση τρεις φορές την εβδομάδα. • Από την πέμπτη εβδομάδα και μετά, το RebiSmart θα αλλάξει αυτόματα στη συνήθη δόση θεραπείας. Παρακαλείστε να βεβαιωθείτε ότι η δόση που εμφανίζεται στην οθόνη της συσκευής αντιστοιχεί με τη συνταγογραφημένη δόση των 44 μικρογραμμάτων πριν από την ένεση. • Τοποθετήστε το RebiSmart υπό ορθή γωνία (90°) στο δέρμα. • Πατήστε το κουμπί ένεσης. Κατά τη διάρκεια της ένεσης, το κουμπί θα αναβοσβήνει. • Περιμένετε μέχρι να σβήσει το φως. Αυτό σας δείχνει ότι η ένεση ολοκληρώθηκε. • Απομακρύνετε το RebiSmart από το σημείο της ένεσης.
------------------	--

Μετά την ένεση του Rebif με το RebiSmart

- Αφαιρέστε και πετάξτε τη βελόνα σύμφωνα με το εγχειρίδιο οδηγιών που συνοδεύει τη συσκευή σας.
- Κάντε απαλά μασάζ στο σημείο της ένεσης με στεγνό βαμβάκι ή γάζα.
- Φυλάξτε τη συσκευή που περιέχει το φυσίγγιο Rebif σύμφωνα με τις οδηγίες στην παράγραφο 5_“Πώς να φυλάσσετε το Rebif”.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Εάν χρησιμοποιήσετε μεγαλύτερη δόση Rebif από την κανονική

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας.

Εάν ξεχάσετε να χρησιμοποιήσετε το Rebif

Αν παραλείψετε μια δόση, συνεχίστε τις ενέσεις από την ημέρα της επόμενης προγραμματισμένης δόσης. Μην χρησιμοποιήσετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

Εάν σταματήσετε να χρησιμοποιείτε το Rebif

Οι δράσεις του Rebif μπορεί να μη γίνουν αντιληπτές αμέσως. Γι' αυτό, δεν πρέπει να σταματήσετε να χρησιμοποιείτε το Rebif αλλά να εξακολουθήσετε να το χρησιμοποιείτε τακτικά για να επιτύχετε το επιθυμητό αποτέλεσμα. Αν δεν είστε βέβαιοι για τα οφέλη, συμβουλευτείτε τον γιατρό σας. Δεν πρέπει να διακόψετε τη θεραπεία χωρίς να επικοινωνήσετε πρώτα με τον γιατρό σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Ενημερώστε τον γιατρό σας αμέσως και σταματήστε να χρησιμοποιείτε το Rebif εάν νιώσετε κάποιες από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες:

- **Σοβαρές αλλεργικές (υπερευαισθησίας) αντιδράσεις.** Αν, αμέσως μετά τη χορήγηση του Rebif νιώσετε μία ξαφνική δυσκολία στην αναπνοή, η οποία μπορεί να εμφανιστεί σε συνδυασμό με οίδημα του προσώπου, των χειλέων, της γλώσσας ή του λαιμού, κνιδωτικό εξάνθημα, κνησμό σε όλο το σώμα, και αίσθημα αδυναμίας ή λιποθυμίας, επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας ή αναζητήστε επείγουσα ιατρική βοήθεια. Αυτές οι αντιδράσεις είναι *σπάνιες* (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 1.000 άτομα).
- Ενημερώστε τον γιατρό σας αμέσως αν νιώσετε κάποια από τα ακόλουθα πιθανά συμπτώματα προερχόμενα από **ηπατικό πρόβλημα**: ίκτερος (κίτρινη χροιά του δέρματος ή του λευκού των ματιών), εκτεταμένο κνησμό, απώλεια της όρεξης συνοδευόμενη από ναυτία και έμετο και δέρμα που εμφανίζει εύκολα εκχυμώσεις. Σοβαρά ηπατικά προβλήματα μπορεί να σχετίζονται με πρόσθετα συμπτώματα, π.χ. δυσκολία συγκέντρωσης, υπνηλία και σύγχυση.
- Η **κατάθλιψη** είναι *συνή* (μπορεί να επηρεάσει έως 1 στα 10 άτομα) σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία για πολλαπλή σκλήρυνση. Αν νιώσετε **κατάθλιψη ή αναπτύξετε σκέψεις αυτοκτονίας**, να το αναφέρετε αμέσως στον γιατρό σας.

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παρουσιάσετε οποιεσδήποτε από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες:

- **Γριππώδη συμπτώματα**, όπως πονοκέφαλος, πυρετός, ρίγη, μυϊκά άλγη και αρθραλγίες, κόπωση και ναυτία είναι *πολύ συχνά* (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα). Αυτά τα συμπτώματα είναι συνήθως ήπια, είναι συχνότερα κατά την αρχή της θεραπείας και μειώνονται με τη συνέχιση της χρήσης.
Για να διευκολυνθεί ο περιορισμός αυτών των συμπτωμάτων, ο γιατρός σας μπορεί να σας συμβουλευτεί να πάρετε κάποιο αντιπυρετικό αναλγητικό πριν τη δόση του Rebif και στη συνέχεια για 24 ώρες μετά από κάθε ένεση.
- **Αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης** που περιλαμβάνουν ερυθρότητα, οίδημα, αποχρωματισμό, φλεγμονή, άλγος και λύση της συνέχειας του δέρματος είναι *πολύ συχνά*.
Η εμφάνιση αντιδράσεων στο σημείο της ένεσης συνήθως μειώνεται με το χρόνο.
Καταστροφή του ιστού (νέκρωση), απόστημα και μάζα της θέσης ένεσης είναι *όχι συχνά* (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα).
Δείτε τις συστάσεις στην παράγραφο "Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις" για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου εμφάνισης αντιδράσεων στο σημείο της ένεσης.
Το σημείο της ένεσης μπορεί να μολυνθεί (*όχι συχνά*), το δέρμα μπορεί να πρηστεί, να γίνει ευαίσθητο και σκληρό και ολόκληρη η περιοχή μπορεί να πονάει πολύ. Αν παρατηρήσετε οποιαδήποτε από αυτά τα συμπτώματα, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας για συμβουλή.
- Μερικές **εργαστηριακές εξετάσεις** μπορεί να μεταβληθούν. Αυτές οι αλλαγές δε γίνονται γενικά αντιληπτές από τον ασθενή (δεν υπάρχουν συμπτώματα), είναι συνήθως αναστρέψιμες και ήπιες και πολύ συχνά δεν απαιτούν ιδιαίτερη θεραπεία.
Ο αριθμός των ερυθρών αιμοσφαιρίων, των λευκοκυττάρων ή των αιμοπεταλίων μπορεί να μειωθεί είτε μεμονωμένα (*πολύ συχνά*) είτε όλα ταυτόχρονα (*σπάνια*). Τα πιθανά συμπτώματα που προκύπτουν από αυτές τις μεταβολές μπορεί να περιλαμβάνουν κόπωση, μειωμένη ικανότητα αντίστασης σε λοίμωξη, εκχυμώσεις ή άγνωστης αιτιολογίας αιμορραγία. Οι δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας μπορεί να εμφανίσουν διαταραχή (*πολύ συχνά*). Έχει επίσης αναφερθεί ηπατική λοίμωξη (*όχι συχνά*). Αν νιώσετε συμπτώματα που υποδεικνύουν μια διαταραχή του ήπατος, όπως απώλεια της όρεξης συνοδευόμενη από άλλα συμπτώματα όπως

ναυτία, έμετο ή ίκτερο παρακαλούμε επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας (βλ. παραπάνω "Ενημερώστε τον γιατρό σας αμέσως...").

- **Η δυσλειτουργία του θυρεοειδούς** είναι *όχι συχνή*. Ο θυρεοειδής αδένας μπορεί ή να υπερλειτουργήσει ή να υπολειτουργήσει. Αυτές οι μεταβολές στη θυρεοειδική δραστηριότητα είναι σχεδόν πάντα μη αντιληπτές από τους ασθενείς ως συμπτώματα. Εντούτοις ο γιατρός σας ενδέχεται να συστήσει τον έλεγχο του καταλλήλως.
- **Ψευδής υποτροπή της Πολλαπλής Σκλήρυνσης (μη γνωστή συχνότητα)**: Υπάρχει πιθανότητα κατά την έναρξη της θεραπείας σας με το Rebif να εμφανίσετε συμπτώματα ομοιάζοντα με αυτά της υποτροπής της πολλαπλής σκλήρυνσης. Για παράδειγμα, μπορεί να νιώθετε τους μυς σας δύσκαμπτους ή πολύ αδύναμους, εμποδίζοντάς σας να κινηθείτε όπως θα θέλατε. Σε ορισμένες περιπτώσεις τέτοια συμπτώματα σχετίζονται με πυρετό ή γριπώδη συμπτώματα όπως περιγράφονται παραπάνω. Αν παρατηρήσετε κάποια από αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες μιλήστε με τον γιατρό σας.

Άλλες πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν:

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα):

- Πονοκέφαλος

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα):

- Αϋπνία (δυσκολία στον ύπνο)
- Διάρροια, ναυτία, έμετος
- Κνησμός, εξάνθημα (εξάνθημα δέρματος)
- Πόνος στους μυς και τις αρθρώσεις
- Κόπωση, πυρετός, ρίγη
- Απώλεια τριχών

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα):

- Κνίδωση
- Επιληπτικές κρίσεις
- Ηπατική φλεγμονή (ηπατίτιδα)
- Δυσκολίες στην αναπνοή
- Θρόμβοι αίματος όπως εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση
- Διαταραχές του αμφιβληστροειδούς (το πίσω μέρος του ματιού) όπως φλεγμονή ή θρόμβοι του αίματος με επακόλουθες οπτικές διαταραχές (διαταραχές όρασης, απώλεια της όρασης)
- Αυξημένη εφίδρωση

Σπάνιες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 1.000 άτομα):

- Απόπειρα αυτοκτονίας
- Σοβαρές δερματικές αντιδράσεις - κάποιες με βλάβες του βλεννογόνου
- Θρόμβοι αίματος στα μικρά αιμοφόρα αγγεία που μπορούν να επηρεάσουν τα νεφρά σας (θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα ή ουραιμικό αιμολυτικό σύνδρομο). Στα συμπτώματα ενδέχεται να συγκαταλέγεται αυξημένος μωλωπισμός, αιμορραγία, πυρετός, υπερβολική αδυναμία, κεφαλαλγία, ζάλη ή ίλιγγος. Ο γιατρός σας ενδέχεται να εντοπίσει αλλαγές στο αίμα σας και τη λειτουργία των νεφρών σας.
- Επαγόμενος από φάρμακα ερυθματώδης λύκος: μια ανεπιθύμητη ενέργεια της μακροχρόνιας χρήσης του Rebif. Τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν πόνο στους μυς και τις αρθρώσεις και οίδημα, και εξάνθημα. Μπορεί επίσης να εμφανίσετε άλλα σημεία όπως πυρετό, απώλεια βάρους και κόπωση. Τα συμπτώματα συνήθως εξαλείφονται εντός μίας ή δύο εβδομάδων μετά τη διακοπή της θεραπείας.
- Νεφρικά προβλήματα συμπεριλαμβανομένου του σχηματισμού ουλών, τα οποία μπορεί να μειώσουν τη νεφρική λειτουργία σας.

Εάν παρουσιάσετε ορισμένα ή όλα από τα εξής συμπτώματα:

- αφρώδη ούρα
 - κόπωση
 - οίδημα, ιδίως στους αστραγάλους και στα βλέφαρα, και αύξηση του σωματικού βάρους.
- Ενημερώστε τον γιατρό σας, καθώς αυτά μπορεί να αποτελούν σημεία πιθανού νεφρικού προβλήματος.

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρθηκαν για την ιντερφερόνη βήτα (μη γνωστή συχνότητα)

- Ζάλη
- Νευρική κατάσταση
- Απώλεια της όρεξης
- Αγγειοδιαστολή και αίσθημα παλμών
- Ανωμαλίες και/ή μεταβολές στην έμμηνο ρύση.
- Η πνευμονική αρτηριακή υπέρταση είναι μια νόσος που χαρακτηρίζεται από σοβαρή στένωση των αιμοφόρων αγγείων των πνευμόνων με αποτέλεσμα την αύξηση της πίεσης των αιμοφόρων αγγείων που μεταφέρουν το αίμα από την καρδιά στους πνεύμονες. Πνευμονική αρτηριακή υπέρταση έχει παρατηρηθεί σε διάφορα χρονικά σημεία κατά τη διάρκεια της θεραπείας, μεταξύ των οποίων αρκετά χρόνια μετά την έναρξη της θεραπείας με Rebif.
- Φλεγμονή του λιπώδους ιστού κάτω από το δέρμα (υποδερματίτιδα), η οποία μπορεί να κάνει το δέρμα να έχει σκληρή αίσθηση και πιθανώς να αναπτύξει επώδυνα κόκκινα εξογκώματα ή κηλίδες.

Δεν θα πρέπει να διακόψετε ή να αλλάξετε το φάρμακο χωρίς τη συμβουλή του γιατρού σας.

Παιδιά και έφηβοι

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες σε παιδιά και εφήβους είναι παρόμοιες με εκείνες που παρατηρούνται στους ενήλικες.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον/την νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του [εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Rebif

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην επισήμανση μετά την ΛΗΞΗ.

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C - 8°C).

Μην καταψύχετε. (Για να προλάβετε την απροσδόκητη κατάψυξη, αποφεύγετε την τοποθέτησή του κοντά στο τμήμα της καταψύξεως του ψυγείου).

Μετά την πρώτη ένεση, χρησιμοποιήστε εντός 28 ημερών.

Η συσκευή (RebiSmart) που περιέχει ένα προγεμισμένο φυσίγγιο Rebif πρέπει να φυλάσσεται στο κουτί φύλαξης της συσκευής σε ψυγείο (2°C – 8°C). Για το σκοπό περιπατητικής χρήσης, μπορείτε να βγάλετε το Rebif από το ψυγείο και να το αποθηκεύσετε όχι πάνω από τους 25°C για μία μόνο περίοδο που δε θα υπερβαίνει τις 14 ημέρες. Το Rebif έπειτα πρέπει να επανατοποθετηθεί στο ψυγείο και να χρησιμοποιηθεί πριν από την ημερομηνία λήξης.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο εάν παρατηρήσετε ορατά σημεία φθοράς, όπως σε περίπτωση που το διάλυμα μέσα στο φυσίγγιο δεν είναι πλέον διαυγές και άχρωμο ή περιέχει σωματίδια.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Rebif

- Η δραστική ουσία είναι η ιντερφερόνη βήτα-1α. Κάθε φυσίγγιο περιέχει 132 μικρογραμμάρια που αντιστοιχούν σε 36 εκατομμύρια διεθνείς μονάδες (IU) ιντερφερόνης βήτα-1α.
- Τα άλλα συστατικά είναι μαννιτόλη, πολοξαμερές 188, L-μεθειονίνη, βενζυλική αλκοόλη, οξικό νάτριο, οξικό οξύ, υδροξείδιο του νατρίου και ύδωρ για ενέσιμα.

Εμφάνιση του Rebif και περιεχόμενα της συσκευασίας

Προγεμισμένα φυσίγγια (γυαλί τύπου 1) με πώμα εισχώρησης (ελαστικό) και περίβλημα σύσφιξης (αλουμίνιο και αλοβουτυλικό ελαστικό) που περιέχουν 1,5 ml διαλύματος. Μέγεθος συσκευασίας 4 ή 12 φυσιγγίων. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Το φυσίγγιο προορίζεται για χρήση με την ηλεκτρονική συσκευή χορήγησης RebiSmart. Η συσκευή διατίθεται ξεχωριστά.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Ολλανδία

Παρασκευαστής

Merck Serono S.p.A.
Via delle Magnolie 15
I-70026 Modugno (Bari)
Ιταλία

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

Rebif 22 μικρογραμμάρια ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας ιντερφερόνη βήτα-1α

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Rebif και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Rebif
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Rebif
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Rebif
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Rebif και ποια είναι η χρήση του

Το Rebif ανήκει σε μία κατηγορία φαρμάκων που είναι γνωστά ως ιντερφερόνες. Αυτές είναι φυσικές ουσίες που μεταδίδουν μηνύματα μεταξύ κυττάρων. Οι ιντερφερόνες παράγονται από τον οργανισμό και παίζουν βασικό ρόλο στο ανοσοποιητικό σύστημα. Μέσω μηχανισμών που δεν είναι απόλυτα κατανοητοί, οι ιντερφερόνες βοηθούν στον περιορισμό της βλάβης του κεντρικού νευρικού συστήματος που συνδέεται με τη Σκλήρυνση κατά πλάκας.

Το Rebif είναι εξαιρετικά καθαρή διαλυτή πρωτεΐνη που είναι πανομοιότυπη με τη φυσική ιντερφερόνη βήτα που παράγεται στον ανθρώπινο οργανισμό.

Το Rebif χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της Σκλήρυνσης κατά πλάκας. Έχει αποδειχθεί ότι μειώνει τον αριθμό και τη βαρύτητα των υποτροπών και επιβραδύνει την εξέλιξη της αναπηρίας.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Rebif

Μην χρησιμοποιήσετε το Rebif

- σε περίπτωση αλλεργίας στη φυσική ή ανασυνδυασμένη ιντερφερόνη βήτα ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6),
- σε περίπτωση που έχετε τώρα σοβαρή κατάθλιψη.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν χρησιμοποιήσετε το Rebif.

- Το Rebif πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο κάτω από την επίβλεψη του γιατρού σας.
- Πριν από τη θεραπεία με το Rebif, διαβάστε προσεκτικά και ακολουθήστε τις “Οδηγίες Χρήσης του RebiDose” που παρέχονται σε ξεχωριστό φυλλάδιο για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου νέκρωσης στο σημείο της ένεσης (λύση της συνέχειας του δέρματος και καταστροφή του ιστού) που έχει αναφερθεί σε ασθενείς που έπαιρναν Rebif. Εάν έχετε πρόβλημα με τοπικές αντιδράσεις, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας.

- Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε το Rebif αν έχετε αλλεργία (υπερευαισθησία) σε οποιαδήποτε άλλα φάρμακα.
- Κατά τη διάρκεια της θεραπείας σας, ενδέχεται να δημιουργηθούν θρόμβοι αίματος στα μικρά αιμοφόρα αγγεία. Αυτοί οι θρόμβοι αίματος θα μπορούσαν να επηρεάσουν τα νεφρά σας. Αυτό ενδέχεται να συμβεί μερικές εβδομάδες έως μερικά έτη μετά από την έναρξη θεραπείας με Rebif. Ο γιατρός σας ίσως να θελήσει να ελέγξει την πίεση του αίματός σας, το αίμα σας (αριθμό αιμοπεταλίων) και τη λειτουργία των νεφρών σας.

Ενημερώστε τον γιατρό σας αν έχετε νόσο

- του μυελού των οστών,
- των νεφρών,
- του ήπατος,
- της καρδιάς,
- του θυρεοειδούς,
- ή αν είχατε ποτέ κατάθλιψη
- ή εάν έχετε τυχόν ιστορικό επιληπτικών κρίσεων

έτσι ώστε ο γιατρός σας να παρακολουθεί στενότερα τη θεραπεία σας και την τυχόν επιδείνωση αυτών των καταστάσεων.

Άλλα φάρμακα και Rebif

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν χρησιμοποιείτε, έχετε πρόσφατα χρησιμοποιήσει ή μπορεί να χρησιμοποιήσετε άλλα φάρμακα.

Πρέπει να ενημερώσετε ειδικά τον γιατρό σας εάν χρησιμοποιείτε αντιεπιληπτικά ή αντικαταθλιπτικά.

Κύηση και θηλασμός

Εάν είστε έγκυος, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Δεν αναμένονται επιβλαβείς επιδράσεις στα θηλάζοντα νεογέννητα/βρέφη. Το Rebif μπορεί να χρησιμοποιηθεί κατά τη διάρκεια του θηλασμού.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Οι επιπτώσεις της ίδιας της ασθένειας ή της θεραπείας της θα μπορούσαν να επηρεάσουν την ικανότητά σας να οδηγείτε ή να χρησιμοποιείτε μηχανήματα. Πρέπει να το συζητήσετε με τον γιατρό σας εάν ανησυχείτε.

Το Rebif περιέχει νάτριο και βενζυλική αλκοόλη

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

Αυτό το φάρμακο περιέχει 2,5 mg βενζυλικής αλκοόλης ανά δόση. Η βενζυλική αλκοόλη μπορεί να προκαλέσει αλλεργικές αντιδράσεις.

Η βενζυλική αλκοόλη έχει συνδεθεί με κίνδυνο σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών συμπεριλαμβανομένων αναπνευστικών προβλημάτων (ονομαζόμενο «σύνδρομο βαριάς αναπνοής») σε νεαρά παιδιά.

Δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για περισσότερο από μία εβδομάδα σε μικρά παιδιά (ηλικίας κάτω των 3 ετών), εκτός εάν έτσι σας συμβουλέψει ο γιατρός ή ο φαρμακοποιός σας.

Συμβουλευτείτε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, ή εάν έχετε ηπατική ή νεφρική νόσο. Αυτό επιβάλλεται διότι μεγάλες ποσότητες βενζυλικής αλκοόλης μπορούν να συσσωρευτούν στο σώμα σας και μπορεί να προκαλέσουν ανεπιθύμητες ενέργειες (γνωστές ως «μεταβολική οξέωση»).

3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Rebif

Πάντοτε να χρησιμοποιείτε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό σας.

Όταν αρχίζετε να χρησιμοποιείτε το Rebif, συνιστάται η έναρξη της θεραπείας με μια σταδιακή αύξηση της δόσης (ονομαζόμενη 'δόση τιτλοποίησης') για τις πρώτες 4 εβδομάδες για να διευκολυνθεί η μείωση των ανεπιθύμητων ενεργειών. Συσκευασίες φυσιγγίου Rebif των 44 μικρογραμμαρίων διατίθενται για χρήση με την ηλεκτρονική συσκευή χορήγησης RebiSmart, η οποία ρυθμίζει αυτόματα τη δόση σας κατά τη διάρκεια του πρώτου μήνα θεραπείας.

Δόση

Η συνήθης δόση είναι 44 μικρογραμμαρία (12 εκατομμύρια IU) χορηγούμενη τρεις φορές την εβδομάδα. Ο γιατρός σας συνταγογράφησε μια χαμηλότερη δόση των 22 μικρογραμμαρίων (6 εκατομμύρια IU) χορηγούμενη τρεις φορές την εβδομάδα. Αυτή η χαμηλότερη δόση συνιστάται για ασθενείς που δε μπορούν να ανεχτούν την υψηλή δόση.

Το Rebif πρέπει να χορηγείται τρεις φορές την εβδομάδα, και αν είναι δυνατόν:

- τις ίδιες τρεις ημέρες κάθε εβδομάδα (σε απόσταση τουλάχιστον 48 ωρών, π.χ. Δευτέρα, Τετάρτη, Παρασκευή)
- την ίδια ώρα της ημέρας (κατά προτίμηση το βράδυ).

Χρήση σε παιδιά και εφήβους (ηλικίας 2 έως 17 ετών)

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί επίσημες κλινικές μελέτες σε παιδιά ή εφήβους. Ωστόσο υπάρχουν διαθέσιμα ορισμένα κλινικά δεδομένα που υποδεικνύουν ότι το προφίλ ασφάλειας στα παιδιά και στους εφήβους που λαμβάνουν Rebif 22 μικρογραμμαρία ή Rebif 44 μικρογραμμαρία τρεις φορές την εβδομάδα είναι παρόμοιο με εκείνο που παρατηρείται στους ενήλικες.

Χρήση σε παιδιά (ηλικίας κάτω των 2 ετών)

Το Rebif δεν συνιστάται για χρήση σε παιδιά ηλικίας κάτω των 2 ετών.

Τρόπος χορήγησης

- Το Rebif χορηγείται με ένεση κάτω από το δέρμα (υποδόρια) χρησιμοποιώντας μία προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας που ονομάζεται “RebiDose”.
- Χρησιμοποιήστε το κάθε RebiDose μία φορά μόνο.
- Η πρώτη ένεση(εις) πρέπει να γίνει υπό την επίβλεψη εξειδικευμένου επαγγελματία υγείας. Αφού λάβετε επαρκή εκπαίδευση, εσείς, κάποιο μέλος της οικογένειας, φίλος σας ή πρόσωπο που σας φροντίζει μπορεί να χρησιμοποιήσει τις προγεμισμένες συσκευές τύπου πένας Rebif για να χορηγήσει το φάρμακο στο σπίτι.
- Όταν το κάνετε αυτό, παρακαλούμε διαβάστε προσεκτικά και ακολουθήστε τις “Οδηγίες Χρήσης του RebiDose” που παρέχονται ξεχωριστά στο φυλλάδιο.

Πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο διαυγές ως ιριδίζον διάλυμα χωρίς σωματίδια και χωρίς ορατά σημεία φθοράς.

Εάν χρησιμοποιήσετε μεγαλύτερη δόση Rebif από την κανονική

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας.

Εάν ξεχάσετε να χρησιμοποιήσετε το Rebif 22

Αν παραλείψετε μια δόση, συνεχίστε τις ενέσεις από την ημέρα της επόμενης προγραμματισμένης δόσης. Μην χρησιμοποιήσετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

Εάν σταματήσετε να χρησιμοποιείτε το Rebif

Οι δράσεις του Rebif μπορεί να μη γίνουν αντιληπτές αμέσως. Γι' αυτό, δεν πρέπει να σταματήσετε να χρησιμοποιείτε το Rebif αλλά να εξακολουθήσετε να το χρησιμοποιείτε τακτικά για να επιτύχετε το επιθυμητό αποτέλεσμα. Αν δεν είστε βέβαιοι για τα οφέλη, συμβουλευτείτε τον γιατρό σας.

Δεν πρέπει να διακόψετε τη θεραπεία χωρίς να επικοινωνήσετε πρώτα με τον γιατρό σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Ενημερώστε τον γιατρό σας αμέσως και σταματήστε να χρησιμοποιείτε το Rebif εάν νιώσετε κάποιες από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες:

- **Σοβαρές αλλεργικές (υπερευαισθησίας) αντιδράσεις.** Αν, αμέσως μετά τη χορήγηση του Rebif νιώσετε μία ξαφνική δυσκολία στην αναπνοή, η οποία μπορεί να εμφανιστεί σε συνδυασμό με οίδημα του προσώπου, των χειλέων, της γλώσσας ή του λαιμού, κνιδωτικό εξάνθημα, κνησμό σε όλο το σώμα, και αίσθημα αδυναμίας ή λιποθυμίας, επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας ή αναζητήστε επείγουσα ιατρική βοήθεια. Αυτές οι αντιδράσεις είναι σπάνιες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 1.000 άτομα).
- Ενημερώστε τον γιατρό σας αμέσως αν νιώσετε κάποια από τα ακόλουθα πιθανά συμπτώματα προερχόμενα από **ηπατικό πρόβλημα**: ίκτερος (κίτρινη χροιά του δέρματος ή του λευκού των ματιών), εκτεταμένο κνησμό, απώλεια της όρεξης συνοδευόμενη από ναυτία και έμετο και δέρμα που εμφανίζει εύκολα εκχυμώσεις. Σοβαρά ηπατικά προβλήματα μπορεί να σχετίζονται με πρόσθετα συμπτώματα, π.χ. δυσκολία συγκέντρωσης, υπνηλία και σύγχυση.
- Η **κατάθλιψη** είναι *συνή* (μπορεί να επηρεάσει έως 1 στα 10 άτομα) σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία για πολλαπλή σκλήρυνση. Αν νιώσετε **κατάθλιψη ή αναπτύξετε σκέψεις αυτοκτονίας**, να το αναφέρετε αμέσως στον γιατρό σας.

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παρουσιάσετε οποιεσδήποτε από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες:

- **Γριππώδη συμπτώματα**, όπως πονοκέφαλος, πυρετός, ρίγη, μυϊκά άλγη και αρθραλγίες, κόπωση και ναυτία είναι *πολύ συχνά* (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα). Αυτά τα συμπτώματα είναι συνήθως ήπια, είναι συχνότερα κατά την αρχή της θεραπείας και μειώνονται με τη συνέχιση της χρήσης.
Για να διευκολυνθεί ο περιορισμός αυτών των συμπτωμάτων, ο γιατρός σας μπορεί να σας συμβουλεύσει να πάρετε κάποιο αντιπυρετικό αναλγητικό πριν τη δόση του Rebif και στη συνέχεια για 24 ώρες μετά από κάθε ένεση.
- **Αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης** που περιλαμβάνουν ερυθρότητα, οίδημα, αποχρωματισμό, φλεγμονή, άλγος και λύση της συνέχειας του δέρματος είναι *πολύ συχνά*.
Η εμφάνιση αντιδράσεων στο σημείο της ένεσης συνήθως μειώνεται με το χρόνο.
Καταστροφή του ιστού (νέκρωση), απόστημα και μάζα της θέσης ένεσης είναι *όχι συχνά* (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα).
Δείτε τις συστάσεις στην παράγραφο "Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις" για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου εμφάνισης αντιδράσεων στο σημείο της ένεσης.
Το σημείο της ένεσης μπορεί να μολυνθεί (*όχι συχνά*), το δέρμα μπορεί να πρηστεί, να γίνει ευαίσθητο και σκληρό και ολόκληρη η περιοχή μπορεί να πονάει πολύ. Αν παρατηρήσετε οποιαδήποτε από αυτά τα συμπτώματα, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας για συμβουλή.

- Μερικές **εργαστηριακές εξετάσεις** μπορεί να μεταβληθούν. Αυτές οι αλλαγές δε γίνονται γενικά αντιληπτές από τον ασθενή (δεν υπάρχουν συμπτώματα), είναι συνήθως αναστρέψιμες και ήπιες και πολύ συχνά δεν απαιτούν ιδιαίτερη θεραπεία.
Ο αριθμός των ερυθρών αιμοσφαιρίων, των λευκοκυττάρων ή των αιμοπεταλίων μπορεί να μειωθεί είτε μεμονωμένα (*πολύ συχνά*) είτε όλα ταυτόχρονα (*σπάνια*). Τα πιθανά συμπτώματα που προκύπτουν από αυτές τις μεταβολές μπορεί να περιλαμβάνουν κόπωση, μειωμένη ικανότητα αντίστασης σε λοίμωξη, εκχυμώσεις ή άγνωστης αιτιολογίας αιμορραγία. Οι δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας μπορεί να εμφανίσουν διαταραχή (*πολύ συχνά*). Έχει επίσης αναφερθεί ηπατική λοίμωξη (*όχι συχνά*). Αν νιώσετε συμπτώματα που υποδεικνύουν μια διαταραχή του ήπατος, όπως απώλεια της όρεξης συνοδευόμενη από άλλα συμπτώματα όπως ναυτία, έμετο ή ίκτερο παρακαλούμε επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας (βλ. παραπάνω "Ενημερώστε τον γιατρό σας αμέσως...").
- **Η δυσλειτουργία του θυρεοειδούς** είναι *όχι συχνή*. Ο θυρεοειδής αδένας μπορεί ή να υπερλειτουργήσει ή να υπολειτουργήσει. Αυτές οι μεταβολές στη θυρεοειδική δραστηριότητα είναι σχεδόν πάντα μη αντιληπτές από τους ασθενείς ως συμπτώματα. Εντούτοις ο γιατρός σας ενδέχεται να συστήσει τον έλεγχο του καταλλήλως.
- **Ψευδής υποτροπή της Πολλαπλής Σκλήρυνσης (*μη γνωστή συχνότητα*)**: Υπάρχει πιθανότητα κατά την έναρξη της θεραπείας σας με το Rebif να εμφανίσετε συμπτώματα ομοιάζοντα με αυτά της υποτροπής της πολλαπλής σκλήρυνσης. Για παράδειγμα, μπορεί να νιώθετε τους μυς σας δύσκαμπτους ή πολύ αδύναμους, εμποδίζοντάς σας να κινηθείτε όπως θα θέλατε. Σε ορισμένες περιπτώσεις τέτοια συμπτώματα σχετίζονται με πυρετό ή γριππώδη συμπτώματα όπως περιγράφονται παραπάνω. Αν παρατηρήσετε κάποια από αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες μιλήστε με τον γιατρό σας.

Άλλες πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν:

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα):

- Πονοκέφαλος

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα):

- Αϋπνία (δυσκολία στον ύπνο)
- Διάρροια, ναυτία, έμετος
- Κνησμός, εξάνθημα (εξάνθημα δέρματος)
- Πόνος στους μυς και τις αρθρώσεις
- Κόπωση, πυρετός, ρίγη
- Απώλεια τριχών

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα):

- Κνίδωση
- Επιληπτικές κρίσεις
- Ηπατική φλεγμονή (ηπατίτιδα)
- Δυσκολίες στην αναπνοή
- Θρόμβοι αίματος όπως εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση
- Διαταραχές του αμφιβληστροειδούς (το πίσω μέρος του ματιού) όπως φλεγμονή ή θρόμβοι του αίματος με επακόλουθες οπτικές διαταραχές (διαταραχές όρασης, απώλεια της όρασης)
- Αυξημένη εφίδρωση

Σπάνιες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 1.000 άτομα):

- Απόπειρα αυτοκτονίας
- Σοβαρές δερματικές αντιδράσεις - κάποιες με βλάβες του βλεννογόνου

- Θρόμβοι αίματος στα μικρά αιμοφόρα αγγεία που μπορούν να επηρεάσουν τα νεφρά σας (θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα ή συρριμικό αιμολυτικό σύνδρομο). Στα συμπτώματα ενδέχεται να συγκαταλέγεται αυξημένος μωλωπισμός, αιμορραγία, πυρετός, υπερβολική αδυναμία, κεφαλαλγία, ζάλη ή ίλιγγος. Ο γιατρός σας ενδέχεται να εντοπίσει αλλαγές στο αίμα σας και τη λειτουργία των νεφρών σας.
- Επαγόμενος από φάρμακα ερυθματώδης λύκος: μια ανεπιθύμητη ενέργεια της μακροχρόνιας χρήσης του Rebif. Τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν πόνο στους μυς και τις αρθρώσεις και οίδημα, και εξάνθημα. Μπορεί επίσης να εμφανίσετε άλλα σημεία όπως πυρετό, απώλεια βάρους και κόπωση. Τα συμπτώματα συνήθως εξαλείφονται εντός μίας ή δύο εβδομάδων μετά τη διακοπή της θεραπείας.
- Νεφρικά προβλήματα συμπεριλαμβανομένου του σχηματισμού ουλών, τα οποία μπορεί να μειώσουν τη νεφρική λειτουργία σας.
Εάν παρουσιάσετε ορισμένα ή όλα από τα εξής συμπτώματα:
 - αφρώδη ούρα
 - κόπωση
 - οίδημα, ιδίως στους αστραγάλους και στα βλέφαρα, και αύξηση του σωματικού βάρους.
 Ενημερώστε τον γιατρό σας, καθώς αυτά μπορεί να αποτελούν σημεία πιθανού νεφρικού προβλήματος.

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρθηκαν για την ιντερφερόνη βήτα (μη γνωστή συχνότητα)

- Ζάλη
- Νευρική
- Απώλεια της όρεξης
- Αγγειοδιαστολή και αίσθημα παλμών
- Ανωμαλίες και/ή μεταβολές στην έμμηνο ρύση.
- Η πνευμονική αρτηριακή υπέρταση είναι μια νόσος που χαρακτηρίζεται από σοβαρή στένωση των αιμοφόρων αγγείων των πνευμόνων με αποτέλεσμα την αύξηση της πίεσης των αιμοφόρων αγγείων που μεταφέρουν το αίμα από την καρδιά στους πνεύμονες. Πνευμονική αρτηριακή υπέρταση έχει παρατηρηθεί σε διάφορα χρονικά σημεία κατά τη διάρκεια της θεραπείας, μεταξύ των οποίων αρκετά χρόνια μετά την έναρξη της θεραπείας με Rebif.
- Φλεγμονή του λιπώδους ιστού κάτω από το δέρμα (υποδερματίτιδα), η οποία μπορεί να κάνει το δέρμα να έχει σκληρή αίσθηση και πιθανώς να αναπτύξει επώδυνα κόκκινα εξογκώματα ή κηλίδες.

Δεν θα πρέπει να διακόψετε ή να αλλάξετε το φάρμακο χωρίς τη συμβουλή του γιατρού σας.

Παιδιά και έφηβοι

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες σε παιδιά και εφήβους είναι παρόμοιες με εκείνες που παρατηρούνται στους ενήλικες.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον/την νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Rebif

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην επισήμανση μετά την ΛΗΞΗ.

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C - 8°C).

Μην καταψύχετε. (Για να προλάβετε την απροσδόκητη κατάψυξη, αποφεύγετε την τοποθέτησή του κοντά στο τμήμα της καταψύξεως του ψυγείου).

Για το σκοπό περιπατητικής χρήσης, μπορείτε να βγάλετε το Rebif από το ψυγείο και να το αποθηκεύσετε όχι πάνω από τους 25°C για μία μόνο περίοδο που δε θα υπερβαίνει τις 14 ημέρες. Το Rebif έπειτα πρέπει να επανατοποθετηθεί στο ψυγείο και να χρησιμοποιηθεί πριν από την ημερομηνία λήξης.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο εάν παρατηρήσετε ορατά σημεία φθοράς, όπως αν το διάλυμα δεν είναι πλέον διαυγές ή αν περιέχει σωματίδια.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Rebif

- Η δραστική ουσία είναι η ιντερφερόνη βήτα-1α. Κάθε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας περιέχει 22 μικρογραμμάρια που αντιστοιχούν σε 6 εκατομμύρια διεθνείς μονάδες (IU) ιντερφερόνης βήτα-1α.
- Τα άλλα συστατικά είναι μαννιτόλη, πολοξαμερές 188, L-μεθειονίνη, βενζυλική αλκοόλη, οξικό νάτριο, οξικό οξύ, υδροξείδιο του νατρίου και ύδωρ για ενέσιμα.

Εμφάνιση του Rebif και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το Rebif διατίθεται με τη μορφή ενέσιμου διαλύματος σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας για αυτοχορήγηση. Το διάλυμα του Rebif είναι διαυγές ως ιριδίζον. Η προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας είναι έτοιμη για χρήση και περιέχει 0,5 ml διαλύματος.

Το Rebif είναι διαθέσιμο σε συσκευασίες των 1, 3 και 12 προγεμισμένων συσκευών τύπου πένας (RebiDose). Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Ολλανδία

Παρασκευαστής

Merck Serono S.p.A.
Via delle Magnolie 15
I-70026 Modugno (Bari)
Ιταλία

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

Οδηγίες Χρήσης του RebiDose

ΠΩΣ ΝΑ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΣΕΤΕ ΤΗΝ ΠΡΟΓΕΜΙΣΜΕΝΗ ΣΥΣΚΕΥΗ ΤΥΠΟΥ ΠΕΝΑΣ REBIF (RebiDose)

- Αυτή η ενότητα σας λέει πώς να χρησιμοποιήσετε το RebiDose.
- Το Rebif χορηγείται με ένεση κάτω από το δέρμα (υποδόρια).
- Χρησιμοποιήστε το κάθε RebiDose μία φορά μόνο.
- Η πρώτη ένεση(εις) πρέπει να γίνει υπό την επίβλεψη εξειδικευμένου επαγγελματία υγείας. Αφού λάβετε επαρκή εκπαίδευση, εσείς, κάποιο μέλος της οικογένειας, φίλος σας ή πρόσωπο που σας φροντίζει μπορεί να χρησιμοποιήσει το RebiDose για να χορηγήσει το φάρμακο στο σπίτι. Εάν έχετε ερωτήσεις σχετικά με το πώς να κάνετε την ένεση, παρακαλούμε ρωτήστε τον γιατρό, τον νοσοκόμο ή τον φαρμακοποιό σας για βοήθεια.
- **Διαβάστε όλες τις παρακάτω οδηγίες προσεκτικά πριν χρησιμοποιήσετε το RebiDose.**

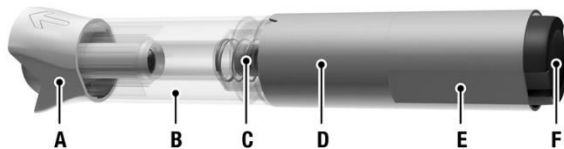
Εξοπλισμός

Για να κάνετε μια ένεση στον εαυτό σας, θα χρειαστείτε:

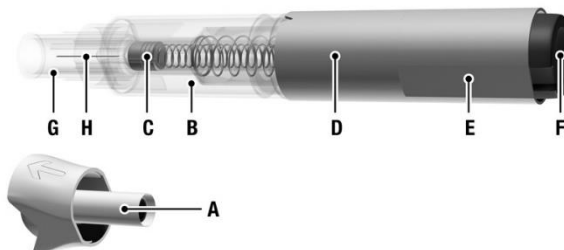
- ένα καινούριο RebiDose και
- βαμβάκια με οινόπνευμα ή παρόμοια υλικά.
- ένα στεγνό κομμάτι βαμβάκι ή γάζα

Η ακόλουθη εικόνα δείχνει την εμφάνιση του RebiDose.

Πριν την ένεση



Μετά την ένεση



- A. Πόμα
- B. Διαφανές παράθυρο
- C. Έμβολο
- D. Ετικέτα
- E. Κυρίως σώμα
- F. Κουμπί
- G. Προστατευτικό ασφαλείας
- H. Βελόνα

Πριν αρχίσετε

- Πλύνετε καλά τα χέρια σας με σαπούνι και νερό.
- Βγάλτε το RebiDose από τη συσκευασία κυψέλης τραβώντας προς τα πίσω το πλαστικό κάλυμμα.

- Ελέγξτε την εμφάνιση του Rebif μέσα από το διαφανές παράθυρο. Πρέπει να είναι διαυγές ως ιριδίζον, χωρίς σωματίδια και χωρίς ορατά σημεία φθοράς. Εάν υπάρχουν σωματίδια ή άλλα ορατά σημεία φθοράς, μην το χρησιμοποιήσετε και επικοινωνήστε με τον γιατρό, τον νοσοκόμο ή τον φαρμακοποιό σας για βοήθεια.
- Ελέγξτε την ημερομηνία λήξης στην ετικέτα του RebiDose ή στο εξωτερικό κουτί (όπως υποδεικνύεται με την ένδειξη "ΛΗΞΗ"). Μην χρησιμοποιήσετε το RebiDose εάν η ημερομηνία λήξης έχει παρέλθει.

Πού να κάνετε την ένεση του RebiDose



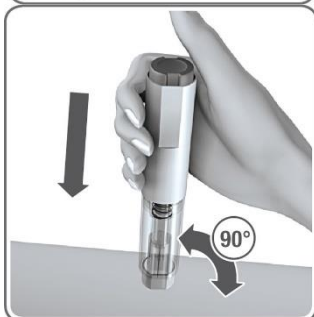
- Διαλέξτε ένα σημείο ένεσης. Ο γιατρός σας θα σας συμβουλέψει σχετικά με τα πιθανά σημεία ένεσης (στα καλά σημεία ένεσης περιλαμβάνονται το επάνω μέρος του μηρού και το κάτω μέρος της κοιλιάς).
- Παρακολουθείτε και εναλλάσσετε τα σημεία ένεσής σας, ώστε να μη γίνεται υπερβολικά συχνά ένεση σε ένα σημείο. Αυτό γίνεται για να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος δερματικής βλάβης (νέκρωση).
- ΣΗΜΕΙΩΣΗ: μη χρησιμοποιείτε περιοχές όπου νιώθετε εξογκώματα, μικρούς κόμπους ή πόνο. Μιλήστε με τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας σχετικά με οτιδήποτε που θα βρείτε.

Πώς να κάνετε την ένεση του RebiDose

- **Μην** αφαιρέσετε το πώμα παρά μόνο όταν είστε έτοιμοι να χορηγήσετε την ένεση.
- Πριν από την ένεση, χρησιμοποιήστε ένα βαμβάκι με οινόπνευμα για να καθαρίσετε το δέρμα στο σημείο της ένεσης. Αφήστε το δέρμα να στεγνώσει. Αν μείνει οινόπνευμα στο δέρμα, μπορεί να αισθανθείτε τσούξιμο.



- Κρατήστε σταθερά το RebiDose από το κύριο σώμα και χρησιμοποιήστε το άλλο σας χέρι για να αφαιρέσετε το πώμα.



- Κρατήστε το RebiDose με μία δεξιά κλίση (90 μοιρών) στο σημείο της ένεσης. Σπρώξτε τη συσκευή τύπου πένας πάνω στο δέρμα μέχρι να αισθανθείτε αντίσταση. Αυτή η ενέργεια απασφαλίζει το κουμπί.



- Διατηρήστε επαρκή πίεση στο δέρμα και πατήστε το κουμπί με τον αντίχειρά σας. Θα ακούσετε ένα κλικ, το οποίο υποδεικνύει την έναρξη της ένεσης και το έμβολο θα αρχίσει να κινείται. Κρατήστε το RebiDose πιεσμένο επάνω στο δέρμα για τουλάχιστον 10 δευτερόλεπτα, για να ενέσετε όλο το φάρμακο.
Δεν είναι απαραίτητο να κρατάτε το κουμπί πιεσμένο με τον αντίχειρά σας μετά την έναρξη της ένεσης.



- Αφαιρέστε το RebiDose από το σημείο της ένεσης. Το προστατευτικό ασφαλείας περιβάλλει αυτόματα τη βελόνα και "κλειδώνει" στη θέση του για να σας προστατεύσει από τη βελόνα.

Μετά την ένεση



- Κοιτάζτε το διαφανές παράθυρο για να βεβαιωθείτε ότι το έμβολο έχει μετακινηθεί στο κάτω μέρος, όπως φαίνεται στην εικόνα.
- Ελέγξτε οπτικά ότι δεν απομένει υγρό. Εάν απομένει υγρό, δεν χορηγήθηκε όλο το φάρμακο και θα πρέπει να συμβουλευθείτε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας για βοήθεια.

- Κάντε απαλά μασάζ στο σημείο της ένεσης με στεγνό βαμβάκι ή γάζα.
- **Μην** τοποθετείτε το πώμα βελόνας πίσω στο χρησιμοποιημένο RebiDose. Αυτό γίνεται γιατί η βελόνα τώρα είναι καλυμμένη με το προστατευτικό ασφαλείας. **Μη βάζετε τα δάκτυλά σας στο προστατευτικό ασφαλείας.**
- Το RebiDose είναι μόνο για εφάπαξ χρήση και δε θα πρέπει να επαναχρησιμοποιηθεί **ποτέ**.
- Μόλις τελειώσετε την ένεσή σας, πετάξτε αμέσως το RebiDose. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας πως θα απορρίψετε με ασφάλεια το RebiDose.

Εάν έχετε τυχόν επιπλέον ερωτήσεις, παρακαλούμε ρωτήστε τον γιατρό, τον νοσοκόμο ή τον φαρμακοποιό σας.

Αυτές οι Οδηγίες Χρήσης αναθεωρήθηκαν για τελευταία φορά στις

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

Rebif 44 μικρογραμμάρια ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας ιντερφερόνη βήτα-1α

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Rebif και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Rebif
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Rebif
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Rebif
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Rebif και ποια είναι η χρήση του

Το Rebif ανήκει σε μία κατηγορία φαρμάκων που είναι γνωστά ως ιντερφερόνες. Αυτές είναι φυσικές ουσίες που μεταδίδουν μηνύματα μεταξύ κυττάρων. Οι ιντερφερόνες παράγονται από τον οργανισμό και παίζουν βασικό ρόλο στο ανοσοποιητικό σύστημα. Μέσω μηχανισμών που δεν είναι απόλυτα κατανοητοί, οι ιντερφερόνες βοηθούν στον περιορισμό της βλάβης του κεντρικού νευρικού συστήματος που συνδέεται με τη Σκλήρυνση κατά πλάκας.

Το Rebif είναι εξαιρετικά καθαρή διαλυτή πρωτεΐνη που είναι πανομοιότυπη με τη φυσική ιντερφερόνη βήτα που παράγεται στον ανθρώπινο οργανισμό.

Το Rebif χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της Σκλήρυνσης κατά πλάκας. Έχει αποδειχθεί ότι μειώνει τον αριθμό και τη βαρύτητα των υποτροπών και επιβραδύνει την εξέλιξη της αναπηρίας. Είναι επίσης εγκεκριμένο για χρήση σε ασθενείς που έχουν παρουσιάσει ένα μεμονωμένο κλινικό συμβάν που είναι πιθανό ότι αποτελεί ένα πρώτο σημείο Σκλήρυνσης κατά πλάκας.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Rebif

Μην χρησιμοποιήσετε το Rebif

- σε περίπτωση αλλεργίας στη φυσική ή ανασυνδυασμένη ιντερφερόνη βήτα ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6),
- σε περίπτωση που έχετε τώρα σοβαρή κατάθλιψη.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν χρησιμοποιήσετε το Rebif.

- Το Rebif πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο κάτω από την επίβλεψη του γιατρού σας.
- Πριν από τη θεραπεία με το Rebif, διαβάστε προσεκτικά και ακολουθήστε τις “Οδηγίες Χρήσης του RebiDose” που παρέχονται σε ξεχωριστό φυλλάδιο για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου νέκρωσης στο σημείο της ένεσης (λύση της συνέχειας του δέρματος και καταστροφή του ιστού) που έχει αναφερθεί σε ασθενείς που έπαιρναν Rebif. Εάν έχετε πρόβλημα με τοπικές αντιδράσεις, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας.
- Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε το Rebif αν έχετε αλλεργία (υπερευαισθησία) σε οποιαδήποτε άλλα φάρμακα.
- Κατά τη διάρκεια της θεραπείας σας, ενδέχεται να δημιουργηθούν θρόμβοι αίματος στα μικρά αιμοφόρα αγγεία. Αυτοί οι θρόμβοι αίματος θα μπορούσαν να επηρεάσουν τα νεφρά σας. Αυτό ενδέχεται να συμβεί μερικές εβδομάδες έως μερικά έτη μετά από την έναρξη θεραπείας με Rebif. Ο γιατρός σας ίσως να θελήσει να ελέγξει την πίεση του αίματός σας, το αίμα σας (αριθμό αιμοπεταλίων) και τη λειτουργία των νεφρών σας.

Ενημερώστε τον γιατρό σας αν έχετε νόσο

- του μυελού των οστών,
- των νεφρών,
- του ήπατος,
- της καρδιάς,
- του θυρεοειδούς,
- ή αν είχατε ποτέ κατάθλιψη
- ή εάν έχετε τυχόν ιστορικό επιληπτικών κρίσεων

έτσι ώστε ο γιατρός σας να παρακολουθεί στενότερα τη θεραπεία σας και την τυχόν επιδείνωση αυτών των καταστάσεων.

Άλλα φάρμακα και Rebif

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν χρησιμοποιείτε, έχετε πρόσφατα χρησιμοποιήσει ή μπορεί να χρησιμοποιήσετε άλλα φάρμακα.

Πρέπει να ενημερώσετε ειδικά τον γιατρό σας εάν χρησιμοποιείτε αντιεπιληπτικά ή αντικαταθλιπτικά.

Κύηση και θηλασμός

Εάν είστε έγκυος, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Δεν αναμένονται επιβλαβείς επιδράσεις στα θηλάζοντα νεογέννητα/βρέφη. Το Rebif μπορεί να χρησιμοποιηθεί κατά τη διάρκεια του θηλασμού.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Οι επιπτώσεις της ίδιας της ασθένειας ή της θεραπείας της θα μπορούσαν να επηρεάσουν την ικανότητά σας να οδηγείτε ή να χρησιμοποιείτε μηχανήματα. Πρέπει να το συζητήσετε με τον γιατρό σας εάν ανησυχείτε.

Το Rebif περιέχει νάτριο και βενζυλική αλκοόλη

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νάτριο».

Αυτό το φάρμακο περιέχει 2,5 mg βενζυλικής αλκοόλης ανά δόση. Η βενζυλική αλκοόλη μπορεί να προκαλέσει αλλεργικές αντιδράσεις.

Η βενζυλική αλκοόλη έχει συνδεθεί με κίνδυνο σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών συμπεριλαμβανομένων αναπνευστικών προβλημάτων (ονομαζόμενο «σύνδρομο βαριάς αναπνοής») σε νεαρά παιδιά.

Δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για περισσότερο από μία εβδομάδα σε μικρά παιδιά (ηλικίας κάτω των 3 ετών), εκτός εάν έτσι σας συμβουλέψει ο γιατρός ή ο φαρμακοποιός σας.

Συμβουλευτείτε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, ή εάν έχετε ηπατική ή νεφρική νόσο. Αυτό επιβάλλεται διότι μεγάλες ποσότητες βενζυλικής αλκοόλης μπορούν να συσσωρευτούν στο σώμα σας και μπορεί να προκαλέσουν ανεπιθύμητες ενέργειες (γνωστές ως «μεταβολική οξέωση»).

3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Rebif

Πάντοτε να χρησιμοποιείτε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό σας.

Όταν αρχίζετε να χρησιμοποιείτε το Rebif, συνιστάται η έναρξη της θεραπείας με μια σταδιακή αύξηση της δόσης (ονομαζόμενη 'δόση τιτλοποίησης') για τις πρώτες 4 εβδομάδες για να διευκολυνθεί η μείωση των ανεπιθύμητων ενεργειών. Συσκευασίες φυσιγγίου Rebif των 44 μικρογραμμαρίων διατίθενται για χρήση με την ηλεκτρονική συσκευή χορήγησης RebiSmart, η οποία ρυθμίζει αυτόματα τη δόση σας κατά τη διάρκεια του πρώτου μήνα θεραπείας.

Δόση

Ασθενείς που έχουν παρουσιάσει ένα μεμονωμένο κλινικό συμβάν

Η συνήθης δόση είναι 44 μικρογραμμάρια (12 εκατομμύρια IU) χορηγούμενη τρεις φορές την εβδομάδα.

Ασθενείς με Σκλήρυνση κατά πλάκας

Η συνήθης δόση είναι 44 μικρογραμμάρια (12 εκατομμύρια IU) χορηγούμενη τρεις φορές την εβδομάδα.

Συνιστάται χαμηλότερη δόση των 22 μικρογραμμαρίων (6 εκατομμύρια IU) χορηγούμενη τρεις φορές την εβδομάδα για ασθενείς που δε μπορούν να ανεχτούν την υψηλή δόση.

Το Rebif πρέπει να χορηγείται τρεις φορές την εβδομάδα, και αν είναι δυνατόν:

- τις ίδιες τρεις ημέρες κάθε εβδομάδα (σε απόσταση τουλάχιστον 48 ωρών, π.χ. Δευτέρα, Τετάρτη, Παρασκευή)
- την ίδια ώρα της ημέρας (κατά προτίμηση το βράδυ).

Χρήση σε παιδιά και εφήβους (ηλικίας 2 έως 17 ετών)

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί επίσημες κλινικές μελέτες σε παιδιά ή εφήβους. Ωστόσο υπάρχουν διαθέσιμα ορισμένα κλινικά δεδομένα που υποδεικνύουν ότι το προφίλ ασφάλειας στα παιδιά και στους εφήβους που λαμβάνουν Rebif 22 μικρογραμμάρια ή Rebif 44 μικρογραμμάρια τρεις φορές την εβδομάδα είναι παρόμοιο με εκείνο που παρατηρείται στους ενήλικες.

Χρήση σε παιδιά (ηλικίας κάτω των 2 ετών)

Το Rebif δεν συνιστάται για χρήση σε παιδιά ηλικίας κάτω των 2 ετών.

Τρόπος χορήγησης

- Το Rebif χορηγείται με ένεση κάτω από το δέρμα (υποδόρια) χρησιμοποιώντας μία προγεμισμένη συσκευή τύπου πέννας που ονομάζεται “RebiDose”.
- Χρησιμοποιήστε το κάθε RebiDose μία φορά μόνο.
- Η πρώτη ένεση(εις) πρέπει να γίνει υπό την επίβλεψη εξειδικευμένου επαγγελματία υγείας. Αφού λάβετε επαρκή εκπαίδευση, εσείς, κάποιο μέλος της οικογένειας, φίλος σας ή πρόσωπο που σας φροντίζει μπορεί να χρησιμοποιήσει τις προγεμισμένες συσκευές τύπου πέννας Rebif για να χορηγήσει το φάρμακο στο σπίτι.
- Όταν το κάνετε αυτό, παρακαλούμε διαβάστε προσεκτικά και ακολουθήστε τις “Οδηγίες Χρήσης του RebiDose” που παρέχονται ξεχωριστά στο φυλλάδιο.

Πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο διαυγές ως ιριδίζον διάλυμα χωρίς σωματίδια και χωρίς ορατά σημεία φθοράς.

Εάν χρησιμοποιήσετε μεγαλύτερη δόση Rebif από την κανονική

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας.

Εάν ξεχάσετε να χρησιμοποιήσετε το Rebif 22

Αν παραλείψετε μια δόση, συνεχίστε τις ενέσεις από την ημέρα της επόμενης προγραμματισμένης δόσης. Μην χρησιμοποιήσετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

Εάν σταματήσετε να χρησιμοποιείτε το Rebif

Οι δράσεις του Rebif μπορεί να μη γίνουν αντιληπτές αμέσως. Γι' αυτό, δεν πρέπει να σταματήσετε να χρησιμοποιείτε το Rebif αλλά να εξακολουθήσετε να το χρησιμοποιείτε τακτικά για να επιτύχετε το επιθυμητό αποτέλεσμα. Αν δεν είστε βέβαιοι για τα οφέλη, συμβουλευτείτε τον γιατρό σας.

Δεν πρέπει να διακόψετε τη θεραπεία χωρίς να επικοινωνήσετε πρώτα με τον γιατρό σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Ενημερώστε τον γιατρό σας αμέσως και σταματήστε να χρησιμοποιείτε το Rebif εάν νιώσετε κάποιες από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες:

- **Σοβαρές αλλεργικές (υπερευαισθησίας) αντιδράσεις.** Αν, αμέσως μετά τη χορήγηση του Rebif νιώσετε μία ξαφνική δυσκολία στην αναπνοή, η οποία μπορεί να εμφανιστεί σε συνδυασμό με οίδημα του προσώπου, των χειλέων, της γλώσσας ή του λαιμού, κνιδωτικό εξάνθημα, κνησμό σε όλο το σώμα, και αίσθημα αδυναμίας ή λιποθυμίας, επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας ή αναζητήστε επείγουσα ιατρική βοήθεια. Αυτές οι αντιδράσεις είναι *σπάνιες* (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 1.000 άτομα).
- Ενημερώστε τον γιατρό σας αμέσως αν νιώσετε κάποια από τα ακόλουθα πιθανά συμπτώματα προερχόμενα από **ηπατικό πρόβλημα**: ίκτερος (κίτρινη χροιά του δέρματος ή του λευκού των ματιών), εκτεταμένο κνησμό, απώλεια της όρεξης συνοδευόμενη από ναυτία και έμετο και δέρμα που εμφανίζει εύκολα εκχυμώσεις. Σοβαρά ηπατικά προβλήματα μπορεί να σχετίζονται με πρόσθετα συμπτώματα, π.χ. δυσκολία συγκέντρωσης, υπνηλία και σύγχυση.
- Η **κατάθλιψη** είναι *συνή* (μπορεί να επηρεάσει έως 1 στα 10 άτομα) σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία για πολλαπλή σκλήρυνση. Αν νιώσετε **κατάθλιψη ή αναπτύξετε σκέψεις αυτοκτονίας**, να το αναφέρετε αμέσως στον γιατρό σας.

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παρουσιάσετε οποιεσδήποτε από τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες:

- **Γριπώδη συμπτώματα**, όπως πονοκέφαλος, πυρετός, ρίγη, μυϊκά άλγη και αρθραλγίες, κόπωση και ναυτία είναι *πολύ συχνά* (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα). Αυτά τα συμπτώματα είναι συνήθως ήπια, είναι συχνότερα κατά την αρχή της θεραπείας και μειώνονται με τη συνέχιση της χρήσης. Για να διευκολυνθεί ο περιορισμός αυτών των συμπτωμάτων, ο γιατρός σας μπορεί να σας συμβουλεύσει να πάρετε κάποιο αντιπυρετικό αναλγητικό πριν τη δόση του Rebif και στη συνέχεια για 24 ώρες μετά από κάθε ένεση.

- **Αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης** που περιλαμβάνουν ερυθρότητα, οίδημα, αποχρωματισμό, φλεγμονή, άλγος και λύση της συνέχειας του δέρματος είναι *πολύ συχνά*.
Η εμφάνιση αντιδράσεων στο σημείο της ένεσης συνήθως μειώνεται με το χρόνο.
Καταστροφή του ιστού (νέκρωση), απόστημα και μάζα της θέσης ένεσης είναι *όχι συχνά* (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα).
Δείτε τις συστάσεις στην παράγραφο "Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις" για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου εμφάνισης αντιδράσεων στο σημείο της ένεσης.
Το σημείο της ένεσης μπορεί να μολυνθεί (*όχι συχνά*), το δέρμα μπορεί να πρηστεί, να γίνει ευαίσθητο και σκληρό και ολόκληρη η περιοχή μπορεί να πονάει πολύ. Αν παρατηρήσετε οποιαδήποτε από αυτά τα συμπτώματα, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας για συμβουλή.
- Μερικές **εργαστηριακές εξετάσεις** μπορεί να μεταβληθούν. Αυτές οι αλλαγές δε γίνονται γενικά αντιληπτές από τον ασθενή (δεν υπάρχουν συμπτώματα), είναι συνήθως αναστρέψιμες και ήπιες και πολύ συχνά δεν απαιτούν ιδιαίτερη θεραπεία.
Ο αριθμός των ερυθρών αιμοσφαιρίων, των λευκοκυττάρων ή των αιμοπεταλίων μπορεί να μειωθεί είτε μεμονωμένα (*πολύ συχνά*) είτε όλα ταυτόχρονα (*σπάνια*). Τα πιθανά συμπτώματα που προκύπτουν από αυτές τις μεταβολές μπορεί να περιλαμβάνουν κόπωση, μειωμένη ικανότητα αντίστασης σε λοίμωξη, εκχυμώσεις ή άγνωστης αιτιολογίας αιμορραγία. Οι δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας μπορεί να εμφανίσουν διαταραχή (*πολύ συχνά*). Έχει επίσης αναφερθεί ηπατική λοίμωξη (*όχι συχνά*). Αν νιώσετε συμπτώματα που υποδεικνύουν μια διαταραχή του ήπατος, όπως απώλεια της όρεξης συνοδευόμενη από άλλα συμπτώματα όπως ναυτία, έμετο ή ίκτερο παρακαλούμε επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας (βλ. παραπάνω "Ενημερώστε τον γιατρό σας αμέσως...").
- **Η δυσλειτουργία του θυρεοειδούς** είναι *όχι συχνή*. Ο θυρεοειδής αδένας μπορεί ή να υπερλειτουργήσει ή να υπολειτουργήσει. Αυτές οι μεταβολές στη θυρεοειδική δραστηριότητα είναι σχεδόν πάντα μη αντιληπτές από τους ασθενείς ως συμπτώματα. Εντούτοις ο γιατρός σας ενδέχεται να συστήσει τον έλεγχο του καταλλήλως.
- **Ψευδής υποτροπή της Πολλαπλής Σκλήρυνσης (μη γνωστή συχνότητα)**: Υπάρχει πιθανότητα κατά την έναρξη της θεραπείας σας με το Rebif να εμφανίσετε συμπτώματα ομοιάζοντα με αυτά της υποτροπής της πολλαπλής σκλήρυνσης. Για παράδειγμα, μπορεί να νιώθετε τους μυς σας δύσκαμπτους ή πολύ αδύναμους, εμποδίζοντάς σας να κινηθείτε όπως θα θέλατε. Σε ορισμένες περιπτώσεις τέτοια συμπτώματα σχετίζονται με πυρετό ή γριπώδη συμπτώματα όπως περιγράφονται παραπάνω. Αν παρατηρήσετε κάποια από αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες μιλήστε με τον γιατρό σας.

Άλλες πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν:

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα):

- Πονοκέφαλος

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα):

- Αϋπνία (δυσκολία στον ύπνο)
- Διάρροια, ναυτία, έμετος
- Κνησμός, εξάνθημα (εξάνθημα δέρματος)
- Πόνος στους μυς και τις αρθρώσεις
- Κόπωση, πυρετός, ρίγη
- Απώλεια τριχών

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 100 άτομα):

- Κνίδωση
- Επιληπτικές κρίσεις
- Ηπατική φλεγμονή (ηπατίτιδα)
- Δυσκολίες στην αναπνοή
- Θρόμβοι αίματος όπως εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση

- Διαταραχές του αμφιβληστροειδούς (το πίσω μέρος του ματιού) όπως φλεγμονή ή θρόμβοι του αίματος με επακόλουθες οπτικές διαταραχές (διαταραχές όρασης, απώλεια της όρασης)
- Αυξημένη εφίδρωση

Σπάνιες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 1.000 άτομα):

- Απόπειρα αυτοκτονίας
- Σοβαρές δερματικές αντιδράσεις - κάποιες με βλάβες του βλεννογόνου
- Θρόμβοι αίματος στα μικρά αιμοφόρα αγγεία που μπορούν να επηρεάσουν τα νεφρά σας (θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα ή συστηματικό αιμολυτικό σύνδρομο). Στα συμπτώματα ενδέχεται να συγκαταλέγεται αυξημένος μωλωπισμός, αιμορραγία, πυρετός, υπερβολική αδυναμία, κεφαλαλγία, ζάλη ή ίλιγγος. Ο γιατρός σας ενδέχεται να εντοπίσει αλλαγές στο αίμα σας και τη λειτουργία των νεφρών σας.
- Επαγόμενος από φάρμακα ερυθματώδης λύκος: μια ανεπιθύμητη ενέργεια της μακροχρόνιας χρήσης του Rebif. Τα συμπτώματα μπορεί να περιλαμβάνουν πόνο στους μυς και τις αρθρώσεις και οίδημα, και εξάνθημα. Μπορεί επίσης να εμφανίσετε άλλα σημεία όπως πυρετό, απώλεια βάρους και κόπωση. Τα συμπτώματα συνήθως εξαλείφονται εντός μίας ή δύο εβδομάδων μετά τη διακοπή της θεραπείας.

- Νεφρικά προβλήματα συμπεριλαμβανομένου του σχηματισμού ουλών, τα οποία μπορεί να μειώσουν τη νεφρική λειτουργία σας.

Εάν παρουσιάσετε ορισμένα ή όλα από τα εξής συμπτώματα:

- αφρώδη ούρα
- κόπωση
- οίδημα, ιδίως στους αστραγάλους και στα βλέφαρα, και αύξηση του σωματικού βάρους.

Ενημερώστε τον γιατρό σας, καθώς αυτά μπορεί να αποτελούν σημεία πιθανού νεφρικού προβλήματος.

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρθηκαν για την ιντερφερόνη βήτα (μη γνωστή συχνότητα)

- Ζάλη
- Νευρικότητα
- Απώλεια της όρεξης
- Αγγειοδιαστολή και αίσθημα παλμών
- Ανωμαλίες και/ή μεταβολές στην έμμηνο ρύση.
- Η πνευμονική αρτηριακή υπέρταση είναι μια νόσος που χαρακτηρίζεται από σοβαρή στένωση των αιμοφόρων αγγείων των πνευμόνων με αποτέλεσμα την αύξηση της πίεσης των αιμοφόρων αγγείων που μεταφέρουν το αίμα από την καρδιά στους πνεύμονες. Πνευμονική αρτηριακή υπέρταση έχει παρατηρηθεί σε διάφορα χρονικά σημεία κατά τη διάρκεια της θεραπείας, μεταξύ των οποίων αρκετά χρόνια μετά την έναρξη της θεραπείας με Rebif.
- Φλεγμονή του λιπώδους ιστού κάτω από το δέρμα (υποδερματίτιδα), η οποία μπορεί να κάνει το δέρμα να έχει σκληρή αίσθηση και πιθανώς να αναπτύξει επώδυνα κόκκινα εξογκώματα ή κηλίδες.

Δεν θα πρέπει να διακόψετε ή να αλλάξετε το φάρμακο χωρίς τη συμβουλή του γιατρού σας.

Παιδιά και έφηβοι

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες σε παιδιά και εφήβους είναι παρόμοιες με εκείνες που παρατηρούνται στους ενήλικες.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον/την νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Rebif

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην επισήμανση μετά την ΛΗΞΗ.

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C - 8°C).

Μην καταψύχετε. (Για να προλάβετε την απροσδόκητη κατάψυξη, αποφεύγετε την τοποθέτησή του κοντά στο τμήμα της καταψύξεως του ψυγείου).

Για το σκοπό περιπατητικής χρήσης, μπορείτε να βγάλετε το Rebif από το ψυγείο και να το αποθηκεύσετε όχι πάνω από τους 25°C για μία μόνο περίοδο που δε θα υπερβαίνει τις 14 ημέρες. Το Rebif έπειτα πρέπει να επανατοποθετηθεί στο ψυγείο και να χρησιμοποιηθεί πριν από την ημερομηνία λήξης.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο εάν παρατηρήσετε ορατά σημεία φθοράς, όπως αν το διάλυμα δεν είναι πλέον διαυγές ή αν περιέχει σωματίδια.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Rebif

- Η δραστική ουσία είναι η ιντερφερόνη βήτα-1α. Κάθε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας περιέχει 44 μικρογραμμάρια που αντιστοιχούν σε 12 εκατομμύρια διεθνείς μονάδες (IU) ιντερφερόνης βήτα-1α.
- Τα άλλα συστατικά είναι μαννιτόλη, πολοξαμερές 188, L-μεθειονίνη, βενζυλική αλκοόλη, οξικό νάτριο, οξικό οξύ, υδροξείδιο του νατρίου και ύδωρ για ενέσιμα.

Εμφάνιση του Rebif και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το Rebif διατίθεται με τη μορφή ενέσιμου διαλύματος σε προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας για αυτοχορήγηση. Το διάλυμα του Rebif είναι διαυγές ως ιριδίζον. Η προγεμισμένη συσκευή τύπου πένας είναι έτοιμη για χρήση και περιέχει 0,5 ml διαλύματος.

Το Rebif είναι διαθέσιμο σε συσκευασίες των 1, 3 και 12 προγεμισμένων συσκευών τύπου πένας (RebiDose). Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Ολλανδία

Παρασκευαστής

Merck Serono S.p.A.
Via delle Magnolie 15
I-70026 Modugno (Bari)
Ιταλία

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

Οδηγίες Χρήσης του RebiDose

ΠΩΣ ΝΑ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΣΕΤΕ ΤΗΝ ΠΡΟΓΕΜΙΣΜΕΝΗ ΣΥΣΚΕΥΗ ΤΥΠΟΥ ΠΕΝΑΣ REBIF (RebiDose)

- Αυτή η ενότητα σας λέει πώς να χρησιμοποιήσετε το RebiDose.
- Το Rebif χορηγείται με ένεση κάτω από το δέρμα (υποδόρια).
- Χρησιμοποιήστε το κάθε RebiDose μία φορά μόνο.
- Η πρώτη ένεση(εις) πρέπει να γίνει υπό την επίβλεψη εξειδικευμένου επαγγελματία υγείας. Αφού λάβετε επαρκή εκπαίδευση, εσείς, κάποιο μέλος της οικογένειας, φίλος σας ή πρόσωπο που σας φροντίζει μπορεί να χρησιμοποιήσει το RebiDose για να χορηγήσει το φάρμακο στο σπίτι. Εάν έχετε ερωτήσεις σχετικά με το πώς να κάνετε την ένεση, παρακαλούμε ρωτήστε τον γιατρό, τον νοσοκόμο ή τον φαρμακοποιό σας για βοήθεια.
- **Διαβάστε όλες τις παρακάτω οδηγίες προσεκτικά πριν χρησιμοποιήσετε το RebiDose.**

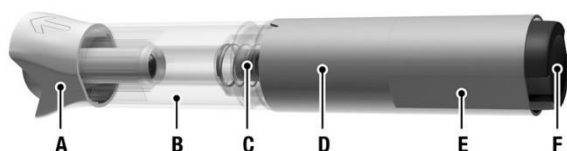
Εξοπλισμός

Για να κάνετε μια ένεση στον εαυτό σας, θα χρειαστείτε:

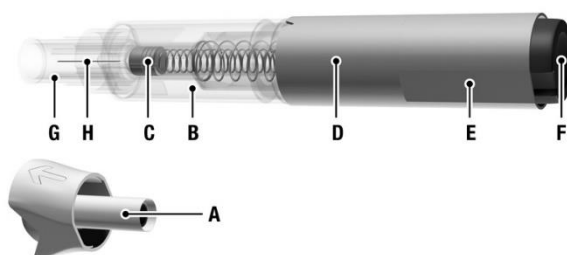
- ένα καινούριο RebiDose και
- βαμβάκια με οινόπνευμα ή παρόμοια υλικά.
- ένα στεγνό κομμάτι βαμβάκι ή γάζα

Η ακόλουθη εικόνα δείχνει την εμφάνιση του RebiDose.

Πριν την ένεση



Μετά την ένεση



- A. Πώμα
- B. Διαφανές παράθυρο
- C. Έμβολο
- D. Ετικέτα
- E. Κυρίως σώμα
- F. Κουμπί
- G. Προστατευτικό ασφαλείας
- H. Βελόνα

Πριν αρχίσετε

- Πλύνετε καλά τα χέρια σας με σαπούνι και νερό.
- Βγάλτε το RebiDose από τη συσκευασία κυψέλης τραβώντας προς τα πίσω το πλαστικό κάλυμμα.

- Ελέγξτε την εμφάνιση του Rebif μέσα από το διαφανές παράθυρο. Πρέπει να είναι διαυγές ως ιριδίζον, χωρίς σωματίδια και χωρίς ορατά σημεία φθοράς. Εάν υπάρχουν σωματίδια ή άλλα ορατά σημεία φθοράς, μην το χρησιμοποιήσετε και επικοινωνήστε με τον γιατρό, τον νοσοκόμο ή τον φαρμακοποιό σας για βοήθεια.
- Ελέγξτε την ημερομηνία λήξης στην ετικέτα του RebiDose ή στο εξωτερικό κουτί (όπως υποδεικνύεται με την ένδειξη "ΛΗΞΗ"). Μην χρησιμοποιήσετε το RebiDose εάν η ημερομηνία λήξης έχει παρέλθει.

Πού να κάνετε την ένεση του RebiDose



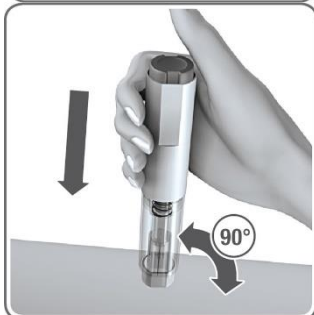
- Διαλέξτε ένα σημείο ένεσης. Ο γιατρός σας θα σας συμβουλέψει σχετικά με τα πιθανά σημεία ένεσης (στα καλά σημεία ένεσης περιλαμβάνονται το επάνω μέρος του μηρού και το κάτω μέρος της κοιλιάς).
- Παρακολουθείτε και εναλλάσσετε τα σημεία ένεσής σας, ώστε να μη γίνεται υπερβολικά συχνά ένεση σε ένα σημείο. Αυτό γίνεται για να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος δερματικής βλάβης (νέκρωση).
- ΣΗΜΕΙΩΣΗ: μη χρησιμοποιείτε περιοχές όπου νιώθετε εξογκώματα, μικρούς κόμπους ή πόνο. Μιλήστε με τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας σχετικά με οτιδήποτε που θα βρείτε.

Πώς να κάνετε την ένεση του RebiDose

- **Μην** αφαιρέσετε το πώμα παρά μόνο όταν είστε έτοιμοι να χορηγήσετε την ένεση.
- Πριν από την ένεση, χρησιμοποιήστε ένα βαμβάκι με οινόπνευμα για να καθαρίσετε το δέρμα στο σημείο της ένεσης. Αφήστε το δέρμα να στεγνώσει. Αν μείνει οινόπνευμα στο δέρμα, μπορεί να αισθανθείτε τσούξιμο.



- Κρατήστε σταθερά το RebiDose από το κύριο σώμα και χρησιμοποιήστε το άλλο σας χέρι για να αφαιρέσετε το πώμα.



- Κρατήστε το RebiDose με μία δεξιά κλίση (90 μοιρών) στο σημείο της ένεσης. Σπρώξτε τη συσκευή τύπου πένα πάνω στο δέρμα μέχρι να αισθανθείτε αντίσταση. Αυτή η ενέργεια απασφαλίζει το κουμπί.



- Διατηρήστε επαρκή πίεση στο δέρμα και πατήστε το κουμπί με τον αντίχειρά σας. Θα ακούσετε ένα κλικ, το οποίο υποδεικνύει την έναρξη της ένεσης και το έμβολο θα αρχίσει να κινείται. Κρατήστε το RebiDose πιεσμένο επάνω στο δέρμα για τουλάχιστον 10 δευτερόλεπτα, για να ενέσετε όλο το φάρμακο.
Δεν είναι απαραίτητο να κρατάτε το κουμπί πιεσμένο με τον αντίχειρά σας μετά την έναρξη της ένεσης.



- Αφαιρέστε το RebiDose από το σημείο της ένεσης. Το προστατευτικό ασφαλείας περιβάλλει αυτόματα τη βελόνα και "κλειδώνει" στη θέση του για να σας προστατεύσει από τη βελόνα.

Μετά την ένεση



- Κοιτάξτε το διαφανές παράθυρο για να βεβαιωθείτε ότι το έμβολο έχει μετακινηθεί στο κάτω μέρος, όπως φαίνεται στην εικόνα.
- Ελέγξτε οπτικά ότι δεν απομένει υγρό. Εάν απομένει υγρό, δεν χορηγήθηκε όλο το φάρμακο και θα πρέπει να συμβουλευθείτε τον γιατρό ή τον νοσοκόμο σας για βοήθεια.

- Κάντε απαλά μασάζ στο σημείο της ένεσης με στεγνό βαμβάκι ή γάζα.
- **Μην** τοποθετείτε το πώμα βελόνας πίσω στο χρησιμοποιημένο RebiDose. Αυτό γίνεται γιατί η βελόνα τώρα είναι καλυμμένη με το προστατευτικό ασφαλείας. **Μη βάζετε τα δάκτυλά σας στο προστατευτικό ασφαλείας.**
- Το RebiDose είναι μόνο για εφάπαξ χρήση και δε θα πρέπει να επαναχρησιμοποιηθεί **ποτέ**.
- Μόλις τελειώσετε την ένεσή σας, πετάξτε αμέσως το RebiDose. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας πως θα απορρίψετε με ασφάλεια το RebiDose.

Εάν έχετε τυχόν επιπλέον ερωτήσεις, παρακαλούμε ρωτήστε τον γιατρό, τον νοσοκόμο ή τον φαρμακοποιό σας.

Αυτές οι Οδηγίες Χρήσης αναθεωρήθηκαν για τελευταία φορά στις