

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Rebif 22 mikrogrammi süstelahus süstlis

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks süstel (0,5 ml) sisaldab 22 mikrogrammi (6 MRÜ*) beeta-1a-interferooni**.

* miljonit rahvusvahelist ühikut, määratud tsütopaatilise toime (CPE) uuringus beeta-1a-interferooni standardi suhtes, mis on kalibreeritud rahvusvaheliselt käibelolevate NIH standardite (GB-23-902-531) suhtes.

** toodetud hiina hamstri munasarjarakkudel (CHO-K1) rekombinantse DNA tehnoloogia abil.

Teadaolevat toimet omav abiaine: sisaldab 2,5 mg bensüülalkoholi 0,5 ml annuses.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus süstlis.

Selge kuni opalestseeruv lahus, pH 3,5 kuni 4,5 ja osmolaarsus 250 kuni 450 mOsm/l.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Rebif on näidustatud ägenemistega *sclerosis multiplex*'i raviks. Kliinilistes uuringutes iseloomustati seda kahe või enama akuutse ägenemisena eelneva kahe aasta jooksul (vt lõik 5.1).

Ravimi efektiivsust ei ole tõestatud sekundaarse progresseeruva *sclerosis multiplex*'i korral, kui ägenemisi ei ole esinenud (vt lõik 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi tuleb alustada ravitava haiguse käsitluses kogenud spetsialisti kontrolli all.

Rebif on saadaval kahes tugevuses: 22 mikrogrammi ja 44 mikrogrammi.

Patsientidele, kes alustavad ravi Rebif'iga, on saadaval Rebif 22 mikrogrammi ja Rebif 44 mikrogrammi süstelahus kolbampullis kasutamiseks koos elektroonilise süsteseadmega RebiSmart, mis võimaldab annuse automaatset tiitrimist vastavalt patsiendi esimese ravikuu vajadustele.

Annustamine

Rebif'i soovitatakse manustada 44 mikrogrammi kolm korda nädalas subkutaanse süstena. Väiksem annus 22 mikrogrammi, mida manustatakse samuti subkutaansete süstetena kolm korda nädalas, on soovitatav neile patsientidele, kes raviarsti hinnangul suuremaid annuseid ei talu.

Kui ravi Rebif'iga alustatakse esmakordselt, tuleb annust järg-järgult suurendada, et võimaldada tahhüfülaksia väljaarenemist ja selle kaudu kõrvaltoimete vähenemist.

Lapsed

Laste ja noorukitega ei ole ametlikke kliinilisi uuringuid ega farmakokineetilika uuringuid läbi viidud. Siiski koguti laste retrospektiivse kohortuuringu raames Rebif'i ohutusandmeid laste (n = 52) ja noorukite (n = 255) haiguslugudest. Selle uuringu tulemused lubavad oletada, et lastel (vanuses 2 kuni 11 aastat) ja noorukitel (vanuses 12 kuni 17 aastat), kes saavad 22 mikrogrammi või 44 mikrogrammi Rebif'i subkutaanselt kolm korda nädalas, on ohutusprofiil sarnane täiskasvanute omaga.

Rebif'i ohutus ja efektiivsus lastel vanuses alla 2 aasta ei ole veel tõestatud. Rebif'i ei tohi selles vanuserühmas kasutada.

Manustamisviis

Rebif'i manustatakse subkutaanse süstena. Enne süstimist ja lisaks ka 24 tundi pärast iga süstimist on soovitatav kasutada antipüreetilist analgeetikumi, et vähendada gripilaadseid sümptomeid, mis tekivad seoses Rebif'i manustamisega.

Praeguseks ajaks ei ole teada, kui pikka aega tuleb patsiente ravida. Ohutust ja efektiivsust Rebif'iga ravimisel ei ole demonstreeritud rohkem kui 4 aastat väldanud uuringutes. Seetõttu on soovitatav, et patsiente hinnataks 4-aastase raviperioodi jooksul vähemalt igal teisel aastal, otsus pikemaajalise ravi kohta langetatakse raviarsti individuaalsele hinnangule baseerudes.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus loodusliku või rekombinantse beeta-interferooni või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.
- Raske depressioon ja/või enesetapumõtted (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Üldised soovitused

Patsiente tuleb informeerida beeta-interferooni kasutamisega seostatud kõige sagedamatest kõrvaltoimetest, sh gripilaadse sündroomi sümptomaatikast (vt lõik 4.8). Need sümptomid on reeglina enam väljendunud ravikuuri alguses ning nende sagedus ja raskus ravi jätkudes väheneb.

Trombootiline mikroangiopaatia

Beeta-interferooni sisaldavate ravimitega seoses on teatatud trombootilise mikroangiopaatia juhtudest (sh surmaga lõppenud juhud), mis avalduvad trombootilise trombotsütopeenilise purpuri või hemolüütilis-ureemilise sündroomina. Juhtudest on teatatud ravi erinevatel perioodidel ja trombootiline mikroangiopaatia võib tekkida mõne nädala või mitme aastat pärast beeta-interferoonravi alustamist. Varaste kliiniliste sümptomite hulka kuuluvad hüpertensiooni taastekkimine, palavik, kesknärvisüsteemiga seotud sümptomid (nt segasusseisund ja parees) ning nõrgenenud neerufunktsioon. Trombootilisele mikroangiopaatialle viitavate laboratoorsete leidude hulka kuuluvad trombotsüütide vähenenud arv, hemolüüsi tõttu tõusnud laktaatdehüdrogenaasi seerumis (LDH) ja skistotsüüdid (erütrotsüütide fragmendid) vere äigepreparaadis. Seega on soovitatav trombootilise mikroangiopaatia kliiniliste sümptomite ilmnemisel analüüsida trombotsüütide taset, seerumi LDH-d, vere äigepreparaate ja neerufunktsiooni. Trombootilise mikroangiopaatia diagnoosimisel tuleb seda viivitamatult ravima hakata (kaaluda tuleb plasmavahetust) ja soovitatav on Rebif-ravi kohe peatada.

Depressioon ja enesetapumõtted

Rebif'i tuleb ettevaatusega manustada patsientidele, kellel on esinenud või esineb depressiivseid häireid, eriti nendele patsientidele, kellel on olnud enesetapumõtteid (vt lõik 4.3). On teada, et *sclerosis multiplex* iga patsientidel, aga ka seoses interferoonide kasutamisega, esineb tavalisest suurema sagedusega depressiooni ning enesetapumõtteid. Rebif'iga ravitavaid patsiente tuleb nõustada, et nad annaksid oma raviarstile koheselt teada igast depressiooni ja/või enesetapumõtete sümptomist. Depressiooniga patsiente tuleb Rebif-ravi ajal hoolikalt jälgida ning sellele vastavalt ravida. Arvesse võib tulla ka Rebif-ravi lõpetamine (vt lõigud 4.3 ja 4.8).

Krampidega seotud haigused

Rebif'i tuleb ettevaatusega manustada eelnevate epileptiliste haigustega patsientidele ning antiepileptilisi ravimeid saavatele patsientidele, eriti kui nende epilepsia ei allu ravile antiepileptikumidega adekvaatselt (vt lõigud 4.5 ja 4.8).

Südamehaigus

Südamehaigustega (nt stenokardia, südame paispuudulikkus või südame rütmihäired) patsiente tuleb beeta-1a-interferooni ravi alguses põhjalikult jälgida kliinilise seisundi halvenemise suhtes. Beeta-1a-interferoon-ravist tingitud gripilaadse sündroomi sümptomid võivad südamehaigustega patsientidele osutada liiga kurnavaks.

Süstekoha nekroos

Rebif'i kasutataval patsientidel on täheldatud nekroosi süstekohal (vt lõik 4.8). Viimaks süstekoha nekroosi tekke riski minimaalseks, tuleb patsiente õpetada:

- kasutama aseptilist süstetehnikat,
- vahetama süstekohti iga süstimise järel.

Patsiendi poolt teostatavat enesele manustamise protseduuri tuleb perioodiliselt jälgida, seda eriti juhul, kui on tekkinud infektsioon süstekohal.

Patsient peab teadma, et kui tal tekib nahakahjustus, mis võib olla tingitud tursest või koevedeliku dreenaarühäirest süstekohal, peab ta enne Rebif'i süstimise jätkamist oma arsti poole pöörduma. Kui patsiendil esineb mitmeid nahakahjustusi, tuleb Rebif'i manustamine katkestada seniks, kuni nahakahjustused on paranenud. Eeldusel, et nekroosikolle ei ole ulatuslik, võib üksiku kahjustuskolde korral süstimist jätkata.

Maksafunktsiooni häire

Rebif'i kliinilistes uuringutes on sageli täheldatud maksa transaminaaside (eeskättalaniin-aminotransferaasi (ALAT)) aktiivsuse asümptoomset suurenemist ning 1...3% patsientidel küündis maksa transaminaaside aktiivsus enam kui 5-kordseks üle normi ülemise piiri. Kliiniliste sümptomite puudumisel tuleb seerumi ALAT aktiivsust määrata enne ravi alustamist, 1., 3. ja 6. ravikuul ning seejärel perioodiliselt. Kui ALAT aktiivsus on suurem kui 5 korda üle normi ülemise piiri, tuleb kaaluda Rebif'i annuste vähendamist. Kui ensüümi aktiivsus normaliseerub, võib annust järkjärguliselt suurendama hakata. Nendel patsientidel, kellel on anamneesis märkimisväärne maksahaigus, esineb käesoleval hetkel maksahaiguse kliiniline sümptomaatika, kes kuritarvitavad alkoholi või kellel esineb seerumi ALAT aktiivsuse suurenemine (rohkem kui 2,5 korda üle normi ülemise piiri), tuleb Rebif-ravi alustada ettevaatusega. Rebif-ravi tuleb katkestada, kui ilmnevad ikterus või teised maksa funktsioonihäirete sümptomid.

Sarnaselt teistele beeta-interferooni preparaatidele võib Rebif põhjustada rasket maksakahjustust, sealhulgas ägedat maksapuudulikkust (vt lõik 4.8). Suurem osa raske maksakahjustuse juhtudest tekkis ravi esimese kuue kuu jooksul. Harvaesineva sümptomaatilise maksa funktsioonihäire tekkemehhanism ei ole teada. Samuti ei ole leitud kindlaid riskifaktoreid.

Neerude ja kuseteede häired

Nefrootiline sündroom

Beeta-interferooni preparaatidega ravimise ajal on teatatud nefrootilise sündroomi juhtudest koos erinevate olemasolevate nefropaatiatega, sh kollapsiga koldeline segmentaalne glomeruloskleroos (*collapsing focal segmental glomerulosclerosis*, FSGS), haiguse minimaalne muutus (*minimal change disease*, MCD), membranoproliferatiivne glomerulonefriit (*membranoproliferative glomerulonephritis*, MPGN) ja membranoosne glomerulopaatia (*membranous glomerulopathy*, MGN). Juhtudest teatati ravi jooksul erinevates ajapunktides ning need võivad tekkida pärast mitu aastat kestnud ravi beeta-interferooni preparaatidega. Soovitatav on perioodiline jälgimine varaste nähtude või sümptomite avastamiseks, milleks võivad olla nt ödeem, proteinuuria ja neerufunktsiooni häire, seda eriti patsientidel, kellel on suurenenud neeruhaiguste oht. Nefrootilist sündroomi tuleb viivitamatult ravida ning kaaluda tuleb Rebif-ravi katkestamist.

Muutused laboratoorsetes analüüsides

Seoses interferoonide kasutamisega on esinenud muutusi laboratoorsetes analüüsides. Seetõttu on Rebif-ravi ajal lisaks sellistele laborianalüüsides, mis on tavaliselt vajalikud *sclerosis multiplex*'iga patsientide jälgimiseks, soovitatav maksaensüümide aktiivsuse monitoorimine ning valgevererakkude koguarvu ja valgeverre valemi ning trombotsüütide arvu määramine regulaarsete intervallidega (1, 3 ja 6 kuud) pärast Rebif-ravi alustamist ning seejärel kliiniliste sümptomite puudumisel perioodiliselt.

Kilpnäärme funktsiooni häired

Rebif-ravi saavatel patsientidel võib mõnikord häiruda kilpnäärme funktsioon või süveneda olemasolev patoloogia. Seetõttu on soovitatav enne ravi algust hinnata kilpnäärme funktsiooni ning juhul, kui esineb funktsioonihäireid, tuleb vastavaid uuringuid korrata ravi käigus iga 6...12 kuu möödumisel. Kui funktsiooninäitajate algväärtused on normi piires, ei ole rutiinne testimine vajalik, aga juhul kui tekivad kilpnäärme düsfunktsioonile viitavad nähud, tuleb uuringuid korrata (vt lõik 4.8).

Raske neeru- ja maksapuudulikkus ning tugev luuüdifunktsiooni pärsitus

Ettevaatus ning hoolikas jälgimine on vajalikud beeta-1a-interferooni manustamisel raske neeru- ja maksapuudulikkusega patsientidele ning neile patsientidele, kellel on luuüdifunktsioon tugevasti pärsitud.

Neutraliseerivad antikehad

Vereseerumis võivad tekkida beeta-1a-interferooni vastased neutraliseerivad antikehad. Antikehade tekkesagedus ei ole praeguseks täpselt määratletud. Kliinilised andmed näitavad, et beeta-1a-interferooni vastased antikehad tekivad 24...48-kuulise ravi järel Rebif 22 mikrogrammiga umbes 24% patsientidest. On näidatud, et antikehade olemasolu nõrgendab farmakodünaamilist vastust beeta-1a-interferoonile (beeta-2-mikroglobuliin ja neopteriin). Kuigi antikehade induktsiooni kliiniline tähtsus ei ole veel lõplikult välja selgitatud, on selliste neutraliseerivate antikehade tekkega seotud ravimi efektiivsuse vähenemine, mis avaldub kliinilistes ja MRT parameetrites. Kui patsient reageerib Rebif-ravile halvasti ning tal esinevad neutraliseerivad antikehad, peab raviarst Rebif-ravi jätkamisega seotud kasu/riskide tasakaalu uuesti hindama.

Erinevate meetodite kasutamine vereseerumi antikehade määramiseks ja antikehade positiivsuse eristamiseks piirab võimalust võrrelda antigeensust erinevate toodete vahel.

Sclerosis multiplex'i muud vormid

Ravimi kasutamise ohutuse ja efektiivsuse kohta hospitaliseeritud *sclerosis multiplex*'i patsientidel on andmeid vähe. Rebif'i kasutamist primaarse progresseeruva *sclerosis multiplex*'iga patsientidel ei ole veel uuritud ja seda ei tohi neil patsientidel kasutada.

Abiained

Natriumisaldus

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

Bensüülalkohol

Ravim sisaldab bensüülalkoholi. Bensüülalkohol võib põhjustada allergilisi reaktsioone.

Alla 3 aasta vanuseid lapsi tuleb jälgida respiratoorsete sümptomite suhtes.

Rasedaid või imetavaid patsiente tuleb teavitada võimalikust riskist, et abiaine bensüülalkohol võib aja jooksul akumulēeruda ja põhjustada metaboolset atsidoosi. Maksa- või neerukahjustusega patsientidel tuleb kasutada ettevaatusega, kuna esineb risk, et abiaine bensüülalkohol võib aja jooksul akumulēeruda ja põhjustada metaboolset atsidoosi.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Inimestel ei ole koostoimeid beeta-1a-interferooniga uuritud.

On andmeid, et interferoonid inhibeerivad inimestel ja loomadel maksa tsütokroom P450-st sõltuvate ensüümide aktiivsust. Ettevaatlik peab olema Rebif'i samaaegsel manustamisel kitsa terapeutilise vahemikuga ravimitega, mille metabolism on olulises sõltuvuses maksa tsütokroom P450 süsteemist, näiteks epilepsiavastased ravimid ning teatud liiki antidepressandid.

Rebif'i koostoimeid kortikosteroidide või adrenokortikotroopse hormooniga (AKTH) ei ole süstemaatiliselt uuritud. Kliinilised uuringud näitavad, et *sclerosis multiplex*'iga patsiendid võivad haiguse ägenemiste korral samaaegselt Rebif'i ja kortikosteroidide või AKTH tarvitada.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Suur hulk raseduse andmekogudest ja turuletulekujärgsel kasutamisel saadud andmeid (rohkem kui 1000 raseda andmed) ei näita pärast viljastumiseelset kokkupuudet beeta-interferooniga või kokkupuudet raseduse esimese trimestri ajal suurte kaasasündinud väärarendite esinemisriski suurenemist. Siiski ei ole kokkupuute kestus esimesel trimestril teada, sest andmete kogumise ajal oli beeta-interferooni kasutamine raseduse ajal vastunäidustatud ja raseduse tuvastamisel ja/või kinnitamisel ravi tõenäoliselt katkestati. Kasutamiskogemus teisel ja kolmandal trimestril on väga piiratud.

Loomadelt saadud andmete põhjal (vt lõik 5.3) võib tõenäoliselt suurened spontaanabortide esinemisrisk. Praegu saadaolevate andmete põhjal ei saa spontaanabortide esinemisriski beeta-interferooniga kokku puutunud rasedatel piisavalt hinnata, kuid senised andmed riski suurenemisele ei viita.

Rebif'i kasutamist raseduse ajal võib kaaluda, kui see on kliiniliselt vajalik.

Imetamine

Piiratud teave beeta-1a-interferooni ülekandumise kohta rinnapiima ning beeta-interferooni keemilised/füsioloogilised näitajad viitavad sellele, et rinnapiima erituvad beeta-1a-interferooni kogused on ebaolulised. Kahjulikku toimet rinnaga toidetavale vastsündinule/imikule ei ole oodata.

Rebif'i võib kasutada imetamise ajal.

Fertiilsus

Rebif'i toimet fertiilsusele ei ole uuritud.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Kesknärvisüsteemi poolt vahendatud beeta-interferooni kasutamisega seotud kõrvaltoimetel (nt pearinglus) on toime autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele (vt lõik 4.8).

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige kõrgema esinemissagedusega Rebif-raviga seostatav kõrvaltoime on gripilaadne sündroom. Gripilaadsed sümptomid on kõige rohkem väljendunud ravi alustamisel, nende sagedus väheneb ravi jätkamisel. Umbes 70% Rebif-ravi saanud patsientidest võib esimese 6 kuu jooksul pärast ravi alustamist esineda interferoon-ravile tüüpiline gripitaoline sündroom. Ligikaudu 30% patsientidest tekivad ka süstekoha reaktsioonid, valdavalt kerge põletik või punetus. Samuti esineb sageli maksafunktsiooni laboratoorsete analüüside asümptoomseid muutusi ja vere valgeliblede hulga vähenemist.

Enamus beeta-1a-interferooni kasutamisel tekkivatest kõrvaltoimetest on tavaliselt kerged ja pöörduvad ning reageerivad annuse vähendamisele. Raskete või püsivate kõrvaltoimete korral tuleb vastavalt arsti otsusele Rebif'i annust ajutiselt vähendada või selle manustamine katkestada.

Kõrvaltoimete loetelu

Toodud kõrvaltoimed on tuvastatud kliiniliste uuringute ja ka turuletulekujärgsete aruannete põhjal (*tärn (*) osutab kõrvaltoimetele, mis on tuvastatud turuletulekujärgse järelevalve ajal*). Allpool kasutatud esinemissageduse terminoloogiale kehtivad järgmised määratlused: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\,000$), esinemissagedus teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Vere ja lümfisüsteemi häired

Väga sage:	neutropeenia, lümfopeenia, leukopeenia, trombotsütopeenia, aneemia
Harv:	trombootiline mikroangiopaatia, sh trombootiline trombotsütopeeniline purpur/hemolüütilis-ureemiline sündroom* (kehtib kõikide beeta-interferooni sisaldavate ravimite kohta; vt lõik 4.4), pantsütopeenia*

Endokriinsüsteemi häired

Aeg-ajalt:	kilpnäärme düsfunktsioon, kõige sagedamini hüpotüreoidism või hüpertüreoidism
------------	---

Immuunsüsteemi häired

Harv:	anafülaktilised reaktsioonid*
-------	-------------------------------

Maksa ja sapiteede häired

Väga sage:	transaminaaside aktiivuse asümptoomne tõus
Sage:	transaminaaside aktiivsuse oluline tõus
Aeg-ajalt:	hepatiit, koos ikterusega või ilma*
Harv:	maksapuudulikkus* (vt lõik 4.4), autoimmuunne hepatiit*

Psühhiaatrilised häired

Sage:	depressioon, unetus
Harv:	suitsiidikatsed*

Närvisüsteemi häired

Väga sage:	peavalu
Aeg-ajalt:	krambid*
Esinemissagedus teadmata:	ajutised neuroloogilised sümptomid (st hüpoesteesia, lihasspasm, paresteesia, raskused kõndimisel, muskuloskeetaalne jäikus), mis võivad jälgendada <i>sclerosis multiplex</i> 'i ägenemist*

Silma kahjustused

Aeg-ajalt:	reetina vaskulaarsed häired (st retinopaatia, täpid nägemisväljas ja reetina arteri või veeni sulgus)*
------------	--

Vaskulaarsed häired

Aeg-ajalt:	trombemboolilised tüsistused*
------------	-------------------------------

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

Aeg-ajalt:	düspnoe*
Esinemissagedus teadmata:	pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon* (interferoone sisaldavate ravimite klassile iseloomulik, vt allpool lõik „Pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon“)

Seedetrakti häired

Sage:	kõhulahtisus, oksendamine, iiveldus
-------	-------------------------------------

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Sage:	pruritus, lööve, erütematoosne lööve, makulopapulaarne lööve, alopeetsia*
Aeg-ajalt:	urtikaaria*
Harv:	Quincke'i ödeem (angioödeem)*, multiformne erüteem*, multiformse erüteemi sarnased nahareaktsioonid*, Stevensi-Johnsoni sündroom*

Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused

Sage:	müalgia, artralgia
Harv:	ravimi poolt esilekutsutud erütematoosne luupus*

Neerude ja kuseteede häired

Harv:	nefrootiline sündroom*, glomeruloskleroos* (vt lõik 4.4)
-------	--

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Väga sage:	põletik süstekohal, reaktsioon süstekohal, gripitaolised sümptomid
Sage:	valu süstekohal, väsimus, külmavärinad, palavik
Aeg-ajalt:	nekroos süstekohal, paksend süstekohal, abstsess süstekohal, süstekoha infektsioonid*, suurenenud higistamine*
Harv:	tselluliit süstekohal*
Esinemissagedus teadmata:	pannikuliit (süstekohas esinev)

Lapsed

Laste ja noorukitega ei ole ametlikke kliinilisi uuringuid ega farmakokineetilisi uuringuid läbi viidud. Piiratud ohutusandmed lubavad oletada, et lastel ja noorukitel (vanuses 2 kuni 17 aastat), kes saavad 22 mikrogrammi või 44 mikrogrammi Rebif'i kolm korda nädalas, on ohutusprofiil sarnane täiskasvanute omaga.

Klassi toimed

Interferoonide kasutamist on seostatud isutuse, pearingluse, ärevuse, südame rütmihäirete, vasodilatatsiooni ja palpitatsioonide, menorraagia ja metrorraagia tekkega. Beeta-interferoonravi ajal võib suureneda antikehade moodustumine.

Pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon

Beeta-interferooni sisaldavate ravimite kasutamisel teatati pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni (PAH) juhtudest. Juhtudest teatati erinevatel ajahetkedel, sh kuni mitu aastat pärast ravi alustamist beeta-interferooniga.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamise korral tuleb patsiendid jälgimiseks hospitaliseerida ning rakendada neile kohast toetavat ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: immunostimulaatorid, interferoonid, ATC-kood: L03AB07

Interferoonid on rühm endogeenseid glükoproteiine, millel on immunomoduleerivad, viirustevastased ja antiproliferatiivsed omadused.

Rebif'il (beeta-1a-interferoonil) on inimese endogeense beeta-interferooniga sama aminohappeline järjestus. Seda toodetakse imetaja rakkudel (hiina hamstri munasarja rakkudel) ning seejärel, sarnaselt looduslikule proteiinile, glükosüleeritakse.

Sõltumata manustamistest seostatakse Rebif'i manustamisega väljendunud farmakodünaamilisi muutusi. 24 tundi pärast üksikannuse manustamist suurenevad 2',5'-OAS-süntetaasi aktiivsused nii rakkude sees kui ka seerumis ning beeta-2-mikroglobuliini ja neopteriini sisaldus seerumis. Need hakkavad vähenema 2 päeva jooksul. Intramuskulaarne ja subkutaanne manustamine kutsuvad esile täiesti samaväärsed vastused. Pärast kokku 4 annuse korduvat subkutaanset manustamist iga 48 tunni järel püsivad need bioloogilised vastused suurenenutena, ilma et esineks märke taluvuse tekkimisest.

Subkutaansete annuste manustamise järgselt tervetele vabatahtlikele indutseeris beeta-1a-interferoon bioloogilisi markereid (nt 2',5'-OAS aktiivsus, neopteriin ja beeta-2-mikroglobuliin). Subkutaanse üksikannuse manustamisele järgnev maksimaalse kontsentratsiooni saavutamise aeg oli neopteriini, beeta-2-mikroglobuliini ja 2',5'-OAS puhul 24...48 tundi, MX1 puhul 12 tundi ning OAS1 ja OAS2 geeniekspressiooni puhul 24 tundi. Sarnaseid tippkontsentratsioone täheldati enamiku markerite puhul pärast esimest ja kuuendat manustamiskorda.

Rebif'i täpset toimemehhanismi *sclerosis multiplex*'i korral veel uuritakse.

Retsidiveeruva kuluga *sclerosis multiplex*

Rebif'i ohutust ja efektiivsust on uuritud retsidiveeruva kuluga *sclerosis multiplex*'iga patsientidel annustes, mis jäävad vahemikku 11...44 mikrogrammi (3...12 miljonit RÜ), manustatuna nahaalusi kolm korda nädalas. Heakskiidetud annustamisskeemi korral alandab Rebif 22 mikrogrammi kliiniliste ägenemiste sagedust (umbes 30% 2 aasta kestel) ning raskust patsientidel, kellel on eelneva kahe aasta vältel esinenud vähemalt kaks haiguse ägenemist ning kelle EDSS ravi alustamisel on 0...5,0. Tegevusvõime langusega patsientide osakaal ehk nende patsientide osa, kelle tegevusvõime halvenes funktsionaalse süsteemi EDSS (*Expanded Disability Status Scale*) järgi 3 kuud hiljem vähemalt ühe ühiku võrra, vähenes Rebif 22 mikrogrammi kasutamisel 39%-lt (platseeborühm) 30%-le. 4 aasta jooksul vähenes Rebif 22 mikrogrammi või Rebif 44 mikrogrammi ravi saanutel haiguse ägenemiste näitaja vastavalt 22% ja 29% võrra, võrreldes patsientidega, kes said 2 aastat ravi platseeboga ning seejärel 2 aasta jooksul ravi kas Rebif 22 mikrogrammi või Rebif 44 mikrogrammiga.

Sekundaarselt progresseeruv *sclerosis multiplex*

Ühes kolmeaastases sekundaarselt progresseeruva *sclerosis multiplex*'iga (EDSS 3...6,5) patsientidel (tõendatud kliiniline progressioon eelneva kahe aasta jooksul), kellel ei olnud esinenud ägenemisi eelneva 8 nädala jooksul, läbiviidud uuringus ei avaldanud Rebif märkimisväärset toimet puude süvenemisele, kuid ägenemiste arv vähenes ligikaudu 30% võrra. Kui uuritud patsiendid jaotati kahte alarühma (need, kellel 2-aastase perioodi kestel enne uuringusse arvamist oli esinenud ägenemisi ning need, kellel uuringueelse 2 aasta jooksul ägenemisi ei olnud), täheldati, et ravimil puudus toime puude süvenemisele nendel patsientidel, kellel enne uuringut haiguse ägenemisi ei olnud. Nendel Rebif 22 mikrogrammi / Rebif 44 mikrogrammi kombineeritud ravi saanud patsientidel, kellel 2 uuringueelse aasta jooksul esines ägenemisi, esines puude süvenemist 57%, samas kui platseeborühma vastav näitaja oli 70%. Siiski tuleks selliseid alarühmadelt tagantjärele saadud tulemusi interpreteerida ettevaatlikult.

Primaarse progresseerumisega *sclerosis multiplex*

Praeguseks ajaks pole Rebif'i kasutamist primaarse progresseerumisega *sclerosis multiplex*'iga patsientidel uuritud ning seega ei tohiks nendel patsientidel ravimit kasutada.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Beeta-1a-interferooni intravenoosse manustamise järgselt tervetele vabatahtlikele alanesid vereplasma väärtused kiirelt ja multieksponentsiaalselt, proportsionaalselt manustatud annusega. Rebif'i nahaalune või lihasesisene manustamine tekitab võrdväärse ekspositsiooni beeta-interferoonile.

Jaotumine

Pärast 22 ja 44 mikrogrammi Rebif'i korduvannuste subkutaanset manustamist täheldati maksimumkontsentratsioone tavaliselt 8 tunni möödumisel, aga see oli väga varieeruv.

Eritumine

Pärast tervetele vabatahtlikele manustatud subkutaanseid korduvannuseid tõusid peamised farmakokineetilised parameetrid (AUC_{tau} ja C_{max}) proportsionaalselt annuse tõstmisega 22 mikrogrammilt 44 mikrogrammile. Eeldatav ilmne poolväärtusaeg on 50...60 tundi, mis on kooskõlas korduvmanustamise järgselt täheldatud kumuleerumisega.

Biotransformatsioon

Beeta-1a-interferoon metaboliseeritakse ja eritatakse peamiselt maksa ja neerude kaudu.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse ja genotoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Rebif'i kartsinogeenset potentsiaali uuritud ei ole.

Uuringud embrüo- ja fetotoksilisuse kohta ahvidel ei andnud tõendeid reproduktiivsete häirete kohta. Loomkatsetes muude alfa- või beeta-interferoonidega on teatatud abordiriski suurenemisest. Beeta-1a-interferooni toimest meeste viljakusele andmeid ei ole.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Mannitool
Poloksameer 188
L-metioniin
Bensüülalkohol
Naatriumatsetaat
Äädikhape pH reguleerimiseks
Naatriumhüdroksiid pH reguleerimiseks
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

18 kuud.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2°C...8°C), ärge asetage ravimit sügavkülmutusosa lähedusse. Mitte lasta külmuda. Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

Ambulatoorseks kasutamiseks võib patsient Rebif'i külmkapist välja võtta ja hoida temperatuuril kuni 25 °C ühekordselt kuni 14 päeva. Seejärel peab Rebif'i panema tagasi külmkappi ja kasutama enne kõlblikkusaja lõppu.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

1 ml I tüüpi klaasist roostevaba nõelaga süstel, mis sisaldab 0,5 ml lahust.

Rebif 22 mikrogrammi on saadaval 1, 3, 12 või 36 süstliga pakendis. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Süstelahus väljastatakse kasutamiseks valmis süstlites. Süstelahust võib manustada ka selleks sobiva automaatsüstlaga.

Ainult ühekordseks kasutamiseks. Kasutada võib ainult selget kuni opalestseeruvat ilma osakeste ning nähtavate riknemise märkideta lahust.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/98/063/001
EU/1/98/063/002
EU/1/98/063/003
EU/1/98/063/020

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 4. mai 1998
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 4. mai 2008

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu>.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Rebif 44 mikrogrammi süstelahus süstlis

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks süstel (0,5 ml) sisaldab 44 mikrogrammi (12 MRÜ*) beeta-1a-interferooni**.

* miljonit rahvusvahelist ühikut, määratud tsütopaatilise toime (CPE) uuringus beeta-1a-interferooni standardi suhtes, mis on kalibreeritud rahvusvaheliselt käibelolevate NIH standardite (GB-23-902-531) suhtes.

** toodetud hiina hamstri munasarjarakkudel (CHO-K1) rekombinantse DNA tehnoloogia abil.

Teadaolevat toimet omav abiaine: sisaldab 2,5 mg bensüülalkoholi 0,5 ml annuses.
Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus süstlis.

Selge kuni opalestseeruv lahus, pH 3,5 kuni 4,5 ja osmolaarsus 250 kuni 450 mOsm/l.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Rebif on näidustatud

- üksiku demüelinisatsiooni episoodi korral, millega kaasneb äge põletikuline protsess, juhul kui alternatiivsed diagnoosid on välistatud ning patsienti ohustab kliiniliselt kindla *sclerosis multiplex*'i väljakujunemine (vt lõik 5.1);
- ägenemistega *sclerosis multiplex*'i raviks. Kliinilistes uuringutes iseloomustati seda kahe või enama akuutse ägenemisena eelneva kahe aasta jooksul (vt lõik 5.1).

Ravimi efektiivsust ei ole tõestatud sekundaarse progresseeruva *sclerosis multiplex*'i korral, kui ägenemisi ei ole esinenud (vt lõik 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi tuleb alustada ravitava haiguse käsitluses kogenud spetsialisti kontrolli all.

Rebif on saadaval kahes tugevuses: 22 mikrogrammi ja 44 mikrogrammi.

Patsientidele, kes alustavad ravi Rebif'iga, on saadaval Rebif 22 mikrogrammi ja Rebif 44 mikrogrammi süstelahus kolbampullis kasutamiseks koos elektroonilise süsteseadmega RebiSmart, mis võimaldab annuse automaatset tiitrimist vastavalt patsiendi esimese ravikuu vajadustele.

Annustamine

Kui ravi Rebif'iga alustatakse esmakordselt, on tahhüülaksia väljaarendamise ja selle kaudu kõrvaltoimete vähendamise eesmärgil soovitatav alustada 8,8-mikrogrammise annuse manustamisega subkutaanse süstena ning seejärel järgmise nelja nädala jooksul annust suurendada kuni sihtannuseni, kasutades selleks alljärgnevat graafikut:

	Soovitav tiitrimine (% lõplikust annusest)	Tiitrimine Rebif'i annuseni 44 mikrogrammi kolm korda nädalas (kkn)
1...2. nädal	20%	8,8 mikrogrammi kkn
3...4. nädal	50%	22 mikrogrammi kkn
5+ nädal	100%	44 mikrogrammi kkn

Esimese demüelinisatsiooni episood

Esimese demüelinisatsiooni episoodiga patsientidele manustatakse 44 mikrogrammi Rebif'i kolm korda nädalas subkutaanse süstena.

Ägenemistega sclerosis multiplex

Rebif'i soovitatakse manustada 44 mikrogrammi kolm korda nädalas subkutaanse süstena. Väiksem annus 22 mikrogrammi, mida manustatakse samuti subkutaansete süstetena kolm korda nädalas, on soovitatav neile patsientidele, kes raviarsti hinnangul suuremaid annuseid ei talu.

Lapsed

Laste ja noorukitega ei ole ametlikke kliinilisi uuringuid ega farmakokineetilika uuringuid läbi viidud. Siiski koguti laste retrospektiivse kohortuuringu raames Rebif'i ohutusandmeid laste (n = 52) ja noorukite (n = 255) haiguslugudest. Selle uuringu tulemused lubavad oletada, et lastel (vanuses 2 kuni 11 aastat) ja noorukitel (vanuses 12 kuni 17 aastat), kes saavad 22 mikrogrammi või 44 mikrogrammi Rebif'i subkutaanselt kolm korda nädalas, on ohutusprofiil sarnane täiskasvanute omaga.

Rebif'i ohutus ja efektiivsus lastel vanuses alla 2 aasta ei ole veel tõestatud. Rebif'i ei tohi selles vanuserühmas kasutada.

Manustamisviis

Rebif'i manustatakse subkutaanse süstena. Enne süstimist ja lisaks ka 24 tundi pärast iga süstimist on soovitatav kasutada antipüreetilist analgeetikumi, et vähendada gripilaadseid sümptomeid, mis tekivad seoses Rebif'i manustamisega.

Praeguseks ajaks ei ole teada, kui pikka aega tuleb patsiente ravida. Ohutust ja efektiivsust Rebif'iga ravimisel ei ole demonstreeritud rohkem kui 4 aastat väldanud uuringutes. Seetõttu on soovitatav, et patsiente hinnataks 4-aastase raviperioodi jooksul vähemalt igal teisel aastal, otsus pikemaajalise ravi kohta langetatakse raviarsti individuaalsele hinnangule baseerudes.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus loodusliku või rekombinantse beeta-interferooni või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.
- Raske depressioon ja/või enesetapumõtted (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Üldised soovitus

Patsiente tuleb informeerida beeta-interferooni kasutamisega seostatud kõige sagedamatest kõrvaltoimetest, sh gripilaadse sündroomi sümptomaatikast (vt lõik 4.8). Need sümptomid on reeglina enam väljendunud ravikuuri alguses ning nende sagedus ja raskus ravi jätkudes väheneb.

Trombootiline mikroangiopaatia

Beeta-interferooni sisaldavate ravimitega seoses on teatatud trombootilise mikroangiopaatia juhtudest (sh surmaga lõppenud juhud), mis avalduvad trombootilise trombotsütopeenilise purpuri või hemolüütilis-ureemilise sündroomina. Juhtudest on teatatud ravi erinevatel perioodidel ja trombootiline mikroangiopaatia võib tekkida mõne nädala või mitme aastat pärast beeta-interferoonravi alustamist. Varaste kliiniliste sümptomite hulka kuuluvad hüpertensiooni taastekkimine, palavik, kesknärvisüsteemiga seotud sümptomid (nt segasus seisund ja parees) ning nõrgenenud neerufunktsioon. Trombootilisele mikroangiopaatiale viitavate laboratoorsete leidude hulka kuuluvad trombotsüütide vähenenud arv, hemolüüsi tõttu tõusnud laktaatdehüdrogenaasi seerumis (LDH) ja skistotsüüdid (erütrotsüütide fragmendid) vere äigepreparaadis. Seega on soovitatav trombootilise mikroangiopaatia kliiniliste sümptomite ilmnemisel analüüsida trombotsüütide taset, seerumi LDH-d, vere äigepreparaate ja neerufunktsiooni. Trombootilise mikroangiopaatia diagnoosimisel tuleb seda viivitamatult ravima hakata (kaaluda tuleb plasmavahetust) ja soovitatav on Rebif-ravi kohe peatada.

Depressioon ja enesetapumõtted

Rebif'i tuleb ettevaatusega manustada patsientidele, kellel on esinenud või esineb depressiivseid häireid, eriti nendele patsientidele, kellel on olnud enesetapumõtteid (vt lõik 4.3). On teada, et *sclerosis multiplex*'iga patsientidel, aga ka seoses interferoonide kasutamisega, esineb tavalisest suurema sagedusega depressiooni ning enesetapumõtteid. Rebif'iga ravitavaid patsiente tuleb nõustada, et nad annaksid oma raviarstile koheselt teada igast depressiooni ja/või enesetapumõtete sümptomist. Depressiooniga patsiente tuleb Rebif-ravi ajal hoolikalt jälgida ning sellele vastavalt ravida. Arvesse võib tulla ka Rebif-ravi lõpetamine (vt lõigud 4.3 ja 4.8).

Krampidega seotud haigused

Rebif'i tuleb ettevaatusega manustada eelnevate epileptiliste haigustega patsientidele ning antiepileptilisi ravimeid saavatele patsientidele, eriti kui nende epilepsia ei allu ravile antiepileptikumidega adekvaatselt (vt lõigud 4.5 ja 4.8).

Südamehaigus

Südamehaigustega (nt stenokardia, südame paispuudulikkus või südame rütmihäired) patsiente tuleb beeta-1a-interferooni ravi alguses põhjalikult jälgida kliinilise seisundi halvenemise suhtes. Beeta-1a-interferoon-ravist tingitud gripilaadse sündroomi sümptomid võivad südamehaigustega patsientidele osutada liiga kurnavaks.

Süstekoha nekroos

Rebif'i kasutataval patsientidel on täheldatud nekroosi süstekohal (vt lõik 4.8). Viimaks süstekoha nekroosi tekke riski minimaalseks, tuleb patsiente õpetada:

- kasutama aseptilist süstetehnikat,
- vahetama süstekohti iga süstimise järel.

Patsiendi poolt teostatavat enesele manustamise protseduuri tuleb perioodiliselt jälgida, seda eriti juhul, kui on tekkinud infektsioon süstekohal.

Patsient peab teadma, et kui tal tekib nahakahjustus, mis võib olla tingitud tursed või koevedeliku drenaažihäirest süstekohal, peab ta enne Rebif'i süstimise jätkamist oma arsti poole pöörduma. Kui patsiendil esineb mitmeid nahakahjustusi, tuleb Rebif'i manustamine katkestada seniks, kuni nahakahjustused on paranenud. Eeldusel, et nekroosikolle ei ole ulatuslik, võib üksiku kahjustuskolde korral süstimist jätkata.

Maksafunktsiooni häire

Rebif'i kliinilistes uuringutes on sageli täheldatud maksa transaminaaside (eeskättalaniin-aminotransferaasi (ALAT)) aktiivsuse asümptoomset suurenemist ning 1...3% patsientidel küündis maksa transaminaaside aktiivsus enam kui 5-kordseks üle normi ülemise piiri. Kliiniliste sümptomite puudumisel tuleb seerumi ALAT aktiivsust määrata enne ravi alustamist, 1., 3. ja 6. ravikuul ning seejärel perioodiliselt. Kui ALAT aktiivsus on suurem kui 5 korda üle normi ülemise piiri, tuleb kaaluda Rebif'i annuste vähendamist. Kui ensüümi aktiivsus normaliseerub, võib annust järkjärguliselt suurendama hakata. Nendel patsientidel, kellel on anamneesis märkimisväärne maksahaigus, esineb käesoleval hetkel maksahaiguse kliiniline sümptomaatika, kes kuritarvitavad alkoholi või kellel esineb seerumi ALAT aktiivsuse suurenemine (rohkem kui 2,5 korda üle normi ülemise piiri), tuleb Rebif-ravi alustada ettevaatusega. Rebif-ravi tuleb katkestada, kui ilmnevad ikterus või teised maksa funktsioonihäirete sümptomid.

Sarnaselt teistele beeta-interferooni preparaatidele võib Rebif põhjustada risket maksakahjustust, sealhulgas ägedat maksapuudulikkust (vt lõik 4.8). Suurem osa raske maksakahjustuse juhtudest tekkis ravi esimese kuue kuu jooksul. Harvaesineva sümptomaatilise maksa funktsioonihäire tekkemehhanism ei ole teada. Samuti ei ole leitud kindlaid riskifaktoreid.

Neerude ja kuseteede häired

Nefrootiline sündroom

Beeta-interferooni preparaatidega ravimise ajal on teatatud nefrootilise sündroomi juhtudest koos erinevate olemasolevate nefropaatiatega, sh kollapsiga koldeline segmentaalne glomeruloskleroos (*collapsing focal segmental glomerulosclerosis*, FSGS), haiguse minimaalne muutus (*minimal change disease*, MCD), membranoproliferatiivne glomerulonefriit (*membranoproliferative glomerulonephritis*, MPGN) ja membranoosne glomerulopaatia (*membranous glomerulopathy*, MGN). Juhtudest teatati ravi jooksul erinevates ajapunktides ning need võivad tekkida pärast mitu aastat kestnud ravi beeta-interferooni preparaatidega. Soovitav on perioodiline jälgimine varaste nähtude või sümptomite avastamiseks, milleks võivad olla nt ödeem, proteiinuuria ja neerufunktsiooni häire, seda eriti patsientidel, kellel on suurenenud neeruhaiguste oht. Nefrootilist sündroomi tuleb viivitamatult ravida ning kaaluda tuleb Rebif-ravi katkestamist.

Muutused laboratoorsetes analüüsides

Seoses interferoonide kasutamisega on esinenud muutusi laboratoorsetes analüüsides. Nende üldine esinemissagedus on Rebif 44'ga veidi kõrgem kui Rebif 22 mikrogrammiga. Seetõttu on Rebif-ravi ajal lisaks sellistele laborianalüüsides, mis on tavaliselt vajalikud *sclerosis multiplex*'iga patsientide jälgimiseks, soovitatav maksaensüümide aktiivsuse monitoorimine ning valgevererakkude koguarvu ja valgevere valemi ning trombotsüütide arvu määramine regulaarsete intervallidega (1, 3 ja 6 kuud) pärast Rebif-ravi alustamist ning seejärel kliiniliste sümptomite puudumisel perioodiliselt. Rebif 44 mikrogrammiga ravi alustamisel peaks analüüse tegema sagedamini.

Kilpnäärme funktsiooni häired

Rebif-ravi saavatel patsientidel võib mõnikord häiruda kilpnäärme funktsioon või süveneda olemasolev patoloogia. Seetõttu on soovitatav enne ravi algust hinnata kilpnäärme funktsiooni ning juhul, kui esineb funktsioonihäireid, tuleb vastavaid uuringuid korrata ravi käigus iga 6...12 kuu möödumisel. Kui funktsiooninäitajate algväärtused on normi piires, ei ole rutiinne testimine vajalik, aga juhul kui tekivad kilpnäärme düsfunktsioonile viitavad nähud, tuleb uuringuid korrata (vt lõik 4.8).

Raske neeru- ja maksapuudulikkus ning tugev luuüdifunktsiooni pärsitus

Ettevaatus ning hoolikas jälgimine on vajalikud beeta-1a-interferooni manustamisel raske neeru- ja maksapuudulikkusega patsientidele ning neile patsientidele, kellel on luuüdifunktsioon tugevasti pärsitud.

Neutraliseerivad antikehad

Vereseerumis võivad tekkida beeta-1a-interferooni vastased neutraliseerivad antikehad. Antikehade tekkesagedus ei ole praeguseks täpselt määratletud. Kliinilised andmed näitavad, et beeta-1a-interferoonivastased antikehad tekivad 24...48-kuulise ravi järel Rebif 44 mikrogrammiga umbes 13...14% patsientidest. On näidatud, et antikehade olemasolu nõrgendab farmakodünaamilist vastust beeta-1a-interferoonile (beeta-2-mikroglobuliin ja neopteriin). Kuigi antikehade induktsiooni kliiniline tähtsus ei ole veel lõplikult välja selgitatud, on selliste neutraliseerivate antikehade tekkega seotud ravimi efektiivsuse vähenemine, mis avaldub kliinilistes ja MRT parameetrites. Kui patsient reageerib Rebif-ravile halvasti ning tal esinevad neutraliseerivad antikehad, peab raviarst Rebif-ravi jätkamisega seotud kasu/riskide tasakaalu uuesti hindama.

Erinevate meetodite kasutamine vereseerumi antikehade määramiseks ja antikehade positiivsuse eristamiseks piirab võimalust võrrelda antigeensust erinevate toodete vahel.

Sclerosis multiplex'i muud vormid

Ravimi kasutamise ohutuse ja efektiivsuse kohta hospitaliseeritud *sclerosis multiplex*'i patsientidel on andmeid vähe. Rebif'i kasutamist primaarse progresseeruva *sclerosis multiplex*'iga patsientidel ei ole veel uuritud ja seda ei tohi neil patsientidel kasutada.

Abiained

Naatriumisaldus

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

Bensüülalkohol

Ravim sisaldab bensüülalkoholi. Bensüülalkohol võib põhjustada allergilisi reaktsioone.

Alla 3 aasta vanuseid lapsi tuleb jälgida respiratoorsete sümptomite suhtes.

Rasedaid või imetavaid patsiente tuleb teavitada võimalikust riskist, et abiaine bensüülalkohol võib aja jooksul akumulēeruda ja põhjustada metaboolset atsidoosi. Maksa- või neerukahjustusega patsientidel tuleb kasutada ettevaatusega, kuna esineb risk, et abiaine bensüülalkohol võib aja jooksul akumulēeruda ja põhjustada metaboolset atsidoosi.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Inimestel ei ole koostoimeid beeta-1a-interferooniga uuritud.

On andmeid, et interferoonid inhibeerivad inimestel ja loomadel maksa tsütokroom P450-st sõltuvate ensüümide aktiivsust. Ettevaatlik peab olema Rebif'i samaaegsel manustamisel kitsa terapeutilise vahemikuga ravimitega, mille metabolism on olulises sõltuvuses maksa tsütokroom P450 süsteemist, näiteks epilepsiavastased ravimid ning teatud liiki antidepressandid.

Rebif'i koostoimeid kortikosteroidide või adrenokortikotroopse hormooniga (AKTH) ei ole süstemaatiliselt uuritud. Kliinilised uuringud näitavad, et *sclerosis multiplex*'iga patsiendid võivad haiguse ägenemiste korral samaaegselt Rebif'i ja kortikosteroidide või AKTH tarvitada.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Suur hulk raseduse andmekogudest ja turuletulekujärgsel kasutamisel saadud andmeid (rohkem kui 1000 raseda andmed) ei näita pärast viljastumiseelset kokkupuudet beeta-interferooniga või kokkupuudet raseduse esimese trimestri ajal suurte kaasasündinud väärarendite esinemisriski suurenemist. Siiski ei ole kokkupuute kestus esimesel trimestril teada, sest andmete kogumise ajal oli beeta-interferooni kasutamine raseduse ajal vastunäidustatud ja raseduse tuvastamisel ja/või kinnitamisel ravi tõenäoliselt katkestati. Kasutamiskogemus teisel ja kolmandal trimestril on väga piiratud.

Loomadelt saadud andmete põhjal (vt lõik 5.3) võib tõenäoliselt suurened spontaanabortide esinemisrisk. Praegu saadaolevate andmete põhjal ei saa spontaanabortide esinemisriski beeta-interferooniga kokku puutunud rasedatel piisavalt hinnata, kuid senised andmed riski suurenemisele ei viita.

Rebif'i kasutamist raseduse ajal võib kaaluda, kui see on kliiniliselt vajalik.

Imetamine

Piiratud teave beeta-1a-interferooni ülekandumise kohta rinnapiima ning beeta-interferooni keemilised/füsioloogilised näitajad viitavad sellele, et rinnapiima erituvad beeta-1a-interferooni kogused on ebaolulised. Kahjulikku toimet rinnaga toidetavale vastsündinule/imikule ei ole oodata.

Rebif'i võib kasutada imetamise ajal.

Fertiilsus

Rebif'i toimet fertiilsusele ei ole uuritud.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Kesknärvisüsteemi poolt vahendatud beeta-interferooni kasutamisega seotud kõrvaltoimetel (nt pearinglus) on toime autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele (vt lõik 4.8).

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige kõrgema esinemissagedusega Rebif-raviga seostatav kõrvaltoime on gripilaadne sündroom. Gripilaadsed sümptomid on kõige rohkem väljendunud ravi alustamisel, nende sagedus väheneb ravi jätkamisel. Umbes 70% Rebif-ravi saanud patsientidest võib esimese 6 kuu jooksul pärast ravi alustamist esineda interferoon-ravile tüüpiline gripitaoline sündroom. Ligikaudu 30% patsientidest tekivad ka süstekoha reaktsioonid, valdavalt kerge põletik või punetus. Samuti esineb sageli maksafunktsiooni laboratoorsete analüüside asümptoomseid muutusi ja vere valgeliblede hulga vähenemist.

Enamus beeta-1a-interferooni kasutamisel tekkivatest kõrvaltoimetest on tavaliselt kerged ja pöörduvad ning reageerivad annuse vähendamisele. Raskete või püsivate kõrvaltoimete korral tuleb vastavalt arsti otsusele Rebif'i annust ajutiselt vähendada või selle manustamine katkestada.

Kõrvaltoimete loetelu

Toodud kõrvaltoimed on tuvastatud kliiniliste uuringute ja ka turuletulekujärgsete aruannete põhjal (tärn (*) osutab kõrvaltoimetele, mis on tuvastatud turuletulekujärgse järelevalve ajal). Allpool kasutatud esinemissageduse terminoloogiale kehtivad järgmised määratlused: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\,000$), esinemissagedus teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Vere ja lümfisüsteemi häired

Väga sage: neutropeenia, lümfopeenia, leukopeenia, trombotsütopeenia, aneemia
Harv: trombootiline mikroangiopaatia, sh trombootiline trombotsütopeeniline purpur/hemolüütilis-ureemiline sündroom* (kehtib kõikide beeta-interferooni sisaldavate ravimite kohta; vt lõik 4.4), pantsütopeenia*

Endokriinsüsteemi häired

Aeg-ajalt: kilpnäärme düsfunktsioon, kõige sagedamini hüpotüreoidism või hüpertüreoidism

Immuunsüsteemi häired

Harv: anafülaktilised reaktsioonid*

Maksa ja sapiteede häired

Väga sage: transaminaaside aktiivuse asümptoomne tõus
Sage: transaminaaside aktiivsuse oluline tõus
Aeg-ajalt: hepatiit, koos ikterusega või ilma*
Harv: maksapuudulikkus* (vt lõik 4.4), autoimmuunne hepatiit*

Psühhiaatrilised häired

Sage: depressioon, unetus
Harv: suitsiidikatse*

Närvisüsteemi häired

Väga sage: peavalu
Aeg-ajalt: krambid*
Esinemissagedus teadmata: ajutised neuroloogilised sümptomid (st hüpösteesia, lihasspasm, paresteesia, raskused kõndimisel, muskuloskeetaalne jäikus), mis võivad jäljendada *sclerosis multiplex*'i ägenemist*

Silma kahjustused

Aeg-ajalt: reetina vaskulaarsed häired (st retinopaatia, täpid nägemisväljas ja reetina arteri või veeni sulgus)*

Vaskulaarsed häired

Aeg-ajalt: trombemboolilised tüsistused*

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

Aeg-ajalt: düspnoe*
Esinemissagedus teadmata: pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon* (interferoone sisaldavate ravimite klassile iseloomulik, vt allpool lõik „Pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon“)

Seedetrakti häired

Sage: kõhulahtisus, oksendamine, iiveldus

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Sage:	pruritus, lööve, erütematoosne lööve, makulopapulaarne lööve, alopeetsia*
Aeg-ajalt:	urtikaaria*
Harv:	Quincke'i ödeem (angioödeem)*, multiformne erüteem*, multiformse erüteemi sarnased nahareaktsioonid*, Stevensi-Johnsoni sündroom*

Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused

Sage:	müalgia, artralgia
Harv:	ravimi poolt esilekutsutud erütematoosne luupus*

Neerude ja kuseteede häired

Harv:	nefrootiline sündroom*, glomeruloskleroos* (vt lõik 4.4)
-------	--

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Väga sage:	põletik süstekohal, reaktsioon süstekohal, gripitaolised sümptomid
Sage:	valu süstekohal, väsimus, külmavärinad, palavik
Aeg-ajalt:	nekroos süstekohal, paksend süstekohal, abstsess süstekohal, süstekoha infektsioonid*, suurenenud higistamine*
Harv:	tselluliit süstekohal*
Esinemissagedus teadmata:	pannikuliit (süstekohas esinev)

Lapsed

Laste ja noorukitega ei ole ametlikke kliinilisi uuringuid ega farmakokineetilisi uuringuid läbi viidud. Piiratud ohutusandmed lubavad oletada, et lastel ja noorukitel (vanuses 2 kuni 17 aastat), kes saavad 22 mikrogrammi või 44 mikrogrammi Rebif'i kolm korda nädalas, on ohutusprofiil sarnane täiskasvanute omaga.

Klassi toimed

Interferoonide kasutamist on seostatud isutuse, pearingluse, ärevuse, südame rütmihäirete, vasodilatatsiooni ja palpitatsioonide, menorraagia ja metrorraagia tekkega. Beeta-interferoonravi ajal võib suureneda antikehade moodustumine.

Pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon

Beeta-interferooni sisaldavate ravimite kasutamisel teatati pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni (PAH) juhtudest. Juhtudest teatati erinevatel ajahetkedel, sh kuni mitu aastat pärast ravi alustamist beeta-interferooniga.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamise korral tuleb patsiendid jälgimiseks hospitaliseerida ning rakendada neile kohast toetavat ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: immunostimulaatorid, interferoonid, ATC-kood: L03AB07

Interferoonid on rühm endogeenseid glükoproteiine, millel on immunomoduleerivad, viirustevastased ja antiproliferatiivsed omadused.

Rebif'il (beeta-1a-interferoonil) on inimese endogeense beeta-interferooniga sama aminohappeline järjestus. Seda toodetakse imetaja rakkudel (hiina hamstri munasarja rakkudel) ning seejärel, sarnaselt looduslikule proteiinile, glükosüleeritakse.

Sõltumata manustamisteest seostatakse Rebif'i manustamisega väljendunud farmakodünaamilisi muutusi. 24 tundi pärast üksikannuse manustamist suurenevad 2',5'-OAS-süntetaasi aktiivsused nii rakkude sees kui ka seerumis ning beeta-2-mikroglobuliini ja neopteriini sisaldus seerumis. Need hakkavad vähenema 2 päeva jooksul. Intramuskulaarne ja subkutaanne manustamine kutsuvad esile täiesti samaväärsed vastused. Pärast kokku 4 annuse korduvat subkutaanset manustamist iga 48 tunni järel püsivad need bioloogilised vastused suurenenutena, ilma et esineks märke taluvuse tekkimisest.

Subkutaansete annuste manustamise järgselt tervetele vabatahtlikele indutseeris beeta-1a-interferoon bioloogilisi markereid (nt 2',5'-OAS aktiivsus, neopteriin ja beeta-2-mikroglobuliin). Subkutaanse üksikannuse manustamisele järgnev maksimaalse kontsentratsiooni saavutamise aeg oli neopteriini, beeta-2-mikroglobuliini ja 2',5'-OAS puhul 24...48 tundi, MX1 puhul 12 tundi ning OAS1 ja OAS2 geeniekspressiooni puhul 24 tundi. Sarnaseid tippkontsentratsioone täheldati enamiku markerite puhul pärast esimest ja kuuendat manustamiskorda.

Rebif'i täpset toimetemehhanismi *sclerosis multiplex*'i korral veel uuritakse.

Üksik *sclerosis multiplex*'i võimalusele viitav kliiniline episood

Rebif'i uurimiseks patsientidel, kellel esines üksik *sclerosis multiplex*'ist tingitud demüelinisatsiooni võimalusele viitav kliiniline episood, teostati üks kaheaastane kontrollitud kliiniline uuring. Uuringusse kaasatud patsientidel oli vähemalt kaks kliiniliselt mitteavalduvat kollet T2-režiimis MRT skaneeringul, mõõtmetega vähemalt 3 mm, millest vähemalt üks on ovoidne, periventrikulaarne või infratentoriaalne. Välistada tuli kõik haigused, mis võivad põhjendada patsiendil esinenud haigusnähte ja sümptomeid paremini kui *sclerosis multiplex*.

Patsiendid randomiseeriti topeltpimendamise meetodil Rebif 44 mikrogrammi kolm korda nädalas, Rebif 44 mikrogrammi kord nädalas või platseebo rühma. Teise kliinilise, *sclerosis multiplex*'i kinnitava demüelinisatsiooni episoodi esinemisel hakati patsiendile avatud meetodil manustama soovituslikku annust Rebif 44 mikrogrammi kolm korda nädalas, jättes algse randomiseerimise andmed pimendatuks.

Nimetatud uuringust saadud Rebif 44 mikrogrammi kolm korda nädalas vs. platseebo efektiivsuse andmed on alljärgnevad:

Parameetrite statistilised andmed	Ravi		Ravide võrdlus Rebif 44 µg kkn vs. platseebo		
	Platseebo (n = 171)	Rebif 44 µg kkn (n = 171)	Riski vähenda- mine	Cox'i proportsionaals e riski mudel [95% CI]	Pikaaja- line p-väärtus
McDonald (2005) konversioon					
Episoodide arv	144	106	51%	0,49 [0,38; 0,64]	< 0,001
KM hinnang	85,8%	62,5%			
CDMS konversioon					
Episoodide arv	60	33	52%	0,48 [0,31; 0,73]	< 0,001
KM hinnang	37,5%	20,6%			
Kombineeritud unikaalsete aktiivsete (CUA) kollete keskmised iga uuringus osaleja iga skaneeringu kohta topeltpimendatud perioodi jooksul					
Vähimad ruutkesmised	2,59 (0.30)	0.50 (0.06)	81%	0.19 [0.14; 0.26]*	< 0.001

kkn: kolm korda nädalas, CI: usaldusvahemik, CUA: kombineeritud unikaalsed aktiivsed

* Vähimate ruutkeskmiste suhe [95% CI]

Hetkel puudub suure riskiga patsientide määratlemiseks kindel definitsioon, kuigi konservatiivsem moodus on aktsepteerida vähemalt üheksat T2 hüperintensiivset kollet esialgsel skaneeringul, ja vähemalt üht uut T2 või üht uut Gd-kontrasteeruvat kollet järelkontrolli skaneeringul, mis tehakse vähemalt ühe kuu möödumisel esialgselt skaneeringust. Igal juhul tuleb ravi kaaluda ainult suure riskiga patsientidel.

Retsidiveeruva kuluga *sclerosis multiplex*

Rebif'i ohutust ja efektiivsust on uuritud retsidiveeruva kuluga *sclerosis multiplex*'iga patsientidel annustes, mis jäävad vahemikku 11...44 mikrogrammi (3...12 miljonit RÜ), manustatuna nahaalusi kolm korda nädalas. Heakskiidetud annustamisskeemi korral alandab Rebif 44 mikrogrammi kliiniliste ägenemiste sagedust (umbes 30% 2 aasta kestel) ning raskust patsientidel, kellel on eelneva kahe aasta vältel esinenud vähemalt kaks haiguse ägenemist ning kelle EDSS ravi alustamisel on 0...5,0. Tegevusvõime langusega patsientide osakaal ehk nende patsientide osa, kelle tegevusvõime halvenes funktsionaalse süsteemi EDSS (*Expanded Disability Status Scale*) järgi 3 kuud hiljem vähemalt ühe ühiku võrra, vähenes Rebif 44 mikrogrammi kasutamisel 39%-lt (platseeborühm) 27%-le. 4 aasta jooksul vähenes Rebif 22 mikrogrammi või Rebif 44 mikrogrammi ravi saanutel haiguse ägenemiste näitaja vastavalt 22% ja 29% võrra, võrreldes patsientidega, kes said 2 aastat ravi platseeboga ning seejärel 2 aasta jooksul ravi kas Rebif 22 mikrogrammi või Rebif 44 mikrogrammiga.

Sekundaarselt progresseeruv *sclerosis multiplex*

Ühes kolmeaastases sekundaarselt progresseeruva *sclerosis multiplex*'iga (EDSS 3...6,5) patsientidel (tõendatud kliiniline progressioon eelneva kahe aasta jooksul), kellel ei olnud esinenud ägenemisi eelneva 8 nädala jooksul, läbiviidud uuringus ei avaldanud Rebif märkimisväärset toimet puude süvenemisele, kuid ägenemiste arv vähenes ligikaudu 30% võrra. Kui uuritud patsiendid jaotati kahte alarühma (need, kellel 2-aastase perioodi kestel enne uuringusse arvamist oli esinenud ägenemisi ning need, kellel uuringueelse 2 aasta jooksul ägenemisi ei olnud), täheldati, et ravimil puudus toime puude süvenemisele nendel patsientidel, kellel enne uuringut haiguse ägenemisi ei olnud. Nendel Rebif 22 mikrogrammi / Rebif 44 mikrogrammi kombineeritud ravi saanud patsientidel, kellel 2 uuringueelse aasta jooksul esines ägenemisi, esines puude süvenemist 57%, samas kui platseeborühma vastav näitaja oli 70%. Siiski tuleks selliseid alarühmadelt tagantjärele saadud tulemusi interpreteerida ettevaatlikult.

Primaarse progresseerumisega *sclerosis multiplex*

Präeguseks ajaks pole Rebif'i kasutamist primaarse progresseerumisega *sclerosis multiplex*'iga patsientidel uuritud ning seega ei tohiks nendel patsientidel ravimit kasutada.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Beeta-1a-interferooni intravenoosse manustamise järgselt tervetele vabatahtlikele alanesid vereplasma väärtused kiirelt ja multieksponentsiaalselt, proportsionaalselt manustatud annusega. Rebif'i nahaalune või lihasesisene manustamine tekitab võrdväärse ekspositsiooni beeta-interferoonile.

Jaotumine

Pärast 22 ja 44 mikrogrammi Rebif'i korduvannuste subkutaanset manustamist täheldati maksimumkontsentratsioone tavaliselt 8 tunni möödumisel, aga see oli väga varieeruv.

Eritumine

Pärast tervetele vabatahtlikele manustatud subkutaanseid korduvannuseid tõusid peamised farmakokineetilised parameetrid (AUC_{0-24} ja C_{max}) proportsionaalselt annuse tõstmisega 22 mikrogrammilt 44 mikrogrammile. Eeldatav ilmne poolväärtusaeg on 50...60 tundi, mis on kooskõlas korduvmanustamise järgselt täheldatud kumuleerumisega.

Biotransformatsioon

Beeta-1a-interferoon metaboliseeritakse ja eritatakse peamiselt maksa ja neerude kaudu.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse ja genotoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Rebif'i kartsinogeenset potentsiaali uuritud ei ole.

Uuringud embrüo- ja fetotoksilisuse kohta ahvidel ei andnud tõendeid reproduktiivsete häirete kohta. Loomkatsetes muude alfa- või beeta-interferoonidega on teatatud abordiriski suurenemisest. Beeta-1a-interferooni toimest meeste viljakusele andmeid ei ole.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Mannitool
Poloksameer 188
L-metioniin
Bensüülalkohol
Naatriumatsetaat
Äädikhape pH reguleerimiseks
Naatriumhüdroksiid pH reguleerimiseks
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

18 kuud.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2°C...8°C), ärge asetage ravimit sügavkülmutusosa lähedusse. Mitte lasta külmuda. Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

Ambulatoorseks kasutamiseks võib patsient Rebif'i külmkapist välja võtta ja hoida temperatuuril kuni 25 °C ühekordselt kuni 14 päeva. Seejärel peab Rebif'i panema tagasi külmkappi ja kasutama enne kõlblikkusaja lõppu.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

1 ml I tüüpi klaasist roostevaba nõelaga süstel, mis sisaldab 0,5 ml lahust.

Rebif 44 mikrogrammi on saadaval 1, 3, 12 või 36 süstliga pakendis. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Süstelahus väljastatakse kasutamiseks valmis süstlites. Süstelahust võib manustada ka selleks sobiva automaatsüstlaga.

Ainult ühekordseks kasutamiseks. Kasutada võib ainult selget kuni opalestseeruvat ilma osakeste ning nähtavate rikenemise märkideta lahust.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 4. mai 1998
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 4. mai 2008

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu>.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Rebif 22 mikrogrammi/0,5 ml süstelahus kolbampullis

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks eeltäidetud kolbampull sisaldab 66 mikrogrammi (18 MRÜ*) beeta-1a-interferooni** 1,5 ml lahuses, mis vastab 44 mikrogrammi/ml-s.

* miljonit rahvusvahelist ühikut, määratud tsütopaatilise toime (CPE) uuringus beeta-1a-interferooni standardi suhtes, mis on kalibreeritud rahvusvaheliselt käibelolevate NIH standardite (GB-23-902-531) suhtes.

** toodetud hiina hamstri munasarjarakkudel (CHO-K1) rekombinantse DNA tehnoloogia abil.

Teadaolevat toimet omav abiaine: sisaldab 2,5 mg bensüülalkoholi bensüülalkoholi 0,5 ml annuses. Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus kolbampullis.

Selge kuni opalestseeruv lahus, pH 3,7 kuni 4,1 ja osmolaarsus 250 kuni 450 mOsm/l.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Rebif on näidustatud ägenemistega *sclerosis multiplex*'i raviks. Kliinilistes uuringutes iseloomustati seda kahe või enama akuutse ägenemisena eelneva kahe aasta jooksul (vt lõik 5.1).

Ravimi efektiivsust ei ole tõestatud sekundaarse progresseeruva *sclerosis multiplex*'i korral, kui ägenemisi ei ole esinenud (vt lõik 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi tuleb alustada ravitava haiguse käsitluses kogenud spetsialisti kontrolli all.

Annustamine

Rebif'i soovitatakse manustada 44 mikrogrammi kolm korda nädalas subkutaanse süstena. Väiksem annus 22 mikrogrammi, mida manustatakse samuti subkutaansete süstetena kolm korda nädalas, on soovitatav neile patsientidele, kes raviarsti hinnangul suuremaid annuseid ei talu.

Kui ravi Rebif'iga alustatakse esmakordselt, tuleb annust järg-järgult suurendada, et võimaldada tahhüfülaksia väljaarenemist ja selle kaudu kõrvaltoimete vähenemist. Saadaval on Rebif 22 mikrogrammi ja Rebif 44 mikrogrammi süstelahus kolbampullis kasutamiseks koos elektroonilise süsteseadmega RebiSmart, mis võimaldab annuse automaatset tiitrimist vastavalt patsiendi esimese ravikuu vajadustele.

Lapsed

Laste ja noorukitega ei ole ametlikke kliinilisi uuringuid ega farmakokineetilika uuringuid läbi viidud. Siiski koguti laste retrospektiivse kohortuuringu raames Rebif'i ohutusandmeid laste (n = 52) ja noorukite (n = 255) haiguslugudest. Selle uuringu tulemused lubavad oletada, et lastel (vanuses 2 kuni 11 aastat) ja noorukitel (vanuses 12 kuni 17 aastat), kes saavad 22 mikrogrammi või 44 mikrogrammi Rebif'i subkutaanselt kolm korda nädalas, on ohutusprofiil sarnane täiskasvanute omaga.

Rebif'i ohutus ja efektiivsus lastel vanuses alla 2 aasta ei ole veel tõestatud. Rebif'i ei tohi selles vanuserühmas kasutada.

Manustamisviis

Rebif'i subkutaanne süstelahus kolbampullis on ette nähtud mitmekordseks (mitmeannuseliseks) kasutamiseks koos elektroonilise süsteseadmega RebiSmart pärast patsiendile ja/või hooldajale piisavate sellekohaste juhiste andmist.

Manustamisel tuleb järgida ravimi infolehes ja RebiSmarti kasutusjuhendis (Kasutusjuhend) olevaid juhiseid.

Enne süstimist ja lisaks ka 24 tundi pärast iga süstimist on soovitatav kasutada antipüreetilist analgeetikumi, et vähendada gripilaadseid sümptomeid, mis tekivad seoses Rebif'i manustamisega.

Praeguseks ajaks ei ole teada, kui pikka aega tuleb patsiente ravida. Ohutust ja efektiivsust Rebif'iga ravimisel ei ole demonstreeritud rohkem kui 4 aastat väldanud uuringutes. Seetõttu on soovitatav, et patsiente hinnataks 4-aastase raviperioodi jooksul vähemalt igal teisel aastal, otsus pikemaajalise ravi kohta langetatakse raviarsti individuaalsele hinnangule baseerudes.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus loodusliku või rekombinantse beeta-interferooni või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.
- Raske depressioon ja/või enesetapumõtted (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Üldised soovitusel

Patsiente tuleb informeerida beeta-interferooni kasutamisega seostatud kõige sagedamatest kõrvaltoimetest, sh gripilaadse sündroomi sümptomaatikast (vt lõik 4.8). Need sümptomid on reeglina enam väljendunud ravikuuri alguses ning nende sagedus ja raskus ravi jätkudes väheneb.

Trombootiline mikroangiopaatia

Beeta-interferooni sisaldavate ravimitega seoses on teatatud trombootilise mikroangiopaatia juhtudest (sh surmaga lõppenud juhud), mis avalduvad trombootilise trombotsütopeenilise purpuri või hemolüütilis-ureemilise sündroomina. Juhtudest on teatatud ravi erinevatel perioodidel ja trombootiline mikroangiopaatia võib tekkida mõne nädala või mitme aastat pärast beetainterferoonravi alustamist. Varaste kliiniliste sümptomite hulka kuuluvad hüpertensiooni taastekkimine, palavik, kesknärvisüsteemiga seotud sümptomid (nt segasusseisund ja parees) ning nõrgenenud neerufunktsioon. Trombootilisele mikroangiopaatiale viitavate laboratoorsete leidude hulka kuuluvad trombotsüütide vähenenud arv, hemolüüsi tõttu tõusnud laktaatdehüdrogenaas seerumis (LDH) ja skistotsüüdid (erütrotsüütide fragmendid) vere äigepreparaadis. Seega on soovitatav trombootilise mikroangiopaatia kliiniliste sümptomite ilmnemisel analüüsida trombotsüütide taset, seerumi LDH-d, vere äigepreparaate ja neerufunktsiooni. Trombootilise mikroangiopaatia diagnoosimisel tuleb seda viivitamatult ravima hakata (kaaluda tuleb plasmavahetust) ja soovitatav on Rebif-ravi kohe peatada.

Depressioon ja enesetapumõtted

Rebif'i tuleb ettevaatusega manustada patsientidele, kellel on esinenud või esineb depressiivseid häireid, eriti nendele patsientidele, kellel on olnud enesetapumõtteid (vt lõik 4.3). On teada, et *sclerosis multiplex* iga patsientidel, aga ka seoses interferoonide kasutamisega, esineb tavalisest suurema sagedusega depressiooni ning enesetapumõtteid. Rebif'iga ravitavaid patsiente tuleb nõustada, et nad annaksid oma raviarstile koheselt teada igast depressiooni ja/või enesetapumõtete sümptomist. Depressiooniga patsiente tuleb Rebif-ravi ajal hoolikalt jälgida ning sellele vastavalt ravida. Arvesse võib tulla ka Rebif-ravi lõpetamine (vt lõigud 4.3 ja 4.8).

Krampidega seotud haigused

Rebif'i tuleb ettevaatusega manustada eelnevate epileptiliste haigustega patsientidele ning antiepileptilisi ravimeid saavatele patsientidele, eriti kui nende epilepsia ei allu ravile antiepileptikumidega adekvaatselt (vt lõigud 4.5 ja 4.8).

Südamehaigus

Südamehaigustega (nt stenokardia, südame paispuudulikkus või südame rütmihäired) patsiente tuleb beeta-1a-interferooni ravi alguses põhjalikult jälgida kliinilise seisundi halvenemise suhtes. Beeta-1a-interferoon-ravist tingitud gripilaadse sündroomi sümptomid võivad südamehaigustega patsientidele osutada liiga kurnavaks.

Süstekoha nekroos

Rebif'i kasutataval patsientidel on täheldatud nekroosi süstekohal (vt lõik 4.8). Viimaks süstekoha nekroosi tekke riski minimaalseks, tuleb patsiente õpetada:

- kasutama aseptilist süstetehnikat,
- vahetama süstekohti iga süstimise järel.

Patsiendi poolt teostatavat enesele manustamise protseduuri tuleb perioodiliselt jälgida, seda eriti juhul, kui on tekkinud infektsioon süstekohal.

Patsient peab teadma, et kui tal tekib nahakahjustus, mis võib olla tingitud tursest või koevedeliku dreenaarühärest süstekohal, peab ta enne Rebif'i süstimise jätkamist oma arsti poole pöörduma. Kui patsiendil esineb mitmeid nahakahjustusi, tuleb Rebif'i manustamine katkestada seniks, kuni nahakahjustused on paranenud. Eeldusel, et nekroosikolle ei ole ulatuslik, võib üksiku kahjustuskolde korral süstimist jätkata.

Maksafunktsiooni häire

Rebif'i kliinilistes uuringutes on sageli täheldatud maksa transaminaaside (eeskättalaniin-aminotransferaasi (ALAT)) aktiivsuse asümptoomset suurenemist ning 1...3% patsientidel küündis maksa transaminaaside aktiivsus enam kui 5-kordseks üle normi ülemise piiri. Kliiniliste sümptomite puudumisel tuleb seerumi ALAT aktiivsust määrata enne ravi alustamist, 1., 3. ja 6. ravikuul ning seejärel perioodiliselt. Kui ALAT aktiivsus on suurem kui 5 korda üle normi ülemise piiri, tuleb kaaluda Rebif'i annuste vähendamist. Kui ensüümi aktiivsus normaliseerub, võib annust järkjärguliselt suurendama hakata. Nendel patsientidel, kellel on anamneesis märkimisväärne maksahaigus, esineb käesoleval hetkel maksahaiguse kliiniline sümptomaatika, kes kuritarvitavad alkoholi või kellel esineb seerumi ALAT aktiivsuse suurenemine (rohkem kui 2,5 korda üle normi ülemise piiri), tuleb Rebif-ravi alustada ettevaatusega. Rebif-ravi tuleb katkestada, kui ilmnevad ikterus või teised maksa funktsioonihäirete sümptomid.

Sarnaselt teistele beeta-interferooni preparaatidele võib Rebif põhjustada rasket maksakahjustust, sealhulgas ägedat maksapuudulikkust (vt lõik 4.8). Suurem osa raske maksakahjustuse juhtudest tekkis ravi esimese kuue kuu jooksul. Harvaesineva sümptomaatilise maksa funktsioonihäire tekkemehhanism ei ole teada. Samuti ei ole leitud kindlaid riskifaktoreid.

Neerude ja kuseteede häired

Nefrootiline sündroom

Beeta-interferooni preparaatidega ravimise ajal on teatatud nefrootilise sündroomi juhtudest koos erinevate olemasolevate nefropaatiatega, sh kollapsiga koldeline segmentaalne glomeruloskleroos (*collapsing focal segmental glomerulosclerosis*, FSGS), haiguse minimaalne muutus (*minimal change disease*, MCD), membranoproliferatiivne glomerulonefriit (*membranoproliferative glomerulonephritis*, MPGN) ja membranoosne glomerulopaatia (*membranous glomerulopathy*, MGN).. Juhtudest teatati ravi jooksul erinevates ajapunktides ning need võivad tekkida pärast mitu aastat kestnud ravi beeta-interferooni preparaatidega. Soovitatav on perioodiline jälgimine varaste nähtude või sümptomite avastamiseks, milleks võivad olla nt ödeem, proteiinuuria ja neerufunktsiooni häire, seda eriti patsientidel, kellel on suurenenud neeruhaiguste oht. Nefrootilist sündroomi tuleb viivitamatult ravida ning kaaluda tuleb Rebif-ravi katkestamist.

Muutused laboratoorsetes analüüsides

Seoses interferoonide kasutamisega on esinenud muutusi laboratoorsetes analüüsides. Seetõttu on Rebif-ravi ajal lisaks sellistele laborianalüüsides, mis on tavaliselt vajalikud *sclerosis multiplex*'iga patsientide jälgimiseks, soovitatav maksaensüümide aktiivsuse monitoorimine ning valgevererakkude koguarvu ja valgevere valemi ning trombotsüütide arvu määramine regulaarsete intervallidega (1, 3 ja 6 kuud) pärast Rebif-ravi alustamist ning seejärel kliiniliste sümptomite puudumisel perioodiliselt.

Kilpnäärmefunktsiooni häired

Rebif-ravi saavatel patsientidel võib mõnikord häiruda kilpnäärmefunktsioon või süveneda olemasolev patoloogia. Seetõttu on soovitatav enne ravi algust hinnata kilpnäärme funktsiooni ning juhul, kui esineb funktsioonihäireid, tuleb vastavaid uuringuid korrata ravi käigus iga 6...12 kuu möödumisel. Kui funktsiooninäitajate algväärtused on normi piires, ei ole rutiinne testimine vajalik, aga juhul kui tekivad kilpnäärme düsfunktsioonile viitavad nähud, tuleb uuringuid korrata (vt lõik 4.8).

Raske neeru- ja maksapuudulikkus ning tugev luuüdifunktsiooni pärsitus

Ettevaatus ning hoolikas jälgimine on vajalikud beeta-1a-interferooni manustamisel raske neeru- ja maksapuudulikkusega patsientidele ning neile patsientidele, kellel on luuüdifunktsioon tugevasti pärsitud.

Neutraliseerivad antikehad

Vereseerumis võivad tekkida beeta-1a-interferooni vastased neutraliseerivad antikehad. Antikehade tekkesagedus ei ole praeguseks täpselt määratletud. Kliinilised andmed näitavad, et beeta-1a-interferooni vastased antikehad tekivad 24...48-kuulise ravi järel Rebif 22 mikrogrammiga umbes 24% patsientidest. On näidatud, et antikehade olemasolu nõrgendab farmakodünaamilist vastust beeta-1a-interferoonile (beeta-2-mikroglobuliin ja neopteriin). Kuigi antikehade induktsiooni kliiniline tähtsus ei ole veel lõplikult välja selgitatud, on selliste neutraliseerivate antikehade tekkega seotud ravimi efektiivsuse vähenemine, mis avaldub kliinilistes ja MRT parameetrites. Kui patsient reageerib Rebif-ravile halvasti ning tal esinevad neutraliseerivad antikehad, peab raviarst Rebif-ravi jätkamisega seotud kasu/riskide tasakaalu uuesti hindama.

Erinevate meetodite kasutamine vereseerumi antikehade määramiseks ja antikehade positiivsuse eristamiseks piirab võimalust võrrelda antigeensust erinevate toodete vahel.

Sclerosis multiplex'i muud vormid

Ravimi kasutamise ohutuse ja efektiivsuse kohta hospitaliseeritud *sclerosis multiplex*'i patsientidel on andmeid vähe. Rebif'i kasutamist primaarse progresseeruva *sclerosis multiplex*'iga patsientidel ei ole veel uuritud ja seda ei tohi neil patsientidel kasutada.

Abiained

Natriumisaldus

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

Bensüülalkohol

Ravim sisaldab bensüülalkoholi. Bensüülalkohol võib põhjustada allergilisi reaktsioone.

Alla 3 aasta vanuseid lapsi tuleb jälgida respiratoorsete sümptomite suhtes.

Rasedaid või imetavaid patsiente tuleb teavitada võimalikust riskist, et abiaine bensüülalkohol võib aja jooksul akumulieruda ja põhjustada metaboolset atsidoosi. Maksa- või neerukahjustusega patsientidel tuleb kasutada ettevaatusega, kuna esineb risk, et abiaine bensüülalkohol võib aja jooksul akumulieruda ja põhjustada metaboolset atsidoosi.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Inimestel ei ole koostoimeid beeta-1a-interferooniga uuritud.

On andmeid, et interferoonid inhibeerivad inimestel ja loomadel maksa tsütokroom P450-st sõltuvate ensüümide aktiivsust. Ettevaatlik peab olema Rebif'i samaaegsel manustamisel kitsa terapeutilise vahemikuga ravimitega, mille metabolism on olulises sõltuvuses maksa tsütokroom P450 süsteemist, näiteks epilepsiavastased ravimid ning teatud liiki antidepressandid.

Rebif'i koostoimeid kortikosteroidide või adrenokortikotroopse hormooniga (AKTH) ei ole süstemaatiliselt uuritud. Kliinilised uuringud näitavad, et *sclerosis multiplex*'iga patsiendid võivad haiguse ägenemiste korral samaaegselt Rebif'i ja kortikosteroidide või AKTH tarvitada.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Suur hulk raseduse andmekogudest ja turuletulekujärgsel kasutamisel saadud andmeid (rohkem kui 1000 raseda andmed) ei näita pärast viljastumiseelset kokkupuudet beeta-interferooniga või kokkupuudet raseduse esimese trimestri ajal suurte kaasasündinud väärarendite esinemisrisi suurenemist. Siiski ei ole kokkupuute kestus esimesel trimestril teada, sest andmete kogumise ajal oli beeta-interferooni kasutamine raseduse ajal vastunäidustatud ja raseduse tuvastamisel ja/või kinnitamisel ravi tõenäoliselt katkestati. Kasutamiskogemus teisel ja kolmandal trimestril on väga piiratud.

Loomadelt saadud andmete põhjal (vt lõik 5.3) võib tõenäoliselt suurened spontaanabortide esinemisrisk. Praegu saadaolevate andmete põhjal ei saa spontaanabortide esinemisrisi beeta-interferooniga kokku puutunud rasedatel piisavalt hinnata, kuid senised andmed riski suurenemisele ei viita.

Rebif'i kasutamist raseduse ajal võib kaaluda, kui see on kliiniliselt vajalik.

Imetamine

Piiratud teave beeta-1a-interferooni ülekandumise kohta rinnapiima ning beeta-interferooni keemilised/füsioloogilised näitajad viitavad sellele, et rinnapiima erituvad beeta-1a-interferooni kogused on ebaolulised. Kahjulikku toimet rinnaga toidetavale vastsündinule/imikule ei ole oodata.

Rebif'i võib kasutada imetamise ajal.

Fertiilsus

Rebif'i toimet fertiilsusele ei ole uuritud.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Kesknärvisüsteemi poolt vahendatud beeta-interferooni kasutamisega seotud kõrvaltoimetel (nt pearinglus) on toime autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele (vt lõik 4.8).

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige kõrgema esinemissagedusega Rebif-raviga seostatav kõrvaltoime on gripilaadne sündroom. Gripilaadsed sümptomid on kõige rohkem väljendunud ravi alustamisel, nende sagedus väheneb ravi jätkamisel. Umbes 70% Rebif-ravi saanud patsientidest võib esimese 6 kuu jooksul pärast ravi alustamist esineda interferoon-ravile tüüpiline gripitaoline sündroom. Ligikaudu 30% patsientidest tekivad ka süstekoha reaktsioonid, valdavalt kerge põletik või punetus. Samuti esineb sageli maksafunktsiooni laboratoorsete analüüside asümptoomseid muutusi ja vere valgeliblede hulga vähenemist.

Enamus beeta-1a-interferooni kasutamisel tekkivatest kõrvaltoimetest on tavaliselt kerged ja pöörduvad ning reageerivad annuse vähendamisele. Raskete või püsivate kõrvaltoimete korral tuleb vastavalt arsti otsusele Rebif'i annust ajutiselt vähendada või selle manustamine katkestada.

Kõrvaltoimete loetelu

Toodud kõrvaltoimed on tuvastatud kliiniliste uuringute ja ka turuletulekujärgsete aruannete põhjal (*tärn (*) osutab kõrvaltoimetele, mis on tuvastatud turuletulekujärgse järelevalve ajal*). Allpool kasutatud esinemissageduse terminoloogiale kehtivad järgmised määratlused: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\,000$), esinemissagedus teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Vere ja lümfisüsteemi häired

Väga sage:	neutropeenia, lümfopeenia, leukopeenia, trombotsütopeenia, aneemia
Harv:	trombootiline mikroangiopaatia, sh trombootiline trombotsütopeeniline purpur/hemolüütilis-ureemiline sündroom* (kehtib kõikide beeta-interferooni sisaldavate ravimite kohta; vt lõik 4.4), pantsütopeenia*

Endokriinsüsteemi häired

Aeg-ajalt:	kilpnäärme düsfunktsioon, kõige sagedamini hüpotüreoidism või hüpertüreoidism
------------	---

Immuunsüsteemi häired

Harv:	anafülaktilised reaktsioonid*
-------	-------------------------------

Maksa ja sapiteede häired

Väga sage:	transaminaaside aktiivuse asümptoomne tõus
Sage:	transaminaaside aktiivsuse oluline tõus
Aeg-ajalt:	hepatiit, koos ikterusega või ilma*
Harv:	maksapuudulikkus* (vt lõik 4.4), autoimmuunne hepatiit*

Psühhiaatrilised häired

Sage:	depressioon, unetus
Harv:	suitsiidikatsed*

Närvisüsteemi häired

Väga sage:	peavalu
Aeg-ajalt:	krambid*
Esinemissagedus teadmata:	ajutised neuroloogilised sümptomid (st hüpoesteesia, lihasspasm, paresteesia, raskused kõndimisel, muskuloskeetaalne jäikus), mis võivad jälgendada <i>sclerosis multiplex</i> 'i ägenemist*

Silma kahjustused

Aeg-ajalt:	reetina vaskulaarsed häired (st retinopaatia, täpid nägemisväljas ja reetina arteri või veeni sulgus)*
------------	--

Vaskulaarsed häired

Aeg-ajalt:	trombemboolilised tüsistused*
------------	-------------------------------

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

Aeg-ajalt:	düspnoe*
Esinemissagedus teadmata:	pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon* (interferoone sisaldavate ravimite klassile iseloomulik, vt allpool lõik „Pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon“)

Seedetrakti häired

Sage:	kõhulahtisus, oksendamine, iiveldus
-------	-------------------------------------

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Sage:	pruritus, lööve, erütematoosne lööve, makulopapulaarne lööve, alopeetsia*
Aeg-ajalt:	urtikaaria*
Harv:	Quincke'i ödeem (angioödeem)*, multiformne erüteem*, multiformse erüteemi sarnased nahareaktsioonid*, Stevensi-Johnsoni sündroom*

Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused

Sage:	müalgia, artralgia
Harv:	ravimi poolt esilekutsutud erütematoosne luupus*

Neerude ja kuseteede häired

Harv:	nefrootiline sündroom*, glomeruloskleroos* (vt lõik 4.4)
-------	--

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Väga sage:	põletik süstekohal, reaktsioon süstekohal, gripitaolised sümptomid
Sage:	valu süstekohal, väsimus, külmavärinad, palavik
Aeg-ajalt:	nekroos süstekohal, paksend süstekohal, abstsess süstekohal, süstekoha infektsioonid*, suurenenud higistamine*
Harv:	tselluliit süstekohal*
Esinemissagedus teadmata:	pannikuliit (süstekohas esinev)

Lapsed

Laste ja noorukitega ei ole ametlikke kliinilisi uuringuid ega farmakokineetilisi uuringuid läbi viidud. Piiratud ohutusandmed lubavad oletada, et lastel ja noorukitel (vanuses 2 kuni 17 aastat), kes saavad 22 mikrogrammi või 44 mikrogrammi Rebif'i kolm korda nädalas, on ohutusprofiil sarnane täiskasvanute omaga.

Klassi toimed

Interferoonide kasutamist on seostatud isutuse, pearingluse, ärevuse, südame rütmihäirete, vasodilatatsiooni ja palpitatsioonide, menorraagia ja metrorraagia tekkega. Beeta-interferoonravi ajal võib suurenedagi antikehade moodustumine.

Pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon

Beeta-interferooni sisaldavate ravimite kasutamisel teatati pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni (PAH) juhtudest. Juhtudest teatati erinevatel ajahetkedel, sh kuni mitu aastat pärast ravi alustamist beeta-interferooniga.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamise korral tuleb patsiendid jälgimiseks hospitaliseerida ning rakendada neile kohast toetavat ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: immunostimulaatorid, interferoonid, ATC-kood: L03AB07

Interferoonid on rühm endogeenseid glükoproteiine, millel on immunomoduleerivad, viirustevastased ja antiproliferatiivsed omadused.

Rebif'il (beeta-1a-interferoonil) on inimese endogeense beeta-interferooniga sama aminohappeline järjestus. Seda toodetakse imetaja rakkudel (hiina hamstri munasarja rakkudel) ning seejärel, sarnaselt looduslikule proteiinile, glükosüleeritakse.

Sõltumata manustamistest seostatakse Rebif'i manustamisega väljendunud farmakodünaamilisi muutusi. 24 tundi pärast üksikannuse manustamist suurenevad 2',5'-OAS-süntetaasi aktiivsused nii rakkude sees kui ka seerumis ning beeta-2-mikroglobuliini ja neopteriini sisaldus seerumis. Need hakkavad vähenema 2 päeva jooksul. Intramuskulaarne ja subkutaanne manustamine kutsuvad esile täiesti samaväärsed vastused. Pärast kokku 4 annuse korduvat subkutaanset manustamist iga 48 tunni järel püsivad need bioloogilised vastused suurenenutena, ilma et esineks märke taluvuse tekkimisest..

Subkutaansete annuste manustamise järgselt tervetele vabatahtlikele indutseeris beeta-1a-interferoon bioloogilisi markereid (nt 2',5'-OAS aktiivsus, neopteriin ja beeta-2-mikroglobuliin). Subkutaanse üksikannuse manustamisele järgnev maksimaalse kontsentratsiooni saavutamise aeg oli neopteriini, beeta-2-mikroglobuliini ja 2',5'-OAS puhul 24...48 tundi, MX1 puhul 12 tundi ning OAS1 ja OAS2 geeniekspressiooni puhul 24 tundi. Sarnaseid tippkontsentratsioone täheldati enamiku markerite puhul pärast esimest ja kuuendat manustamiskorda.

Rebif'i täpset toimemehhanismi *sclerosis multiplex*'i korral veel uuritakse.

Retsidiveeruva kuluga *sclerosis multiplex*

Rebif'i ohutust ja efektiivsust on uuritud retsidiveeruva kuluga *sclerosis multiplex*'iga patsientidel annustes, mis jäävad vahemikku 11...44 mikrogrammi (3...12 miljonit RÜ), manustatuna nahaalusi kolm korda nädalas. Heakskiidetud annustamisskeemi korral alandab Rebif 22 mikrogrammi kliiniliste ägenemiste sagedust (umbes 30% 2 aasta kestel) ning raskust patsientidel, kellel on eelneva kahe aasta vältel esinenud vähemalt kaks haiguse ägenemist ning kelle EDSS ravi alustamisel on 0...5,0. Tegevusvõime langusega patsientide osakaal ehk nende patsientide osa, kelle tegevusvõime halvenes funktsionaalse süsteemi EDSS (Expanded Disability Status Scale) järgi 3 kuud hiljem vähemalt ühe ühiku võrra, vähenes Rebif 22 mikrogrammi kasutamisel 39%-lt (platseeborühm) 30%-le. 4 aasta jooksul vähenes Rebif 22 mikrogrammi või Rebif 44 mikrogrammi ravi saanutel haiguse ägenemiste näitaja vastavalt 22% ja 29% võrra, võrreldes patsientidega, kes said 2 aastat ravi platseeboga ning seejärel 2 aasta jooksul ravi kas Rebif 22 mikrogrammi või Rebif 44 mikrogrammiga.

Sekundaarselt progresseeruv *sclerosis multiplex*

Ühes kolmeaastases sekundaarselt progresseeruva *sclerosis multiplex*'iga (EDSS 3...6,5) patsientidel (tõendatud kliiniline progressioon eelneva kahe aasta jooksul), kellel ei olnud esinenud ägenemisi eelneva 8 nädala jooksul, läbiviidud uuringus ei avaldanud Rebif märkimisväärset toimet puude süvenemisele, kuid ägenemiste arv vähenes ligikaudu 30% võrra. Kui uuritud patsiendid jaotati kahte alarühma (need, kellel 2-aastase perioodi kestel enne uuringusse arvamist oli esinenud ägenemisi ning need, kellel uuringueelse 2 aasta jooksul ägenemisi ei olnud), täheldati, et ravimil puudus toime puude süvenemisele nendel patsientidel, kellel enne uuringut haiguse ägenemisi ei olnud. Nendel Rebif 22 mikrogrammi / Rebif 44 mikrogrammi kombineeritud ravi saanud patsientidel, kellel 2 uuringueelse aasta jooksul esines ägenemisi, esines puude süvenemist 57%, samas kui platseeborühma vastav näitaja oli 70%. Siiski tuleks selliseid alarühmadelt tagantjärele saadud tulemusi interpreteerida ettevaatlikult.

Primaarse progresseerumisega *sclerosis multiplex*

Praeguseks ajaks pole Rebif'i kasutamist primaarse progresseerumisega *sclerosis multiplex*'iga patsientidel uuritud ning seega ei tohiks nendel patsientidel ravimit kasutada.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Beeta-1a-interferooni intravenoosse manustamise järgselt tervetele vabatahtlikele alanesid vereplasma väärtused kiirelt ja multieksponentsiaalselt, proportsionaalselt manustatud annusega. Rebif'i nahaalune või lihasesisene manustamine tekitab võrdväärse ekspositsiooni beeta-interferoonile.

Jaotumine

Pärast 22 ja 44 mikrogrammi Rebif'i korduvannuste subkutaanset manustamist täheldati maksimumkontsentratsioone tavaliselt 8 tunni möödumisel, aga see oli väga varieeruv.

Eritumine

Pärast tervetele vabatahtlikele manustatud subkutaanseid korduvannuseid tõusid peamised farmakokineetilised parameetrid (AUC_{tau} ja C_{max}) proportsionaalselt annuse tõstmisega 22 mikrogrammilt 44 mikrogrammile. Eeldatav ilmne poolväärtusaeg on 50...60 tundi, mis on kooskõlas korduvmanustamise järgselt täheldatud kumuleerumisega.

Biotransformatsioon

Beeta-1a-interferoon metaboliseeritakse ja eritatakse peamiselt maksa ja neerude kaudu.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse ja genotoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Rebif'i kartsinogeenset potentsiaali uuritud ei ole.

Uuringud embrüo- ja fetotoksilisuse kohta ahvidel ei andnud tõendeid reproduktiivsete häirete kohta. Loomkatsetes muude alfa- või beeta-interferoonidega on teatatud abordiriski suurenemisest. Beeta-1a-interferooni toimest meeste viljakusele andmeid ei ole.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Mannitool
Poloksameer 188
L-metioniin
Bensüülalkohol
Naatriumatsetaat
Äädikhape pH reguleerimiseks
Naatriumhüdroksiid pH reguleerimiseks
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

18 kuud.
Pärast esimest süsti kasutage ära 28 päeva jooksul.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2°C...8°C), ärge asetage ravimit sügavkülmutusosa lähedusse. Mitte lasta külmuda. Hoida kolbampull originaalpakendis valguse eest kaitstult.

Rebif'i eeltäidetud kolbampulli sisaldavat seadet (RebiSmart) tuleb hoida seadme säilituskarbis külmkapis (2°C...8°C).

Ambulatoorseks kasutamiseks võib patsient Rebif'i külmkapist välja võtta ja hoida temperatuuril kuni 25 °C ühekordselt kuni 14 päeva. Seejärel peab Rebif'i panema tagasi külmkappi ja kasutama enne kõlblikkusaja lõppu.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

I tüüpi klaasist, (kummist) punnkorgi ning (alumiiniumist ja halobutüülkummist) gofreeritud korgiga kolbampullid, mis sisaldavad 1,5 ml süstelahust.

Pakendis on 4 või 12 kolbampulli.
Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Eeltäidetud kolbampullis olev süstelahus on valmis kasutamiseks elektroonilise süsteseadmega RebiSmart. Teavet kolbampulliga seadme säilitamise kohta vt lõigust 6.4.

Mitmekordseks kasutamiseks. Kasutada võib ainult selget kuni opalestseeruvat ilma osakeste ning nähtavate rikkemise märkideta lahust.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 4. mai 1998
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 4. mai 2008

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu>.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Rebif 44 mikrogrammi/0,5 ml süstelahus kolbampullis

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks eeltäidetud kolbampull sisaldab 132 mikrogrammi (36 MRÜ*) beeta-1a-interferooni** 1,5 ml lahuses, mis vastab 88 mikrogrammi/ml-s.

* miljonit rahvusvahelist ühikut, määratud tsütopaatilise toime (CPE) uuringus beeta-1a-interferooni standardi suhtes, mis on kalibreeritud rahvusvaheliselt käibel olevate NIH standardite (GB-23-902-531) suhtes.

** toodetud hiina hamstri munasarjarakkudel (CHO-K1) rekombinantse DNA tehnoloogia abil.

Teadaolevat toimet omav abiaine: sisaldab 2,5 mg bensüülalkoholi bensüülalkoholi 0,5 ml annuses. Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus kolbampullis.

Selge kuni opalestseeruv lahus, pH 3,7 kuni 4,1 ja osmolaarsus 250 kuni 450 mOsm/l.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Rebif on näidustatud

- üksiku demüelinisatsiooni episoodi korral, millega kaasneb äge põletikuline protsess, juhul kui alternatiivsed diagnoosid on välistatud ning patsienti ohustab kliiniliselt kindla *sclerosis multiplex*'i väljakujunemine (vt lõik 5.1);
- ägenemistega *sclerosis multiplex*'i raviks. Kliinilistes uuringutes iseloomustati seda kahe või enama akuutse ägenemisenähtuse eelneva kahe aasta jooksul (vt lõik 5.1).

Ravimi efektiivsust ei ole tõestatud sekundaarse progresseeruva *sclerosis multiplex*'i korral, kui ägenemisi ei ole esinenud (vt lõik 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi tuleb alustada ravitava haiguse käsitluses kogenud spetsialisti kontrolli all.

Patsientidele, kes alustavad ravi Rebif'iga, on saadaval Rebif 22 mikrogrammi ja Rebif 44 mikrogrammi süstelahus kolbampullis kasutamiseks koos elektroonilise süsteseadmega RebiSmart, mis võimaldab annuse automaatset tiitrimist vastavalt patsiendi esimese ravikuu vajadustele.

Annustamine

Kui ravi Rebif'iga alustatakse esmakordselt, on tahhüülaksia väljaarendamise ja selle kaudu kõrvaltoimete vähendamise eesmärgil soovitatav alustada 8,8 mikrogrammise annuse manustamisega subkutaanse süstena ning seejärel järgmise nelja nädala jooksul annust suurendada kuni sihtannuseni, kasutades selleks alljärgnevat graafikut:

	Soovitav tiitrimine (% lõplikust annusest)	Tiitrimine Rebif'i annuseni 44 mikrogrammi kolm korda nädalas (kkn)
1...2. nädal	20%	8,8 mikrogrammi kkn
3...4. nädal	50%	22 mikrogrammi kkn
5+ nädal	100%	44 mikrogrammi kkn

Esimene demüelinisatsiooni episood

Esimese demüelinisatsiooni episoodiga patsientidele manustatakse 44 mikrogrammi Rebif'i kolm korda nädalas subkutaanse süstena.

Ägenemistega sclerosis multiplex

Rebif'i soovitatakse manustada 44 mikrogrammi kolm korda nädalas subkutaanse süstena. Väiksem annus 22 mikrogrammi, mida manustatakse samuti subkutaansete süstetena kolm korda nädalas, on soovitatav neile patsientidele, kes raviarsti hinnangul suuremaid annuseid ei talu.

Lapsed

Laste ja noorukitega ei ole ametlikke kliinilisi uuringuid ega farmakokineetilika uuringuid läbi viidud. Siiski koguti laste retrospektiivse kohortuuringu raames Rebif'i ohutusandmeid laste (n = 52) ja noorukite (n = 255) haiguslugudest. Selle uuringu tulemused lubavad oletada, et lastel (vanuses 2 kuni 11 aastat) ja noorukitel (vanuses 12 kuni 17 aastat), kes saavad 22 mikrogrammi või 44 mikrogrammi Rebif'i subkutaanselt kolm korda nädalas, on ohutusprofiil sarnane täiskasvanute omaga.

Rebif'i ohutus ja efektiivsus lastel vanuses alla 2 aasta ei ole veel tõestatud. Rebif'i ei tohi selles vanuserühmas kasutada.

Manustamisviis

Rebif'i subkutaanne süstelahus kolbampullis on ette nähtud mitmekordseks (mitmeannuseliseks) kasutamiseks koos elektroonilise süsteseadmega RebiSmart pärast patsiendile ja/või hooldajale piisavate sellekohaste juhiste andmist.

Manustamisel tuleb järgida ravimi infolehes ja RebiSmarti kasutusjuhendis (Kasutusjuhend) olevaid juhiseid.

Enne süstimist ja lisaks ka 24 tundi pärast iga süstimist on soovitatav kasutada antipüreetilist analgeetikumi, et vähendada gripilaadseid sümptomeid, mis tekivad seoses Rebif'i manustamisega.

Praeguseks ajaks ei ole teada, kui pikka aega tuleb patsiente ravida. Ohutust ja efektiivsust Rebif'iga ravimisel ei ole demonstreeritud rohkem kui 4 aastat väldanud uuringutes. Seetõttu on soovitatav, et patsiente hinnataks 4-aastase raviperioodi jooksul vähemalt igal teisel aastal, otsus pikemaajalise ravi kohta langetatakse raviarsti individuaalsele hinnangule baseerudes.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus loodusliku või rekombinantse beeta-interferooni või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.
- Raske depressioon ja/või enesetapumõtted (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Üldised soovitused

Patsiente tuleb informeerida beeta-interferooni kasutamisega seostatud kõige sagedamatest kõrvaltoimetest, sh gripilaadse sündroomi sümptomaatikast (vt lõik 4.8). Need sümptomid on reeglina enam väljendunud ravikuuri alguses ning nende sagedus ja raskus ravi jätkudes väheneb.

Trombootiline mikroangiopaatia

Beeta-interferooni sisaldavate ravimitega seoses on teatatud trombootilise mikroangiopaatia juhtudest (sh surmaga lõppenud juhud), mis avalduvad trombootilise trombotsütopeenilise purpuri või hemolüütilis-ureemilise sündroomina. Juhtudest on teatatud ravi erinevatel perioodidel ja trombootiline mikroangiopaatia võib tekkida mõne nädala või mitme aastat pärast beetainterferoonravi alustamist. Varaste kliiniliste sümptomite hulka kuuluvad hüpertensiooni taastekkimine, palavik, kesknärvisüsteemiga seotud sümptomid (nt segasusseisund ja parees) ning nõrgenenud neerufunktsioon. Trombootilisele mikroangiopaatiale viitavate laboratoorsete leidude hulka kuuluvad trombotsüütide vähenenud arv, hemolüüsi tõttu tõusnud laktaatdehüdrogenaasi seerumis (LDH) ja skistotsüüdid (erütrotsüütide fragmendid) vere äigepreparaadis. Seega on soovitatav trombootilise mikroangiopaatia kliiniliste sümptomite ilmnemisel analüüsida trombotsüütide taset, seerumi LDH-d, vere äigepreparaate ja neerufunktsiooni. Trombootilise mikroangiopaatia diagnoosimisel tuleb seda viivitamatult ravima hakata (kaaluda tuleb plasmavahetust) ja soovitatav on Rebif-ravi kohe peatada.

Depressioon ja enesetapumõtted

Rebif'i tuleb ettevaatusega manustada patsientidele, kellel on esinenud või esineb depressiivseid häireid, eriti nendele patsientidele, kellel on olnud enesetapumõtteid (vt lõik 4.3). On teada, et *sclerosis multiplex*'iga patsientidel, aga ka seoses interferoonide kasutamisega, esineb tavalisest suurema sagedusega depressiooni ning enesetapumõtteid. Rebif'iga ravitavaid patsiente tuleb nõustada, et nad annaksid oma raviarstile koheselt teada igast depressiooni ja/või enesetapumõtete sümptomist. Depressiooniga patsiente tuleb Rebif-ravi ajal hoolikalt jälgida ning sellele vastavalt ravida. Arvesse võib tulla ka Rebif-ravi lõpetamine (vt lõigud 4.3 ja 4.8).

Krampidega seotud haigused

Rebif'i tuleb ettevaatusega manustada eelnevate epileptiliste haigustega patsientidele ning antiepileptilisi ravimeid saavatele patsientidele, eriti kui nende epilepsia ei allu ravile antiepileptikumidega adekvaatselt (vt lõigud 4.5 ja 4.8).

Südamehaigus

Südamehaigustega (nt stenokardia, südame paispuudulikkus või südame rütmihäired) patsiente tuleb beeta-1a-interferooni ravi alguses põhjalikult jälgida kliinilise seisundi halvenemise suhtes. Beeta-1a-interferoon-ravist tingitud gripilaadse sündroomi sümptomid võivad südamehaigustega patsientidele osutuda liiga kurnavaks.

Süstekoha nekroos

Rebif'i kasutataval patsientidel on täheldatud nekroosi süstekohal (vt lõik 4.8). Viimaks süstekoha nekroosi tekke riski minimaalseks, tuleb patsiente õpetada:

- kasutama aseptilist süstetehnikat,
- vahetama süstekohti iga süstimise järel.

Patsiendi poolt teostatavat enesele manustamise protseduuri tuleb perioodiliselt jälgida, seda eriti juhul, kui on tekkinud infektsioon süstekohal.

Patsient peab teadma, et kui tal tekib nahakahjustus, mis võib olla tingitud tursest või koevedeliku drenaažihäirest süstekohal, peab ta enne Rebif'i süstimise jätkamist oma arsti poole pöörduma. Kui patsiendil esineb mitmeid nahakahjustusi, tuleb Rebif'i manustamine katkestada seniks, kuni nahakahjustused on paranenud. Eeldusel, et nekroosikolle ei ole ulatuslik, võib üksiku kahjustuskolde korral süstimist jätkata.

Maksafunktsiooni häire

Rebif'i kliinilistes uuringutes on sageli täheldatud maksa transaminaaside (eeskättalaniin-aminotransferaasi (ALAT)) aktiivsuse asümptoomset suurenemist ning 1...3% patsientidel küündis maksa transaminaaside aktiivsus enam kui 5-kordseks üle normi ülemise piiri. Kliiniliste sümptomite puudumisel tuleb seerumi ALAT aktiivsust määrata enne ravi alustamist, 1., 3. ja 6. ravikuul ning seejärel perioodiliselt. Kui ALAT aktiivsus on suurem kui 5 korda üle normi ülemise piiri, tuleb kaaluda Rebif'i annuste vähendamist. Kui ensüümi aktiivsus normaliseerub, võib annust järkjärguliselt suurendama hakata. Nendel patsientidel, kellel on anamneesis märkimisväärne maksahaigus, esineb käesoleval hetkel maksahaiguse kliiniline sümptomaatika, kes kuritarvitavad alkoholi või kellel esineb seerumi ALAT aktiivsuse suurenemine (rohkem kui 2,5 korda üle normi ülemise piiri), tuleb Rebif-ravi alustada ettevaatusega. Rebif-ravi tuleb katkestada, kui ilmnevad ikterus või teised maksa funktsioonihäirete sümptomid.

Sarnaselt teistele beeta-interferooni preparaatile võib Rebif põhjustada rasket maksakahjustust, sealhulgas ägedat maksapuudulikkust (vt lõik 4.8). Suurem osa raske maksakahjustuse juhtudest tekkis ravi esimese kuue kuu jooksul. Harvaesineva sümptomaatilise maksa funktsioonihäire tekkemehhanism ei ole teada. Samuti ei ole leitud kindlaid riskifaktoreid.

Neerude ja kuseteede häired

Nefrootiline sündroom

Beeta-interferooni preparaatidega ravimise ajal on teatatud nefrootilise sündroomi juhtudest koos erinevate olemasolevate nefropaatiatega, sh kollapsiga koldeline segmentaalne glomeruloskleroos (*collapsing focal segmental glomerulosclerosis*, FSGS), haiguse minimaalne muutus (*minimal change disease*, MCD), membranoproliferatiivne glomerulonefriit (*membranoproliferative glomerulonephritis*, MPGN) ja membranoosne glomerulopaatia (*membranous glomerulopathy*, MGN).. Juhtudest teatati ravi jooksul erinevates ajapunktides ning need võivad tekkida pärast mitu aastat kestnud ravi beeta-interferooni preparaatidega. Soovitatakse perioodiline jälgimine varaste nähtude või sümptomite avastamiseks, milleks võivad olla nt ödeem, proteiinuuria ja neerufunktsiooni häire, seda eriti patsientidel, kellel on suurenenud neeruhaiguste oht. Nefrootilist sündroomi tuleb viivitamatult ravida ning kaaluda tuleb Rebif-ravi katkestamist.

Muutused laboratoorsetes analüüsides

Seoses interferoonide kasutamisega on esinenud muutusi laboratoorsetes analüüsides. Nende üldine esinemissagedus on Rebif 44'ga veidi kõrgem kui Rebif 22 mikrogrammiga. Seetõttu on Rebif-ravi ajal lisaks sellistele laborianalüüsides, mis on tavaliselt vajalikud *sclerosis multiplex*'iga patsientide jälgimiseks, soovitatav maksaensüümide aktiivsuse monitoorimine ning valgevererakkude koguarvu ja valgevere valemi ning trombotsüütide arvu määramine regulaarsete intervallidega (1, 3 ja 6 kuud) pärast Rebif-ravi alustamist ning seejärel kliiniliste sümptomite puudumisel perioodiliselt. Rebif 44 mikrogrammiga ravi alustamisel peaks analüüse tegema sagedamini.

Kilpnäärmefunktsiooni häired

Rebif-ravi saavatel patsientidel võib mõnikord häiruda kilpnäärmefunktsioon või süveneda olemasolev patoloogia. Seetõttu on soovitatav enne ravi algust hinnata kilpnäärme funktsiooni ning juhul, kui esineb funktsioonihäireid, tuleb vastavaid uuringuid korrata ravi käigus iga 6...12 kuu möödumisel. Kui funktsiooninäitajate algväärtused on normi piires, ei ole rutiinne testimine vajalik, aga juhul kui tekivad kilpnäärme düsfunktsioonile viitavad nähud, tuleb uuringuid korrata (vt lõik 4.8).

Raske neeru- ja maksapuudulikkus ning tugev luuüdifunktsiooni pärsitus

Ettevaatus ning hoolikas jälgimine on vajalikud beeta-1a-interferooni manustamisel raske neeru- ja maksapuudulikkusega patsientidele ning neile patsientidele, kellel on luuüdifunktsioon tugevasti pärsitud.

Neutraliseerivad antikehad

Vereseerumis võivad tekkida beeta-1a-interferooni vastased neutraliseerivad antikehad. Antikehade tekkesagedus ei ole praeguseks täpselt määratletud. Kliinilised andmed näitavad, et beeta-1a-interferooni vastased antikehad tekivad 24...48-kuulise ravi järel Rebif 44 mikrogrammiga umbes 13...14% patsientidest. On näidatud, et antikehade olemasolu nõrgendab farmakodünaamilist vastust beeta-1a-interferoonile (beeta-2-mikroglobuliin ja neopteriin). Kuigi antikehade induktsiooni kliiniline tähtsus ei ole veel lõplikult välja selgitatud, on selliste neutraliseerivate antikehade tekkega seotud ravimi efektiivsuse vähenemine, mis avaldub kliinilistes ja MRT parameetrites. Kui patsient reageerib Rebif-ravile halvasti ning tal esinevad neutraliseerivad antikehad, peab raviarst Rebif-ravi jätkamisega seotud kasu/riskide tasakaalu uuesti hindama.

Erinevate meetodite kasutamine vereseerumi antikehade määramiseks ja antikehade positiivsuse eristamiseks piirab võimalust võrrelda antigeensust erinevate toodete vahel.

Sclerosis multiplex'i muud vormid

Ravimi kasutamise ohutuse ja efektiivsuse kohta hospitaliseeritud *sclerosis multiplex*'i patsientidel on andmeid vähe. Rebif'i kasutamist primaarse progresseeruva *sclerosis multiplex*'iga patsientidel ei ole veel uuritud ja seda ei tohi neil patsientidel kasutada.

Abiained

Naatriumisaldus

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

Bensüülalkohol

Ravim sisaldab bensüülalkoholi. Bensüülalkohol võib põhjustada allergilisi reaktsioone.

Alla 3 aasta vanuseid lapsi tuleb jälgida respiratoorsete sümptomite suhtes.

Rasedaid või imetavaid patsiente tuleb teavitada võimalikust riskist, et abiaine bensüülalkohol võib aja jooksul akumulēeruda ja põhjustada metaboolset atsidoosi. Maksa- või neerukahjustusega patsientidel tuleb kasutada ettevaatusega, kuna esineb risk, et abiaine bensüülalkohol võib aja jooksul akumulēeruda ja põhjustada metaboolset atsidoosi.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Inimestel ei ole koostoimeid beeta-1a-interferooniga uuritud.

On andmeid, et interferoonid inhibeerivad inimestel ja loomadel maksa tsütokroom P450-st sõltuvate ensüümide aktiivsust. Ettevaatlik peab olema Rebif'i samaaegsel manustamisel kitsa terapeutilise vahemikuga ravimitega, mille metabolism on olulises sõltuvuses maksa tsütokroom P450 süsteemist, näiteks epilepsiavastased ravimid ning teatud liiki antidepressandid.

Rebif'i koostoimeid kortikosteroidide või adrenokortikotroopse hormooniga (AKTH) ei ole süstemaatiliselt uuritud. Kliinilised uuringud näitavad, et *sclerosis multiplex*'iga patsiendid võivad haiguse ägenemiste korral samaaegselt Rebif'i ja kortikosteroidide või AKTH tarvitada.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Suur hulk raseduse andmekogudest ja turuletulekujärgsel kasutamisel saadud andmeid (rohkem kui 1000 raseda andmed) ei näita pärast viljastumiseelset kokkupuudet beeta-interferooniga või kokkupuudet raseduse esimese trimestri ajal suurte kaasasündinud väärarendite esinemisriski suurenemist. Siiski ei ole kokkupuute kestus esimesel trimestril teada, sest andmete kogumise ajal oli beeta-interferooni kasutamine raseduse ajal vastunäidustatud ja raseduse tuvastamisel ja/või kinnitamisel ravi tõenäoliselt katkestati. Kasutamiskogemus teisel ja kolmandal trimestril on väga piiratud.

Loomadelt saadud andmete põhjal (vt lõik 5.3) võib tõenäoliselt suurened spontaanabortide esinemisrisk. Praegu saadaolevate andmete põhjal ei saa spontaanabortide esinemisriski beeta-interferooniga kokku puutunud rasedatel piisavalt hinnata, kuid senised andmed riski suurenemisele ei viita.

Rebif'i kasutamist raseduse ajal võib kaaluda, kui see on kliiniliselt vajalik.

Imetamine

Piiratud teave beeta-1a-interferooni ülekandumise kohta rinnapiima ning beeta-interferooni keemilised/füsioloogilised näitajad viitavad sellele, et rinnapiima erituvad beeta-1a-interferooni kogused on ebaolulised. Kahjulikku toimet rinnaga toidetavale vastsündinule/imikule ei ole oodata.

Rebif'i võib kasutada imetamise ajal.

Fertiilsus

Rebif'i toimet fertiilsusele ei ole uuritud.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Kesknärvisüsteemi poolt vahendatud beeta-interferooni kasutamisega seotud kõrvaltoimetel (nt pearinglus) on toime autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele (vt lõik 4.8).

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige kõrgema esinemissagedusega Rebif-raviga seostatav kõrvaltoime on gripilaadne sündroom. Gripilaadsed sümptomid on kõige rohkem väljendunud ravi alustamisel, nende sagedus väheneb ravi jätkamisel. Umbes 70% Rebif-ravi saanud patsientidest võib esimese 6 kuu jooksul pärast ravi alustamist esineda interferoon-ravile tüüpiline gripitaoline sündroom. Ligikaudu 30% patsientidest tekivad ka süstekoha reaktsioonid, valdavalt kerge põletik või punetus. Samuti esineb sageli maksafunktsiooni laboratoorsete analüüsides asümptoomseid muutusi ja vere valgeliblede hulga vähenemist.

Enamus beeta-1a-interferooni kasutamisel tekkivatest kõrvaltoimetest on tavaliselt kerged ja pöörduvad ning reageerivad annuse vähendamisele. Raskete või püsivate kõrvaltoimete korral tuleb vastavalt arsti otsusele Rebif'i annust ajutiselt vähendada või selle manustamine katkestada.

Kõrvaltoimete loetelu

Toodud kõrvaltoimed on tuvastatud kliiniliste uuringute ja ka turuletulekujärgsete aruannete põhjal (tärn (*) osutab kõrvaltoimetele, mis on tuvastatud turuletulekujärgse järelevalve ajal). Allpool kasutatud esinemissageduse terminoloogiale kehtivad järgmised määratlused: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\,000$), esinemissagedus teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Vere ja lümfisüsteemi häired

Väga sage: neutropeenia, lümfopeenia, leukopeenia, trombotsütopeenia, aneemia
Harv: trombootiline mikroangiopaatia, sh trombootiline trombotsütopeeniline purpur/hemolüütilis-ureemiline sündroom* (kehtib kõikide beeta-interferooni sisaldavate ravimite kohta; vt lõik 4.4), pantsütopeenia*

Endokriinsüsteemi häired

Aeg-ajalt: kilpnäärme düsfunktsioon, kõige sagedamini hüpotüreoidism või hüpertüreoidism

Immuunsüsteemi häired

Harv: anafülaktilised reaktsioonid*

Maksa ja sapiteede häired

Väga sage: transaminaaside aktiivuse asümptoomne tõus
Sage: transaminaaside aktiivsuse oluline tõus
Aeg-ajalt: hepatiit, koos ikterusega või ilma*
Harv: maksapuudulikkus* (vt lõik 4.4), autoimmuunne hepatiit*

Psühhiaatrilised häired

Sage: depressioon, unetus
Harv: suitsiidikatse*

Närvisüsteemi häired

Väga sage: peavalu
Aeg-ajalt: krambid*
Esinemissagedus teadmata: ajutised neuroloogilised sümptomid (st hüpösteesia, lihasspasm, paresteesia, raskused kõndimisel, muskuloskeetaalne jäikus), mis võivad jäljendada *sclerosis multiplex*'i ägenemist*

Silma kahjustused

Aeg-ajalt: reetina vaskulaarsed häired (st retinopaatia, täpid nägemisväljas ja reetina arteri või veeni sulgus)*

Vaskulaarsed häired

Aeg-ajalt: trombemboolilised tüsistused*

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

Aeg-ajalt: düspnoe*
Esinemissagedus teadmata: pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon* (interferoone sisaldavate ravimite klassile iseloomulik, vt allpool lõik „Pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon“)

Seedetrakti häired

Sage: kõhulahtisus, oksendamine, iiveldus

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Sage:	pruritus, lööve, erütematoosne lööve, makulopapulaarne lööve, alopeetsia*
Aeg-ajalt:	urtikaaria*
Harv:	Quincke'i ödeem (angioödeem)*, multiformne erüteem*, multiformse erüteemi sarnased nahareaktsioonid*, Stevensi-Johnsoni sündroom*

Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused

Sage:	müalgia, artralgia
Harv:	ravimi poolt esilekutsutud erütematoosne luupus*

Neerude ja kuseteede häired

Harv:	nefrootiline sündroom*, glomeruloskleroos* (vt lõik 4.4)
-------	--

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Väga sage:	põletik süstekohal, reaktsioon süstekohal, gripitaolised sümptomid
Sage:	valu süstekohal, väsimus, külmavärinad, palavik
Aeg-ajalt:	nekroos süstekohal, paksend süstekohal, abstsess süstekohal, süstekoha infektsioonid*, suurenenud higistamine*
Harv:	tselluliit süstekohal*
Esinemissagedus teadmata:	pannikuliit (süstekohas esinev)

Lapsed

Laste ja noorukitega ei ole ametlikke kliinilisi uuringuid ega farmakokineetilisi uuringuid läbi viidud. Piiratud ohutusandmed lubavad oletada, et lastel ja noorukitel (vanuses 2 kuni 17 aastat), kes saavad 22 mikrogrammi või 44 mikrogrammi Rebif'i kolm korda nädalas, on ohutusprofiil sarnane täiskasvanute omaga.

Klassi toimed

Interferoonide kasutamist on seostatud isutuse, pearingluse, ärevuse, südame rütmihäirete, vasodilatatsiooni ja palpitatsioonide, menorraagia ja metrorraagia tekkega. Beeta-interferoonravi ajal võib suureneeda antikehade moodustumine.

Pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon

Beeta-interferooni sisaldavate ravimite kasutamisel teatati pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni (PAH) juhtudest. Juhtudest teatati erinevatel ajahetkedel, sh kuni mitu aastat pärast ravi alustamist beeta-interferooniga.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamise korral tuleb patsiendid jälgimiseks hospitaliseerida ning rakendada neile kohast toetavat ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: immunostimulaatorid, interferoonid, ATC-kood: L03AB07

Interferoonid on rühm endogeenseid glükoproteiine, millel on immunomoduleerivad, viirustevastased ja antiproliferatiivsed omadused.

Rebif'il (beeta-1a-interferoonil) on inimese endogeense beeta-interferooniga sama aminohappeline järjestus. Seda toodetakse imetaja rakkudel (hiina hamstri munasarja rakkudel) ning seejärel, sarnaselt looduslikule proteiinile, glükosüleeritakse.

Sõltumata manustamisteest seostatakse Rebif'i manustamisega väljendunud farmakodünaamilisi muutusi. 24 tundi pärast üksikannuse manustamist suurenevad 2',5'-OAS-süntetaasi aktiivsused nii rakkude sees kui ka seerumis ning beeta-2-mikroglobuliini ja neopteriini sisaldus seerumis. Need hakkavad vähenema 2 päeva jooksul. Intramuskulaarne ja subkutaanne manustamine kutsuvad esile täiesti samaväärsed vastused. Pärast kokku 4 annuse korduvat subkutaanset manustamist iga 48 tunni järel püsivad need bioloogilised vastused suurenenutena, ilma et esineks märke taluvuse tekkimisest..

Subkutaansete annuste manustamise järgselt tervetele vabatahtlikele indutseeris beeta-1a-interferoon bioloogilisi markereid (nt 2',5'-OAS aktiivsus, neopteriin ja beeta-2-mikroglobuliin). Subkutaanse üksikannuse manustamisele järgnev maksimaalse kontsentratsiooni saavutamise aeg oli neopteriini, beeta-2-mikroglobuliini ja 2',5'-OAS puhul 24...48 tundi, MX1 puhul 12 tundi ning OAS1 ja OAS2 geeniekspressiooni puhul 24 tundi. Sarnaseid tippkontsentratsioone täheldati enamiku markerite puhul pärast esimest ja kuuendat manustamiskorda.

Rebif'i täpset toimetemehhanismi *sclerosis multiplex*'i korral veel uuritakse.

Üksik *sclerosis multiplex*'i võimalusele viitav kliiniline episood

Rebif'i uurimiseks patsientidel, kellel esines üksik *sclerosis multiplex*'ist tingitud demüelinisatsiooni võimalusele viitav kliiniline episood, teostati üks kaheaastane kontrollitud kliiniline uuring. Uuringusse kaasatud patsientidel oli vähemalt kaks kliiniliselt mitteavalduvat kollet T2-režiimis MRT skaneeringul, mõõtmetega vähemalt 3 mm, millest vähemalt üks on ovoidne, periventrikulaarne või infratentoriaalne. Välistada tuli kõik haigused, mis võivad põhjendada patsiendil esinenud haigusnähte ja sümptomeid paremini kui *sclerosis multiplex*.

Patsiendid randomiseeriti topeltpimendamise meetodil Rebif 44 mikrogrammi kolm korda nädalas, Rebif 44 mikrogrammi kord nädalas või platseebo rühma. Teise kliinilise, *sclerosis multiplex*'i kinnitava demüelinisatsiooni episoodi esinemisel hakati patsiendile avatud meetodil manustama soovituslikku annust Rebif 44 mikrogrammi kolm korda nädalas, jättes algse randomiseerimise andmed pimendatuks.

Nimetatud uuringust saadud Rebif 44 mikrogrammi kolm korda nädalas vs. platseebo efektiivsuse andmed on alljärgnevad:

Parameetrite statistilised andmed	Ravi		Ravide võrdlus Rebif 44 µg kkn vs. platseebo		
	Platseebo (n = 171)	Rebif 44 µg kkn (n = 171)	Riski vähenda- mine	Cox'i proportsionaals e riski mudel [95% CI]	Pikaaja- line p-väärtus
McDonald (2005) konversioon					
Episoodide arv	144	106	51%	0,49 [0,38; 0,64]	< 0,001
KM hinnang	85,8%	62,5%			
CDMS konversioon					
Episoodide arv	60	33	52%	0,48 [0,31; 0,73]	< 0,001
KM hinnang	37,5%	20,6%			
Kombineeritud unikaalsete aktiivsete (CUA) kollete keskmised iga uuringus osaleja iga skaneeringu kohta topeltipimendatud perioodi jooksul					
Vähimad ruutkesmised	2,59 (0.30)	0.50 (0.06)	81%	0.19 [0.14; 0.26]*	< 0.001

kkn: kolm korda nädalas, CI: usaldusvahemik, CUA: kombineeritud unikaalsed aktiivsed

* Vähimate ruutkeskmiste suhe [95% CI]

Hetkel puudub suure riskiga patsientide määratlemiseks kindel definitsioon, kuigi konservatiivsem moodus on aktsepteerida vähemalt üheksat T2 hüperintensiivset kollet esialgsel skaneeringul, ja vähemalt üht uut T2 või üht uut Gd-kontrasteeruvat kollet järelkontrolli skaneeringul, mis tehakse vähemalt ühe kuu möödumisel esialgselt skaneeringust. Igal juhul tuleb ravi kaaluda ainult suure riskiga patsientidel.

Retsidiveeruva kuluga *sclerosis multiplex*

Rebif'i ohutust ja efektiivsust on uuritud retsidiveeruva kuluga *sclerosis multiplex*'iga patsientidel annustes, mis jäävad vahemikku 11...44 mikrogrammi (3...12 miljonit RÜ), manustatuna nahaalusi kolm korda nädalas. Heakskiidetud annustamisskeemi korral alandab Rebif 44 mikrogrammi kliiniliste ägenemiste sagedust (umbes 30% 2 aasta kestel) ning raskust patsientidel, kellel on eelneva kahe aasta vältel esinenud vähemalt kaks haiguse ägenemist ning kelle EDSS ravi alustamisel on 0...5,0. Tegevusvõime langusega patsientide osakaal ehk nende patsientide osa, kelle tegevusvõime halvenes funktsionaalse süsteemi EDSS (Expanded Disability Status Scale) järgi 3 kuud hiljem vähemalt ühe ühiku võrra, vähenes Rebif 44 mikrogrammi kasutamisel 39%-lt (platseeborühm) 27%-le. 4 aasta jooksul vähenes Rebif 22 mikrogrammi või Rebif 44 mikrogrammi ravi saanutel haiguse ägenemiste näitaja vastavalt 22% ja 29% võrra, võrreldes patsientidega, kes said 2 aastat ravi platseeboga ning seejärel 2 aasta jooksul ravi kas Rebif 22 mikrogrammi või Rebif 44 mikrogrammiga.

Sekundaarselt progresseeruv *sclerosis multiplex*

Ühes kolmeaastases sekundaarselt progresseeruva *sclerosis multiplex*'iga (EDSS 3...6,5) patsientidel (tõendatud kliiniline progressioon eelneva kahe aasta jooksul), kellel ei olnud esinenud ägenemisi eelneva 8 nädala jooksul, läbiviidud uuringus ei avaldanud Rebif märkimisväärset toimet puude süvenemisele, kuid ägenemiste arv vähenes ligikaudu 30% võrra. Kui uuritud patsiendid jaotati kahte alarühma (need, kellel 2-aastase perioodi kestel enne uuringusse arvamist oli esinenud ägenemisi ning need, kellel uuringueelse 2 aasta jooksul ägenemisi ei olnud), täheldati, et ravimil puudus toime puude süvenemisele nendel patsientidel, kellel enne uuringut haiguse ägenemisi ei olnud. Nendel Rebif 22 mikrogrammi / Rebif 44 mikrogrammi kombineeritud ravi saanud patsientidel, kellel 2 uuringueelse aasta jooksul esines ägenemisi, esines puude süvenemist 57%, samas kui platseeborühma vastav näitaja oli 70%. Siiski tuleks selliseid alarühmadelt tagantjärele saadud tulemusi interpreteerida ettevaatlikult.

Primaarse progresseerumisega *sclerosis multiplex*

Præguseks ajaks pole Rebif'i kasutamist primaarse progresseerumisega *sclerosis multiplex*'iga patsientidel uuritud ning seega ei tohiks nendel patsientidel ravimit kasutada.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Beeta-1a-interferooni intravenoosse manustamise järgselt tervetele vabatahtlikele alanesid vereplasma väärtused kiirelt ja multiekponentsiaalselt, proportsionaalselt manustatud annusega. Rebif'i nahaalune või lihasesisene manustamine tekitab võrdväärse ekspositsiooni beeta-interferoonile.

Jaotumine

Pärast 22 ja 44 mikrogrammi Rebif'i korduvannuste subkutaanset manustamist täheldati maksimumkontsentratsioone tavaliselt 8 tunni möödumisel, aga see oli väga varieeruv.

Eritumine

Pärast tervetele vabatahtlikele manustatud subkutaanseid korduvannuseid tõusid peamised farmakokineetilised parameetrid (AUC_{tau} ja C_{max}) proportsionaalselt annuse tõstmisega 22 mikrogrammilt 44 mikrogrammile. Eeldatav ilmne poolväärtusaeg on 50...60 tundi, mis on kooskõlas korduvmanustamise järgselt täheldatud kumuleerumisega.

Biotransformatsioon

Beeta-1a-interferoon metaboliseeritakse ja eritatakse peamiselt maksa ja neerude kaudu.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse ja genotoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Rebif'i kartsinogeenset potentsiaali uuritud ei ole.

Uuringud embrüo- ja fetotoksilisuse kohta ahvidel ei andnud tõendeid reproduktiivsete häirete kohta. Loomkatsetes muude alfa- või beeta-interferoonidega on teatatud abordiriski suurenemisest. Beeta-1a-interferooni toimest meeste viljakusele andmeid ei ole.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Mannitool
Poloksameer 188
L-metioniin
Bensüülalkohol
Naatriumatsetaat
Äädikhape pH reguleerimiseks
Naatriumhüdroksiid pH reguleerimiseks
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

18 kuud.

Pärast esimest süsti kasutage ära 28 päeva jooksul.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2°C...8°C), ärge asetage ravimit sügavkülmutusosa lähedusse. Mitte lasta külmuda. Hoida kolbampull originaalpakendis valguse eest kaitstult.

Rebif'i eeltäidetud kolbampulli sisaldavat seadet (RebiSmart) tuleb hoida seadme säilituskarbis külmkapis (2°C...8°C).

Ambulatoorseks kasutamiseks võib patsient Rebif'i külmkapist välja võtta ja hoida temperatuuril kuni 25 °C ühekordselt kuni 14 päeva. Seejärel peab Rebif'i panema tagasi külmkappi ja kasutama enne kõlblikkusaja lõppu.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

I tüüpi klaasist, (kummist) punnkorgi ning (alumiiniumist ja halobutüülkummist) gofreeritud korgiga kolbampullid, mis sisaldavad 1,5 ml süstelahust.

Pakendis on 4 või 12 kolbampulli.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Eeltäidetud kolbampullis olev süstelahus on valmis kasutamiseks elektroonilise süsteseadmega RebiSmart. Teavet kolbampulliga seadme säilitamise kohta vt lõigust 6.4.

Mitmekordseks kasutamiseks. Kasutada võib ainult selget kuni opalestseeruvat ilma osakeste ning nähtavate rikkumise märkideta lahust.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/98/063/009

EU/1/98/063/019

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 4. mai 1998

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 4. mai 2008

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu>.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Rebif 22 mikrogrammi süstelahus pen-süstlis

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks pen-süstel sisaldab 22 mikrogrammi (6 MRÜ*) beeta-1a-interferooni** 0,5 ml lahuses.

* miljonit rahvusvahelist ühikut, määratud tsütopaatilise toime (CPE) uuringus beeta-1a-interferooni standardi suhtes, mis on kalibreeritud rahvusvaheliselt käibelolevate NIH standardite (GB-23-902-531) suhtes.

** toodetud hiina hamstri munasarjarakkudel (CHO-K1) rekombinantse DNA tehnoloogia abil.

Teadaolevat toimet omav abiaine: sisaldab 2,5 mg bensüülalkoholi 0,5 ml annuses.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus pen-süstlis.

Selge kuni opalestseeruv lahus, pH 3,5 kuni 4,5 ja osmolaarsus 250 kuni 450 mOsm/l.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Rebif on näidustatud ägenemistega *sclerosis multiplex*'i raviks. Kliinilistes uuringutes iseloomustati seda kahe või enama akuutse ägenemisena eelneva kahe aasta jooksul (vt lõik 5.1).

Ravimi efektiivsust ei ole tõestatud sekundaarse progresseeruva *sclerosis multiplex*'i korral, kui ägenemisi ei ole esinenud (vt lõik 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi tuleb alustada ravitava haiguse käsitluses kogenud spetsialisti kontrolli all.

Rebif on saadaval kahes tugevuses: 22 mikrogrammi ja 44 mikrogrammi.

Patsientidele, kes alustavad ravi Rebif'iga, on saadaval Rebif 22 mikrogrammi ja Rebif 44 mikrogrammi süstelahus kolbampullis kasutamiseks koos elektroonilise süsteseadmega RebiSmart, mis võimaldab annuse automaatset tiitrimist vastavalt patsiendi esimese ravikuu vajadustele.

Annustamine

Rebif'i soovitatakse manustada 44 mikrogrammi kolm korda nädalas subkutaanse süstena. Väiksem annus 22 mikrogrammi, mida manustatakse samuti subkutaansete süstetena kolm korda nädalas, on soovitatav neile patsientidele, kes raviarsti hinnangul suuremaid annuseid ei talu.

Kui ravi Rebif'iga alustatakse esmakordselt, tuleb annust järg-järgult suurendada, et võimaldada tahhüfülaksia väljaarenemist ja selle kaudu kõrvaltoimete vähenemist.

Lapsed

Laste ja noorukitega ei ole ametlikke kliinilisi uuringuid ega farmakokineetilika uuringuid läbi viidud. Siiski koguti laste retrospektiivse kohortuuringu raames Rebif'i ohutusandmeid laste (n = 52) ja noorukite (n = 255) haiguslugudest. Selle uuringu tulemused lubavad oletada, et lastel (vanuses 2 kuni 11 aastat) ja noorukitel (vanuses 12 kuni 17 aastat), kes saavad 22 mikrogrammi või 44 mikrogrammi Rebif'i subkutaanselt kolm korda nädalas, on ohutusprofiil sarnane täiskasvanute omaga.

Rebif'i ohutus ja efektiivsus lastel vanuses alla 2 aasta ei ole veel tõestatud. Rebif'i ei tohi selles vanuserühmas kasutada.

Manustamisviis

RebiDose on kasutamiseks valmis pen-süstel subkutaanseks süstimiseks. See on ette nähtud ühekordseks kasutamiseks ja tohib kasutada ainult pärast patsiendile ja/või hooldajale piisavate sellekohaste juhiste andmist.

Rebif'i manustamiseks RebiDose'iga tuleb järgida pakendi infolehes olevaid juhiseid.

Enne süstimist ja lisaks ka 24 tundi pärast iga süstimist on soovitatav kasutada antipüreetilist analgeetikumi, et vähendada gripilaadseid sümptomeid, mis tekivad seoses Rebif'i manustamisega.

Praeguseks ajaks ei ole teada, kui pikka aega tuleb patsiente ravida. Ohutust ja efektiivsust Rebif'iga ravimisel ei ole demonstreeritud rohkem kui 4 aastat väldanud uuringutes. Seetõttu on soovitatav, et patsiente hinnataks 4-aastase raviperioodi jooksul vähemalt igal teisel aastal, otsus pikemaajalise ravi kohta langetatakse raviarsti individuaalsele hinnangule baseerudes.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus loodusliku või rekombinantse beeta-interferooni või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.
- Raske depressioon ja/või enesetapumõtted (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Üldised soovitused

Patsiente tuleb informeerida beeta-interferooni kasutamisega seostatud kõige sagedamatest kõrvaltoimetest, sh gripilaadse sündroomi sümptomaatikast (vt lõik 4.8). Need sümptomid on reeglina enam väljendunud ravikuuri alguses ning nende sagedus ja raskus ravi jätkudes väheneb.

Trombootiline mikroangiopaatia

Beeta-interferooni sisaldavate ravimitega seoses on teatatud trombootilise mikroangiopaatia juhtudest (sh surmaga lõppenud juhud), mis avalduvad trombootilise trombotsütopeenilise purpuri või hemolüütilis-ureemilise sündroomina. Juhtudest on teatatud ravi erinevatel perioodidel ja trombootiline mikroangiopaatia võib tekkida mõne nädala või mitme aastat pärast beeta-interferoonravi alustamist. Varaste kliiniliste sümptomite hulka kuuluvad hüpertensiooni taastekkimine, palavik, kesknärvisüsteemiga seotud sümptomid (nt segasusseisund ja parees) ning nõrgenenud neerufunktsioon. Trombootilisele mikroangiopaatiale viitavate laboratoorsete leidude hulka kuuluvad trombotsüütide vähenenud arv, hemolüüsi tõttu tõusnud laktaatdehüdrogenaasi seerumis (LDH) ja skistotsüüdid (erütrotsüütide fragmendid) vere ägepreparaadis. Seega on soovitatav trombootilise mikroangiopaatia kliiniliste sümptomite ilmnemisel analüüsida

trombotsüütide taset, seerumi LDH-d, vere äigepreparaate ja neerufunktsiooni. Trombootilise mikroangiopaatia diagnoosimisel tuleb seda viivitamatult ravima hakata (kaaluda tuleb plasmavahetust) ja soovitatav on Rebif-ravi kohe peatada.

Depressioon ja enesetapumõtted

Rebif'i tuleb ettevaatusega manustada patsientidele, kellel on esinenud või esineb depressiivseid häireid, eriti nendele patsientidele, kellel on olnud enesetapumõtteid (vt lõik 4.3). On teada, et *sclerosis multiplex*'iga patsientidel, aga ka seoses interferoonide kasutamisega, esineb tavalisest suurema sagedusega depressiooni ning enesetapumõtteid. Rebif'iga ravitavaid patsiente tuleb nõustada, et nad annaksid oma raviarstile koheselt teada igast depressiooni ja/või enesetapumõtete sümptomist. Depressiooniga patsiente tuleb Rebif-ravi ajal hoolikalt jälgida ning sellele vastavalt ravida. Arvesse võib tulla ka Rebif-ravi lõpetamine (vt lõigud 4.3 ja 4.8).

Krampidega seotud haigused

Rebif'i tuleb ettevaatusega manustada eelnevate epileptiliste haigustega patsientidele ning antiepileptilisi ravimeid saavatele patsientidele, eriti kui nende epilepsia ei allu ravile antiepileptikumidega adekvaatselt (vt lõigud 4.5 ja 4.8).

Südamehaigus

Südamehaigustega (nt stenokardia, südame paispuudulikkus või südame rütmihäired) patsiente tuleb beeta-1a-interferooni ravi alguses põhjalikult jälgida kliinilise seisundi halvenemise suhtes. Beeta-1a-interferoon-ravist tingitud gripilaadse sündroomi sümptomid võivad südamehaigustega patsientidele osutuda liiga kurnavaks.

Süstekoha nekroos

Rebif'i kasutataval patsientidel on täheldatud nekroosi süstekohal (vt lõik 4.8). Viimaks süstekoha nekroosi tekke riski minimaalseks, tuleb patsiente õpetada:

- kasutama aseptilist süstetehnikat,
- vahetama süstekohti iga süstimise järel.

Patsiendi poolt teostatavat enesele manustamise protseduuri tuleb perioodiliselt jälgida, seda eriti juhul, kui on tekkinud infektsioon süstekohal.

Patsient peab teadma, et kui tal tekib nahakahjustus, mis võib olla tingitud tursest või koevedeliku drenaažihäirest süstekohal, peab ta enne Rebif'i süstimise jätkamist oma arsti poole pöörduma. Kui patsiendil esineb mitmeid nahakahjustusi, tuleb Rebif'i manustamine katkestada seniks, kuni nahakahjustused on paranenud. Eeldusel, et nekroosikolle ei ole ulatuslik, võib üksiku kahjustuskolde korral süstimist jätkata.

Maksafunktsiooni häire

Rebif'i kliinilistes uuringutes on sageli täheldatud maksa transaminaaside (eeskättalaniin-aminotransferaasi (ALAT)) aktiivsuse asümptoomset suurenemist ning 1...3% patsientidel küündis maksa transaminaaside aktiivsus enam kui 5-kordseks üle normi ülemise piiri. Kliiniliste sümptomite puudumisel tuleb seerumi ALAT aktiivsust määrata enne ravi alustamist, 1., 3. ja 6. ravikuul ning seejärel perioodiliselt. Kui ALAT aktiivsus on suurem kui 5 korda üle normi ülemise piiri, tuleb kaaluda Rebif'i annuste vähendamist. Kui ensüümi aktiivsus normaliseerub, võib annust järkjärguliselt suurendama hakata. Nendel patsientidel, kellel on anamneesis märkimisväärne maksahaigus, esineb käesoleval hetkel maksahaiguse kliiniline sümptomaatika, kes kuritarvitavad alkoholi või kellel esineb seerumi ALAT aktiivsuse suurenemine (rohkem kui 2,5 korda üle normi ülemise piiri), tuleb Rebif-ravi alustada ettevaatusega. Rebif-ravi tuleb katkestada, kui ilmnevad ikterus või teised maksa funktsioonihäirete sümptomid.

Sarnaselt teistele beeta-interferooni preparaatidele võib Rebif põhjustada rasket maksakahjustust, sealhulgas ägedat maksapuudulikkust (vt lõik 4.8). Suurem osa raske maksakahjustuse juhtudest tekkis ravi esimese kuue kuu jooksul. Harvaesineva sümptomaatilise maksa funktsioonihäire tekkemehhanism ei ole teada. Samuti ei ole leitud kindlaid riskifaktoreid.

Neerude ja kuseteede häired

Nefrootiline sündroom

Beeta-interferooni preparaatidega ravimise ajal on teatatud nefrootilise sündroomi juhtudest koos erinevate olemasolevate nefropaatiatega, sh kollapsiga koldeline segmentaalne glomeruloskleroos (*collapsing focal segmental glomerulosclerosis*, FSGS), haiguse minimaalne muutus (*minimal change disease*, MCD), membranoproliferatiivne glomerulonefriit (*membranoproliferative glomerulonephritis*, MPGN) ja membranoosne glomerulopaatia (*membranous glomerulopathy*, MGN). Juhtudest teatati ravi jooksul erinevates ajapunktides ning need võivad tekkida pärast mitu aastat kestnud ravi beeta-interferooni preparaatidega. Soovitav on perioodiline jälgimine varaste nähtude või sümptomite avastamiseks, milleks võivad olla nt ödeem, proteiinuuria ja neerufunktsiooni häire, seda eriti patsientidel, kellel on suurenenud neeruhaiguste oht. Nefrootilist sündroomi tuleb viivitamatult ravida ning kaaluda tuleb Rebif-ravi katkestamist.

Muutused laboratoorsetes analüüsides

Seoses interferoonide kasutamisega on esinenud muutusi laboratoorsetes analüüsides. Seetõttu on Rebif-ravi ajal lisaks sellistele laborianalüüsides, mis on tavaliselt vajalikud *sclerosis multiplex*'iga patsientide jälgimiseks, soovitatav maksaensüümide aktiivsuse monitoorimine ning valgevererakkude koguarvu ja valgevere valemi ning trombotsüütide arvu määramine regulaarsete intervallidega (1, 3 ja 6 kuud) pärast Rebif-ravi alustamist ning seejärel kliiniliste sümptomite puudumisel perioodiliselt.

Kilpnäärmefunktsiooni häired

Rebif-ravi saavatel patsientidel võib mõnikord häiruda kilpnäärmefunktsioon või süveneda olemasolev patoloogia. Seetõttu on soovitatav enne ravi algust hinnata kilpnäärme funktsiooni ning juhul, kui esineb funktsioonihäireid, tuleb vastavaid uuringuid korrata ravi käigus iga 6...12 kuu möödumisel. Kui funktsiooninäitajate algväärtused on normi piires, ei ole rutiinne testimine vajalik, aga juhul kui tekivad kilpnäärme düsfunktsioonile viitavad nähud, tuleb uuringuid korrata (vt lõik 4.8).

Raske neeru- ja maksapuudulikkus ning tugev luuüdifunktsiooni pärsitus

Ettevaatus ning hoolikas jälgimine on vajalikud beeta-1a-interferooni manustamisel raske neeru- ja maksapuudulikkusega patsientidele ning neile patsientidele, kellel on luuüdifunktsioon tugevasti pärsitud.

Neutraliseerivad antikehad

Vereseerumis võivad tekkida beeta-1a-interferooni vastased neutraliseerivad antikehad. Antikehade tekkesagedus ei ole praeguseks täpselt määratletud. Kliinilised andmed näitavad, et beeta-1a-interferooni vastased antikehad tekivad 24...48-kuulise ravi järel Rebif 22 mikrogrammiga umbes 24% patsientidest. On näidatud, et antikehade olemasolu nõrgendab farmakodünaamilist vastust beeta-1a-interferoonile (beeta-2-mikroglobuliin ja neopteriin). Kuigi antikehade induktsiooni kliiniline tähtsus ei ole veel lõplikult välja selgitatud, on selliste neutraliseerivate antikehade tekkega seotud ravimi efektiivsuse vähenemine, mis avaldub kliinilistes ja MRT parameetrites. Kui patsient reageerib Rebif-ravile halvasti ning tal esinevad neutraliseerivad antikehad, peab raviarst Rebif-ravi jätkamisega seotud kasu/riskide tasakaalu uuesti hindama.

Erinevate meetodite kasutamine vereseerumi antikehade määramiseks ja antikehade positiivsuse eristamiseks piirab võimalust võrrelda antigeensust erinevate toodete vahel.

Sclerosis multiplex'i muud vormid

Ravimi kasutamise ohutuse ja efektiivsuse kohta hospitaliseeritud *sclerosis multiplex*'i patsientidel on andmeid vähe. Rebif'i kasutamist primaarse progresseeruva *sclerosis multiplex*'iga patsientidel ei ole veel uuritud ja seda ei tohi neil patsientidel kasutada.

Abiained

Natriumisaldus

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

Bensüülalkohol

Ravim sisaldab bensüülalkoholi. Bensüülalkohol võib põhjustada allergilisi reaktsioone.

Alla 3 aasta vanuseid lapsi tuleb jälgida respiratoorsete sümptomite suhtes.

Rasedaid või imetavaid patsiente tuleb teavitada võimalikust riskist, et abiaine bensüülalkohol võib aja jooksul akumulieruda ja põhjustada metaboolset atsidoosi. Maksa- või neerukahjustusega patsientidel tuleb kasutada ettevaatusega, kuna esineb risk, et abiaine bensüülalkohol võib aja jooksul akumulieruda ja põhjustada metaboolset atsidoosi.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Inimestel ei ole koostoimeid beeta-1a-interferooniga uuritud.

On andmeid, et interferoonid inhibeerivad inimestel ja loomadel maksa tsütokroom P450-st sõltuvate ensüümide aktiivsust. Ettevaatlik peab olema Rebif'i samaaegsel manustamisel kitsa terapeutilise vahemikuga ravimitega, mille metabolism on olulises sõltuvuses maksa tsütokroom P450 süsteemist, näiteks epilepsiavastased ravimid ning teatud liiki antidepressandid.

Rebif'i koostoimeid kortikosteroidide või adrenokortikotroopse hormooniga (AKTH) ei ole süstemaatiliselt uuritud. Kliinilised uuringud näitavad, et *sclerosis multiplex*'iga patsiendid võivad haiguse ägenemiste korral samaaegselt Rebif'i ja kortikosteroidide või AKTH tarvitada.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Suur hulk raseduse andmekogudest ja turuletulekujärgsel kasutamisel saadud andmeid (rohkem kui 1000 raseda andmed) ei näita pärast viljastumiseelset kokkupuudet beeta-interferooniga või kokkupuudet raseduse esimese trimestri ajal suurte kaasasündinud väärarendite esinemisriski suurenemist. Siiski ei ole kokkupuute kestus esimesel trimestril teada, sest andmete kogumise ajal oli beeta-interferooni kasutamine raseduse ajal vastunäidustatud ja raseduse tuvastamisel ja/või kinnitamisel ravi tõenäoliselt katkestati. Kasutamiskogemus teisel ja kolmandal trimestril on väga piiratud.

Loomadelt saadud andmete põhjal (vt lõik 5.3) võib tõenäoliselt suurened spontaanabortide esinemisrisk. Praegu saadaolevate andmete põhjal ei saa spontaanabortide esinemisriski beeta-interferooniga kokku puutunud rasedatel piisavalt hinnata, kuid senised andmed riski suurenemisele ei viita.

Rebif'i kasutamist raseduse ajal võib kaaluda, kui see on kliiniliselt vajalik.

Imetamine

Piiratud teave beeta-1a-interferooni ülekandumise kohta rinnapiima ning beeta-interferooni keemilised/füsioloogilised näitajad viitavad sellele, et rinnapiima erituvad beeta-1a-interferooni kogused on ebaolulised. Kahjulikku toimet rinnaga toidetavale vastsündinule/imikule ei ole oodata.

Rebif'i võib kasutada imetamise ajal.

Fertiilsus

Rebif'i toimet fertiilsusele ei ole uuritud.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Kesknärvisüsteemi poolt vahendatud beeta-interferooni kasutamisega seotud kõrvaltoimetel (nt pearinglus) on toime autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele (vt lõik 4.8).

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige kõrgema esinemissagedusega Rebif-raviga seostatav kõrvaltoime on gripilaadne sündroom. Gripilaadsed sümptomid on kõige rohkem väljendunud ravi alustamisel, nende sagedus väheneb ravi jätkamisel. Umbes 70% Rebif-ravi saanud patsientidest võib esimese 6 kuu jooksul pärast ravi alustamist esineda interferoon-ravile tüüpiline gripitaoline sündroom. Ligikaudu 30% patsientidest tekivad ka süstekoha reaktsioonid, valdavalt kerge põletik või punetus. Samuti esineb sageli maksafunktsiooni laboratoorsete analüüside asümptoomseid muutusi ja vere valgeliblede hulga vähenemist.

Enamus beeta-1a-interferooni kasutamisel tekkivatest kõrvaltoimetest on tavaliselt kerged ja pöörduvad ning reageerivad annuse vähendamisele. Raskete või püsivate kõrvaltoimete korral tuleb vastavalt arsti otsusele Rebif'i annust ajutiselt vähendada või selle manustamine katkestada.

Kõrvaltoimete loetelu

Toodud kõrvaltoimed on tuvastatud kliiniliste uuringute ja ka turuletulekujärgsete aruannete põhjal (*tärn (*) osutab kõrvaltoimetele, mis on tuvastatud turuletulekujärgse järelevalve ajal*). Allpool kasutatud esinemissageduse terminoloogiale kehtivad järgmised määratlused: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\,000$), esinemissagedus teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Vere ja lümfisüsteemi häired

Väga sage:	neutropeenia, lümfopeenia, leukopeenia, trombotsütopeenia, aneemia
Harv:	trombootiline mikroangiopaatia, sh trombootiline trombotsütopeeniline purpur/hemolüütilis-ureemiline sündroom* (kehtib kõikide beeta-interferooni sisaldavate ravimite kohta; vt lõik 4.4), pantsütopeenia*

Endokriinsüsteemi häired

Aeg-ajalt:	kilpnäärme düsfunktsioon, kõige sagedamini hüpotüreoidism või hüpertüreoidism
------------	---

Immuunsüsteemi häired

Harv:	anafülaktilised reaktsioonid*
-------	-------------------------------

Maksa ja sapiteede häired

Väga sage:	transaminaaside aktiivuse asümptoomne tõus
Sage:	transaminaaside aktiivsuse oluline tõus
Aeg-ajalt:	hepatiit, koos ikterusega või ilma*
Harv:	maksapuudulikkus* (vt lõik 4.4), autoimmuunne hepatiit*

Psühhiaatrilised häired

Sage:	depressioon, unetus
Harv:	suitsiidikatsed*

Närvisüsteemi häired

Väga sage:	peavalu
Aeg-ajalt:	krambid*
Esinemissagedus teadmata:	ajutised neuroloogilised sümptomid (st hüpoesteesia, lihasspasm, paresteesia, raskused kõndimisel, muskuloskeetaalne jäikus), mis võivad jälgendada <i>sclerosis multiplex</i> 'i ägenemist*

Silma kahjustused

Aeg-ajalt:	reetina vaskulaarsed häired (st retinopaatia, täpid nägemisväljas ja reetina arteri või veeni sulgus)*
------------	--

Vaskulaarsed häired

Aeg-ajalt:	trombemboolilised tüsistused*
------------	-------------------------------

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

Aeg-ajalt:	düspnoe*
Esinemissagedus teadmata:	pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon* (interferoone sisaldavate ravimite klassile iseloomulik, vt allpool lõik „Pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon“)

Seedetrakti häired

Sage:	kõhulahtisus, oksendamine, iiveldus
-------	-------------------------------------

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Sage:	pruritus, lööve, erütematoosne lööve, makulopapulaarne lööve, alopeetsia*
Aeg-ajalt:	urtikaaria*
Harv:	Quincke'i ödeem (angioödeem)*, multiformne erüteem*, multiformse erüteemi sarnased nahareaktsioonid*, Stevensi-Johnsoni sündroom*

Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused

Sage:	müalgia, artralgia
Harv:	ravimi poolt esilekutsutud erütematoosne luupus*

Neerude ja kuseteede häired

Harv:	nefrootiline sündroom*, glomeruloskleroos* (vt lõik 4.4)
-------	--

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Väga sage:	põletik süstekohal, reaktsioon süstekohal, gripitaolised sümptomid
Sage:	valu süstekohal, väsimus, külmavärinad, palavik
Aeg-ajalt:	nekroos süstekohal, paksend süstekohal, abstsess süstekohal, süstekoha infektsioonid*, suurenenud higistamine*
Harv:	tselluliit süstekohal*
Esinemissagedus teadmata:	pannikuliit (süstekohas esinev)

Lapsed

Laste ja noorukitega ei ole ametlikke kliinilisi uuringuid ega farmakokineetilisi uuringuid läbi viidud. Piiratud ohutusandmed lubavad oletada, et lastel ja noorukitel (vanuses 2 kuni 17 aastat), kes saavad 22 mikrogrammi või 44 mikrogrammi Rebif'i kolm korda nädalas, on ohutusprofiil sarnane täiskasvanute omaga.

Klassi toimed

Interferoonide kasutamist on seostatud isutuse, pearingluse, ärevuse, südame rütmihäirete, vasodilatatsiooni ja palpitatsioonide, menorraagia ja metrorraagia tekkega. Beeta-interferoonravi ajal võib suureneda antikehade moodustumine.

Pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon

Beeta-interferooni sisaldavate ravimite kasutamisel teatati pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni (PAH) juhtudest. Juhtudest teatati erinevatel ajahetkedel, sh kuni mitu aastat pärast ravi alustamist beeta-interferooniga.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamise korral tuleb patsiendid jälgimiseks hospitaliseerida ning rakendada neile kohast toetavat ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: immunostimulaatorid, interferoonid, ATC-kood: L03AB07

Interferoonid on rühm endogeenseid glükoproteiine, millel on immunomoduleerivad, viirustevastased ja antiproliferatiivsed omadused.

Rebif'il (beeta-1a-interferoonil) on inimese endogeense beeta-interferooniga sama aminohappeline järjestus. Seda toodetakse imetaja rakkudel (hiina hamstri munasarja rakkudel) ning seejärel, sarnaselt looduslikule proteiinile, glükosüleeritakse.

Sõltumata manustamistest seostatakse Rebif'i manustamisega väljendunud farmakodünaamilisi muutusi. 24 tundi pärast üksikannuse manustamist suurenevad 2',5'-OAS-süntetaasi aktiivsused nii rakkude sees kui ka seerumis ning beeta-2-mikroglobuliini ja neopteriini sisaldus seerumis. Need hakkavad vähenema 2 päeva jooksul. Intramuskulaarne ja subkutaanne manustamine kutsuvad esile täiesti samaväärsed vastused. Pärast kokku 4 annuse korduvat subkutaanset manustamist iga 48 tunni järel püsivad need bioloogilised vastused suurenenutena, ilma et esineks märke taluvuse tekkimisest.

Subkutaansete annuste manustamise järgselt tervetele vabatahtlikele indutseeris beeta-1a-interferoon bioloogilisi markereid (nt 2',5'-OAS aktiivsus, neopteriin ja beeta-2-mikroglobuliin). Subkutaanse üksikannuse manustamisele järgnev maksimaalse kontsentratsiooni saavutamise aeg oli neopteriini, beeta-2-mikroglobuliini ja 2',5'-OAS puhul 24...48 tundi, MX1 puhul 12 tundi ning OAS1 ja OAS2 geeniekspressiooni puhul 24 tundi. Sarnaseid tippkontsentratsioone täheldati enamiku markerite puhul pärast esimest ja kuuendat manustamiskorda.

Rebif'i täpset toimemehhanismi *sclerosis multiplex*'i korral veel uuritakse.

Retsidiveeruva kuluga *sclerosis multiplex*

Rebif'i ohutust ja efektiivsust on uuritud retsidiveeruva kuluga *sclerosis multiplex*'iga patsientidel annustes, mis jäävad vahemikku 11...44 mikrogrammi (3...12 miljonit RÜ), manustatuna nahaalusi kolm korda nädalas. Heakskiidetud annustamisskeemi korral alandab Rebif 22 mikrogrammi kliiniliste ägenemiste sagedust (umbes 30% 2 aasta kestel) ning raskust patsientidel, kellel on eelneva kahe aasta vältel esinenud vähemalt kaks haiguse ägenemist ning kelle EDSS ravi alustamisel on 0...5,0. Tegevusvõime langusega patsientide osakaal ehk nende patsientide osa, kelle tegevusvõime halvenes funktsionaalse süsteemi EDSS (Expanded Disability Status Scale) järgi 3 kuud hiljem vähemalt ühe ühiku võrra, vähenes Rebif 22 mikrogrammi kasutamisel 39%-lt (platseeborühm) 30%-le. 4 aasta jooksul vähenes Rebif 22 mikrogrammi või Rebif 44 mikrogrammi ravi saanutel haiguse ägenemiste näitaja vastavalt 22% ja 29% võrra, võrreldes patsientidega, kes said 2 aastat ravi platseeboga ning seejärel 2 aasta jooksul ravi kas Rebif 22 mikrogrammi või Rebif 44 mikrogrammiga.

Sekundaarselt progresseeruv *sclerosis multiplex*

Ühes kolmeaastases sekundaarselt progresseeruva *sclerosis multiplex*'iga (EDSS 3...6,5) patsientidel (tõendatud kliiniline progressioon eelneva kahe aasta jooksul), kellel ei olnud esinenud ägenemisi eelneva 8 nädala jooksul, läbiviidud uuringus ei avaldanud Rebif märkimisväärset toimet puude süvenemisele, kuid ägenemiste arv vähenes ligikaudu 30% võrra. Kui uuritud patsiendid jaotati kahte alarühma (need, kellel 2-aastase perioodi kestel enne uuringusse arvamist oli esinenud ägenemisi ning need, kellel uuringueelse 2 aasta jooksul ägenemisi ei olnud), täheldati, et ravimil puudus toime puude süvenemisele nendel patsientidel, kellel enne uuringut haiguse ägenemisi ei olnud. Nendel Rebif 22 mikrogrammi / Rebif 44 mikrogrammi kombineeritud ravi saanud patsientidel, kellel 2 uuringueelse aasta jooksul esines ägenemisi, esines puude süvenemist 57%, samas kui platseeborühma vastav näitaja oli 70%. Siiski tuleks selliseid alarühmadelt tagantjärele saadud tulemusi interpreteerida ettevaatlikult.

Primaarse progresseerumisega *sclerosis multiplex*

Praeguseks ajaks pole Rebif'i kasutamist primaarse progresseerumisega *sclerosis multiplex*'iga patsientidel uuritud ning seega ei tohiks nendel patsientidel ravimit kasutada.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Beeta-1a-interferooni intravenoosse manustamise järgselt tervetele vabatahtlikele alanesid vereplasma väärtused kiirelt ja multieksponentsiaalselt, proportsionaalselt manustatud annusega. Rebif'i nahaalune või lihasesisene manustamine tekitab võrdväärse ekspositsiooni beeta-interferoonile.

Jaotumine

Pärast 22 ja 44 mikrogrammi Rebif'i korduvannuste subkutaanset manustamist täheldati maksimumkontsentratsioone tavaliselt 8 tunni möödumisel, aga see oli väga varieeruv.

Eritumine

Pärast tervetele vabatahtlikele manustatud subkutaanseid korduvannuseid tõusid peamised farmakokineetilised parameetrid (AUC_{tau} ja C_{max}) proportsionaalselt annuse tõstmisega 22 mikrogrammilt 44 mikrogrammile. Eeldatav ilmne poolväärtusaeg on 50...60 tundi, mis on kooskõlas korduvmanustamise järgselt täheldatud kumuleerumisega.

Biotransformatsioon

Beeta-1a-interferoon metaboliseeritakse ja eritatakse peamiselt maksa ja neerude kaudu.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse ja genotoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Rebif'i kartsinogeenset potentsiaali uuritud ei ole.

Uuringud embrüo- ja fetotoksilisuse kohta ahvidel ei andnud tõendeid reproduktiivsete häirete kohta. Loomkatsetes muude alfa- või beeta-interferoonidega on teatatud abordiriski suurenemisest. Beeta-1a-interferooni toimest meeste viljakusele andmeid ei ole.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Mannitool
Poloksameer 188
L-metioniin
Bensüülalkohol
Naatriumatsetaat
Äädikhape pH reguleerimiseks
Naatriumhüdroksiid pH reguleerimiseks
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

18 kuud.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2°C...8°C), ärge asetage ravimit sügavkülmutusosa lähedusse. Mitte lasta külmuda. Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

Ambulatoorseks kasutamiseks võib patsient Rebif'i külmkapist välja võtta ja hoida temperatuuril kuni 25 °C ühekordselt kuni 14 päeva. Seejärel peab Rebif'i panema tagasi külmkappi ja kasutama enne kõlblikkusaaja lõppu.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

1 ml I tüüpi klaasist roostevaba nõelaga süstel, mis sisaldab 0,5 ml lahust. Süstel paikneb ühekordselt kasutatavas pen-injektoris, mida nimetatakse RebiDose'iks.

Pakendi suurused: 1, 3 või 12 pen-süstlit.
Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Süstelahus väljastatakse kasutamiseks valmis pen-süstlites. Pakend sisaldab pakendi infolehte koos täielike kasutus- ja käsitlemisjuhistega.

Ainult ühekordseks kasutamiseks. Kasutada võib ainult selget kuni opalestseeruvat ilma osakeste ning nähtavate rikkumise märkideta lahust.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 4. mai 1998
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 4. mai 2008

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu>.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Rebif 44 mikrogrammi süstelahus pen-süstlis

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks pen-süstl sisaldab 44 mikrogrammi (12 MRÜ*) beeta-1a-interferooni** 0,5 ml lahuses.

* miljonit rahvusvahelist ühikut, määratud tsütopaatilise toime (CPE) uuringus beeta-1a-interferooni standardi suhtes, mis on kalibreeritud rahvusvaheliselt käibelolevate NIH standardite (GB-23-902-531) suhtes.

** toodetud hiina hamstri munasarjarakkudel (CHO-K1) rekombinantse DNA tehnoloogia abil.

Teadaolevat toimet omav abiaine: sisaldab 2,5 mg bensüülalkoholi 0,5 ml annuses.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus pen-süstlis.

Selge kuni opalestseeruv lahus, pH 3,5 kuni 4,5 ja osmolaarsus 250 kuni 450 mOsm/l.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Rebif on näidustatud

- üksiku demüelinisatsiooni episoodi korral, millega kaasneb äge põletikuline protsess, juhul kui alternatiivsed diagnoosid on välistatud ning patsienti ohustab kliiniliselt kindla *sclerosis multiplex*'i väljakujunemine (vt lõik 5.1);
- ägenemistega *sclerosis multiplex*'i raviks. Kliinilistes uuringutes iseloomustati seda kahe või enama akuutse ägenemisena eelneva kahe aasta jooksul (vt lõik 5.1).

Ravimi efektiivsust ei ole tõestatud sekundaarse progresseeruva *sclerosis multiplex*'i korral, kui ägenemisi ei ole esinenud (vt lõik 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi tuleb alustada ravitava haiguse käsitluses kogenud spetsialisti kontrolli all.

Rebif on saadaval kahes tugevuses: 22 mikrogrammi ja 44 mikrogrammi.

Patsientidele, kes alustavad ravi Rebif'iga, on saadaval Rebif 22 mikrogrammi ja Rebif 44 mikrogrammi süstelahus kolbampullis kasutamiseks koos elektroonilise süsteseadmega RebiSmart, mis võimaldab annuse automaatset tiitrimist vastavalt patsiendi esimese ravikuu vajadustele.

Annustamine

Kui ravi Rebif'iga alustatakse esmakordselt, on tahhüülaksia väljaarendamise ja selle kaudu kõrvaltoimete vähendamise eesmärgil soovitatav alustada 8,8-mikrogrammise annuse manustamisega subkutaanse süstena ning seejärel järgmise nelja nädala jooksul annust suurendada kuni sihtannuseni, kasutades selleks alljärgnevat graafikut:

	Soovitav tiitrimine (% lõplikust annusest)	Tiitrimine Rebif'i annuseni 44 mikrogrammi kolm korda nädalas (kkn)
1...2. nädal	20%	8,8 mikrogrammi kkn
3...4. nädal	50%	22 mikrogrammi kkn
5+ nädal	100%	44 mikrogrammi kkn

Esimene demüelinisatsiooni episood

Esimese demüelinisatsiooni episoodiga patsientidele manustatakse 44 mikrogrammi Rebif'i kolm korda nädalas subkutaanse süstena.

Ägenemistega sclerosis multiplex

Rebif'i soovitatakse manustada 44 mikrogrammi kolm korda nädalas subkutaanse süstena. Väiksem annus 22 mikrogrammi, mida manustatakse samuti subkutaansete süstetena kolm korda nädalas, on soovitatav neile patsientidele, kes raviarsti hinnangul suuremaid annuseid ei talu.

Lapsed

Laste ja noorukitega ei ole ametlikke kliinilisi uuringuid ega farmakokineetilika uuringuid läbi viidud. Siiski koguti laste retrospektiivse kohortuuringu raames Rebif'i ohutusandmeid laste (n = 52) ja noorukite (n = 255) haiguslugudest. Selle uuringu tulemused lubavad oletada, et lastel (vanuses 2 kuni 11 aastat) ja noorukitel (vanuses 12 kuni 17 aastat), kes saavad 22 mikrogrammi või 44 mikrogrammi Rebif'i subkutaanselt kolm korda nädalas, on ohutusprofiil sarnane täiskasvanute omaga.

Rebif'i ohutus ja efektiivsus lastel vanuses alla 2 aasta ei ole veel tõestatud. Rebif'i ei tohi selles vanuserühmas kasutada.

Manustamisviis

RebiDose on kasutamiseks valmis pen-süstel subkutaanseks süstimiseks. See on ette nähtud ühekordseks kasutamiseks ja tohib kasutada ainult pärast patsiendile ja/või hooldajale piisavate sellekohaste juhiste andmist.

Rebif'i manustamiseks RebiDose'iga tuleb järgida pakendi infolehes olevaid juhiseid.

Enne süstimist ja lisaks ka 24 tundi pärast iga süstimist on soovitatav kasutada antipüreetilist analgeetikumi, et vähendada gripilaadseid sümptomeid, mis tekivad seoses Rebif'i manustamisega.

Praeguseks ajaks ei ole teada, kui pikka aega tuleb patsiente ravida. Ohutust ja efektiivsust Rebif'iga ravimisel ei ole demonstreeritud rohkem kui 4 aastat väldanud uuringutes. Seetõttu on soovitatav, et patsiente hinnataks 4-aastase raviperioodi jooksul vähemalt igal teisel aastal, otsus pikemaajalise ravi kohta langetatakse raviarsti individuaalsele hinnangule baseerudes.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus loodusliku või rekombinantse beeta-interferooni või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.
- Raske depressioon ja/või enesetapumõtted (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Üldised soovitused

Patsiente tuleb informeerida beeta-interferooni kasutamisega seostatud kõige sagedamatest kõrvaltoimetest, sh gripilaadse sündroomi sümptomaatikast (vt lõik 4.8). Need sümptomid on reeglina enam väljendunud ravikuuri alguses ning nende sagedus ja raskus ravi jätkudes väheneb.

Trombootiline mikroangiopaatia

Beeta-interferooni sisaldavate ravimitega seoses on teatatud trombootilise mikroangiopaatia juhtudest (sh surmaga lõppenud juhud), mis avalduvad trombootilise trombotsütopeenilise purpuri või hemolüütilis-ureemilise sündroomina. Juhtudest on teatatud ravi erinevatel perioodidel ja trombootiline mikroangiopaatia võib tekkida mõne nädala või mitme aastat pärast beeta-interferoonravi alustamist. Varaste kliiniliste sümptomite hulka kuuluvad hüpertensiooni taastekkimine, palavik, kesknärvisüsteemiga seotud sümptomid (nt segasus seisund ja parees) ning nõrgenenud neerufunktsioon. Trombootilisele mikroangiopaatiale viitavate laboratoorsete leidude hulka kuuluvad trombotsüütide vähenenud arv, hemolüüsi tõttu tõusnud laktaatdehüdrogenaasi seerumis (LDH) ja skistotsüüdid (erütrotsüütide fragmendid) vere ägepreparaadis. Seega on soovitatav trombootilise mikroangiopaatia kliiniliste sümptomite ilmnemisel analüüsida trombotsüütide taset, seerumi LDH-d, vere ägepreparaate ja neerufunktsiooni. Trombootilise mikroangiopaatia diagnoosimisel tuleb seda viivitamatult ravima hakata (kaaluda tuleb plasmavahetust) ja soovitatav on Rebif-ravi kohe peatada.

Depressioon ja enesetapumõtted

Rebif'i tuleb ettevaatusega manustada patsientidele, kellel on esinenud või esineb depressiivseid häireid, eriti nendele patsientidele, kellel on olnud enesetapumõtteid (vt lõik 4.3). On teada, et *sclerosis multiplex*'iga patsientidel, aga ka seoses interferoonide kasutamisega, esineb tavalisest suurema sagedusega depressiooni ning enesetapumõtteid. Rebif'iga ravitavaid patsiente tuleb nõustada, et nad annaksid oma raviarstile koheselt teada igast depressiooni ja/või enesetapumõtete sümptomist. Depressiooniga patsiente tuleb Rebif-ravi ajal hoolikalt jälgida ning sellele vastavalt ravida. Arvesse võib tulla ka Rebif-ravi lõpetamine (vt lõigud 4.3 ja 4.8).

Krampidega seotud haigused

Rebif'i tuleb ettevaatusega manustada eelnevate epileptiliste haigustega patsientidele ning antiepileptilisi ravimeid saavatele patsientidele, eriti kui nende epilepsia ei allu ravile antiepileptikumidega adekvaatselt (vt lõigud 4.5 ja 4.8).

Südamehaigus

Südamehaigustega (nt stenokardia, südame paispuudulikkus või südame rütmihäired) patsiente tuleb beeta-1a-interferooni ravi alguses põhjalikult jälgida kliinilise seisundi halvenemise suhtes. Beeta-1a-interferoon-ravist tingitud gripilaadse sündroomi sümptomid võivad südamehaigustega patsientidele osutada liiga kurnavaks.

Süstekoha nekroos

Rebif'i kasutataval patsientidel on täheldatud nekroosi süstekohal (vt lõik 4.8). Viimaks süstekoha nekroosi tekke riski minimaalseks, tuleb patsiente õpetada:

- kasutama aseptilist süstetehnikat,
- vahetama süstekohti iga süstimise järel.

Patsiendi poolt teostatavat enesele manustamise protseduuri tuleb perioodiliselt jälgida, seda eriti juhul, kui on tekkinud infektsioon süstekohal.

Patsient peab teadma, et kui tal tekib nahakahjustus, mis võib olla tingitud tursest või koevedeliku drenaažihäirest süstekohal, peab ta enne Rebif'i süstimise jätkamist oma arsti poole pöörduma. Kui patsiendil esineb mitmeid nahakahjustusi, tuleb Rebif'i manustamine katkestada seniks, kuni nahakahjustused on paranenud. Eeldusel, et nekroosikolle ei ole ulatuslik, võib üksiku kahjustuskolde korral süstimist jätkata.

Maksafunktsiooni häire

Rebif'i kliinilistes uuringutes on sageli täheldatud maksa transaminaaside (eeskättalaniin-aminotransferaasi (ALAT)) aktiivsuse asümptoomset suurenemist ning 1...3% patsientidel küündis maksa transaminaaside aktiivsus enam kui 5-kordseks üle normi ülemise piiri. Kliiniliste sümptomite puudumisel tuleb seerumi ALAT aktiivsust määrata enne ravi alustamist, 1., 3. ja 6. ravikuul ning seejärel perioodiliselt. Kui ALAT aktiivsus on suurem kui 5 korda üle normi ülemise piiri, tuleb kaaluda Rebif'i annuste vähendamist. Kui ensüümi aktiivsus normaliseerub, võib annust järkjärguliselt suurendama hakata. Nendel patsientidel, kellel on anamneesis märkimisväärne maksahaigus, esineb käesoleval hetkel maksahaiguse kliiniline sümptomaatika, kes kuritarvitavad alkoholi või kellel esineb seerumi ALAT aktiivsuse suurenemine (rohkem kui 2,5 korda üle normi ülemise piiri), tuleb Rebif-ravi alustada ettevaatusega. Rebif-ravi tuleb katkestada, kui ilmnevad ikterus või teised maksa funktsioonihäirete sümptomid.

Sarnaselt teistele beeta-interferooni preparaatidele võib Rebif põhjustada rasket maksakahjustust, sealhulgas ägedat maksapuudulikkust (vt lõik 4.8). Suurem osa raske maksakahjustuse juhtudest tekkis ravi esimese kuue kuu jooksul. Harvaesineva sümptomaatilise maksa funktsioonihäire tekkemehhanism ei ole teada. Samuti ei ole leitud kindlaid riskifaktoreid.

Neerude ja kuseteede häired

Nefrootiline sündroom

Beeta-interferooni preparaatidega ravimise ajal on teatatud nefrootilise sündroomi juhtudest koos erinevate olemasolevate nefropaatiatega, sh kollapsiga koldeline segmentaalne glomeruloskleroos (*collapsing focal segmental glomerulosclerosis*, FSGS), haiguse minimaalne muutus (*minimal change disease*, MCD), membranoproliferatiivne glomerulonefriit (*membranoproliferative glomerulonephritis*, MPGN) ja membranoosne glomerulopaatia (*membranous glomerulopathy*, MGN). Juhtudest teatati ravi jooksul erinevates ajapunktides ning need võivad tekkida pärast mitu aastat kestnud ravi beeta-interferooni preparaatidega. Soovitav on perioodiline jälgimine varaste nähtude või sümptomite avastamiseks, milleks võivad olla nt ödeem, proteiinuuria ja neerufunktsiooni häire, seda eriti patsientidel, kellel on suurenenud neeruhaiguste oht. Nefrootilist sündroomi tuleb viivitamatult ravida ning kaaluda tuleb Rebif-ravi katkestamist.

Muutused laboratoorsetes analüüsides

Seoses interferoonide kasutamisega on esinenud muutusi laboratoorsetes analüüsides. Nende üldine esinemissagedus on Rebif 44'ga veidi kõrgem kui Rebif 22 mikrogrammiga. Seetõttu on Rebif-ravi ajal lisaks sellistele laborianalüüsides, mis on tavaliselt vajalikud *sclerosis multiplex*'iga patsientide jälgimiseks, soovitatav maksaensüümide aktiivsuse monitoorimine ning valgevererakkude koguarvu ja valgevere valemi ning trombotsüütide arvu määramine regulaarsete intervallidega (1, 3 ja 6 kuud) pärast Rebif-ravi alustamist ning seejärel kliiniliste sümptomite puudumisel perioodiliselt. Rebif 44 mikrogrammiga ravi alustamisel peaks analüüse tegema sagedamini.

Kilpnäärme funktsiooni häired

Rebif-ravi saavatel patsientidel võib mõnikord häiruda kilpnäärme funktsioon või süveneda olemasolev patoloogia. Seetõttu on soovitatav enne ravi algust hinnata kilpnäärme funktsiooni ning juhul, kui esineb funktsioonihäireid, tuleb vastavaid uuringuid korrata ravi käigus iga 6...12 kuu möödumisel. Kui funktsiooninäitajate algväärtused on normi piires, ei ole rutiinne testimine vajalik, aga juhul kui tekivad kilpnäärme düsfunktsioonile viitavad nähud, tuleb uuringuid korrata (vt lõik 4.8).

Raske neeru- ja maksapuudulikkus ning tugev luuüdifunktsiooni pärsitus

Ettevaatus ning hoolikas jälgimine on vajalikud beeta-1a-interferooni manustamisel raske neeru- ja maksapuudulikkusega patsientidele ning neile patsientidele, kellel on luuüdifunktsioon tugevasti pärsitud.

Neutraliseerivad antikehad

Vereseerumis võivad tekkida beeta-1a-interferooni vastased neutraliseerivad antikehad. Antikehade tekkesagedus ei ole praeguseks täpselt määratletud. Kliinilised andmed näitavad, et beeta-1a-interferooni vastased antikehad tekivad 24...48-kuulise ravi järel Rebif 44 mikrogrammiga umbes 13...14% patsientidest. On näidatud, et antikehade olemasolu nõrgendab farmakodünaamilist vastust beeta-1a-interferoonile (beeta-2-mikroglobuliin ja neopteriin). Kuigi antikehade induktsiooni kliiniline tähtsus ei ole veel lõplikult välja selgitatud, on selliste neutraliseerivate antikehade tekkega seotud ravimi efektiivsuse vähenemine, mis avaldub kliinilistes ja MRT parameetrites. Kui patsient reageerib Rebif-ravile halvasti ning tal esinevad neutraliseerivad antikehad, peab raviarst Rebif-ravi jätkamisega seotud kasu/riskide tasakaalu uuesti hindama.

Erinevate meetodite kasutamine vereseerumi antikehade määramiseks ja antikehade positiivsuse eristamiseks piirab võimalust võrrelda antigeensust erinevate toodete vahel.

Sclerosis multiplex'i muud vormid

Ravimi kasutamise ohutuse ja efektiivsuse kohta hospitaliseeritud *sclerosis multiplex*'i patsientidel on andmeid vähe. Rebif'i kasutamist primaarse progresseeruva *sclerosis multiplex*'iga patsientidel ei ole veel uuritud ja seda ei tohi neil patsientidel kasutada.

Abiained

Naatriumisaldus

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

Bensüülalkohol

Ravim sisaldab bensüülalkoholi. Bensüülalkohol võib põhjustada allergilisi reaktsioone.

Alla 3 aasta vanuseid lapsi tuleb jälgida respiratoorsete sümptomite suhtes.

Rasedaid või imetavaid patsiente tuleb teavitada võimalikust riskist, et abiaine bensüülalkohol võib aja jooksul akumuleeruda ja põhjustada metaboolset atsidoosi. Maksa- või neerukahjustusega patsientidel tuleb kasutada ettevaatusega, kuna esineb risk, et abiaine bensüülalkohol võib aja jooksul akumuleeruda ja põhjustada metaboolset atsidoosi.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Inimestel ei ole koostoimeid beeta-1a-interferooniga uuritud.

On andmeid, et interferoonid inhibeerivad inimestel ja loomadel maksa tsütokroom P450-st sõltuvate ensüümide aktiivsust. Ettevaatlik peab olema Rebif'i samaaegsel manustamisel kitsa terapeutilise vahemikuga ravimitega, mille metabolism on olulises sõltuvuses maksa tsütokroom P450 süsteemist, näiteks epilepsiavastased ravimid ning teatud liiki antidepressandid.

Rebif'i koostoimeid kortikosteroidide või adrenokortikotroopse hormooniga (AKTH) ei ole süstemaatiliselt uuritud. Kliinilised uuringud näitavad, et *sclerosis multiplex*'iga patsiendid võivad haiguse ägenemiste korral samaaegselt Rebif'i ja kortikosteroidide või AKTH tarvitada.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Suur hulk raseduse andmekogudest ja turuletulekujärgsel kasutamisel saadud andmeid (rohkem kui 1000 raseda andmed) ei näita pärast viljastumiseelset kokkupuudet beeta-interferooniga või kokkupuudet raseduse esimese trimestri ajal suurte kaasasündinud väärarendite esinemisriski suurenemist. Siiski ei ole kokkupuute kestus esimesel trimestril teada, sest andmete kogumise ajal oli beeta-interferooni kasutamine raseduse ajal vastunäidustatud ja raseduse tuvastamisel ja/või kinnitamisel ravi tõenäoliselt katkestati. Kasutamiskogemus teisel ja kolmandal trimestril on väga piiratud.

Loomadelt saadud andmete põhjal (vt lõik 5.3) võib tõenäoliselt suurened spontaanabortide esinemisrisk. Praegu saadaolevate andmete põhjal ei saa spontaanabortide esinemisriski beeta-interferooniga kokku puutunud rasedatel piisavalt hinnata, kuid senised andmed riski suurenemisele ei viita.

Rebif'i kasutamist raseduse ajal võib kaaluda, kui see on kliiniliselt vajalik.

Imetamine

Piiratud teave beeta-1a-interferooni ülekandumise kohta rinnapiima ning beeta-interferooni keemilised/füsioloogilised näitajad viitavad sellele, et rinnapiima erituvad beeta-1a-interferooni kogused on ebaolulised. Kahjulikku toimet rinnaga toidetavale vastsündinule/imikule ei ole oodata.

Rebif'i võib kasutada imetamise ajal.

Fertiilsus

Rebif'i toimet fertiilsusele ei ole uuritud.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Kesknärvisüsteemi poolt vahendatud beeta-interferooni kasutamisega seotud kõrvaltoimetel (nt pearinglus) on toime autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele (vt lõik 4.8).

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige kõrgema esinemissagedusega Rebif-raviga seostatav kõrvaltoime on gripilaadne sündroom. Gripilaadsed sümptomid on kõige rohkem väljendunud ravi alustamisel, nende sagedus väheneb ravi jätkamisel. Umbes 70% Rebif-ravi saanud patsientidest võib esimese 6 kuu jooksul pärast ravi alustamist esineda interferoon-ravile tüüpiline gripitaoline sündroom. Ligikaudu 30% patsientidest tekivad ka süstekoha reaktsioonid, valdavalt kerge põletik või punetus. Samuti esineb sageli maksafunktsiooni laboratoorsete analüüsides asümptoomseid muutusi ja vere valgeliiblede hulga vähenemist.

Enamus beeta-1a-interferooni kasutamisel tekkivatest kõrvaltoimetest on tavaliselt kerged ja pöörduvad ning reageerivad annuse vähendamisele. Raskete või püsivate kõrvaltoimete korral tuleb vastavalt arsti otsusele Rebif'i annust ajutiselt vähendada või selle manustamine katkestada.

Kõrvaltoimete loetelu

Toodud kõrvaltoimed on tuvastatud kliiniliste uuringute ja ka turuletulekujärgsete aruannete põhjal (tärn (*) osutab kõrvaltoimetele, mis on tuvastatud turuletulekujärgse järelevalve ajal). Allpool kasutatud esinemissageduse terminoloogiale kehtivad järgmised määratlused: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\,000$), esinemissagedus teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Vere ja lümfisüsteemi häired

Väga sage: neutropeenia, lümfopeenia, leukopeenia, trombotsütopeenia, aneemia
Harv: trombootiline mikroangiopaatia, sh trombootiline trombotsütopeeniline purpur/hemolüütilis-ureemiline sündroom* (kehtib kõikide beeta-interferooni sisaldavate ravimite kohta; vt lõik 4.4), pantsütopeenia*

Endokriinsüsteemi häired

Aeg-ajalt: kilpnäärme düsfunktsioon, kõige sagedamini hüpotüreoidism või hüpertüreoidism

Immuunsüsteemi häired

Harv: anafülaktilised reaktsioonid*

Maksa ja sapiteede häired

Väga sage: transaminaaside aktiivuse asümptoomne tõus
Sage: transaminaaside aktiivsuse oluline tõus
Aeg-ajalt: hepatiit, koos ikterusega või ilma*
Harv: maksapuudulikkus* (vt lõik 4.4), autoimmuunne hepatiit*

Psühhiaatrilised häired

Sage: depressioon, unetus
Harv: suitsiidikatse*

Närvisüsteemi häired

Väga sage: peavalu
Aeg-ajalt: krambid*
Esinemissagedus teadmata: ajutised neuroloogilised sümptomid (st hüpösteesia, lihasspasm, paresteesia, raskused kõndimisel, muskuloskeetaalne jäikus), mis võivad jäljendada *sclerosis multiplex*'i ägenemist*

Silma kahjustused

Aeg-ajalt: reetina vaskulaarsed häired (st retinopaatia, täpid nägemisväljas ja reetina arteri või veeni sulgus)*

Vaskulaarsed häired

Aeg-ajalt: trombemboolilised tüsistused*

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

Aeg-ajalt: düspnoe*
Esinemissagedus teadmata: pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon* (interferoone sisaldavate ravimite klassile iseloomulik, vt allpool lõik „Pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon“)

Seedetrakti häired

Sage: kõhulahtisus, oksendamine, iiveldus

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Sage:	pruritus, lööve, erütematoosne lööve, makulopapulaarne lööve, alopeetsia*
Aeg-ajalt:	urtikaaria*
Harv:	Quincke'i ödeem (angioödeem)*, multiformne erüteem*, multiformse erüteemi sarnased nahareaktsioonid*, Stevensi-Johnsoni sündroom*

Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused

Sage:	müalgia, artralgia
Harv:	ravimi poolt esilekutsutud erütematoosne luupus*

Neerude ja kuseteede häired

Harv:	nefrootiline sündroom*, glomeruloskleroos* (vt lõik 4.4)
-------	--

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Väga sage:	põletik süstekohal, reaktsioon süstekohal, gripitaolised sümptomid
Sage:	valu süstekohal, väsimus, külmavärinad, palavik
Aeg-ajalt:	nekroos süstekohal, paksend süstekohal, abstsess süstekohal, süstekoha infektsioonid*, suurenenud higistamine*
Harv:	tselluliit süstekohal*
Esinemissagedus teadmata:	pannikuliit (süstekohas esinev)

Lapsed

Laste ja noorukitega ei ole ametlikke kliinilisi uuringuid ega farmakokineetilisi uuringuid läbi viidud. Piiratud ohutusandmed lubavad oletada, et lastel ja noorukitel (vanuses 2 kuni 17 aastat), kes saavad 22 mikrogrammi või 44 mikrogrammi Rebif'i kolm korda nädalas, on ohutusprofiil sarnane täiskasvanute omaga.

Klassi toimed

Interferoonide kasutamist on seostatud isutuse, pearingluse, ärevuse, südame rütmihäirete, vasodilatatsiooni ja palpitatsioonide, menorraagia ja metrorraagia tekkega. Beeta-interferoonravi ajal võib suureneda antikehade moodustumine.

Pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon

Beeta-interferooni sisaldavate ravimite kasutamisel teatati pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni (PAH) juhtudest. Juhtudest teatati erinevatel ajahetkedel, sh kuni mitu aastat pärast ravi alustamist beeta-interferooniga.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamise korral tuleb patsiendid jälgimiseks hospitaliseerida ning rakendada neile kohast toetavat ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: immunostimulaatorid, interferoonid, ATC-kood: L03AB07

Interferoonid on rühm endogeenseid glükoproteiine, millel on immunomoduleerivad, viirustevastased ja antiproliferatiivsed omadused.

Rebif'il (beeta-1a-interferoonil) on inimese endogeense beeta-interferooniga sama aminohappeline järjestus. Seda toodetakse imetaja rakkudel (hiina hamstri munasarja rakkudel) ning seejärel, sarnaselt looduslikule proteiinile, glükosüleeritakse.

Sõltumata manustamisteest seostatakse Rebif'i manustamisega väljendunud farmakodünaamilisi muutusi. 24 tundi pärast üksikannuse manustamist suurenevad 2',5'-OAS-süntetaasi aktiivsused nii rakkude sees kui ka seerumis ning beeta-2-mikroglobuliini ja neopteriini sisaldus seerumis. Need hakkavad vähenema 2 päeva jooksul. Intramuskulaarne ja subkutaanne manustamine kutsuvad esile täiesti samaväärsed vastused. Pärast kokku 4 annuse korduvat subkutaanset manustamist iga 48 tunni järel püsivad need bioloogilised vastused suurenenutena, ilma et esineks märke taluvuse tekkimisest.

Subkutaansete annuste manustamise järgselt tervetele vabatahtlikele indutseeris beeta-1a-interferoon bioloogilisi markereid (nt 2',5'-OAS aktiivsus, neopteriin ja beeta-2-mikroglobuliin). Subkutaanse üksikannuse manustamisele järgnev maksimaalse kontsentratsiooni saavutamise aeg oli neopteriini, beeta-2-mikroglobuliini ja 2',5'-OAS puhul 24...48 tundi, MX1 puhul 12 tundi ning OAS1 ja OAS2 geeniekspressiooni puhul 24 tundi. Sarnaseid tippkontsentratsioone täheldati enamiku markerite puhul pärast esimest ja kuuendat manustamiskorda.

Rebif'i täpset toimetemehhanismi *sclerosis multiplex*'i korral veel uuritakse.

Üksik *sclerosis multiplex*'i võimalusele viitav kliiniline episood

Rebif'i uurimiseks patsientidel, kellel esines üksik *sclerosis multiplex*'ist tingitud demüelinisatsiooni võimalusele viitav kliiniline episood, teostati üks kaheaastane kontrollitud kliiniline uuring. Uuringusse kaasatud patsientidel oli vähemalt kaks kliiniliselt mitteavalduvat kollet T2-režiimis MRT skaneeringul, mõõtmetega vähemalt 3 mm, millest vähemalt üks on ovoidne, periventrikulaarne või infratentoriaalne. Välistada tuli kõik haigused, mis võivad põhjendada patsiendil esinenud haigusnähte ja sümptomeid paremini kui *sclerosis multiplex*.

Patsiendid randomiseeriti topeltpimendamise meetodil Rebif 44 mikrogrammi kolm korda nädalas, Rebif 44 mikrogrammi kord nädalas või platseebo rühma. Teise kliinilise, *sclerosis multiplex*'i kinnitava demüelinisatsiooni episoodi esinemisel hakati patsiendile avatud meetodil manustama soovituslikku annust Rebif 44 mikrogrammi kolm korda nädalas, jättes algse randomiseerimise andmed pimendatuks.

Nimetatud uuringust saadud Rebif 44 mikrogrammi kolm korda nädalas vs. platseebo efektiivsuse andmed on alljärgnevad:

Parameetrite statistilised andmed	Ravi		Ravide võrdlus Rebif 44 µg kkn vs. platseebo		
	Platseebo (n = 171)	Rebif 44 µg kkn (n = 171)	Riski vähenda- mine	Cox'i proportsionaals e riski mudel [95% CI]	Pikaaja- line p-väärtus
McDonald (2005) konversioon					
Episoodide arv	144	106	51%	0,49 [0,38; 0,64]	< 0,001
KM hinnang	85,8%	62,5%			
CDMS konversioon					
Episoodide arv	60	33	52%	0,48 [0,31; 0,73]	< 0,001
KM hinnang	37,5%	20,6%			
Kombineeritud unikaalsete aktiivsete (CUA) kollete keskmised iga uuringus osaleja iga skaneeringu kohta topeltpimendatud perioodi jooksul					
Vähimad ruutkesmised	2,59 (0.30)	0.50 (0.06)	81%	0.19 [0.14; 0.26]*	< 0.001

kkn: kolm korda nädalas, CI: usaldusvahemik, CUA: kombineeritud unikaalsed aktiivsed

* Vähimate ruutkeskmiste suhe [95% CI]

Hetkel puudub suure riskiga patsientide määratlemiseks kindel definitsioon, kuigi konservatiivsem moodus on aktsepteerida vähemalt üheksat T2 hüperintensiivset kollet esialgsel skaneeringul, ja vähemalt üht uut T2 või üht uut Gd-kontrasteeruvat kollet järelkontrolli skaneeringul, mis tehakse vähemalt ühe kuu möödumisel esialgselt skaneeringust. Igal juhul tuleb ravi kaaluda ainult suure riskiga patsientidel.

Retsidiveeruva kuluga *sclerosis multiplex*

Rebif'i ohutust ja efektiivsust on uuritud retsidiveeruva kuluga *sclerosis multiplex*'iga patsientidel annustes, mis jäävad vahemikku 11...44 mikrogrammi (3...12 miljonit RÜ), manustatuna nahaalusi kolm korda nädalas. Heakskiidetud annustamisskeemi korral alandab Rebif 44 mikrogrammi kliiniliste ägenemiste sagedust (umbes 30% 2 aasta kestel) ning raskust patsientidel, kellel on eelneva kahe aasta vältel esinenud vähemalt kaks haiguse ägenemist ning kelle EDSS ravi alustamisel on 0...5,0. Tegevusvõime langusega patsientide osakaal ehk nende patsientide osa, kelle tegevusvõime halvenes funktsionaalse süsteemi EDSS (Expanded Disability Status Scale) järgi 3 kuud hiljem vähemalt ühe ühiku võrra, vähenes Rebif 44 mikrogrammi kasutamisel 39%-lt (platseeborühm) 27%-le. 4 aasta jooksul vähenes Rebif 22 mikrogrammi või Rebif 44 mikrogrammi ravi saanutel haiguse ägenemiste näitaja vastavalt 22% ja 29% võrra, võrreldes patsientidega, kes said 2 aastat ravi platseeboga ning seejärel 2 aasta jooksul ravi kas Rebif 22 mikrogrammi või Rebif 44 mikrogrammiga.

Sekundaarselt progresseeruv *sclerosis multiplex*

Ühes kolmeaastases sekundaarselt progresseeruva *sclerosis multiplex*'iga (EDSS 3...6,5) patsientidel (tõendatud kliiniline progressioon eelneva kahe aasta jooksul), kellel ei olnud esinenud ägenemisi eelneva 8 nädala jooksul, läbiviidud uuringus ei avaldanud Rebif märkimisväärset toimet puude süvenemisele, kuid ägenemiste arv vähenes ligikaudu 30% võrra. Kui uuritud patsiendid jaotati kahte alarühma (need, kellel 2-aastase perioodi kestel enne uuringusse arvamist oli esinenud ägenemisi ning need, kellel uuringueelse 2 aasta jooksul ägenemisi ei olnud), täheldati, et ravimil puudus toime puude süvenemisele nendel patsientidel, kellel enne uuringut haiguse ägenemisi ei olnud. Nendel Rebif 22 mikrogrammi / Rebif 44 mikrogrammi kombineeritud ravi saanud patsientidel, kellel 2 uuringueelse aasta jooksul esines ägenemisi, esines puude süvenemist 57%, samas kui platseeborühma vastav näitaja oli 70%. Siiski tuleks selliseid alarühmadelt tagantjärele saadud tulemusi interpreteerida ettevaatlikult.

Primaarse progresseerumisega *sclerosis multiplex*

Präeguseks ajaks pole Rebif'i kasutamist primaarse progresseerumisega *sclerosis multiplex*'iga patsientidel uuritud ning seega ei tohiks nendel patsientidel ravimit kasutada.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Beeta-1a-interferooni intravenoosse manustamise järgselt tervetele vabatahtlikele alanesid vereplasma väärtused kiirelt ja multieksponentsiaalselt, proportsionaalselt manustatud annusega. Rebif'i nahaalune või lihasesisene manustamine tekitab võrdväärse ekspositsiooni beeta-interferoonile.

Jaotumine

Pärast 22 ja 44 mikrogrammi Rebif'i korduvannuste subkutaanset manustamist täheldati maksimumkontsentratsioone tavaliselt 8 tunni möödumisel, aga see oli väga varieeruv.

Eritumine

Pärast tervetele vabatahtlikele manustatud subkutaanseid korduvannuseid tõusid peamised farmakokineetilised parameetrid (AUC_{0-24} ja C_{max}) proportsionaalselt annuse tõstmisega 22 mikrogrammilt 44 mikrogrammile. Eeldatav ilmne poolväärtusaeg on 50...60 tundi, mis on kooskõlas korduvmanustamise järgselt täheldatud kumuleerumisega.

Biotransformatsioon

Beeta-1a-interferoon metaboliseeritakse ja eritatakse peamiselt maksa ja neerude kaudu.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse ja genotoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Rebif'i kartsinogeenset potentsiaali uuritud ei ole.

Uuringud embrüo- ja fetotoksilisuse kohta ahvidel ei andnud tõendeid reproduktiivsete häirete kohta. Loomkatsetes muude alfa- või beeta-interferoonidega on teatatud abordiriski suurenemisest. Beeta-1a-interferooni toimest meeste viljakusele andmeid ei ole.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Mannitool
Poloksameer 188
L-metioniin
Bensüülalkohol
Naatriumatsetaat
Äädikhape pH reguleerimiseks
Naatriumhüdroksiid pH reguleerimiseks
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

18 kuud.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2°C...8°C), ärge asetage ravimit sügavkülmutusosa lähedusse. Mitte lasta külmuda. Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

Ambulatoorseks kasutamiseks võib patsient Rebif'i külmkapist välja võtta ja hoida temperatuuril kuni 25 °C ühekordselt kuni 14 päeva. Seejärel peab Rebif'i panema tagasi külmkappi ja kasutama enne kõlblikkusaja lõppu.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

1 ml I tüüpi klaasist roostevaba nõelaga süstel, mis sisaldab 0,5 ml lahust. Süstel paikneb ühekordselt kasutatavas pen-injektoris, mida nimetatakse RebiDose'iks.

Pakendi suurused: 1, 3 või 12 pen-süstlit. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Süstelahus väljastatakse kasutamiseks valmis pen-süstlites. Pakend sisaldab pakendi infolehte koos täielike kasutus- ja käsitlemisjuhistega.

Ainult ühekordseks kasutamiseks. Kasutada võib ainult selget kuni opalestseeruvat ilma osakeste ning nähtavate rikkumiste märkideta lahust.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 4. mai 1998
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 4. mai 2008

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJAD JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJAD JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Bioloogilise toimeaine tootjate nimed ja aadressid

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

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED
1, 3, 12 JA 36 SÜSTLIGA KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Rebif 22 mikrogrammi süstelahus süstlis

beeta-1a-interferoon

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Koostis: üks süstel (0,5 ml) sisaldab 22 mikrogrammi (6 MRÜ) beeta-1a-interferooni.

3. ABIAINED

Mannitool, poloksameer 188, L-metioniin, bensüülalkohol, naatriumatsetaat, äädikhape ja naatriumhüdrosiid pH reguleerimiseks ja süstevesi.
Lisainfo saamiseks lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus.

1 süstel.

3 süstlit.

12 süstlit.

36 süstlit.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Subkutaanne.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Ühekordne annus.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.

Mitte lasta külmuda.

Hoida süstel originaalpakendis valguse eest kaitstult. Patsient võib Rebif'i hoida kuni temperatuurini 25 °C ühekordselt kuni 14 päeva. Seejärel peab Rebif'i panema tagasi külmkappi ja kasutama enne kõlblikkusaja lõppu.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/98/063/001 1 süstel
EU/1/98/063/002 3 süstlit
EU/1/98/063/003 12 süstlit
EU/1/98/063/020 36 süstlit

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

rebif 22

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL
SÜSTEL**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Rebif 22 µg süstelahus

beeta-1a-interferoon

Subkutaanne

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

4. PARTII NUMBER

Partii nr:

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

22 mikrogrammi (6 miljonit RÜ)/0,5 ml

6. MUU

Merck Europe B.V.

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED
1, 3, 12 JA 36 SÜSTLIGA KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Rebif 44 mikrogrammi süstelahus süstlis

beeta-1a-interferoon

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Koostis: üks süstel (0,5 ml) sisaldab 44 mikrogrammi (12 MRÜ) beeta-1a-interferooni.

3. ABIAINED

Mannitool, poloksameer 188, L-metioniin, bensüülalkohol, naatriumatsetaat, äädikhape ja naatriumhüdrokksiid pH reguleerimiseks ja süstevesi.
Lisainfo saamiseks lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus.

1 süstel.

3 süstlit.

12 süstlit.

36 süstlit.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Subkutaanne.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Ühekordne annus.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.

Mitte lasta külmuda.

Hoida süstel originaalpakendis valguse eest kaitstult. Patsient võib Rebif'i hoida kuni temperatuurini 25 °C ühekordselt kuni 14 päeva. Seejärel peab Rebif'i panema tagasi külmkappi ja kasutama enne kõlblikkusaja lõppu.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/98/063/004 1 süstel
EU/1/98/063/005 3 süstlit
EU/1/98/063/006 12 süstlit
EU/1/98/063/021 36 süstlit

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

rebif 44

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL
SÜSTEL**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Rebif 44 µg süstelahus

beeta-1a-interferoon

Subkutaanne

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

4. PARTII NUMBER

Partii nr:

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

44 mikrogrammi (12 miljonit RÜ)/0,5 ml

6. MUU

Merck Europe B.V.

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED
4 VÕI 12 KOLBAMPULLIGA KARP**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Rebif 22 mikrogrammi/0,5 ml süstelahus kolbampullis

beeta-1a-interferoon

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Koostis: üks kolbampull sisaldab 66 mikrogrammi (18 MRÜ) beeta-1a-interferooni 1,5 ml lahuses.

3. ABIAINED

Mannitool, poloksameer 188, L-metioniin, bensüülalkohol, naatriumatsetaat, äädikhape ja naatriumhüdroksiid pH reguleerimiseks ja süstevesi.
Lisainfo saamiseks lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus.

4 kolbampulli.
12 kolbampulli.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Subkutaanne.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Mitmekordne annus.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA
KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:
Pärast esimest süsti kasutage ära 28 päeva jooksul.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**Hoida külmkapis.**

Mitte lasta külmuda.

Hoida kolbampull originaalpakendis valguse eest kaitstult.

Rebif'i kolbampulli sisaldavat seadet tuleb hoida seadme säilituskarbis külmkapis (2 °C...8 °C).

Patsient võib Rebif'i hoida kuni temperatuurini 25 °C ühekordselt kuni 14 päeva. Seejärel peab Rebif'i panema tagasi külmkappi ja kasutama enne kõlblikkusaja lõppu.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Merck Europe B.V.

Gustav Mahlerplein 102

1082 MA Amsterdam

Holland

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/98/063/008 4 kolbampulli.

EU/1/98/063/018 12 kolbampulli.

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

rebif 22/0,5

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL
KOLBAMPULL**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Rebif 22 µg/0,5 ml süstelahus

beeta-1a-interferoon

Subkutaanne

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

4. PARTII NUMBER

Partii nr:

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

66 mikrogrammi (18 miljonit RÜ)/1,5 ml

6. MUU

Merck Europe B.V.

**VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED
4 VÕI 12 KOLBAMPULLIGA KARP**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Rebif 44 mikrogrammi/0,5 ml süstelahus kolbampullis

beeta-1a-interferoon

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Koostis: üks kolbampull sisaldab 132 mikrogrammi (36 MRÜ) beeta-1a-interferooni 1,5 ml lahuses.

3. ABIAINED

Mannitool, poloksameer 188, L-metioniin, bensüülalkohol, naatriumatsetaat, äädikhape ja naatriumhüdroksiid pH reguleerimiseks ja süstevesi.
Lisainfo saamiseks lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus.

4 kolbampulli.
12 kolbampulli.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Subkutaanne.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Mitmekordne annus.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA
KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:
Pärast esimest süsti kasutage ära 28 päeva jooksul.

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**Hoida külmkapis.**

Mitte lasta külmuda.

Hoida kolbampull originaalpakendis valguse eest kaitstult.

Rebif'i kolbampulli sisaldavat seadet tuleb hoida seadme säilituskarbis külmkapis (2 °C...8 °C).

Patsient võib Rebif'i hoida kuni temperatuurini 25 °C ühekordselt kuni 14 päeva. Seejärel peab Rebif'i panema tagasi külmkappi ja kasutama enne kõlblikkusaja lõppu.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/98/063/009 4 kolbampulli.

EU/1/98/063/019 12 kolbampulli.

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

rebif 44/0,5

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL
KOLBAMPULL**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Rebif 44 µg/0,5 ml süstelahus

beeta-1a-interferoon

Subkutaanne

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

4. PARTII NUMBER

Partii nr:

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

132 mikrogrammi (36 miljonit RÜ)/1,5 ml

6. MUU

Merck Europe B.V.

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED
1, 3 JA 12 PEN-SÜSTLIGA KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Rebif 22 mikrogrammi süstelahus pen-süstlis

beeta-1a-interferoon

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Koostis: üks pen-süstel sisaldab 22 mikrogrammi (6 MRÜ) beeta-1a-interferooni 0,5 ml lahuses.

3. ABIAINED

Mannitool, poloksameer 188, L-metioniin, bensüülalkohol, naatriumatsetaat, äädikhape ja naatriumhüdrosiid pH reguleerimiseks ja süstevesi.
Lisainfo saamiseks lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus.

1 pen-süstel. RebiDose.

3 pen-süstlit. RebiDose.

12 pen-süstlit. RebiDose.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Subkutaanne.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Ühekordne annus.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**Hoida külmkapis.**

Mitte lasta külmuda.

Hoida pen-süstel originaalpakendis valguse eest kaitstult. Patsient võib Rebif'i hoida kuni temperatuurini 25 °C ühekordselt kuni 14 päeva. Seejärel peab Rebif'i panema tagasi külmkappi ja kasutama enne kõlblikkusaja lõppu.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/98/063/011 1 pen-süstel
EU/1/98/063/012 3 pen-süstlit
EU/1/98/063/013 12 pen-süstlit

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

rebif 22

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL
PEN-SÜSTEL**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Rebif 22 mikrogrammi süstelahus

beeta-1a-interferoon

Subkutaanne

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

4. PARTII NUMBER

Partii nr:

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

22 mikrogrammi (6 miljonit RÜ)/0,5 ml

6. MUU

Merck Europe B.V.

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED
1, 3 JA 12 PEN-SÜSTLIGA KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Rebif 44 mikrogrammi süstelahus pen-süstlis

beeta-1a-interferoon

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Koostis: üks pen-süstel sisaldab 44 mikrogrammi (12 MRÜ) beeta-1a-interferooni 0,5 ml lahuses.

3. ABIAINED

Mannitool, poloksameer 188, L-metioniin, bensüülalkohol, naatriumatsetaat, äädikhape ja naatriumhüdroksiid pH reguleerimiseks ja süstevesi.
Lisainfo saamiseks lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus.

1 pen-süstel. RebiDose.

3 pen-süstlit. RebiDose.

12 pen-süstlit. RebiDose.

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Subkutaanne.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Ühekordne annus.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**Hoida külmkapis.**

Mitte lasta külmuda.

Hoida pen-süstel originaalpakendis valguse eest kaitstult. Patsient võib Rebif'i hoida kuni temperatuurini 25 °C ühekordselt kuni 14 päeva. Seejärel peab Rebif'i panema tagasi külmkappi ja kasutama enne kõlblikkusaja lõppu.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/98/063/014 1 pen-süstel
EU/1/98/063/015 3 pen-süstlit
EU/1/98/063/016 12 pen-süstlit

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

rebif 44

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED
--

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL
PEN-SÜSTEL**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Rebif 44 mikrogrammi süstelahus

beeta-1a-interferoon

Subkutaanne

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

4. PARTII NUMBER

Partii nr:

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

44 mikrogrammi (12 miljonit RÜ)/0,5 ml

6. MUU

Merck Europe B.V.

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Rebif 22 mikrogrammi süstelahus süstlis beeta-1a-interferoon

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Rebif ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Rebif'i kasutamist
3. Kuidas Rebif'i kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Rebif'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Rebif ja milleks seda kasutatakse

Rebif kuulub ravimrühma, mille esindajaid nimetatakse interferoonideks. Interferoonid on looduslikud ained, mis vahendavad organismis rakkudevahelist informatsiooni. Interferoone toodetakse organismi poolt ning nad mängivad olulist rolli organismi immuunsüsteemis. Seni veel ebaselgete mehhanismide kaudu aitavad interferoonid piirata kesknärvisüsteemi kahjustust hulgiskleroosi korral.

Rebif on põhjalikult puhastatud lahustuv proteiin, mis on sarnane inimorganismis toodetava loodusliku beeta-interferooniga.

Rebif'i kasutatakse hulgiskleroosi raviks. On näidatud, et see ravim vähendab haiguse ägenemiste sagedust ja raskust ning aeglustab puude kujunemist.

2. Mida on vaja teada enne Rebif'i kasutamist

Rebif'i ei tohi kasutada

- kui olete loodusliku või rekombinantse beeta-interferooni või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline,
- kui teil on praegu raske depressioon.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Rebif'i kasutamist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

- Rebif'i tohib kasutada ainult arstliku jälgimise all.
- Enne ravi Rebif'iga lugege hoolikalt läbi ning järgige nõuandeid, mis on toodud alalõigus "Kuidas Rebif'i kasutada". Nii vähendate süstekoha nekroosi ohtu (naha lagunemine ja kudede hävimine), mida on täheldatud Rebif'iga ravitud patsientidel. Kui te märkate paikseid ebameeldivaid reaktsioone, võtke ühendust oma arstiga.
- Enne Rebif'i kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekriga, kui teil esineb allergiat (ülitundlikkust) mõnele teisele ravimile.
- Ravi ajal võivad väikestes veresoontes tekkida verehüübed, mis võivad mõjutada teie neerufunktsiooni. See võib juhtuda mõne nädala või mitme aasta jooksul pärast Rebif-ravi alustamist. Arst võib seetõttu mõõta teie vererõhku, teha trombotsüütide hulga määramiseks vereanalüüsi ja kontrollida teie neerufunktsiooni.

Teavitage oma arsti, kui teil on

- luuüdihaigus
- neeruhaigus
- maksahaigus
- südamehaigus
- kilpnäärmehaigus
- või kui teil on esinenud depressiooni
- või kui teil on esinenud epilepsiahoogusid.

Siis oskab teie arst põhjalikumalt jälgida teie ravi kulgu ning iga võimalikku haiguse ägenemist.

Muud ravimid ja Rebif

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.

Eelkõige peaksite arstile ütlema, kui te kasutate epilepsiaravimeid või antidepressante.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Kahjulikku toimet rinnaga toidetavale vastsündinule/imikule ei ole oodata. Rebif'i võib kasutada imetamise ajal.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Haigusel või selle raviks kasutatavatel ravimitel on toime autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele. Kui te täheldate sellelaadseid probleeme, pidage nõu oma arstiga.

Rebif sisaldab naatriumi ja bensüülalkoholi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatrium annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

Ravim sisaldab 2,5 mg bensüülalkoholi annuse kohta. Bensüülalkohol võib põhjustada allergilisi reaktsioone.

Bensüülalkoholi on seostatud tõsise kõrvaltoime tekkeriskiga, mille korral esinevad hingamisprobleemid väikelastel (nn „õhupuudussündroom“).

Ärge kasutage väikelastel (alla 3 aasta vanustel) üle ühe nädala ilma arsti või apteekri soovituseta.

Pidage nõu oma arsti või apteekriga, kui olete rase või imetate või kui teil on maksa- või neeruhaigus. Suurtes kogustes manustatud bensüülalkohol võib koguneda teie organismi ja põhjustada kõrvaltoimeid (nn „metaboolne atsidoos“).

3. Kuidas Rebif'i kasutada

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arstiga.

Rebif'i kasutamist alustades on kõrvaltoimete vähendamiseks soovitatav annuse järk-järguline suurendamine esimese 4 nädala jooksul (seda nimetatakse tiitrimiseks). Rebif on saadaval 22- ja 44-mikrogrammistest kolbampullides, mis on ettenähtud kasutamiseks elektroonilise süsteseadmega RebiSmart, mis esimese ravikuu jooksul kohandab annuse automaatselt.

Annus

Tavaline annus on 44 mikrogrammi (12 miljonit RÜ), manustatuna kolm korda nädalas. Teie arst määras teile väiksema annuse 22 mikrogrammi (6 miljonit RÜ) kolm korda nädalas. Seda väiksemat annust soovitatakse manustada patsientidele, kes suuremat annust ei talu.

Kui võimalik, tuleb Rebif'i manustada kolm korda nädalas ja:

- ühel ja samal kolmel nädalapäeval igal nädalal (jättes vähemalt 48 tunni pikkused vaheajad, nt esmaspäeval, kolmapäeval, reedel),
- ühel ja samal kellaajal (soovitavalt õhtuti).

Kasutamine lastel ja noorukitel (2...17-aastased)

Laste ja noorukitega ei ole ametlikke kliinilisi uuringuid läbi viidud. Siiski lubavad mõned hetkel saadaolevad kliinilised andmed oletada, et lastel ja noorukitel, kes saavad 22 mikrogrammi või 44 mikrogrammi Rebif'i kolm korda nädalas, on ohutusprofiil sarnane täiskasvanute omaga.

Kasutamine lastel (alla 2-aastased)

Rebif'i ei soovitata kasutada alla 2-aastastel lastel.

Manustamisviis

Rebif on ette nähtud subkutaanseks (nahaaluseks) süstimiseks.

Esimene süstimine või esimesed süstimid tuleb viia läbi vastava kvalifikatsiooniga meditsiinispetsialisti jälgimise all. Pärast piisavate juhiste saamist võite te ise, teie perekonnaliige, teie sõber või hooldaja kasutada ravimi manustamiseks kodus Rebif'i süstleid. Ravimi manustamiseks võib kasutada ka sobivat automaatsüstalt.

Rebif'i manustamiseks lugege palun järgnev juhend hoolikalt läbi:

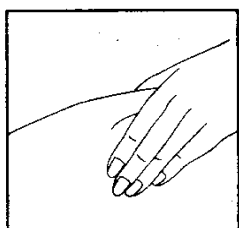
See ravim on ette nähtud ainult ühekordseks kasutamiseks. Kasutada tohib ainult selget kuni opalestseeruvat ilma osakeste ja nähtavate riknemise märkideta lahust.

Kuidas Rebif'i süstida

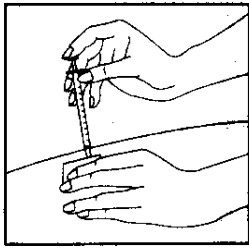


- Valige välja süstekoht. Teie arst annab teile juhiseid võimalike süstekohtade suhtes (sobivateks kohtadeks on reite ülemine osa ja kõhu alumine osa). Hoidke süstlit käes nagu pliiatsit või viskenoolt. On soovitatav, et te muudate süstekohti, nii et te ei süsti samasse kohta liiga sageli, et minimeerida süstekoha nekroosi ohtu.
TÄHELEPANU! Ärge kasutage süstimiseks ühtegi sellist piirkonda, kus te tunnete kühme, tihkeid sõlmi või valu; rääkige oma arstile või meditsiinitöötajale, kui te avastate mõne sellise koha.

- Peske käed hoolikalt vee ja seebiga puhtaks.
- Võtke Rebif süstel blisterpakendist välja, avades plastkatte tagakülje.
- Enne süstimist kasutage naha puhastamiseks alkoholiga niisutatud tupsu. Laske nahal kuivada. Kui nahale on jäänud veidi alkoholi, võite te tunda kipitust.



- Pigistage nahk süstekoha ümber õrnalt volti (tõstke nahka veidi ülespoole).
- Toetage oma ranne nahale süstekoha lähedale ning torgake kiire ja kindla liigutusega nõel täisnurga all otse nahka.



- Süstige ravim, tehes seda aeglase, püsiva vajutusega (vajutage kolbi seni, kuni süstel on tühi).
- Hoidke tupsu süstekohal. Tõmmake nõel nahast välja.

- Masseerige õrnalt süstekohta vati- või marlitupsuga.
- Kui te olete süstimise lõpetanud, visake kõik kasutatud esemed koheselt minema, süstel paigutage selleks ettenähtud prügikotti.

Kui te kasutate Rebif'i rohkem, kui ette nähtud

Üleannustamise korral võtke koheselt ühendust oma arstiga.

Kui te unustate Rebif'i kasutada

Kui teil jäi üks annus vahele, jätkake süstimist järgmisest raviskeemis ettenähtud päevast. Ärge kasutage kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te lõpetate Rebif'i kasutamise

Te ei pruugi Rebif'i toimet kohe märgata. Seepärast ärge katkestage Rebif'i kasutamist, vaid jätkake selle regulaarset kasutamist, et soovitud tulemust saavutada. Kui te kahtlete ravimi kasulikkuses, pidage nõu oma arstiga.

Te ei tohi ravi katkestada omal käel ilma arstiga eelnevalt nõu pidamata.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Rääkige otsekohe oma arstile ja lõpetage Rebif'i kasutamine, kui teil esineb mõni järgmistest tõsistest kõrvaltoimetest:

- **Tõsised allergilised (ülitundlikkus-) reaktsioonid.** Kui teil tekib vahetult pärast Rebif'i manustamist ootamatu hingamisraskus, millega võib kaasneda näo, huulte, keele või kurgu turse, nõgeslööve, kogu keha sügelus ja nõrkus- või minestustunne, võtke otsekohe ühendust oma arstiga või otsige vältimatut meditsiinilist abi. Need reaktsioonid tekivad *harva* (võivad esineda kuni ühel inimesel 1000st).
- Informeerige otsekohe oma arsti, kui teil esineb mõni järgmistest võimalikest **maksaprobleemi** sümptomitest: ikterus (naha või silmavalgete kollasus), ulatuslik sügelus, söögiisu kaotus koos iivelduse ja oksendamisega ning kergesti tekkivad verevalumid nahal. Raskete maksaprobleemidega võivad lisaks kaasneda muud nähud, nt keskendumisraskused, unisus ja segasus seisund.
- Hulgiskleroosiga patsientidel esineb ravi ajal *sageli* **depressiooni** (võib esineda kuni ühel inimesel 10st). Kui te tunnete **meeleolu langust või teil tekivad enesetapumõtted**, teatage sellest otsekohe oma arstile.

Pidage nõu oma arstiga, kui teil tekib mis tahes järgmine kõrvaltoime:

- **Gripilaadsed sümptomid**, nt peavalu, palavik, külmavärinad, lihas- ja liigesvalud, väsimus ja iiveldus on *väga sagedased* (võivad esineda rohkem kui ühel inimesel 10st).
Need sümptomid on tavaliselt kerged, esinevad sagedamini ravikuuri alguses ning vähenevad ravi käigus.
Et aidata neid sümptomeid vähendada, võib teie arst soovitada teil võtta palavikku alandavat valuvaigistit enne Rebif'i annust ning seejärel 24 tundi pärast iga süstet.
- **Süstekoha reaktsioonid**, sh punetus, turse, värvuse muutused, põletik, valu ja naha õhenemine on *väga sagedased*.
Reaktsioonide esinemine süstekohal väheneb tavaliselt aja jooksul.
Aeg-ajalt esineb kudede kärbumist (nekroosi), abstsessi ja kihnu teket süstekohal (võib esineda kuni ühel inimesel 100st).
Vaata soovitusi lõigus "Hoiatused ja ettevaatusabinõud", et minimeerida süstekoha reaktsioonide tekkeriski.
Süstekohal võib tekkida infektsioon (*aeg-ajalt*); nahk võib üles paistetada, muutuda hellaks ja kõvaks ning kogu piirkond võib olla väga valulik. Kui teil esineb ükskõik milline neist sümptomitest, võtke nõuande saamiseks ühendust oma arstiga.
- Teatud **laborianalüüsides** võib esineda muutusi. Neid muutusi patsient üldiselt ise tähele ei pane (sümptomeid ei esine), need on tavaliselt pöörduvad ja kerged ning enamasti ei vaja spetsiaalset ravi.
Punaste vereliblede, valgete vereliblede või vereliistakute arv võib väheneda kas eraldi (*väga sage*) või kõik samal ajal (*harv*). Nendest muutustest tingitud võimalikud sümptomid võivad olla väsimus, vähenenud vastupanuvõime infektsioonidele, verevalumid või põhjusest verejooksud.
Maksatalitluse testid võivad häiruda (*väga sage*). Samuti on teatatud maksa põletikust (*aeg-ajalt*). Kui te täheldate maksakahjustusele viitavaid sümptomeid, näiteks söögiisu kaotust koos teiste sümptomite, näiteks iivelduse, oksendamise, ikterusega, võtke palun otsekohe ühendust oma arstiga (vt ülal lõik "Rääkige otsekohe oma arstile...").
- *Aeg-ajalt* võib esineda **kilpnäärme talitluse häire**. Võib tekkida kilpnäärme ületalitlus või talitluse puudulikkus. Patsiendid ei tunnetanud neid muutusi kilpnäärme aktiivsuses peaaegu kunagi sümptomitena, kuid siiski võib teie arst teile vastavaid uuringuid soovitada.
- **Hulgiskleroosi valeägenemine** (*esinemissagedus teadmata*): On võimalik, et Rebif-ravi algul võib teil esineda sümptomeid, mis sarnanevad hulgiskleroosi ägenemise sümptomitega. Näiteks võivad teie lihased tunduda väga hellad või väga nõrgad, takistades teid liikumast nii, nagu te soovite. Mõnedel juhtudel on sellised sümptomid seotud palaviku või ülalkirjeldatud gripilaadsete sümptomitega. Kui te märkate mõnda nendest kõrvaltoimetest, rääkige sellest oma arstile.

Muud võimalikud kõrvaltoimed:

Väga sage (võivad esineda rohkem kui ühel inimesel 10st):

- Peavalu

Sage (võivad esineda kuni ühel inimesel 10st):

- Unetus (unehäired)
- Kõhulahtisus, iiveldus, oksendamine
- Sügelus, lööve (nahalööbed)
- Valu lihastes ja liigestes
- Väsimus, palavik, külmavärinad
- Juuste väljalangemine

Aeg-ajalt (võivad esineda kuni ühel inimesel 100st):

- Nögestöbi
- Epileptilised krampid
- Maksapõletik (hepatiit)
- Hingamisraskused
- Verehüübed, nt süvaveeni tromboos
- Reetina (silma tagumise osa) kahjustused, nt põletik või verehüübed koos nendest tulenevate nägemise kahjustustega (nägemishäired, nägemise kaotus)
- Suurenenud higistamine

Harv (võivad esineda kuni ühel inimesel 1000st):

- Enesetapukatse
- Tõsised nahareaktsioonid – mõnikord koos limaskestast kahjustustega
- Väikestes veresoontes tekkivad verehüübed, mis võivad mõjutada teie neerufunktsiooni (trombootiline trombotsütopeeniline purpur või hemolüütilis-ureemiline sündroom). Haiguse sümptomite hulka kuuluvad verevalumite sagedam teke, veritsus, palavik, äärmine nõrkus, peavalu, peapööritus või uimasus. Arst võib leida muutusi verepildis ja neerufunktsioonis.
- Ravimi poolt esilekutsutud erütematoosne luupus – Rebif'i pikaajalisest kasutamisest põhjustatud kõrvaltoime. Sümptomite hulka võivad kuuluda valu lihastes, valu liigestes ja turse ning lööve. Teil võivad esineda ka muud nähud, nagu palavik, kehakaalukaotus ja väsimus. Tavaliselt kaovad sümptomid ühe või kahe nädala jooksul pärast ravi lõpetamist.
- Neeruprobleemid, sh armistumine, mis võib halvendada neerufunktsiooni.
Kui teil tekivad mõned või kõik järgmistest sümptomitest:
 - vahutav uriin;
 - väsimus;
 - paistetust, eriti pahkluude ja silmalaugude turse, ning kaalutõus.Pidage nõu oma arstiga, kuna need võivad olla märgid võimalikust neeruprobleemist.

Beeta-interferooni kasutamisel on teatatud järgmistest kõrvaltoimetest (esinemissagedus teadmata)

- Pearinglus
- Närvilisus
- Söögiisu kaotus
- Veresoonte laienemine ja südamepekslemine
- Menstruaaltsükli häired ja/või muutused menstruaaltsükliks.
- Pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon – haigus, mille korral kopsuveresooned on tugevalt ahenenud ja see põhjustab kõrge vererõhu veresoontes, mis viivad verd südamest kopsu. Pulmonaalset arteriaalset hüpertensiooni täheldati erinevatel ajahetkedel ravi ajal, sh mitu aastat pärast Rebif-iga ravi alustamist.
- Nahaaluse rasvkoe põletik (pannikuliit), mille tagajärjel võib nahk tunduda kõva ja võivad tekkida valulikud punetavad külmud või laigud.

Te ei tohi ravi lõpetada ega muuta ilma oma arsti nõuandeta.

Lapsed ja noorukid

Lastel ja noorukitel esinevad kõrvaltoimed sarnanevad täiskasvanuil täheldatutega.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Rebif'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud sildil pärast „Kõlblik kuni“.

Hoida külmkapis (2°C...8°C).

Mitte lasta külmuda. (Vältimaks juhuslikku külmumist, ärge asetage ravimit sügavkülmutusosa lähedusse).

Ambulatoorseks kasutamiseks võite te Rebif'i külmkapist välja võtta ja hoida temperatuuril kuni 25 °C ühekordselt kuni 14 päeva. Seejärel peab Rebif'i panema tagasi külmkappi ja kasutama enne kõlblikkusaja lõppu.

Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

Ärge kasutage seda ravimit, kui täheldate mõnda silmnähtavat tunnust selle riknemise kohta, näiteks kui lahus ei ole enam selge või sisaldab osakesi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Rebif sisaldab

- Toimeaine on beeta-1a-interferoon. Üks süstel sisaldab 22 mikrogrammi ehk 6 miljonit rahvusvahelist ühikut (RÜ) beeta-1a-interferooni.
- Teised koostisosad on mannitool, poloksameer 188, L-metioniin, bensüülalkohol, naatriumatsetaat, äädikhape, naatriumhüdrokksiid ja süstevesi.

Kuidas Rebif välja näeb ja pakendi sisu

Rebif on saadaval süstelahusena iseenesele manustamiseks mõeldud süstlites, millel on fikseeritud nõel. Rebif lahus on selge kuni opalestseeruv. Süstel on kasutamiseks valmis ning sisaldab 0,5 ml süstelahust.

Pakendis on 1, 3, 12 ja 36 Rebif'i süstlit. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloo hoidja

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

Tootja

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

Infoleht on viimati uuendatud

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Rebif 44 mikrogrammi süstelahus süstlis beeta-1a-interferoon

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Rebif ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Rebif'i kasutamist
3. Kuidas Rebif'i kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Rebif'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Rebif ja milleks seda kasutatakse

Rebif kuulub ravimrühma, mille esindajaid nimetatakse interferoonideks. Interferoonid on looduslikud ained, mis vahendavad organismis rakkudevahelist informatsiooni. Interferoone toodetakse organismi poolt ning nad mängivad olulist rolli organismi immuunsüsteemis. Seni veel ebaselgete mehhanismide kaudu aitavad interferoonid piirata kesknärvisüsteemi kahjustust hulgiskleroosi korral.

Rebif on põhjalikult puhastatud lahustuv proteiin, mis on sarnane inimorganismis toodetava loodusliku beeta-interferooniga.

Rebif'i kasutatakse hulgiskleroosi raviks. On näidatud, et see ravim vähendab haiguse ägenemiste sagedust ja raskust ning aeglustab puude kujunemist. Selle kasutamine on heaks kiidetud ka neil patsientidel, kellel esinenud üksik kliiniline episood on tõenäoliselt hulgiskleroosi esimeseks tundemärgiks.

2. Mida on vaja teada enne Rebif'i kasutamist

Rebif'i ei tohi kasutada

- kui olete loodusliku või rekombinantse beeta-interferooni või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline,
- kui teil on praegu raske depressioon.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Rebif'i kasutamist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

- Rebif'i tohib kasutada ainult arstliku jälgimise all.
- Enne ravi Rebif'iga lugege hoolikalt läbi ning järgige nõuandeid, mis on toodud alalõigus "Kuidas Rebif'i kasutada". Nii vähendate süstekoha nekroosi ohtu (naha lagunemine ja kudede hävimine), mida on täheldatud Rebif'iga ravitud patsientidel. Kui te märkate paikseid ebameeldivaid reaktsioone, võtke ühendust oma arstiga.
- Enne Rebif'i kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekriga, kui teil esineb allergiat (ülitundlikkust) mõnele teisele ravimile.

- Ravi ajal võivad väikestes veresoontes tekkida verehüübed, mis võivad mõjutada teie neerufunktsiooni. See võib juhtuda mõne nädala või mitme aasta jooksul pärast Rebif-ravi alustamist. Arst võib seetõttu mõõta teie vererõhku, teha trombotsüütide hulga määramiseks vereanalüüsi ja kontrollida teie neerufunktsiooni.

Teavitage oma arsti, kui teil on

- luuüdihaigus
- neeruhaigus
- maksahaigus
- südamehaigus
- kilpnäärmehaigus
- või kui teil on esinenud depressiooni
- või kui teil on esinenud epilepsiahoogusid.

Siis oskab teie arst põhjalikumalt jälgida teie ravi kulgu ning iga võimalikku haiguse ägenemist.

Muud ravimid ja Rebif

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.

Eelkõige peaksite arstile ütlema, kui te kasutate epilepsiaravimeid või antidepressante.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Kahjulikku toimet rinnaga toidetavale vastsündinule/imikule ei ole oodata. Rebif'i võib kasutada imetamise ajal.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Haigusel või selle raviks kasutatavatel ravimitel on toime autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele. Kui te täheldate sellelaadseid probleeme, pidage nõu oma arstiga.

Rebif sisaldab naatriumi ja bensüülalkoholi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatrium annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

Ravim sisaldab 2,5 mg bensüülalkoholi annuse kohta. Bensüülalkohol võib põhjustada allergilisi reaktsioone.

Bensüülalkoholi on seostatud tõsise kõrvaltoime tekkeriskiga, mille korral esinevad hingamisprobleemid väikelastel (nn „õhupuudussündroom“).

Ärge kasutage väikelastel (alla 3 aasta vanustel) üle ühe nädala ilma arsti või apteekri soovituseta.

Pidage nõu oma arsti või apteekriga, kui olete rase või imetate või kui teil on maksa- või neeruhaigus. Suurtes kogustes manustatud bensüülalkohol võib koguneda teie organismi ja põhjustada kõrvaltoimeid (nn „metaboolne atsidoos“).

3. Kuidas Rebif'i kasutada

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arstiga.

Rebif'i kasutamist alustades on kõrvaltoimete vähendamiseks soovitatav annuse järk-järguline suurendamine esimese 4 nädala jooksul (seda nimetatakse tiitrimiseks). Rebif on saadaval 22- ja 44-mikrogrammistest kolbampullides, mis on ettenähtud kasutamiseks elektroonilise süsteseadmega RebiSmart, mis esimese ravikuu jooksul kohandab annuse automaatselt.

Annus

Patsiendid, kellel on esinenud üksik kliiniline episood

Tavaline annus on 44 mikrogrammi (12 miljonit RÜ), manustatuna kolm korda nädalas.

Hulgiskleroosiga patsiendid

Tavaline annus on 44 mikrogrammi (12 miljonit RÜ), manustatuna kolm korda nädalas.

Väiksemat annust 22 mikrogrammi (6 miljonit RÜ) kolm korda nädalas soovitatakse manustada patsientidele, kes suuremat annust ei talu.

Kui võimalik, tuleb Rebif'i manustada kolm korda nädalas ja:

- ühel ja samal kolmel nädalapäeval igal nädalal (jättes vähemalt 48 tunni pikkused vaheajad, nt esmaspäeval, kolmapäeval, reedel),
- ühel ja samal kellaajal (soovitavalt õhtuti).

Kasutamine lastel ja noorukitel (2...17-aastased)

Laste ja noorukitega ei ole ametlikke kliinilisi uuringuid läbi viidud. Siiski lubavad mõned hetkel saadaolevad kliinilised andmed oletada, et lastel ja noorukitel, kes saavad 22 mikrogrammi või 44 mikrogrammi Rebif'i kolm korda nädalas, on ohutusprofiil sarnane täiskasvanute omaga.

Kasutamine lastel (alla 2-aastased)

Rebif'i ei soovitata kasutada alla 2-aastastel lastel.

Manustamisviis

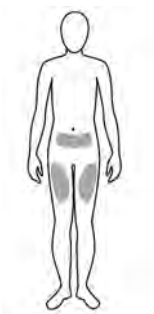
Rebif on ette nähtud subkutaanseks (nahaaluseks) süstimiseks.

Esimene süstimine või esimesed süstimid tuleb viia läbi vastava kvalifikatsiooniga meditsiinispetsialisti jälgimise all. Pärast piisavate juhiste saamist võite te ise, teie perekonnaliige, teie sõber või hooldaja kasutada ravimi manustamiseks kodus Rebif'i süstleid. Ravimi manustamiseks võib kasutada ka sobivat automaatsüstalt.

Rebif'i manustamiseks lugege palun järgnev juhend hoolikalt läbi:

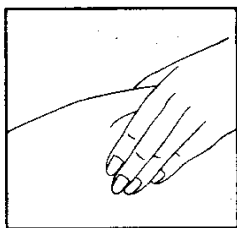
See ravim on ette nähtud ainult ühekordseks kasutamiseks. Kasutada tohib ainult selget kuni opalestseeruvat ilma osakeste ja nähtavate rikenemise märkideta lahust.

Kuidas Rebif'i süstida

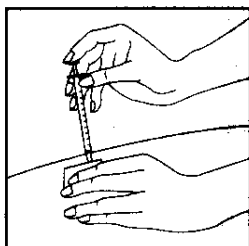


- Valige välja süstekoht. Teie arst annab teile juhiseid võimalike süstekohtade suhtes (sobivateks kohtadeks on reite ülemine osa ja kõhu alumine osa). Hoidke süstlit käes nagu pliiatsit või viskenoolt. On soovitatav, et te muudate süstekohti, nii et te ei süsti samasse kohta liiga sageli, et minimeerida süstekoha nekroosi ohtu. **TÄHELEPANU!** Ärge kasutage süstimiseks ühtegi sellist piirkonda, kus te tunnete kühme, tihkeid sõlmi või valu; rääkige oma arstile või meditsiinitöötajale, kui te avastate mõne sellise koha.

- Peske käed hoolikalt vee ja seebiga puhtaks.
- Võtke Rebif süstel blisterpakendist välja, avades plastkatte tagakülje.
- Enne süstimist kasutage naha puhastamiseks alkoholiga niisutatud tupsu. Laske nahal kuivada. Kui nahale on jäänud veidi alkoholi, võite te tunda kipitust.



- Pigistage nahk süstekoha ümber õrnalt volti (tõstke nahka veidi ülespoole).
- Toetage oma ranne nahale süstekoha lähedale ning torgake kiire ja kindla liigutusega nõel täisnurga all otse nahka.



- Süstige ravim, tehke seda aeglase, püsiva vajutusega (vajutage kolbi seni, kuni süstel on tühi).
- Hoidke tupsu süstekohal. Tõmmake nõel nahast välja.

- Masseerige õrnalt süstekohta vati- või marlitupsuga.
- Kui te olete süstimise lõpetanud, visake kõik kasutatud esemed koheselt minema, süstel paigutage selleks ettenähtud prügikotti.

Kui te kasutate Rebif'i rohkem, kui ette nähtud

Üleannustamise korral võtke koheselt ühendust oma arstiga.

Kui te unustate Rebif'i kasutada

Kui teil jäi üks annus vahele, jätkake süstimist järgmisest raviskeemis ettenähtud päevast. Ärge kasutage kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te lõpetate Rebif'i kasutamise

Te ei pruugi Rebif'i toimet kohe märgata. Seepärast ärge katkestage Rebif'i kasutamist, vaid jätkake selle regulaarset kasutamist, et soovitud tulemust saavutada. Kui te kahtlete ravimi kasulikkuses, pidage nõu oma arstiga.

Te ei tohi ravi katkestada omal käel ilma arstiga eelnevalt nõu pidamata.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Rääkige otsekohe oma arstile ja lõpetage Rebif'i kasutamine, kui teil esineb mõni järgmistest tõsistest kõrvaltoimetest:

- **Tõsised allergilised (ülitundlikkus-) reaktsioonid.** Kui teil tekib vahetult pärast Rebif'i manustamist ootamatu hingamisraskus, millega võib kaasneda näo, huulte, keele või kurgu turse, nõgeslööve, kogu keha sügelus ja nõrkus- või minestustunne, võtke otsekohe ühendust oma arstiga või otsige vältimatut meditsiinilist abi. Need reaktsioonid tekivad *harva* (võivad esineda kuni ühel inimesel 1000st).

- Informeerige otsekohe oma arsti, kui teil esineb mõni järgmistest võimalikest **maksaprobleemi** sümptomitest: ikterus (naha või silmavalgete kollasus), ulatuslik sügelus, söögiisu kaotus koos iivelduse ja oksendamisega ning kergesti tekkivad verevalumid nahal. Raskete maksaprobleemidega võivad lisaks kaasneda muud nähud, nt keskendumisraskused, unisus ja segasusseisund.
- Hulgiskleroosiga patsientidel esineb ravi ajal *sageli* **depressiooni** (võib esineda kuni ühel inimesel 10st). Kui te tunnete **meeleolu langust või teil tekivad enesetapumõtted**, teatage sellest otsekohe oma arstile.

Pidage nõu oma arstiga, kui teil tekib mis tahes järgmine kõrvaltoime:

- **Gripilaadsed sümptomid**, nt peavalu, palavik, külmavärinad, lihas- ja liigesvalud, väsimus ja iiveldus on *väga sagedased* (võivad esineda rohkem kui ühel inimesel 10st). Need sümptomid on tavaliselt kerged, esinevad sagedamini ravikuuri alguses ning vähenevad ravi käigus. Et aidata neid sümptomeid vähendada, võib teie arst soovitada teil võtta palavikku alandavat valuvaigistit enne Rebif'i annust ning seejärel 24 tundi pärast iga süstet.
- **Süstekoha reaktsioonid**, sh punetus, turse, värvuse muutused, põletik, valu ja naha õhenemine on *väga sagedased*. Reaktsioonide esinemine süstekohal väheneb tavaliselt aja jooksul. *Aeg-ajalt* esineb kudede kärbumist (nekroosi), abstsessi ja kihnu teket süstekohal (võib esineda kuni ühel inimesel 100st). Vaata soovitusi lõigus "Hoiatused ja ettevaatusabinõud", et minimeerida süstekoha reaktsioonide tekkeriski. Süstekohal võib tekkida infektsioon (*aeg-ajalt*); nahk võib üles paistetada, muutuda hellaks ja kõvaks ning kogu piirkond võib olla väga valulik. Kui teil esineb ükskõik milline neist sümptomitest, võtke nõuande saamiseks ühendust oma arstiga.
- Teatud **laborianalüüsides** võib esineda muutusi. Neid muutusi patsient üldiselt ise tähele ei pane (sümptomeid ei esine), need on tavaliselt pöörduvad ja kerged ning enamasti ei vaja spetsiaalset ravi. Punaste vereliblede, valgete vereliblede või vereliistakute arv võib väheneda kas eraldi (*väga sage*) või kõik samal ajal (*harv*). Nendest muutustest tingitud võimalikud sümptomid võivad olla väsimus, vähenenud vastupanuvõime infektsioonidele, verevalumid või põhjuseta verejooksud. Maksatalitluse testid võivad häiruda (*väga sage*). Samuti on teatatud maksa põletikust (*aeg-ajalt*). Kui te täheldate maksakahjustusele viitavaid sümptomeid, näiteks söögiisu kaotust koos teiste sümptomite, näiteks iivelduse, oksendamisega, ikterusega, võtke palun otsekohe ühendust oma arstiga (vt ülal lõik "Rääkige otsekohe oma arstile...").
- *Aeg-ajalt* võib esineda **kilpnäärme talitluse häire**. Võib tekkida kilpnäärme ületalitlus või talitluse puudulikkus. Patsiendid ei tunnetaks neid muutusi kilpnäärme aktiivsuses peaaegu kunagi sümptomitena, kuid siiski võib teie arst teile vastavaid uuringuid soovitada.
- **Hulgiskleroosi valeägenemine** (*esinemissagedus teadmata*): On võimalik, et Rebif-ravi algul võib teil esineda sümptomeid, mis sarnanevad hulgiskleroosi ägenemise sümptomitele. Näiteks võivad teie lihased tunduda väga hellad või väga nõrgad, takistades teid liikumast nii, nagu te soovite. Mõnedel juhtudel on sellised sümptomid seotud palaviku või ülalkirjeldatud gripilaadsete sümptomitega. Kui te märkate mõnda nendest kõrvaltoimetest, rääkige sellest oma arstile.

Muud võimalikud kõrvaltoimed:

Väga sage (võivad esineda rohkem kui ühel inimesel 10st):

- Peavalu

Sage (võivad esineda kuni ühel inimesel 10st):

- Unetus (unehäired)
- Kõhulahtisus, iiveldus, oksendamine
- Sügelus, lööve (nahalööbed)
- Valu lihastes ja liigestes
- Väsimus, palavik, külmavärinad
- Juuste väljalangemine

Aeg-ajalt (võivad esineda kuni ühel inimesel 100st):

- Nõgestõbi
- Epileptilised krambid
- Maksapõletik (hepatiit)
- Hingamisraskused
- Verehüübed, nt süvaveeni tromboos
- Reetina (silma tagumise osa) kahjustused, nt põletik või verehüübed koos nendest tulenevate nägemise kahjustustega (nägemishäired, nägemise kaotus)
- Suurenenud higistamine

Harv (võivad esineda kuni ühel inimesel 1000st):

- Enesetapukatse
- Tõsised nahareaktsioonid – mõnikord koos limaskestast kahjustustega
- Väikestes veresoontes tekkivad verehüübed, mis võivad mõjutada teie neerufunktsiooni (trombootiline trombotsütopeeniline purpur või hemolüütilis-ureemiline sündroom). Haiguse sümptomite hulka kuuluvad verevalumite sagedam teke, veritsus, palavik, äärmine nõrkus, peavalu, peapööritus või uimasus. Arst võib leida muutusi verepildis ja neerufunktsioonis.
- Ravimi poolt esilekutsutud erütematoosne luupus – Rebif'i pikaajalisest kasutamisest põhjustatud kõrvaltoime. Sümptomite hulka võivad kuuluda valu lihastes, valu liigestes ja turse ning lööve. Teil võivad esineda ka muud nähud, nagu palavik, kehakaalukaotus ja väsimus. Tavaliselt kaovad sümptomid ühe või kahe nädala jooksul pärast ravi lõpetamist.
- Neeruprobleemid, sh armistumine, mis võib halvendada neerufunktsiooni.
Kui teil tekivad mõned või kõik järgmistest sümptomitest:
 - vahutav uriin;
 - väsimus;
 - paistetust, eriti pahklude ja silmalaugude turse, ning kaalutõus.Pidage nõu oma arstiga, kuna need võivad olla märgid võimalikust neeruprobleemist.

Beeta-interferooni kasutamisel on teatatud järgmistest kõrvaltoimetest (esinemissagedus teadmata)

- Pearinglus
- Närvilisus
- Söögiisu kaotus
- Veresoonte laienemine ja südamepekslemine
- Menstruaaltsükli häired ja/või muutused menstruaaltsükli.
- Pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon – haigus, mille korral kopsuveresooned on tugevalt ahenenud ja see põhjustab kõrge vererõhu veresoontes, mis viivad verd südamest kopsu. Pulmonaalset arteriaalset hüpertensiooni täheldati erinevatel ajahetkedel ravi ajal, sh mitu aastat pärast Rebif-iga ravi alustamist.
- Nahaaluse rasvkoepõletik (pannikuliit), mille tagajärjel võib nahk tunduda kõva ja võivad tekkida valulikud punetavad külmud või laigud.

Te ei tohi ravi lõpetada ega muuta ilma oma arsti nõuandeta.

Lapsed ja noorukid

Lastel ja noorukitel esinevad kõrvaltoimed sarnanevad täiskasvanuil täheldatutega.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Rebif'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud sildil pärast „Kõlblik kuni“.

Hoida külmkapis (2°C...8°C).

Mitte lasta külmuda. (Vältimaks juhuslikku külmumist, ärge asetage ravimit sügavkülmutusosa lähedusse).

Ambulatoorseks kasutamiseks võite te Rebif'i külmkapist välja võtta ja hoida temperatuuril kuni 25 °C ühekordselt kuni 14 päeva. Seejärel peab Rebif'i panema tagasi külmkappi ja kasutama enne kõlblikkusaja lõppu.

Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

Ärge kasutage seda ravimit, kui täheldate mõnda silmnähtavat tunnust selle riknemise kohta, näiteks kui lahus ei ole enam selge või sisaldab osakesi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Rebif sisaldab

- Toimeaine on beeta-1a-interferoon. Üks süstel sisaldab 44 mikrogrammi ehk 12 miljonit rahvusvahelist ühikut (RÜ) beeta-1a-interferooni.
- Teised koostisosad on mannitool, poloksameer 188, L-metioniin, bensüülalkohol, naatriumatsetaat, äädikhape, naatriumhüdroksiid ja süstevesi.

Kuidas Rebif välja näeb ja pakendi sisu

Rebif on saadaval süstelahusena iseenesele manustamiseks mõeldud süstlites, millel on fikseeritud nõel. Rebif lahus on selge kuni opalestseeruv. Süstel on kasutamiseks valmis ning sisaldab 0,5 ml süstelahust.

Pakendis on 1, 3, 12 ja 36 Rebif'i süstlit. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

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

Infoleht on viimati uuendatud

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Rebif 22 mikrogrammi/0,5 ml süstelahus kolbampullis beeta-1a-interferoon

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Rebif ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Rebif'i kasutamist
3. Kuidas Rebif'i kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Rebif'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Rebif ja milleks seda kasutatakse

Rebif kuulub ravimrühma, mille esindajaid nimetatakse interferoonideks. Interferoonid on looduslikud ained, mis vahendavad organismis rakkudevahelist informatsiooni. Interferoone toodetakse organismi poolt ning nad mängivad olulist rolli organismi immuunsüsteemis. Seni veel ebaselgete mehhanismide kaudu aitavad interferoonid piirata kesknärvisüsteemi kahjustust hulgiskleroosi korral.

Rebif on põhjalikult puhastatud lahustuv proteiin, mis on sarnane inimorganismis toodetava loodusliku beeta-interferooniga.

Rebif'i kasutatakse hulgiskleroosi raviks. On näidatud, et see ravim vähendab haiguse ägenemiste sagedust ja raskust ning aeglustab puude kujunemist.

2. Mida on vaja teada enne Rebif'i kasutamist

Rebif'i ei tohi kasutada

- kui olete loodusliku või rekombinantse beeta-interferooni või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline,
- kui teil on praegu raske depressioon.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Rebif'i kasutamist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

- Rebif'i tohib kasutada ainult arstliku jälgimise all.
- Enne ravi Rebif'iga lugege hoolikalt läbi ning järgige nõuandeid, mis on toodud alalõigus "Kuidas Rebif'i kasutada". Nii vähendate süstekoha nekroosi ohtu (naha lagunemine ja kudede hävimine), mida on täheldatud Rebif'iga ravitud patsientidel. Kui te märkate paikseid ebameeldivaid reaktsioone, võtke ühendust oma arstiga.
- Enne Rebif'i kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekriga, kui teil esineb allergiat (ülitundlikkust) mõnele teisele ravimile.
- Ravi ajal võivad väikestes veresoontes tekkida verehüübed, mis võivad mõjutada teie neerufunktsiooni. See võib juhtuda mõne nädala või mitme aasta jooksul pärast Rebif-ravi alustamist. Arst võib seetõttu mõõta teie vererõhku, teha trombotsüütide hulga määramiseks vereanalüüsi ja kontrollida teie neerufunktsiooni.

Teavitage oma arsti, kui teil on

- luuüdihaigus
- neeruhaigus
- maksahaigus
- südamehaigus
- kilpnäärmehaigus
- või kui teil on esinenud depressiooni
- või kui teil on esinenud epilepsiahoogusid.

Siis oskab teie arst põhjalikumalt jälgida teie ravi kulgu ning iga võimalikku haiguse ägenemist.

Muud ravimid ja Rebif

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.

Eelkõige peaksite arstile ütlema, kui te kasutate epilepsiaravimeid või antidepressante.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Kahjulikku toimet rinnaga toidetavale vastsündinule/imikule ei ole oodata. Rebif'i võib kasutada imetamise ajal.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Haigusel või selle raviks kasutatavatel ravimitel on toime autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele. Kui te täheldate sellelaadseid probleeme, pidage nõu oma arstiga.

Rebif sisaldab naatriumi ja bensüülalkoholi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatrium annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

Ravim sisaldab 2,5 mg bensüülalkoholi annuse kohta. Bensüülalkohol võib põhjustada allergilisi reaktsioone.

Bensüülalkoholi on seostatud tõsise kõrvaltoime tekkeriskiga, mille korral esinevad hingamisprobleemid väikelastel (nn „õhupuudussündroom“).

Ärge kasutage väikelastel (alla 3 aasta vanustel) üle ühe nädala ilma arsti või apteekri soovituseta.

Pidage nõu oma arsti või apteekriga, kui olete rase või imetate või kui teil on maksa- või neeruhaigus. Suurtes kogustes manustatud bensüülalkohol võib koguneda teie organismi ja põhjustada kõrvaltoimeid (nn „metaboolne atsidoos“).

3. Kuidas Rebif'i kasutada

See ravim on mitmekordseks (mitmeannuseliseks) kasutamiseks.

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arstiga.

Annuse tiitrimine ravi alguses

Rebif'i kasutamist alustades on soovitatav annust nelja nädala vältel järk-järgult suurendada (nn 'tiitrimine'), et vähendada mõningaid kõrvaltoimeid. Soovitatav on:

- Esimese ja teise nädala jooksul süstida kolm korda nädalas Rebif 8,8 mikrogrammi.
- Kolmanda ja neljanda nädala jooksul süstida kolm korda nädalas Rebif 22 mikrogrammi.

Alates viiendast nädalast, kui olete alustamise perioodi lõpetanud, hakkate te järgima tavapärasest annustamisskeemi, mille arst on teile määranud.

Tavaline annus

Tavaline annus on 44 mikrogrammi (12 miljonit RÜ), manustatuna kolm korda nädalas. Teie arst määras teilevähiksema annuse 22 mikrogrammi (6 miljonit RÜ) kolm korda nädalas. Seda väiksemat annust soovitatakse manustada patsientidele, kes suuremat annust ei talu.

Kui võimalik, tuleb Rebif'i manustada kolm korda nädalas ja:

- ühel ja samal kolmel nädalapäeval igal nädalal (jättes vähemalt 48 tunni pikkused vaheajad, nt esmaspäeval, kolmapäeval, reedel),
- ühel ja samal kellaajal (soovitavalt õhtuti).

Kasutamine lastel ja noorukitel (2...17-aastased)

Laste ja noorukitega ei ole ametlikke kliinilisi uuringuid läbi viidud. Siiski lubavad mõned hetkel saadaolevad kliinilised andmed oletada, et lastel ja noorukitel, kes saavad 22 mikrogrammi või 44 mikrogrammi Rebif'i kolm korda nädalas, on ohutusprofiil sarnane täiskasvanute omaga.

Kasutamine lastel (alla 2-aastased)

Rebif'i ei soovitata kasutada alla 2-aastastel lastel.

Manustamisviis

- Rebif on ette nähtud subkutaanseks (nahaaluseks) süstimiseks.
- Esimene süstimine või esimesed süstimid tuleb viia läbi vastava kvalifikatsiooniga meditsiinispetsialisti jälgimise all. Pärast piisavate juhiste saamist võite te ise, teie perekonnaliige või teie sõber või hooldaja kasutada ravimi manustamiseks kodus Rebif'i kolbampulle koos teie seadmega.
- Kolbampulli tuleb kasutada kas koos elektroonilise süsteseadmega RebiSmart.
- Üksikasjalikud kasutusjuhised saate koos seadmega. Järgige neid hoolikalt.
- Alljärgnevalt on toodud lühijuhised Rebif'i kolbampullide kasutamise kohta.

Enne alustamist

- Peske käed hoolikalt vee ja seebiga puhtaks.
- Võtke Rebif'i kolbampull blisterpakendist välja, avades plastkatte.
- Veenduge (vahetult pärast külmkapist väljavõtmist), et kolbampull ei ole pakendis või seadme sees juhuslikult külmunud. Kasutada tohib ainult selget kuni opalestseeruvat ilma osakeste ja nähtavate rikenemise märkideta lahust.
- Kolbampulli seadmesse paigaldamisel ja süstimisel järgige teie seadme kasutusjuhendis (Kasutusjuhend) olevaid juhiseid.

Kuhu Rebif'i süstida



- Valige välja süstekoht. Teie arst annab teile juhiseid võimalike süstekohtade suhtes (sobivateks kohtadeks on reite ülemine osa ja kõhu alumine osa). On soovitatav, et te muudate süstekohti, nii et te ei süsti samasse kohta liiga sageli, et minimeerida süstekoha nekroosi ohtu.
- **TÄHELEPANU!** Ärge kasutage süstimiseks ühtegi sellist piirkonda, kus te tunnete kühme, tihkeid sõlmi või valu; rääkige oma arstile või meditsiinitöötajale, kui te avastate mõne sellise koha.
- Enne süstimist kasutage süstekoha naha puhastamiseks alkoholiga niisutatud tupsu. Laske nahal kuivada. Kui nahale on jäänud veidi alkoholi, võite tunda kipitust.

Kuidas Rebif'i süstida

- Teie arst ütleb teile, kuidas saada õige annus. Lugege ka seadmega (RebiSmart) kaasasolevas kasutusjuhendis antud juhiseid.

<i>RebiSmart</i>	• RebiSmart on programmeeritud teid juhtima läbi kogu alustamisprotsessi ja suurendab annust alustamisperioodi ajal automaatselt. Seade juhendab teid ka juhul, kui kolbampull on vaja välja vahetada. • Teil või teie arstil tuleb RebiSmarti menüü kaudu valida määratud annus, et tagada annuse õigesti salvestamine. • Alustamise/tiitrimise menüü käivitamiseks tuleb teil või teie arstil esmalt valida 44 mikrogrammi, seejärel valik „initiation/titration“ (alustamine/tiitrimine), valida „on“ (sees) ja kinnitada teade „initiation/titration on“ (alustamine/tiitrimine sees), vajutades „ok“. • Seade tagab, et - o esimese ja teise nädala vältel süstitakse kolm korda nädalas 8,8 mikrogrammi Rebif'i; - o kolmanda ja neljanda nädala vältel süstitakse kolm korda nädalas 22 mikrogrammi Rebif'i. • Alates viiendast nädalast lülitub RebiSmart automaatselt tavaannuse režiimile. Veenduge enne süstimist, et seadme näidikul kuvatav annus vastab ettekirjutatud 22-mikrogrammisele annusele. • Asetage RebiSmart täisnurga (90°) all naha vastu. • Vajutage süstenuppu. Süstimise ajal nupp vilgub. • Oodake, kuni tuli kustub. See näitab, et süstimine on lõpetatud. • Eemaldage RebiSmart süstekohalt.
------------------	---

Pärast Rebif'i süstimist seadmega RebiSmart

- Eemaldage ja visake nõi ära teie seadmega kaasasoleva kasutusjuhendi juhiste kohaselt.
- Masseerige õrnalt süstek kohta vati- või marlitupsuga.
- Hoidke Rebif'i kolbampulli sisaldavat seadet vastavalt juhiste, mis on toodud lõigus 5 „Kuidas Rebif'i säilitada“.

Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, meditsiiniõe või apteekriga.

Kui te kasutate Rebif'i rohkem, kui ette nähtud

Üleannustamise korral võtke kohe ühendust oma arstiga.

Kui te unustate Rebif'i kasutada

Kui teil jäi üks annus vahele, jätkake süstimist järgmisest raviskeemis ettenähtud päevast. Ära kasutage kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te lõpetate Rebif'i kasutamise

Te ei pruugi Rebif'i toimet kohe märgata. Seepärast ärge katkestage Rebif'i kasutamist, vaid jätkake selle regulaarset kasutamist, et soovitud tulemust saavutada. Kui te kahtlete ravimi kasulikkuses, pidage nõu oma arstiga.

Te ei tohi ravi katkestada omal käel ilma arstiga eelnevalt nõu pidamata.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Rääkige otsekohe oma arstile ja lõpetage Rebif'i kasutamine, kui teil esineb mõni järgmistest tõsistest kõrvaltoimetest:

- **Tõsised allergilised (ülitundlikkus-) reaktsioonid.** Kui teil tekib vahetult pärast Rebif'i manustamist ootamatu hingamisraskus, millega võib kaasneda näo, huulte, keele või kurgu turse, nõgeslööve, kogu keha sügelus ja nõrkus- või minestustunne, võtke otsekohe ühendust oma arstiga või otsige vältimatut meditsiinilist abi. Need reaktsioonid tekivad *harva* (võivad esineda kuni ühel inimesel 1000st).
- Informeerige otsekohe oma arsti, kui teil esineb mõni järgmistest võimalikest **maksaprobleemi** sümptomitest: ikterus (naha või silmavalgete kollasus), ulatuslik sügelus, söögiisu kaotus koos iivelduse ja oksendamisega ning kergesti tekkivad verevalumid nahal. Raskete maksaprobleemidega võivad lisaks kaasneda muud nähud, nt keskendumisraskused, unisus ja segasusseisund.
- Hulgiskleroosiga patsientidel esineb ravi ajal *sageli* **depressiooni** (võib esineda kuni ühel inimesel 10st). Kui te tunnete **meeleolu langust või teil tekivad enesetapumõtted**, teatage sellest otsekohe oma arstile.

Pidage nõu oma arstiga, kui teil tekib mis tahes järgmine kõrvaltoime:

- **Gripilaadsed sümptomid**, nt peavalu, palavik, külmavärinad, lihas- ja liigesvalud, väsimus ja iiveldus on *väga sagedased* (võivad esineda rohkem kui ühel inimesel 10st). Need sümptomid on tavaliselt kerged, esinevad sagedamini ravikuuri alguses ning vähenevad ravi käigus. Et aidata neid sümptomeid vähendada, võib teie arst soovitada teil võtta palavikku alandavat valuvaigistit enne Rebif'i annust ning seejärel 24 tundi pärast iga süstet.
- **Süstekoha reaktsioonid**, sh punetus, turse, värvuse muutused, põletik, valu ja naha õhenemine on *väga sagedased*. Reaktsioonide esinemine süstekohal väheneb tavaliselt aja jooksul. *Aeg-ajalt* esineb kudede kärbumist (nekroosi), abstsessi ja kihnu teket süstekohal (võib esineda kuni ühel inimesel 100st). Vaata soovitusi lõigus "Hoiatused ja ettevaatusabinõud", et minimeerida süstekoha reaktsioonide tekkeriski. Süstekohal võib tekkida infektsioon (*aeg-ajalt*); nahk võib üles paistetada, muutuda hellaks ja kõvaks ning kogu piirkond võib olla väga valulik. Kui teil esineb ükskõik milline neist sümptomitest, võtke nõuande saamiseks ühendust oma arstiga.
- Teatud **laborianalüüsides** võib esineda muutusi. Neid muutusi patsient üldiselt ise tähele ei pane (sümptomeid ei esine), need on tavaliselt pöörduvad ja kerged ning enamasti ei vaja spetsiaalset ravi. Punaste vereliblede, valgete vereliblede või vereliistakute arv võib väheneda kas eraldi (*väga sage*) või kõik samal ajal (*harv*). Nendest muutustest tingitud võimalikud sümptomid võivad olla väsimus, vähenenud vastupanuvõime infektsioonidele, verevalumid või põhjuseta verejooksud. Maksatalitluse testid võivad häiruda (*väga sage*). Samuti on teatatud maksa põletikust (*aeg-ajalt*). Kui te täheldate maksakahjustusele viitavaid sümptomeid, näiteks söögiisu kaotust koos teiste sümptomite, näiteks iivelduse, oksendamise, ikterusega, võtke palun otsekohe ühendust oma arstiga (vt ülal lõik "Rääkige otsekohe oma arstile...").

- *Aeg-ajalt* võib esineda **kilpnäärme talitluse häire**. Võib tekkida kilpnäärme ületalitlus või talitluse puudulikkus. Patsiendid ei tunneta neid muutusi kilpnäärme aktiivsuses peaaegu kunagi sümptomitena, kuid siiski võib teie arst teile vastavaid uuringuid soovitada.
- **Hulgiskleroosi valeägenemine** (*esinemissagedus teadmata*): On võimalik, et Rebif-ravi algul võib teil esineda sümptomeid, mis sarnanevad hulgiskleroosi ägenemise sümptomitega. Näiteks võivad teie lihased tunduda väga hellad või väga nõrgad, takistades teid liikumast nii, nagu te soovite. Mõnedel juhtudel on sellised sümptomid seotud palaviku või ülalkirjeldatud gripilaadsete sümptomitega. Kui te märkate mõnda nendest kõrvaltoimetest, rääkige sellest oma arstile.

Muud võimalikud kõrvaltoimed:

Väga sage (võivad esineda rohkem kui ühel inimesel 10st):

- Peavalu

Sage (võivad esineda kuni ühel inimesel 10st):

- Unetus (unehäired)
- Kõhulahtisus, iiveldus, oksendamine
- Sügelus, lööve (nahalööbed)
- Valu lihastes ja liigestes
- Väsimus, palavik, külmavärinad
- Juuste väljalangemine

Aeg-ajalt (võivad esineda kuni ühel inimesel 100st):

- Nõgestõbi
- Epileptilised krambid
- Maksapõletik (hepatiit)
- Hingamisraskused
- Verehüübed, nt süvaveeni tromboos
- Reetina (silma tagumise osa) kahjustused, nt põletik või verehüübed koos nendest tulenevate nägemise kahjustustega (nägemishäired, nägemise kaotus)
- Suurenenud higistamine

Harv (võivad esineda kuni ühel inimesel 1000st):

- Enesetapukatse
- Tõsised nahareaktsioonid – mõnikord koos limaskestade kahjustustega
- Väikestes veresoontes tekkivad verehüübed, mis võivad mõjutada teie neerufunktsiooni (trombootiline trombotsütopeeniline purpur või hemolüütilis-ureemiline sündroom). Haiguse sümptomite hulka kuuluvad verevalumite sagedam teke, veritsus, palavik, äärmine nõrkus, peavalu, peapööritus või uimasus. Arst võib leida muutusi verepildis ja neerufunktsioonis.
- Ravimi poolt esilekutsutud erütematoosne luupus – Rebif'i pikaajalisest kasutamisest põhjustatud kõrvaltoime. Sümptomite hulka võivad kuuluda valu lihastes, valu liigestes ja turse ning lööve. Teil võivad esineda ka muud nähud, nagu palavik, kehakaalukaotus ja väsimus. Tavaliselt kaovad sümptomid ühe või kahe nädala jooksul pärast ravi lõpetamist.
- Neeruprobleemid, sh armistumine, mis võib halvendada neerufunktsiooni.
Kui teil tekivad mõned või kõik järgmistest sümptomitest:
 - vahutav uriin;
 - väsimus;
 - paistetust, eriti pahklude ja silmalaugude turset, ning kaalutõus.
 Pidage nõu oma arstiga, kuna need võivad olla märgid võimalikust neeruprobleemist.

Beeta-interferooni kasutamisel on teatatud järgmistest kõrvaltoimetest (esinemissagedus teadmata)

- Pearinglus
- Närvilisus
- Söögiisu kaotus

- Veresoonte laienemine ja südamepekslemine
- Menstruaaltsükli häired ja/või muutused menstruaaltsükliks.
- Pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon – haigus, mille korral kopsuveresooned on tugevalt ahenenud ja see põhjustab kõrge vererõhu veresoontes, mis viivad verd südamest kopsu. Pulmonaalset arteriaalset hüpertensiooni täheldati erinevatel ajahetkedel ravi ajal, sh mitu aastat pärast Rebif-iga ravi alustamist.
- Nahaaluse rasvkoe põletik (pannikuliit), mille tagajärjel võib nahk tunduda kõva ja võivad tekkida valulikud punetavad külmud või laigud.

Te ei tohi ravi lõpetada ega muuta ilma oma arsti nõuandeta.

Lapsed ja noorukid

Lastel ja noorukitel esinevad kõrvaltoimed sarnanevad täiskasvanuil täheldatutega.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Rebif'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud sildil pärast „Kõlblik kuni“.

Hoida külmkapis (2°C...8°C).

Mitte lasta külmuda. (Vältimaks juhuslikku külmumist, ärge asetage ravimit sügavkülmutusosa lähedusse).

Pärast esimest süsti kasutage ära 28 päeva jooksul.

Rebif'i eeltäidetud kolbampulli sisaldavat seadet (RebiSmart) tuleb hoida seadme säilituskarbis külmkapis (2 °C...8 °C). Ambulatoorseks kasutamiseks võite te Rebif'i külmkapist välja võtta ja hoida temperatuuril kuni 25°C ühekordselt kuni 14 päeva. Seejärel peab Rebif'i panema tagasi külmkappi ja kasutama enne kõlblikkusaja lõppu.

Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

Ärge kasutage seda ravimit, kui täheldate mõnda silmnähtavat tunnust selle riknemise kohta, näiteks kui lahus ei ole enam selge või sisaldab osakesi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Rebif sisaldab

- Toimeaine on beeta-1a-interferoon. Üks kolbampull sisaldab 66 mikrogrammi ehk 18 miljonit rahvusvahelist ühikut (RÜ) beeta-1a-interferooni.
- Teised koostisosad on mannitool, poloksameer 188, L-metioniin, bensüülalkohol, naatriumatsetaat, äädikhape, naatriumhüdroksiid ja süstevesi.

Kuidas Rebif välja näeb ja pakendi sisu

(Kummist) punnkorgi ning (alumiiniumist ja halobutüülkummist) gofreeritud korgiga (I tüüpi klaasist) eeltäidetud kolbampull, mis sisaldab 1,5 ml süstelahust. Pakendis on 4 või 12 kolbampulli. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Kolbampulli tuleb kasutada kas koos elektroonilise süsteseadmega RebiSmart. Seadmed on saadaval eraldi.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

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

Infoleht on viimati uuendatud**Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Rebif 44 mikrogrammi/0,5 ml süstelahus kolbampullis beeta-1a-interferoon

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Rebif ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Rebif'i kasutamist
3. Kuidas Rebif'i kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Rebif'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Rebif ja milleks seda kasutatakse

Rebif kuulub ravimrühma, mille esindajaid nimetatakse interferoonideks. Interferoonid on looduslikud ained, mis vahendavad organismis rakkudevahelist informatsiooni. Interferoone toodetakse organismi poolt ning nad mängivad olulist rolli organismi immuunsüsteemis. Seni veel ebaselgete mehhanismide kaudu aitavad interferoonid piirata kesknärvisüsteemi kahjustust hulgiskleroosi korral.

Rebif on põhjalikult puhastatud lahustuv proteiin, mis on sarnane inimorganismis toodetava loodusliku beeta-interferooniga.

Rebif'i kasutatakse hulgiskleroosi raviks. On näidatud, et see ravim vähendab haiguse ägenemiste sagedust ja raskust ning aeglustab puude kujunemist. Selle kasutamine on heaks kiidetud ka neil patsientidel, kellel esinenud üksik kliiniline episood on tõenäoliselt hulgiskleroosi esimeseks tundemärgiks.

2. Mida on vaja teada enne Rebif'i kasutamist

Rebif'i ei tohi kasutada

- kui olete loodusliku või rekombinantse beeta-interferooni või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline,
- kui teil on praegu raske depressioon.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Rebif'i kasutamist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

- Rebif'i tohib kasutada ainult arstliku jälgimise all.
- Enne ravi Rebif'iga lugege hoolikalt läbi ning järgige nõuandeid, mis on toodud alalõigus "Kuidas Rebif'i kasutada". Nii vähendate süstekoha nekroosi ohtu (naha lagunemine ja kudede hävimine), mida on täheldatud Rebif'iga ravitud patsientidel. Kui te märkate paikseid ebameeldivaid reaktsioone, võtke ühendust oma arstiga.
- Enne Rebif'i kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekriga, kui teil esineb allergiat (ülitundlikkust) mõnele teisele ravimile.

- Ravi ajal võivad väikestes veresoontes tekkida verehüübed, mis võivad mõjutada teie neerufunktsiooni. See võib juhtuda mõne nädala või mitme aasta jooksul pärast Rebif-ravi alustamist. Arst võib seetõttu mõõta teie vererõhku, teha trombotsüütide hulga määramiseks vereanalüüsi ja kontrollida teie neerufunktsiooni.

Teavitage oma arsti, kui teil on

- luuüdihaigus
- neeruhaigus
- maksahaigus
- südamehaigus
- kilpnäärmehaigus
- või kui teil on esinenud depressiooni
- või kui teil on esinenud epilepsiahoogusid.

Siis oskab teie arst põhjalikumalt jälgida teie ravi kulgu ning iga võimalikku haiguse ägenemist.

Muud ravimid ja Rebif

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.

Eelkõige peaksite arstile ütlema, kui te kasutate epilepsiaravimeid või antidepressante.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Kahjulikku toimet rinnaga toidetavale vastsündinule/imikule ei ole oodata. Rebif'i võib kasutada imetamise ajal.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Haigusel või selle raviks kasutatavatel ravimitel on toime autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele. Kui te täheldate sellelaadseid probleeme, pidage nõu oma arstiga.

Rebif sisaldab naatriumi ja bensüülalkoholi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatrium annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

Ravim sisaldab 2,5 mg bensüülalkoholi annuse kohta. Bensüülalkohol võib põhjustada allergilisi reaktsioone.

Bensüülalkoholi on seostatud tõsise kõrvaltoime tekkeriskiga, mille korral esinevad hingamisprobleemid väikelastel (nn „õhupuudussündroom“).

Ärge kasutage väikelastel (alla 3 aasta vanustel) üle ühe nädala ilma arsti või apteekri soovituseta.

Pidage nõu oma arsti või apteekriga, kui olete rase või imetate või kui teil on maksa- või neeruhaigus. Suurtes kogustes manustatud bensüülalkohol võib koguneda teie organismi ja põhjustada kõrvaltoimeid (nn „metaboolne atsidoos“).

3. Kuidas Rebif'i kasutada

See ravim on mitmekordseks (mitmeannuseliseks) kasutamiseks.

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arstiga.

Annuse tiitrimine ravi alguses

Rebif'i kasutamist alustades on soovitatav annust nelja nädala vältel järk-järgult suurendada (nn 'tiitrimine'), et vähendada mõningaid kõrvaltoimeid. Soovitatav on:

- Esimese ja teise nädala jooksul süstida kolm korda nädalas Rebif 8,8 mikrogrammi.
- Kolmanda ja neljanda nädala jooksul süstida kolm korda nädalas Rebif 22 mikrogrammi.

Alates viiendast nädalast, kui olete alustamise perioodi lõpetanud, hakkate te järgima tavapärasest annustamisskeemi, mille arst on teile määranud.

Tavaline annus

Patsiendid, kellel on esinenud üksik kliiniline episood

Tavaline annus on 44 mikrogrammi (12 miljonit RÜ), manustatuna kolm korda nädalas.

Hulgiskleroosiga patsiendid

Tavaline annus on 44 mikrogrammi (12 miljonit RÜ), manustatuna kolm korda nädalas.

Väiksemat annust 22 mikrogrammi (6 miljonit RÜ) kolm korda nädalas soovitatakse manustada patsientidele, kes suuremat annust ei talu.

Kui võimalik, tuleb Rebif'i manustada kolm korda nädalas ja:

- ühel ja samal kolmel nädalapäeval igal nädalal (jättes vähemalt 48 tunni pikkused vaheajad, nt esmaspäeval, kolmapäeval, reedel),
- ühel ja samal kellaajal (soovitavalt õhtuti).

Kasutamine lastel ja noorukitel (2...17-aastased)

Laste ja noorukitega ei ole ametlikke kliinilisi uuringuid läbi viidud. Siiski lubavad mõned hetkel saadaolevad kliinilised andmed oletada, et lastel ja noorukitel, kes saavad 22 mikrogrammi või 44 mikrogrammi Rebif'i kolm korda nädalas, on ohutusprofiil sarnane täiskasvanute omaga.

Kasutamine lastel (alla 2-aastased)

Rebif'i ei soovitata kasutada alla 2-aastastel lastel.

Manustamisviis

- Rebif on ette nähtud subkutaaneks (nahaaluseks) süstimiseks.
- Esimene süstimine või esimesed süstimid tuleb viia läbi vastava kvalifikatsiooniga meditsiinispetsialisti jälgimise all. Pärast piisavate juhiste saamist võite te ise, teie perekonnaliige või teie sõber või hooldaja kasutada ravimi manustamiseks kodus Rebif'i kolbampulle koos teie seadmega.
- Kolbampulli tuleb kasutada kas koos elektroonilise süsteseadmega RebiSmart.
- Üksikasjalikud kasutusjuhised saate koos seadmega. Järgige neid hoolikalt.
- Alljärgnevalt on toodud lühijuhised Rebif'i kolbampullide kasutamise kohta.

Enne alustamist

- Peske käed hoolikalt vee ja seebiga puhtaks.
- Võtke Rebif'i kolbampull blisterpakendist välja, avades plastkatte.
- Veenduge (vahetult pärast külmkapist väljavõtmist), et kolbampull ei ole pakendis või seadme sees juhuslikult külmunud. Kasutada tohib ainult selget kuni opalestseeruvat ilma osakeste ja nähtavate rikkemise märkideta lahust.
- Kolbampulli seadmesse paigaldamisel ja süstimisel järgige teie seadme kasutusjuhendis (Kasutusjuhend) olevaid juhiseid.

Kuhu Rebif'i süstida



- Valige välja süstekoht. Teie arst annab teile juhiseid võimalike süstekohtade suhtes (sobivateks kohtadeks on reite ülemine osa ja kõhu alumine osa). On soovitatav, et te muudate süstekohti, nii et te ei süsti samasse kohta liiga sageli, et minimeerida süstekoha nekroosi ohtu.
- **TÄHELEPANU!** Ärge kasutage süstimiseks ühtegi sellist piirkonda, kus te tunnete kühme, tihkeid sõlmi või valu; rääkige oma arstile või meditsiinitöötajale, kui te avastate mõne sellise koha.
- Enne süstimist kasutage süstekoha naha puhastamiseks alkoholiga niisutatud tupsu. Laske nahal kuivada. Kui nahale on jäänud veidi alkoholi, võite tunda kipitust.

Kuidas Rebif'i süstida

- Teie arst ütleb teile, kuidas saada õige annus. Lugege ka seadmega (RebiSmart) kaasasolevas kasutusjuhendis antud juhiseid.

RebiSmart	• RebiSmart on programmeeritud teid juhtima läbi kogu alustamisprotsessi ja suurendab annust alustamisperioodi ajal automaatselt. Seade juhendab teid ka juhul, kui kolbampull on vaja välja vahetada. • Teil või teie arstil tuleb RebiSmarti menüü kaudu valida määratud annus, et tagada annuse õigesti salvestamine. • Alustamise/tiitrimise menüü käivitamiseks tuleb teil või teie arstil esmalt valida 44 mikrogrammi, seejärel valik „initiation/titration“ (alustamine/tiitrimine), valida „on“ (sees) ja kinnitada teade „initiation/titration on“ (alustamine/tiitrimine sees), vajutades „ok“. • Seade tagab, et - o esimese ja teise nädala vältel süstitakse kolm korda nädalas 8,8 mikrogrammi Rebif'i; - o kolmanda ja neljanda nädala vältel süstitakse kolm korda nädalas 22 mikrogrammi Rebif'i. • Alates viiendast nädalast lülitub RebiSmart automaatselt tavaannuse režiimile. Veenduge enne süstimist, et seadme näidikul kuvatav annus vastab ettekirjutatud 44-mikrogrammisele annusele. • Asetage RebiSmart täisnurga (90°) all naha vastu. • Vajutage süstenuppu. Süstimise ajal nupp vilgub. • Oodake, kuni tuli kustub. See näitab, et süstimine on lõpetatud. • Eemaldage RebiSmart süstekohalt.
------------------	---

Pärast Rebif'i süstimist seadmega RebiSmart

- Eemaldage ja visake nöl ära teie seadmega kaasasoleva kasutusjuhendi juhiste kohaselt.
- Masseerige õrnalt süstekohta vati- või marlitupsuga.
- Hoidke Rebif'i kolbampulli sisaldavat seadet vastavalt juhistele, mis on toodud lõigus 5 „Kuidas Rebif'i säilitada“.

Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, meditsiiniõe või apteekriga.

Kui te kasutate Rebif'i rohkem, kui ette nähtud

Üleannustamise korral võtke kohe ühendust oma arstiga.

Kui te unustate Rebif'i kasutada

Kui teil jäi üks annus vahele, jätkake süstimist järgmisest raviskeemis ettenähtud päevast. Ärge kasutage kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te lõpetate Rebif'i kasutamise

Te ei pruugi Rebif'i toimet kohe märgata. Seepärast ärge katkestage Rebif'i kasutamist, vaid jätkake selle regulaarset kasutamist, et soovitud tulemust saavutada. Kui te kahtlete ravimi kasulikkuses, pidage nõu oma arstiga.

Te ei tohi ravi katkestada omal käel ilma arstiga eelnevalt nõu pidamata.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Rääkige otsekohe oma arstile ja lõpetage Rebif'i kasutamine, kui teil esineb mõni järgmistest tõsistest kõrvaltoimetest:

- **Tõsised allergilised (ülitundlikkus-) reaktsioonid.** Kui teil tekib vahetult pärast Rebif'i manustamist ootamatu hingamisraskus, millega võib kaasneda näo, huulte, keele või kurgu turse, nõgeslööve, kogu keha sügelus ja nõrkus- või minestustunne, võtke otsekohe ühendust oma arstiga või otsige vältimatut meditsiinilist abi. Need reaktsioonid tekivad *harva* (võivad esineda kuni ühel inimesel 1000st).
- Informeerige otsekohe oma arsti, kui teil esineb mõni järgmistest võimalikest **maksaprobleemi** sümptomitest: ikterus (naha või silmavalgete kollasus), ulatuslik sügelus, söögiisu kaotus koos iivelduse ja oksendamisega ning kergesti tekkivad verevalumid nahal. Raskete maksaprobleemidega võivad lisaks kaasneda muud nähud, nt keskendumisraskused, unisus ja segasusseisund.
- Hulgiskleroosiga patsientidel esineb ravi ajal *sageli* **depressiooni** (võib esineda kuni ühel inimesel 10st). Kui te tunnete **meeleolu langust või teil tekivad enesetapumõtted**, teatage sellest otsekohe oma arstile.

Pidage nõu oma arstiga, kui teil tekib mis tahes järgmine kõrvaltoime:

- **Gripilaadsed sümptomid**, nt peavalu, palavik, külmavärinad, lihas- ja liigesvalud, väsimus ja iiveldus on *väga sagedased* (võivad esineda rohkem kui ühel inimesel 10st). Need sümptomid on tavaliselt kerged, esinevad sagedamini ravikuuri alguses ning vähenevad ravi käigus. Et aidata neid sümptomeid vähendada, võib teie arst soovitada teil võtta palavikku alandavat valuvaigistit enne Rebif'i annust ning seejärel 24 tundi pärast iga süstet.
- **Süstekoha reaktsioonid**, sh punetus, turse, värvuse muutused, põletik, valu ja naha õhenemine on *väga sagedased*. Reaktsioonide esinemine süstekohal väheneb tavaliselt aja jooksul. *Aeg-ajalt* esineb kudede kärbumist (nekroosi), abstsessi ja kihnu teket süstekohal (võib esineda kuni ühel inimesel 100st). Vaata soovitusi lõigus "Hoiatused ja ettevaatusabinõud", et minimeerida süstekoha reaktsioonide tekkeriski. Süstekohal võib tekkida infektsioon (*aeg-ajalt*); nahk võib üles paistetada, muutuda hellaks ja kõvaks ning kogu piirkond võib olla väga valulik. Kui teil esineb ükskõik milline neist sümptomitest, võtke nõuande saamiseks ühendust oma arstiga.

- Teatud **laborianalüüsides** võib esineda muutusi. Neid muutusi patsient üldiselt ise tähele ei pane (sümptomeid ei esine), need on tavaliselt pöörduvad ja kerged ning enamasti ei vaja spetsiaalset ravi.
Punaste vereliblede, valgete vereliblede või vereliistakute arv võib väheneda kas eraldi (*väga sage*) või kõik samal ajal (*harv*). Nendest muutustest tingitud võimalikud sümptomid võivad olla väsimus, vähenenud vastupanuvõime infektsioonidele, verevalumid või põhjuseta verejooksud.
Maksatalitluse testid võivad häiruda (*väga sage*). Samuti on teatatud maksa põletikust (*aeg-ajalt*). Kui te täheldate maksakahjustusele viitavaid sümptomeid, näiteks söögiisu kaotust koos teiste sümptomite, näiteks iivelduse, oksendamise, ikterusega, võtke palun otsekohe ühendust oma arstiga (vt ülal lõik “Rääkige otsekohe oma arstile...”).
- *Aeg-ajalt* võib esineda **kilpnäärme talitluse häire**. Võib tekkida kilpnäärme ületalitlus või talitluse puudulikkus. Patsiendid ei tunnetagi neid muutusi kilpnäärme aktiivsuses peaaegu kunagi sümptomitena, kuid siiski võib teie arst teile vastavaid uuringuid soovitada.
- **Hulgiskleroosi valeägenemine** (*esinemissagedus teadmata*): On võimalik, et Rebif-ravi algul võib teil esineda sümptomeid, mis sarnanevad hulgiskleroosi ägenemise sümptomitega. Näiteks võivad teie lihased tunduda väga hellad või väga nõrgad, takistades teid liikumast nii, nagu te soovite. Mõnedel juhtudel on sellised sümptomid seotud palaviku või ülalkirjeldatud gripilaadsete sümptomitega. Kui te märkate mõnda nendest kõrvaltoimetest, rääkige sellest oma arstile.

Muud võimalikud kõrvaltoimed:

Väga sage (võivad esineda rohkem kui ühel inimesel 10st):

- Peavalu

Sage (võivad esineda kuni ühel inimesel 10st):

- Unetus (unehäired)
- Kõhulahtisus, iiveldus, oksendamine
- Sügelus, lööve (nahalööbed)
- Valu lihastes ja liigestes
- Väsimus, palavik, külmavärinad
- Juuste väljalangemine

Aeg-ajalt (võivad esineda kuni ühel inimesel 100st):

- Nõgestõbi
- Epileptilised krambid
- Maksapõletik (hepatiit)
- Hingamisraskused
- Verehüübed, nt süvaveeni tromboos
- Reetina (silma tagumise osa) kahjustused, nt põletik või verehüübed koos nendest tulenevate nägemise kahjustustega (nägemishäired, nägemise kaotus)
- Suurenenud higistamine

Harv (võivad esineda kuni ühel inimesel 1000st):

- Enesetapukatse
- Tõsised nahareaktsioonid – mõnikord koos limaskestade kahjustustega
- Väikestes veresoontes tekkivad verehüübed, mis võivad mõjutada teie neerufunktsiooni (trombootiline trombotsütopeeniline purpur või hemolüütilis-ureemiline sündroom). Haiguse sümptomite hulka kuuluvad verevalumite sagedam teke, veritsus, palavik, äärmine nõrkus, peavalu, peapööritus või uimasus. Arst võib leida muutusi verepildis ja neerufunktsioonis.

- Ravimi poolt esilekutsutud erütematoosne luupus – Rebif'i pikaajalisest kasutamisest põhjustatud kõrvaltoime. Sümptomite hulka võivad kuuluda valu lihastes, valu liigestes ja turse ning lööve. Teil võivad esineda ka muud nähud, nagu palavik, kehakaalukaotus ja väsimus. Tavaliselt kaovad sümptomid ühe või kahe nädala jooksul pärast ravi lõpetamist.
- Neeruprobleemid, sh armistumine, mis võib halvendada neerufunktsiooni. Kui teil tekivad mõned või kõik järgmistest sümptomitest:
 - vahutav uriin;
 - väsimus;
 - paistetust, eriti pahklude ja silmalaugude turse, ning kaalutõus.
 Pidage nõu oma arstiga, kuna need võivad olla märgid võimalikust neeruprobleemist.

Beeta-interferooni kasutamisel on teatatud järgmistest kõrvaltoimetest (esinemissagedus teadmata)

- Pearinglus
- Närvilisus
- Söögiisu kaotus
- Veresoonte laienemine ja südamepekslemine
- Menstruaaltsükli häired ja/või muutused menstruaaltsükliks.
- Pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon – haigus, mille korral kopsuveresooned on tugevalt ahenenud ja see põhjustab kõrge vererõhu veresoontes, mis viivad verd südamest kopsu. Pulmonaalset arteriaalset hüpertensiooni täheldati erinevatel ajahetkedel ravi ajal, sh mitu aastat pärast Rebif-iga ravi alustamist.
- Nahaaluse rasvkoe põletik (pannikuliit), mille tagajärjel võib nahk tunduda kõva ja võivad tekkida valulikud punetavad külmud või laigud.

Te ei tohi ravi lõpetada ega muuta ilma oma arsti nõuandeta.

Lapsed ja noorukid

Lastel ja noorukitel esinevad kõrvaltoimed sarnanevad täiskasvanuil täheldatutega.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Rebif'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud sildil pärast „Kõlblik kuni“.

Hoida külmkapis (2°C...8°C).

Mitte lasta külmuda. (Vältimaks juhuslikku külmumist, ärge asetage ravimit sügavkülmutusosa lähedusse).

Pärast esimest süsti kasutage ära 28 päeva jooksul.

Rebif'i eeltäidetud kolbampulli sisaldavat seadet (RebiSmart) tuleb hoida seadme säilituskarbis külmkapis (2 °C...8 °C). Ambulatoorseks kasutamiseks võite te Rebif'i külmkapist välja võtta ja hoida temperatuuril kuni 25°C ühekordselt kuni 14 päeva. Seejärel peab Rebif'i panema tagasi külmkappi ja kasutama enne kõlblikkusaja lõppu.

Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

Ärge kasutage seda ravimit, kui täheldate mõnda silmnähtavat tunnust selle riknemise kohta, näiteks kui lahus ei ole enam selge või sisaldab osakesi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Rebif sisaldab

- Toimeaine on beeta-1a-interferoon. Üks kolbampull sisaldab 132 mikrogrammi ehk 36 miljonit rahvusvahelist ühikut (RÜ) beeta-1a-interferooni.
- Teised koostisosad on mannitool, poloksameer 188, L-metioniin, bensüülalkohol, naatriumatsetaat, äädikhape, naatriumhüdroksiid ja süstevesi.

Kuidas Rebif välja näeb ja pakendi sisu

(Kummist) punnkorgi ning (alumiiniumist ja halobutüülkummist) gofreeritud korgiga (I tüüpi klaasist) eeltäidetud kolbampull, mis sisaldab 1,5 ml süstelahust. Pakendis on 4 või 12 kolbampulli. Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Kolbampulli tuleb kasutada kas koos elektroonilise süsteseadmega RebiSmart. Seadmed on saadaval eraldi.

Müügiloo hoidja

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

Tootja

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

Infoleht on viimati uuendatud

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Rebif 22 mikrogrammi süstelahus pen-süstlis beeta-1a-interferoon

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Rebif ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Rebif'i kasutamist
3. Kuidas Rebif'i kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Rebif'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Rebif ja milleks seda kasutatakse

Rebif kuulub ravimrühma, mille esindajaid nimetatakse interferoonideks. Interferoonid on looduslikud ained, mis vahendavad organismis rakkudevahelist informatsiooni. Interferoone toodetakse organismi poolt ning nad mängivad olulist rolli organismi immuunsüsteemis. Seni veel ebaselgete mehhanismide kaudu aitavad interferoonid piirata kesknärvisüsteemi kahjustust hulgiskleroosi korral.

Rebif on põhjalikult puhastatud lahustuv proteiin, mis on sarnane inimorganismis toodetava loodusliku beeta-interferooniga.

Rebif'i kasutatakse hulgiskleroosi raviks. On näidatud, et see ravim vähendab haiguse ägenemiste sagedust ja raskust ning aeglustab puude kujunemist.

2. Mida on vaja teada enne Rebif'i kasutamist

Rebif'i ei tohi kasutada

- kui olete loodusliku või rekombinantse beeta-interferooni või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline,
- kui teil on praegu raske depressioon.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Rebif'i kasutamist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

- Rebif'i tohib kasutada ainult arstliku jälgimise all.
- Enne ravi Rebif'iga lugege hoolikalt läbi ning järgige eraldi voldikuna kaasasolevat „RebiDose'i kasutusjuhendit“, et vähendada süstekoha nekroosi ohtu (naha lagunemine ja kudede hävimine), mida on täheldatud Rebif'iga ravitud patsientidel. Kui te märkate paikseid ebameeldivaid reaktsioone, võtke ühendust oma arstiga.
- Enne Rebif'i kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekriga, kui teil esineb allergiat (ülitundlikkust) mõnele teisele ravimile.
- Ravi ajal võivad väikestes veresoontes tekkida verehüübed, mis võivad mõjutada teie neerufunktsiooni. See võib juhtuda mõne nädala või mitme aasta jooksul pärast Rebif-ravi alustamist. Arst võib seetõttu mõõta teie vererõhku, teha trombotsüütide hulga määramiseks vereanalüüsi ja kontrollida teie neerufunktsiooni.

Teavitage oma arsti, kui teil on

- luuüdihaigus
- neeruhaigus
- maksahaigus
- südamehaigus
- kilpnäärmehaigus
- või kui teil on esinenud depressiooni
- või kui teil on esinenud epilepsiahoogusid.

Siis oskab teie arst põhjalikumalt jälgida teie ravi kulgu ning iga võimalikku haiguse ägenemist.

Muud ravimid ja Rebif

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.

Eelkõige peaksite arstile ütlema, kui te kasutate epilepsiaravimeid või antidepressante.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Kahjulikku toimet rinnaga toidetavale vastsündinule/imikule ei ole oodata. Rebif'i võib kasutada imetamise ajal.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Haigusel või selle raviks kasutatavatel ravimitel on toime autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele. Kui te täheldate sellelaadseid probleeme, pidage nõu oma arstiga.

Rebif sisaldab naatriumi ja bensüülalkoholi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatrium annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

Ravim sisaldab 2,5 mg bensüülalkoholi annuse kohta. Bensüülalkohol võib põhjustada allergilisi reaktsioone.

Bensüülalkoholi on seostatud tõsise kõrvaltoime tekkeriskiga, mille korral esinevad hingamisprobleemid väikelastel (nn „õhupuudussündroom“).

Ärge kasutage väikelastel (alla 3 aasta vanustel) üle ühe nädala ilma arsti või apteekri soovituseta.

Pidage nõu oma arsti või apteekriga, kui olete rase või imetate või kui teil on maksa- või neeruhaigus. Suurtes kogustes manustatud bensüülalkohol võib koguneda teie organismi ja põhjustada kõrvaltoimeid (nn „metaboolne atsidoos“).

3. Kuidas Rebif'i kasutada

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arstiga.

Rebif'i kasutamist alustades on kõrvaltoimete vähendamiseks soovitatav annuse järk-järguline suurendamine esimese 4 nädala jooksul (seda nimetatakse tiitrimiseks). Rebif on saadaval 22- ja 44-mikrogrammistest kolbampullides, mis on ettenähtud kasutamiseks elektroonilise süsteseadmega RebiSmart, mis esimese ravikuu jooksul kohandab annuse automaatselt.

Annus

Tavaline annus on 44 mikrogrammi (12 miljonit RÜ), manustatuna kolm korda nädalas. Teie arst määras teile väiksema annuse 22 mikrogrammi (6 miljonit RÜ) kolm korda nädalas. Seda väiksemat annust soovitatakse manustada patsientidele, kes suuremat annust ei talu.

Kui võimalik, tuleb Rebif'i manustada kolm korda nädalas ja:

- ühel ja samal kolmel nädalapäeval igal nädalal (jättes vähemalt 48 tunni pikkused vaheajad, nt esmaspäeval, kolmapäeval, reedel),
- ühel ja samal kellaajal (soovitavalt õhtuti).

Kasutamine lastel ja noorukitel (2...17-aastased)

Laste ja noorukitega ei ole ametlikke kliinilisi uuringuid läbi viidud. Siiski lubavad mõned hetkel saadaolevad kliinilised andmed oletada, et lastel ja noorukitel, kes saavad 22 mikrogrammi või 44 mikrogrammi Rebif'i kolm korda nädalas, on ohutusprofiil sarnane täiskasvanute omaga.

Kasutamine lastel (alla 2-aastased)

Rebif'i ei soovitata kasutada alla 2-aastastel lastel.

Manustamisviis

Rebif'i manustatakse nahaaluse süstena (subkutaanselt), kasutades pen-süstlit nimetusega RebiDose.

- Kasutage iga RebiDose'i ainult ühekordselt.
- Esimene süstimine või esimesed süstimid tuleb viia läbi vastava kvalifikatsiooniga meditsiinspetsialisti jälgimise all. Pärast piisavate juhiste saamist võite te ise, teie perekonnaliige, teie sõber või hooldaja kasutada ravimi manustamiseks kodus Rebif'i pen-süstlit.
- Kui te seda teete, palun lugege ja järgige hoolikalt „RebiDose'i kasutusjuhendit“, mis on saadaval eraldi voldikuna.

Kasutada tohib ainult selget kuni opalestseeruvat ilma osakeste ja nähtavate rikkumise märkideta lahust.

Kui te kasutate Rebif'i rohkem, kui ette nähtud

Üleannustamise korral võtke koheselt ühendust oma arstiga.

Kui te unustate Rebif'i kasutada

Kui teil jäi üks annus vahele, jätkake süstimist järgmisest raviskeemis ettenähtud päevast. Ärge kasutage kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te lõpetate Rebif'i kasutamise

Te ei pruugi Rebif'i toimet kohe märgata. Seepärast ärge katkestage Rebif'i kasutamist, vaid jätkake selle regulaarset kasutamist, et soovitud tulemust saavutada. Kui te kahtlete ravimi kasulikkuses, pidage nõu oma arstiga.

Te ei tohi ravi katkestada omal käel ilma arstiga eelnevalt nõu pidamata.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Rääkige otsekohe oma arstile ja lõpetage Rebif'i kasutamine, kui teil esineb mõni järgmistest tõsistest kõrvaltoimetest:

- **Tõsised allergilised (ülitundlikkus-) reaktsioonid.** Kui teil tekib vahetult pärast Rebif'i manustamist ootamatu hingamisraskus, millega võib kaasneda näo, huulte, keele või kurgu turse, nõgeslööve, kogu keha sügelus ja nõrkus- või minestustunne, võtke otsekohe ühendust oma arstiga või otsige vältimatut meditsiinilist abi. Need reaktsioonid tekivad *harva* (võivad esineda kuni ühel inimesel 1000st).
- Informeerige otsekohe oma arsti, kui teil esineb mõni järgmistest võimalikest **maksaprobleemi** sümptomitest: ikterus (naha või silmavalgete kollasus), ulatuslik sügelus, söögiisu kaotus koos iivelduse ja oksendamisega ning kergesti tekkivad verevalumid nahal. Raskete maksaprobleemidega võivad lisaks kaasneda muud nähud, nt keskendumisraskused, unisus ja segasusseisund.
- Hulgiskleroosiga patsientidel esineb ravi ajal *sageli* **depressiooni** (võib esineda kuni ühel inimesel 10st). Kui te tunnete **meeleolu langust või teil tekivad enesetapumõtted**, teatage sellest otsekohe oma arstile.

Pidage nõu oma arstiga, kui teil tekib mis tahes järgmine kõrvaltoime:

- **Gripilaadsed sümptomid**, nt peavalu, palavik, külmavärinad, lihas- ja liigesvalud, väsimus ja iiveldus on *väga sagedased* (võivad esineda rohkem kui ühel inimesel 10st). Need sümptomid on tavaliselt kerged, esinevad sagedamini ravikuuri alguses ning vähenevad ravi käigus. Et aidata neid sümptomeid vähendada, võib teie arst soovitada teil võtta palavikku alandavat valuvaigistit enne Rebif'i annust ning seejärel 24 tundi pärast iga süstet.
- **Süstekoha reaktsioonid**, sh punetus, turse, värvuse muutused, põletik, valu ja naha õhenemine on *väga sagedased*. Reaktsioonide esinemine süstekohal väheneb tavaliselt aja jooksul. *Aeg-ajalt* esineb kudede kärbumist (nekroosi), abstsessi ja kihnu teket süstekohal (võib esineda kuni ühel inimesel 100st). Vaata soovitusi lõigus "Hoiatused ja ettevaatusabinõud", et minimeerida süstekoha reaktsioonide tekkeriski. Süstekohal võib tekkida infektsioon (*aeg-ajalt*); nahk võib üles paistetada, muutuda hellaks ja kõvaks ning kogu piirkond võib olla väga valulik. Kui teil esineb ükskõik milline neist sümptomitest, võtke nõuande saamiseks ühendust oma arstiga.
- Teatud **laborianalüüsides** võib esineda muutusi. Neid muutusi patsient üldiselt ise tähele ei pane (sümptomeid ei esine), need on tavaliselt pöörduvad ja kerged ning enamasti ei vaja spetsiaalset ravi. Punaste vereliblede, valgete vereliblede või vereliistakute arv võib väheneda kas eraldi (*väga sage*) või kõik samal ajal (*harv*). Nendest muutustest tingitud võimalikud sümptomid võivad olla väsimus, vähenenud vastupanuvõime infektsioonidele, verevalumid või põhjuseta verejooksud. Maksatalitluse testid võivad häiruda (*väga sage*). Samuti on teatatud maksa põletikust (*aeg-ajalt*). Kui te täheldate maksakahjustusele viitavaid sümptomeid, näiteks söögiisu kaotust koos teiste sümptomite, näiteks iivelduse, oksendamise, ikterusega, võtke palun otsekohe ühendust oma arstiga (vt ülal lõik "Rääkige otsekohe oma arstile...").
- *Aeg-ajalt* võib esineda **kilpnäärme talitluse häire**. Võib tekkida kilpnäärme ületalitlus või talitluse puudulikkus. Patsiendid ei tunnetagi neid muutusi kilpnäärme aktiivsuses peaaegu kunagi sümptomitena, kuid siiski võib teie arst teile vastavaid uuringuid soovitada.

- **Hulgiskleroosi valeägenemine** (*esinemissagedus teadmata*): On võimalik, et Rebif-ravi algul võib teil esineda sümptomeid, mis sarnanevad hulgiskleroosi ägenemise sümptomitele. Näiteks võivad teie lihased tunduda väga hellad või väga nõrgad, takistades teid liikumast nii, nagu te soovite. Mõnedel juhtudel on sellised sümptomid seotud palaviku või ülalkirjeldatud gripilaadsete sümptomitega. Kui te märkate mõnda nendest kõrvaltoimetest, rääkige sellest oma arstile.

Muud võimalikud kõrvaltoimed:

Väga sage (võivad esineda rohkem kui ühel inimesel 10st):

- Peavalu

Sage (võivad esineda kuni ühel inimesel 10st):

- Unetus (unehäired)
- Kõhulahtisus, iiveldus, oksendamine
- Sügelus, lööve (nahalööbed)
- Valu lihastes ja liigestes
- Väsimus, palavik, külmavärinad
- Juuste väljalangemine

Aeg-ajalt (võivad esineda kuni ühel inimesel 100st):

- Nõgestõbi
- Epileptilised krambid
- Maksapõletik (hepatiit)
- Hingamisraskused
- Verehüübed, nt süvaveeni tromboos
- Reetina (silma tagumise osa) kahjustused, nt põletik või verehüübed koos nendest tulenevate nägemise kahjustustega (nägemishäired, nägemise kaotus)
- Suurenenud higistamine

Harv (võivad esineda kuni ühel inimesel 1000st):

- Enesetapukatse
- Tõsised nahareaktsioonid – mõnikord koos limaskestast kahjustustega
- Väikestes veresoontes tekkivad verehüübed, mis võivad mõjutada teie neerufunktsiooni (trombootiline trombotsütopeeniline purpur või hemolüütilis-ureemiline sündroom). Haiguse sümptomite hulka kuuluvad verevalumite sagedam teke, veritsus, palavik, äärmine nõrkus, peavalu, peapööritus või uimasus. Arst võib leida muutusi verepildis ja neerufunktsioonis.
- Ravimi poolt esilekutsutud erütematoosne luupus – Rebif'i pikaajalisest kasutamisest põhjustatud kõrvaltoime. Sümptomite hulka võivad kuuluda valu lihastes, valu liigestes ja turse ning lööve. Teil võivad esineda ka muud nähud, nagu palavik, kehakaalukaotus ja väsimus. Tavaliselt kaovad sümptomid ühe või kahe nädala jooksul pärast ravi lõpetamist.
- Neeruprobleemid, sh armistumine, mis võib halvendada neerufunktsiooni.
Kui teil tekivad mõned või kõik järgmistest sümptomitest:
 - vahutav uriin;
 - väsimus;
 - paistetust, eriti pahklude ja silmalaugude turse, ning kaalutõus.
 Pidage nõu oma arstiga, kuna need võivad olla märgid võimalikust neeruprobleemist.

Beeta-interferooni kasutamisel on teatatud järgmistest kõrvaltoimetest (*esinemissagedus teadmata*)

- Pearinglus
- Närvilisus
- Söögiisu kaotus
- Veresoonte laienemine ja südamepekslemine
- Menstruaaltsükli häired ja/või muutused menstruaaltsüklis.

- Pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon – haigus, mille korral kopsuveresooned on tugevalt ahenenud ja see põhjustab kõrge vererõhu veresoontes, mis viivad verd südamest kopsu. Pulmonaalset arteriaalset hüpertensiooni täheldati erinevatel ajahetkedel ravi ajal, sh mitu aastat pärast Rebif-iga ravi alustamist.
- Nahaaluse rasvkoe põletik (pannikuliit), mille tagajärjel võib nahk tunduda kõva ja võivad tekkida valulikud punetavad külmud või laigud.

Te ei tohi ravi lõpetada ega muuta ilma oma arsti nõuandeta.

Lapsed ja noorukid

Lastel ja noorukitel esinevad kõrvaltoimed sarnanevad täiskasvanuil täheldatutega.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Rebif'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud sildil pärast „Kõlblik kuni“.

Hoida külmkapis (2°C...8°C).

Mitte lasta külmuda. (Vältimaks juhuslikku külmumist, ärge asetage ravimit sügavkülmutusosa lähedusse).

Ambulatoorseks kasutamiseks võite te Rebif'i külmkapist välja võtta ja hoida temperatuuril kuni 25 °C ühekordselt kuni 14 päeva. Seejärel peab Rebif'i panema tagasi külmkappi ja kasutama enne kõlblikkusaja lõppu.

Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

Ärge kasutage seda ravimit, kui täheldate mõnda silmnähtavat tunnust selle riknemise kohta, näiteks kui lahus ei ole enam selge või sisaldab osakesi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Rebif sisaldab

- Toimeaine on beeta-1a-interferoon. Üks pen-süstel sisaldab 22 mikrogrammi ehk 6 miljonit rahvusvahelist ühikut (RÜ) beeta-1a-interferooni.
- Teised koostisosad on mannitool, poloksameer 188, L-metioniin, bensüülalkohol, naatriumatsetaat, äädikhape, naatriumhüdroksiid ja süstevesi.

Kuidas Rebif välja näeb ja pakendi sisu

Rebif on saadaval süstelahusena iseenesele manustamiseks mõeldud pen-süstlitel. Rebif lahus on selge kuni opalestseeruv. Pen-süstel on kasutamiseks valmis ning sisaldab 0,5 ml süstelahust.

Rebif'i pakendis on 1, 3 ja 12 pen-süstlit (RebiDose). Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

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

Infoleht on viimati uuendatud**Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

RebiDose'i kasutusjuhend

KUIDAS KASUTADA REBIF PEN-SÜSTLIT (RebiDose)

- Selles lõigus räägitakse teile, kuidas kasutada RebiDose'i.
- Rebif'i manustatakse nahaaluse süstena (subkutaanselt).
- Kasutage iga RebiDose'i ainult ühekordselt.
- Esimene süstimine või esimesed süstimid tuleb viia läbi vastava kvalifikatsiooniga meditsiinispetsialisti jälgimise all. Pärast piisavate juhiste saamist võite te ise, teie perekonnaliige, teie sõber või hooldaja kasutada ravimi manustamiseks kodus RebiDose'i. Kui teil on küsimusi süstimise kohta, paluge abi oma arstilt, meditsiiniõelt või apteekrilt.
- **Enne RebiDose'i kasutamist lugege hoolikalt kõiki järgnevaid juhiseid.**

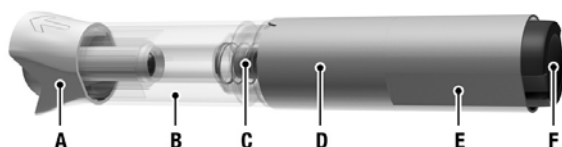
Vahendid

Endale süstimiseks läheb teil vaja:

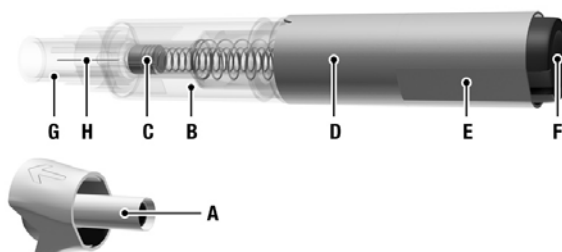
- uut RebiDose'i ja
- alkoholiga immutatud vatitupse vms.
- kuiva vati- või marlitupsu.

Alloleval joonisel on näidatud, kuidas RebiDose välja näeb.

Enne süstimist



Pärast süstimist



- A. Kork
- B. Läbipaistev aken
- C. Kolb
- D. Silt
- E. Korpus
- F. Nupp
- G. Turvakaitse
- H. Nõel

Enne kui alustate

- Peske käed hoolikalt vee ja seebiga puhtaks.
- Võtke RebiDose blisterpakendist välja, avades plastkatte tagakülje.

- Kontrollige Rebif'i välimust läbipaistva akna kaudu. See peab olema selge kuni opalestseeruv ilma osakeste ja nähtavate rikkumise märkideta. Kui on näha osakesi või muid nähtavaid rikkumise märke, ärge seda kasutage ja pöörduge abi saamiseks oma arsti, meditsiiniõe või apteekri poole.
- Kontrollige RebiDose'i sildil või välispakendil olevat kõlblikkusaega (märgitud "Kõlblik kuni"). Ärge kasutage RebiDose'i, kui kõlblikkusaeg on möödunud.

Kuhu RebiDose'i süstida



- Valige välja süstekoht. Teie arst annab teile juhiseid võimalike süstekohtade suhtes (sobivateks kohtadeks on reite ülemine osa ja kõhu alumine osa).
- Muutke pidevalt süstekohti, nii et te ei süsti samasse kohta liiga tihti. See on vajalik, et minimeerida riski nahakahjustuse (nekroosi) tekkeks.
- **TÄHELEPANU!** Ärge kasutage süstimiseks ühtegi sellist piirkonda, kus te tunnete kühme, tihkeid sõlmi või valu; rääkige oma arstile või meditsiinitöötajale, kui te avastate mõne sellise koha.

Kuidas RebiDose'i süstida

- Ärge eemaldage korki, kuni olete süstimiseks valmis.
- Enne süstimist kasutage naha puhastamiseks alkoholiga niisutatud tupsu. Laske nahal kuivada. Kui nahale on jäänud veidi alkoholi, võite te tunda kipitust.

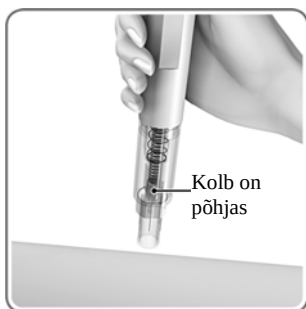


- Võtke kinni RebiDose'i korpusest ja eemaldage teise käega kork.
- Hoidke RebiDose'i süstekoha suhtes täisnurga (90 kraadi) all. Suruge pen-süstel vastu nahka, kuni tunnete vastusurvet. See toiming avab nupu.



- Hoidke süstlit piisavalt vastu nahka surutuna ja vajutage pöidlaga nuppu. Te kuulete klõpsu, mis näitab süstimise algust ja kolb hakkab liikuma. Hoidke RebiDose'i tihedalt vastu nahka surutuna vähemalt 10 sekundit, et süstida kogu ravim. Pärast süstimise algust ei ole vaja enam pöidlaga nuppu suruda.
- Eemaldage RebiDose süstekohalt. Turvakaitse ümbritseb nõela automaatselt ja lukustab selle kohale, et kaitsta teid nõela eest.

Pärast süstimist



- Vaadake läbi läbipaistva akna, et veenduda, et kolb on liikunud põhja, nagu on näidatud joonisel.
- Veenduge visuaalselt, et süstlisse ei ole jäänud vedelikku. Kui vedelikku on alles jäänud, ei ole süstitud kogu ravimit ja te peate nõu saamiseks pöörduma oma arsti või meditsiiniõe poole.
- Masseerige õrnalt süstekohta kuiva vati- või marlitupsuga.
- **Ärge** pange nõelakorki tagasi kasutatud RebiDose'ile. Seda põhjusel et nõel on nüüd kaetud turvakaitsega. **Ärge pistke sõrmi turvakaitse vahele.**
- RebiDose on ainult ühekordseks kasutamiseks ja seda ei tohi **mitte kunagi** taaskasutada.
- Kui te olete süstimise lõpetanud, visake RebiDose otsekohe minema. Küsige oma apteekrilt, kuidas RebiDose'i ohutult hävitada.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, meditsiiniõe või apteekriga.

Kasutusjuhend oli viimati uuendatud

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Rebif 44 mikrogrammi süstelahus pen-süstlis beeta-1a-interferoon

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Rebif ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Rebif'i kasutamist
3. Kuidas Rebif'i kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Rebif'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Rebif ja milleks seda kasutatakse

Rebif kuulub ravimrühma, mille esindajaid nimetatakse interferoonideks. Interferoonid on looduslikud ained, mis vahendavad organismis rakkudevahelist informatsiooni. Interferoone toodetakse organismi poolt ning nad mängivad olulist rolli organismi immuunsüsteemis. Seni veel ebaselgete mehhanismide kaudu aitavad interferoonid piirata kesknärvisüsteemi kahjustust hulgiskleroosi korral.

Rebif on põhilikult puhastatud lahustuv proteiin, mis on sarnane inimorganismis toodetava loodusliku beeta-interferooniga.

Rebif'i kasutatakse hulgiskleroosi raviks. On näidatud, et see ravim vähendab haiguse ägenemiste sagedust ja raskust ning aeglustab puude kujunemist. Selle kasutamine on heaks kiidetud ka neil patsientidel, kellel esinenud üksik kliiniline episood on tõenäoliselt hulgiskleroosi esimeseks tundemärgiks.

2. Mida on vaja teada enne Rebif'i kasutamist

Rebif'i ei tohi kasutada

- kui olete loodusliku või rekombinantse beeta-interferooni või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline,
- kui teil on praegu raske depressioon.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Rebif'i kasutamist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

- Rebif'i tohib kasutada ainult arstliku jälgimise all.
- Enne ravi Rebif'iga lugege hoolikalt läbi ning järgige eraldi voldikuna kaasasolevat „RebiDose'i kasutusjuhendit“, et vähendada süstekoha nekroosi ohtu (naha lagunemine ja kudede hävimine), mida on täheldatud Rebif'iga ravitud patsientidel. Kui te märkate paikseid ebameeldivaid reaktsioone, võtke ühendust oma arstiga.
- Enne Rebif'i kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekriga, kui teil esineb allergiat (ülitundlikkust) mõnele teisele ravimile.

- Ravi ajal võivad väikestes veresoontes tekkida verehüübed, mis võivad mõjutada teie neerufunktsiooni. See võib juhtuda mõne nädala või mitme aasta jooksul pärast Rebif-ravi alustamist. Arst võib seetõttu mõõta teie vererõhku, teha trombotsüütide hulga määramiseks vereanalüüsi ja kontrollida teie neerufunktsiooni.

Teavitage oma arsti, kui teil on

- luuüdihaigus
- neeruhaigus
- maksahaigus
- südamehaigus
- kilpnäärmehaigus
- või kui teil on esinenud depressiooni
- või kui teil on esinenud epilepsiahoogusid.

Siis oskab teie arst põhjalikumalt jälgida teie ravi kulgu ning iga võimalikku haiguse ägenemist.

Muud ravimid ja Rebif

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.

Eelkõige peaksite arstile ütlema, kui te kasutate epilepsiaravimeid või antidepressante.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Kahjulikku toimet rinnaga toidetavale vastsündinule/imikule ei ole oodata. Rebif'i võib kasutada imetamise ajal.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Haigusel või selle raviks kasutatavatel ravimitel on toime autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele. Kui te täheldate sellelaadseid probleeme, pidage nõu oma arstiga.

Rebif sisaldab naatriumi ja bensüülalkoholi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatrium annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

Ravim sisaldab 2,5 mg bensüülalkoholi annuse kohta. Bensüülalkohol võib põhjustada allergilisi reaktsioone.

Bensüülalkoholi on seostatud tõsise kõrvaltoime tekkeriskiga, mille korral esinevad hingamisprobleemid väikelastel (nn „õhupuudussündroom“).

Ärge kasutage väikelastel (alla 3 aasta vanustel) üle ühe nädala ilma arsti või apteekri soovituseta.

Pidage nõu oma arsti või apteekriga, kui olete rase või imetate või kui teil on maksa- või neeruhaigus. Suurtes kogustes manustatud bensüülalkohol võib koguneda teie organismi ja põhjustada kõrvaltoimeid (nn „metaboolne atsidoos“).

3. Kuidas Rebif'i kasutada

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arstiga.

Rebif'i kasutamist alustades on kõrvaltoimete vähendamiseks soovitatav annuse järk-järguline suurendamine esimese 4 nädala jooksul (seda nimetatakse tiitrimiseks). Rebif on saadaval 22- ja 44-mikrogrammistest kolbampullides, mis on ettenähtud kasutamiseks elektroonilise süsteseadmega RebiSmart, mis esimese ravikuu jooksul kohandab annuse automaatselt.

Annus

Patsiendid, kellel on esinenud üksik kliiniline episood

Tavaline annus on 44 mikrogrammi (12 miljonit RÜ), manustatuna kolm korda nädalas.

Hulgiskleroosiga patsiendid

Tavaline annus on 44 mikrogrammi (12 miljonit RÜ), manustatuna kolm korda nädalas.

Väiksemat annust 22 mikrogrammi (6 miljonit RÜ) kolm korda nädalas soovitatakse manustada patsientidele, kes suuremat annust ei talu.

Kui võimalik, tuleb Rebif'i manustada kolm korda nädalas ja:

- ühel ja samal kolmel nädalapäeval igal nädalal (jättes vähemalt 48 tunni pikkused vaheajad, nt esmaspäeval, kolmapäeval, reedel),
- ühel ja samal kellaajal (soovitavalt õhtuti).

Kasutamine lastel ja noorukitel (2...17-aastased)

Laste ja noorukitega ei ole ametlikke kliinilisi uuringuid läbi viidud. Siiski lubavad mõned hetkel saadaolevad kliinilised andmed oletada, et lastel ja noorukitel, kes saavad 22 mikrogrammi või 44 mikrogrammi Rebif'i kolm korda nädalas, on ohutusprofiil sarnane täiskasvanute omaga.

Kasutamine lastel (alla 2-aastased)

Rebif'i ei soovitata kasutada alla 2-aastastel lastel.

Manustamisviis

Rebif'i manustatakse nahaaluse süstena (subkutaanselt), kasutades pen-süstlit nimetusega RebiDose.

- Kasutage iga RebiDose'i ainult ühekordselt.
- Esimene süstimine või esimesed süstimid tuleb viia läbi vastava kvalifikatsiooniga meditsiinispetsialisti jälgimise all. Pärast piisavate juhiste saamist võite te ise, teie perekonnaliige, teie sõber või hooldaja kasutada ravimi manustamiseks kodus Rebif'i pen-süstlit.
- Kui te seda teete, palun lugege ja järgige hoolikalt „RebiDose'i kasutusjuhendit“, mis on saadaval eraldi voldikuna.

Kasutada tohib ainult selget kuni opalestseeruvat ilma osakeste ja nähtavate rikkumise märkideta lahust.

Kui te kasutate Rebif'i rohkem, kui ette nähtud

Üleannustamise korral võtke koheselt ühendust oma arstiga.

Kui te unustate Rebif'i kasutada

Kui teil jäi üks annus vahele, jätkake süstimist järgmisest raviskeemis ettenähtud päevast. Ärge kasutage kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te lõpetate Rebif'i kasutamise

Te ei pruugi Rebif'i toimet kohe märgata. Seepärast ärge katkestage Rebif'i kasutamist, vaid jätkake selle regulaarset kasutamist, et soovitud tulemust saavutada. Kui te kahtlete ravimi kasulikkuses, pidage nõu oma arstiga.

Te ei tohi ravi katkestada omal käel ilma arstiga eelnevalt nõu pidamata.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Rääkige otsekohe oma arstile ja lõpetage Rebif'i kasutamine, kui teil esineb mõni järgmistest tõsistest kõrvaltoimetest:

- **Tõsised allergilised (ülitundlikkus-) reaktsioonid.** Kui teil tekib vahetult pärast Rebif'i manustamist ootamatu hingamisraskus, millega võib kaasneda näo, huulte, keele või kurgu turse, nõgeslööve, kogu keha sügelus ja nõrkus- või minestustunne, võtke otsekohe ühendust oma arstiga või otsige vältimatut meditsiinilist abi. Need reaktsioonid tekivad *harva* (võivad esineda kuni ühel inimesel 1000st).
- Informeerige otsekohe oma arsti, kui teil esineb mõni järgmistest võimalikest **maksaprobleemi** sümptomitest: ikterus (naha või silmavalgete kollasus), ulatuslik sügelus, söögiisu kaotus koos iivelduse ja oksendamisega ning kergesti tekkivad verevalumid nahal. Raskete maksaprobleemidega võivad lisaks kaasneda muud nähud, nt keskendumisraskused, unisus ja segasusseisund.
- Hulgiskleroosiga patsientidel esineb ravi ajal *sageli* **depressiooni** (võib esineda kuni ühel inimesel 10st). Kui te tunnete **meeleolu langust või teil tekivad enesetapumõtted**, teatage sellest otsekohe oma arstile.

Pidage nõu oma arstiga, kui teil tekib mis tahes järgmine kõrvaltoime:

- **Gripilaadsed sümptomid**, nt peavalu, palavik, külmavärinad, lihas- ja liigesvalud, väsimus ja iiveldus on *väga sagedased* (võivad esineda rohkem kui ühel inimesel 10st). Need sümptomid on tavaliselt kerged, esinevad sagedamini ravikuuri alguses ning vähenevad ravi käigus. Et aidata neid sümptomeid vähendada, võib teie arst soovitada teil võtta palavikku alandavat valuvaigistit enne Rebif'i annust ning seejärel 24 tundi pärast iga süstet.
- **Süstekoha reaktsioonid**, sh punetus, turse, värvuse muutused, põletik, valu ja naha õhenemine on *väga sagedased*. Reaktsioonide esinemine süstekohal väheneb tavaliselt aja jooksul. *Aeg-ajalt* esineb kudede kärbumist (nekroosi), abstsessi ja kihnu teket süstekohal (võib esineda kuni ühel inimesel 100st). Vaata soovitusi lõigus "Hoiatused ja ettevaatusabinõud", et minimeerida süstekoha reaktsioonide tekkeriski. Süstekohal võib tekkida infektsioon (*aeg-ajalt*); nahk võib üles paistetada, muutuda hellaks ja kõvaks ning kogu piirkond võib olla väga valulik. Kui teil esineb ükskõik milline neist sümptomitest, võtke nõuande saamiseks ühendust oma arstiga.
- Teatud **laborianalüüsides** võib esineda muutusi. Neid muutusi patsient üldiselt ise tähele ei pane (sümptomeid ei esine), need on tavaliselt pöörduvad ja kerged ning enamasti ei vaja spetsiaalset ravi. Punaste vereliblede, valgete vereliblede või vereliistakute arv võib väheneda kas eraldi (*väga sage*) või kõik samal ajal (*harv*). Nendest muutustest tingitud võimalikud sümptomid võivad olla väsimus, vähenenud vastupanuvõime infektsioonidele, verevalumid või põhjuseta verejooksud. Maksatalitluse testid võivad häiruda (*väga sage*). Samuti on teatatud maksa põletikust (*aeg-ajalt*). Kui te täheldate maksakahjustusele viitavaid sümptomeid, näiteks söögiisu kaotust koos teiste sümptomite, näiteks iivelduse, oksendamise, ikterusega, võtke palun otsekohe ühendust oma arstiga (vt ülal lõik "Rääkige otsekohe oma arstile...").

- *Aeg-ajalt* võib esineda **kilpnäärme talitluse häire**. Võib tekkida kilpnäärme ületalitlus või talitluse puudulikkus. Patsiendid ei tunneta neid muutusi kilpnäärme aktiivsuses peaaegu kunagi sümptomitena, kuid siiski võib teie arst teile vastavaid uuringuid soovitada.
- **Hulgiskleroosi valeägenemine** (*esinemissagedus teadmata*): On võimalik, et Rebif-ravi algul võib teil esineda sümptomeid, mis sarnanevad hulgiskleroosi ägenemise sümptomitega. Näiteks võivad teie lihased tunduda väga hellad või väga nõrgad, takistades teid liikumast nii, nagu te soovite. Mõnedel juhtudel on sellised sümptomid seotud palaviku või ülalkirjeldatud gripilaadsete sümptomitega. Kui te märkate mõnda nendest kõrvaltoimetest, rääkige sellest oma arstile.

Muud võimalikud kõrvaltoimed:

Väga sage (võivad esineda rohkem kui ühel inimesel 10st):

- Peavalu

Sage (võivad esineda kuni ühel inimesel 10st):

- Unetus (unehäired)
- Kõhulahtisus, iiveldus, oksendamine
- Sügelus, lööve (nahalööbed)
- Valu lihastes ja liigestes
- Väsimus, palavik, külmavärinad
- Juuste väljalangemine

Aeg-ajalt (võivad esineda kuni ühel inimesel 100st):

- Nõgestõbi
- Epileptilised krambid
- Maksapõletik (hepatiit)
- Hingamisraskused
- Verehüübed, nt süvaveeni tromboos
- Reetina (silma tagumise osa) kahjustused, nt põletik või verehüübed koos nendest tulenevate nägemise kahjustustega (nägemishäired, nägemise kaotus)
- Suurenenud higistamine

Harv (võivad esineda kuni ühel inimesel 1000st):

- Enesetapukatse
- Tõsised nahareaktsioonid – mõnikord koos limaskestade kahjustustega
- Väikestes veresoontes tekkivad verehüübed, mis võivad mõjutada teie neerufunktsiooni (trombootiline trombotsütopeeniline purpur või hemolüütilis-ureemiline sündroom). Haiguse sümptomite hulka kuuluvad verevalumite sagedam teke, veritsus, palavik, äärmine nõrkus, peavalu, peapööritus või uimasus. Arst võib leida muutusi verepildis ja neerufunktsioonis.
- Ravimi poolt esilekutsutud erütematoosne luupus – Rebif'i pikaajalisest kasutamisest põhjustatud kõrvaltoime. Sümptomite hulka võivad kuuluda valu lihastes, valu liigestes ja turse ning lööve. Teil võivad esineda ka muud nähud, nagu palavik, kehakaalukaotus ja väsimus. Tavaliselt kaovad sümptomid ühe või kahe nädala jooksul pärast ravi lõpetamist.
- Neeruprobleemid, sh armistumine, mis võib halvendada neerufunktsiooni.
Kui teil tekivad mõned või kõik järgmistest sümptomitest:
 - vahutav uriin;
 - väsimus;
 - paistetust, eriti pahklude ja silmalaugude turset, ning kaalutõus.
 Pidage nõu oma arstiga, kuna need võivad olla märgid võimalikust neeruprobleemist.

Beeta-interferooni kasutamisel on teatatud järgmistest kõrvaltoimetest (esinemissagedus teadmata)

- Pearinglus
- Närvilisus
- Söögiisu kaotus

- Veresoonte laienemine ja südamepekslemine
- Menstruaaltsükli häired ja/või muutused menstruaaltsükliks.
- Pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon – haigus, mille korral kopsuveresooned on tugevalt ahenenud ja see põhjustab kõrge vererõhu veresoontes, mis viivad verd südamest kopsu. Pulmonaalset arteriaalset hüpertensiooni täheldati erinevatel ajahetkedel ravi ajal, sh mitu aastat pärast Rebif-iga ravi alustamist.
- Nahaaluse rasvkoe põletik (pannikuliit), mille tagajärjel võib nahk tunduda kõva ja võivad tekkida valulikud punetavad külmud või laigud.

Te ei tohi ravi lõpetada ega muuta ilma oma arsti nõuandeta.

Lapsed ja noorukid

Lastel ja noorukitel esinevad kõrvaltoimed sarnanevad täiskasvanuil täheldatutega.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Rebif'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud sildil pärast „Kõlblik kuni“.

Hoida külmkapis (2°C...8°C).

Mitte lasta külmuda. (Vältimaks juhuslikku külmumist, ärge asetage ravimit sügavkülmutusosa lähedusse).

Ambulatoorseks kasutamiseks võite te Rebif'i külmkapist välja võtta ja hoida temperatuuril kuni 25 °C ühekordselt kuni 14 päeva. Seejärel peab Rebif'i panema tagasi külmkappi ja kasutama enne kõlblikkusaja lõppu.

Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

Ärge kasutage seda ravimit, kui täheldate mõnda silmnähtavat tunnust selle riknemise kohta, näiteks kui lahus ei ole enam selge või sisaldab osakesi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Rebif sisaldab

- Toimeaine on beeta-1a-interferoon. Üks pen-süstel sisaldab 44 mikrogrammi ehk 12 miljonit rahvusvahelist ühikut (RÜ) beeta-1a-interferooni.
- Teised koostisosad on mannitool, poloksameer 188, L-metioniin, bensüülalkohol, naatriumatsetaat, äädikhape, naatriumhüdroksiid ja süstevesi.

Kuidas Rebif välja näeb ja pakendi sisu

Rebif on saadaval süstelahusena iseenesele manustamiseks mõeldud pen-süstlitel. Rebif lahus on selge kuni opalestseeruv. Pen-süstel on kasutamiseks valmis ning sisaldab 0,5 ml süstelahust.

Rebif'i pakendis on 1, 3 ja 12 pen-süstlit (RebiDose). Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

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

Infoleht on viimati uuendatud**Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

RebiDose'i kasutusjuhend

KUIDAS KASUTADA REBIF PEN-SÜSTLIT (RebiDose)

- Selles lõigus räägitakse teile, kuidas kasutada RebiDose'i.
- Rebif'i manustatakse nahaaluse süstena (subkutaanselt).
- Kasutage iga RebiDose'i ainult ühekordselt.
- Esimene süstimine või esimesed süstimid tuleb viia läbi vastava kvalifikatsiooniga meditsiinispetsialisti jälgimise all. Pärast piisavate juhiste saamist võite te ise, teie perekonnaliige, teie sõber või hooldaja kasutada ravimi manustamiseks kodus RebiDose'i. Kui teil on küsimusi süstimise kohta, paluge abi oma arstilt, meditsiiniõelt või apteekrilt.
- **Enne RebiDose'i kasutamist lugege hoolikalt kõiki järgnevaid juhiseid.**

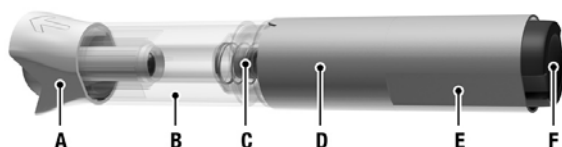
Vahendid

Endale süstimiseks läheb teil vaja:

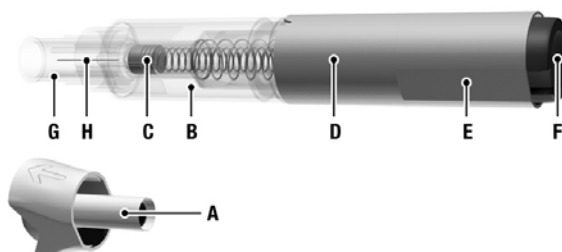
- uut RebiDose'i ja
- alkoholiga immutatud vatitupse vms.
- kuiva vati- või marlitupsu.

Alloleval joonisel on näidatud, kuidas RebiDose välja näeb.

Enne süstimist



Pärast süstimist



- A. Kork
- B. Läbipaistev aken
- C. Kolb
- D. Silt
- E. Korpus
- F. Nupp
- G. Turvakaitse
- H. Nõel

Enne kui alustate

- Peske käed hoolikalt vee ja seebiga puhtaks.
- Võtke RebiDose blisterpakendist välja, avades plastkatte tagakülje.

- Kontrollige Rebif'i välimust läbipaistva akna kaudu. See peab olema selge kuni opalestseeruv ilma osakeste ja nähtavate rikkumise märkideta. Kui on näha osakesi või muid nähtavaid rikkumise märke, ärge seda kasutage ja pöörduge abi saamiseks oma arsti, meditsiiniõe või apteekri poole.
- Kontrollige RebiDose'i sildil või välispakendil olevat kõlblikkusaega (märgitud "Kõlblik kuni"). Ärge kasutage RebiDose'i, kui kõlblikkusaeg on möödunud.

Kuhu RebiDose'i süstida



- Valige välja süstekoht. Teie arst annab teile juhiseid võimalike süstekohtade suhtes (sobivateks kohtadeks on reite ülemine osa ja kõhu alumine osa).
- Muutke pidevalt süstekohti, nii et te ei süsti samasse kohta liiga tihti. See on vajalik, et minimeerida riski nahakahjustuse (nekroosi) tekkeks.
- **TÄHELEPANU!** Ärge kasutage süstimiseks ühtegi sellist piirkonda, kus te tunnete kühme, tihkeid sõlmi või valu; rääkige oma arstile või meditsiinitöötajale, kui te avastate mõne sellise koha.

Kuidas RebiDose'i süstida

- Ärge eemaldage korki, kuni olete süstimiseks valmis.
- Enne süstimist kasutage naha puhastamiseks alkoholiga niisutatud tupsu. Laske nahal kuivada. Kui nahale on jäänud veidi alkoholi, võite te tunda kipitust.



- Võtke kinni RebiDose'i korpusest ja eemaldage teise käega kork.
- Hoidke RebiDose'i süstekoha suhtes täisnurga (90 kraadi) all. Suruge pen-süstel vastu nahka, kuni tunnete vastusurvet. See toiming avab nupu.



- Hoidke süstlit piisavalt vastu nahka surutuna ja vajutage pöidlaga nuppu. Te kuulete klõpsu, mis näitab süstimise algust ja kolb hakkab liikuma. Hoidke RebiDose'i tihedalt vastu nahka surutuna vähemalt 10 sekundit, et süstida kogu ravim. Pärast süstimise algust ei ole vaja enam pöidlaga nuppu suruda.
- Eemaldage RebiDose süstekohalt. Turvakaitse ümbritseb nõela automaatselt ja lukustab selle kohale, et kaitsta teid nõela eest.

Pärast süstimist



- Vaadake läbi läbipaistva akna, et veenduda, et kolb on liikunud põhja, nagu on näidatud joonisel.
- Veenduge visuaalselt, et süstlisse ei ole jäänud vedelikku. Kui vedelikku on alles jäänud, ei ole süstitud kogu ravimit ja te peate nõu saamiseks pöörduma oma arsti või meditsiiniõe poole.
- Masseerige õrnalt süstekohta kuiva vati- või marlitupsuga.
- **Ärge** pange nõelakorki tagasi kasutatud RebiDose'ile. Seda põhjusel et nõel on nüüd kaetud turvakaitsega. **Ärge pistke sõrmi turvakaitse vahele.**
- RebiDose on ainult ühekordseks kasutamiseks ja seda ei tohi **mitte kunagi** taaskasutada.
- Kui te olete süstimise lõpetanud, visake RebiDose otsekohe minema. Küsige oma apteekrilt, kuidas RebiDose'i ohutult hävitada.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, meditsiiniõe või apteekriga.

Kasutusjuhend oli viimati uuendatud