

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Rebif 22 mikrograma otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka napunjena štrcaljka (0,5 ml) sadrži 22 mikrograma (6 milijuna IU*) interferona beta-1a**.

* Milijun internacionalnih jedinica mjerenih biološkim ispitivanjem citopatskog učinka (CPE) u usporedbi sa standardom interferona beta-1a proizvođača koji je kalibriran prema trenutnom internacionalnom standardu NIH (GB-23-902-531).

** proizvedeno tehnologijom rekombinantne DNA na stanicama jajnika kineskog hrčka (CHO-K1).

Pomoćna tvar s poznatim učinkom: Sadrži 2,5 mg benzilnog alkohola po dozi od 0,5 ml.
Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki.

Bistra do opalescentna otopina, uz pH 3,5 do 4,5 i osmolarnost 250 do 450 mOsm/l.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Rebif je indiciran za liječenje relapsne multiple skleroze. U kliničkim ispitivanjima ovo je karakterizirano s dvije ili više akutne egzacerbacije unutar posljednje dvije godine (vidjeti dio 5.1).

Djelotvornost lijeka nije dokazana kod bolesnika sa sekundarnom progresivnom multiplom sklerozom bez prisutnog relapsa (vidjeti dio 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje mora započeti pod nadzorom liječnika iskusnog u liječenju ove bolesti.

Rebif je dostupan u dvije jačine: 22 mikrograma i 44 mikrograma.

Za bolesnike koji počinju liječenje, Rebif 44 mikrograma dostupan je u pakiranjima otopine za injekciju u ulošku za primjenu pomoću elektroničkog uređaja za injiciranje RebiSmart, koji omogućuje automatsku titraciju doze prilagođenu bolesnikovim potrebama za prvi mjesec liječenja. Titracija i prilagoba doze mogu se provesti samo primjenom Rebif 44 mikrograma otopine za injekciju u ulošcima koji su pogodni za primjenu pomoću elektroničkog uređaja za injiciranje RebiSmart.

Doziranje

Preporučeno doziranje za Rebif je tri puta tjedno po 44 mikrograma, supkutanom injekcijom. Kod bolesnika koji prema procjeni nadležnog liječnika specijaliste ne podnose navedene doze, preporučuje se davanje manje doze od 22 mikrograma, također tri puta tjedno supkutanim injekcijama.

Kod započinjanja liječenja lijekom Rebif, doza se mora postupno povećavati kako bi se omogućio razvoj tahifilaksije i na taj način umanjile nuspojave.

Pedijatrijska populacija

Kod djece ili adolescenata nisu provedena formalna klinička ispitivanja i farmakokinetičke studije. Međutim, u pedijatrijskoj retrospektivnoj kohortnoj studiji prikupljeni su podaci o sigurnosti primjene Rebifa iz medicinskih podataka djece (n=52) i adolescenata (n=255). Rezultati ove studije sugeriraju da je sigurnosni profil lijeka kod djece (u dobi od 2 do 11 godina) i adolescenata (u dobi od 12 do 17 godina) koji su primali Rebif 22 ili 44 mikrograma supkutano tri puta tjedno sličan onom kod odraslih.

Sigurnost i djelotvornost Rebifa u djece mlađe od 2 godine nisu još ustanovljene. Rebif se ne smije primjenjivati u ovoj dobnoj skupini.

Način primjene

Rebif se primjenjuje supkutanom injekcijom. Prije davanja injekcije i tijekom sljedeća 24 sata nakon svake injekcije, preporučuje se davanje analgoantipiretika, kako bi se smanjili simptomi slični gripi koji su povezani s primjenom Rebifa.

Do danas još nije poznato koliko dugo se bolesnici moraju liječiti. Sigurnost i djelotvornost liječenja Rebifom nije dokazana za razdoblje duže od 4 godine. Preporučuje se procjena bolesnika najmanje svake druge godine od početka liječenja Rebifom tijekom četverogodišnjeg razdoblja, a odluku o dužem liječenju donosi za svakog pojedinog bolesnika nadležni liječnik.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na prirodni ili rekombinantni interferon beta ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Bolesnici s postojećom teškom depresijom i/ili suicidalnim mislima (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Opće preporuke

Bolesnike treba upoznati s najčešćim nuspojavama povezanim s primjenom interferona beta, uključujući simptome sindroma sličnog gripi (vidjeti dio 4.8). Ti su simptomi obično najizraženiji u početku liječenja, a tijekom nastavka liječenja smanjuje se njihova učestalost i težina.

Trombotička mikroangiopatija (TMA)

Tijekom liječenja lijekovima koji sadrže interferon beta prijavljeni su slučajevi trombotičke mikroangiopatije, koja se očituje kao trombotička trombocitopenička purpura (TTP) ili hemolitički uremički sindrom (HUS), uključujući smrtno slučajev. Događaji su prijavljeni u različito vrijeme tijekom liječenja i mogu se pojaviti nekoliko tjedana do nekoliko godina nakon početka liječenja interferonom beta. Rane kliničke značajke uključuju trombocitopeniju, novonastalu hipertenziju, vrućicu, simptome središnjeg živčanog sustava (npr. konfuzija, pareza) i oštećenje funkcije bubrega. Laboratorijski nalazi koji upućuju na TMA uključuju smanjeni broj trombocita, povišenu serumsku laktat dehidrogenazu (LDH) zbog hemolize i shistocite (fragmentirani eritrociti) u krvnom razmazu. Stoga, ukoliko se uoče kliničke značajke TMA, preporučuju se dodatni testovi razine trombocita, serumske LDH, krvnih razmaza i funkcije bubrega. Ako se dijagnosticira TMA, potrebno je bez odlaganja započeti liječenje (razmotriti plazmaferezu) i preporučuje se odmah prekinuti liječenje Rebifom.

Depresija i suicidalna ideacija

Rebif treba oprezno primjenjivati kod bolesnika s prethodnim ili postojećim depresivnim poremećajem, naročito kod onih koji su u prošlosti već imali suicidalne misli (vidjeti dio 4.3). Kod bolesnika s multiplom sklerozom poznata je učestalija pojava depresije i suicidalnih misli kao i njihova povezanost s primjenom interferona. Bolesnike liječene Rebifom treba uputiti da svom nadležnom liječniku odmah prijave svaki simptom depresije i/ili suicidalne misli. Bolesnike sa simptomima depresije treba pomno pratiti tijekom primjene Rebifa i na odgovarajući način liječiti. Treba razmotriti i mogućnost prekida liječenja Rebifom (vidjeti dijelove 4.3 i 4.8).

Poremećaji s napadajima

Rebif treba primjenjivati oprezno kod bolesnika s anamnezom napadaja, onima koji primaju antiepileptike, posebice ako epilepsija nije odgovarajuće liječena antiepilepticima (vidjeti dijelove 4.5 i 4.8).

Bolest srca

U početku liječenja interferonom beta-1a bolesnici sa srčanim bolestima poput angine, kongestivnog zatajenja srca ili aritmije, zahtijevaju pomno praćenje zbog mogućeg pogoršanja njihova kliničkog stanja. Simptomi sindroma sličnog gripi povezani s primjenom interferona beta-1a mogu biti stresni za srčane bolesnike.

Nekroza na mjestu injiciranja

Nekroza na mjestu injiciranja opisana je kod bolesnika koji primaju Rebif (vidjeti dio 4.8). Radi smanjenja rizika nastanka nekroze na mjestu injiciranja, bolesnike je potrebno uputiti:

- da primjenjuju aseptičan postupak injiciranja,
- da za svaku dozu mijenjaju mjesto injiciranja.

Povremeno je potrebno provjeriti postupak samostalne primjene lijeka od strane bolesnika, naročito ako se na mjestu injiciranja pojave reakcije.

Ako se kod bolesnika pojavi bilo kakvo pucanje kože, a koje može biti praćeno oticanjem ili curenjem tekućine s mjesta injiciranja, bolesnika treba uputiti da se prije nastavka davanja injekcija Rebifa posavjetuje s nadležnim liječnikom. Ako bolesnik ima multiple lezije, primjenu Rebifa treba prekinuti do zacjeljenja. Bolesnici s pojedinačnim lezijama mogu nastaviti s liječenjem, pod uvjetom da nekroza nije preopsežna.

Poremećaj funkcije jetre

U kliničkim ispitivanjima s Rebifom često je zamijećeno asimptomatsko povišenje jetrenih transaminaza (osobito alanin aminotransferaze (ALT)), a kod 1-3% bolesnika povišenje je jetrenih transaminaza više od 5 puta iznad gornje granice normale (GGN). U odsutnosti kliničkih simptoma, vrijednost ALT-a u serumu treba mjeriti prije početka liječenja, u 1., 3. i 6. mjesecu liječenja te nakon toga u ravnomjernim vremenskim razmacima. U slučaju porasta ALT-a više od 5 puta iznad GGN, potrebno je razmotriti smanjenje doze Rebifa. Dozu se može postupno povećavati kad se razina enzima normalizira. Primjenu Rebifa treba započeti s oprezom kod bolesnika s povijesti teže bolesti jetre, kliničkih dokaza aktivne bolesti jetre, zlorabe alkohola ili povišenim vrijednostima ALT-a u serumu (>2,5 puta iznad GGN). Liječenje lijekom Rebif treba prekinuti u slučaju pojave ikterusa ili drugih kliničkih simptoma poremećaja funkcije jetre.

Rebif poput svih drugih interferona beta ima potencijal za uzrokovanje teških oštećenja jetre uključujući akutno zatajenje jetre (vidjeti dio 4.8). Do teškog oštećenja jetre u većini slučajeva dolazi u prvih šest mjeseci liječenja. Mehanizam rijetkih simptomatskih poremećaja funkcije jetre nije poznat. Specifični faktori rizika nisu identificirani.

Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava

Nefrotski sindrom

Tijekom liječenja interferonima beta zabilježeni su slučajevi nefrotskog sindroma s različitim podležućim nefropatijama uključujući kolabirajući oblik fokalne segmentalne glomeruloskleroze (FSGS), bolest minimalnih promjena (MCD), membranoproliferativni glomerulonefritis (MPGN) i membransku glomerulopatiju (MGN). Slučajevi su zabilježeni u različitim vremenskim točkama tijekom liječenja i mogu se pojaviti nakon nekoliko godina liječenja interferonom beta. Preporučuje se povremeno praćenje zbog pojave ranih znakova i simptoma, npr. edema, proteinurije i oštećenja bubrežne funkcije, posebno u bolesnika s povećanim rizikom od bubrežne bolesti. Nefrotski sindrom potrebno je bez odlaganja liječiti i razmotriti prekid liječenja Rebifom.

Abnormalni laboratorijski nalazi

Abnormalni laboratorijski nalazi povezani su s primjenom interferona. Stoga se, uz te uobičajene laboratorijske pretrage potrebne radi praćenja bolesnika s multiplom sklerozom, preporučuje redovita kontrola jetrenih enzima i kontrola kompletne i diferencijalne krvne slike te trombocita u redovitim vremenskim razmacima (1, 3 i 6 mjeseci) nakon uvođenja liječenja Rebifom i potom periodično, ako nema kliničkih simptoma.

Poremećaji štitnjače

Kod bolesnika liječenih Rebifom može se razviti poremećaj funkcije štitnjače ili pogoršanje već postojećeg poremećaja štitnjače. Zbog toga se preporučuje ispitivanje funkcije štitnjače na početku liječenja, a ako vrijednosti odstupaju od normalnih, ispitivanje treba ponoviti svakih 6-12 mjeseci nakon početka liječenja. Kod normalnih početnih vrijednosti, rutinsko testiranje nije potrebno, ali ga treba provesti u slučaju kliničkih nalaza disfunkcije štitnjače (vidjeti dio 4.8).

Teško zatajenje bubrega ili jetre i teška mijelosupresija

Primjena interferona beta-1a kod bolesnika s teškim bubrežnim i jetrenim zatajenjem, kao i s teškom mijelosupresijom, zahtijeva poseban oprez i pomno praćenje.

Neutralizirajuća protutijela

Na interferon beta-1a mogu se razviti serumska neutralizirajuća protutijela. Precizna incidencija protutijela još nije pouzdano utvrđena. Klinički podaci ukazuju na razvoj perzistirajućih serumskih protutijela na interferon beta-1a kod približno 24% bolesnika nakon 24-48 mjeseci liječenja Rebifom 22 mikrograma. U prisutnosti protutijela primijećen je atenuirani farmakodinamički odgovor na interferon beta-1a (beta-2 mikroglobulin i neopterin). Iako kliničko značenje indukcije protutijela nije potpuno razjašnjeno, razvoj neutralizirajućih protutijela povezan je sa smanjenjem djelotvornosti kliničkih i MRI varijabli. Ukoliko bolesnik slabo reagira na liječenje Rebifom i ima neutralizirajuća protutijela, nadležni liječnik treba preispitati odnos koristi i rizika nastavka liječenja Rebifom.

Upotreba različitih testova za otkrivanje serumskih protutijela i različite definicije pozitivnosti tih protutijela ograničavaju mogućnost usporedbe antigenosti različitih preparata.

Drugi oblici multiple skleroze

Dostupni su samo ograničeni podaci o sigurnosti i djelotvornosti lijeka kod izvanambulantnih bolesnika s multiplom sklerozom. Rebif još nije istražen u bolesnika s primarnom progresivnom multiplom sklerozom te ga ne treba koristiti u tih bolesnika.

Pomoćne tvari

Sadržaj natrija

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

Benzilni alkohol

Ovaj lijek sadrži benzilni alkohol. Benzilni alkohol može uzrokovati alergijske reakcije.

Bolesnike mlađe od 3 godine potrebno je pratiti zbog mogućih respiratornih simptoma.

Bolesnice koje su trudne ili doje potrebno je upozoriti na mogući rizik od nakupljanja pomoćne tvari benzilnog alkohola s vremenom, što može uzrokovati metaboličku acidozu. U bolesnika s oštećenjem funkcije jetre ili bubrega potrebno je primjenjivati uz oprez zbog mogućeg rizika od nakupljanja pomoćne tvari benzilnog alkohola s vremenom, što može uzrokovati metaboličku acidozu.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija s interferonom beta-1a kod ljudi.

Utvrđeno je da interferoni kod ljudi i životinja reduciraju aktivnost jetrenih enzima ovisnih o citokromu P450. Zbog toga se oprez zahtijeva kod primjene Rebifa u kombinaciji s lijekovima uskog terapijskog indeksa i za klirens ovisnih većinom o jetrenom sustavu citokroma P450, npr. antiepileptici i neke skupine antidepresiva.

Interakcija Rebifa s kortikosteroidima ili s adrenokortikotropnim hormonom (ACTH) nije sistematično proučavana. Kliničke studije ukazuju na to da bolesnici s multiplom sklerozom za vrijeme relapsa mogu primati Rebif i kortikosteroide ili ACTH.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Opsežni podaci (više od 1000 trudnoća) iz registara i iz iskustva nakon stavljanja lijeka u promet ukazuju na to da nema povećanog rizika od velikih kongenitalnih anomalija kod izloženosti interferonu beta prije začeća ili izloženosti tijekom prvog tromjesečja trudnoće. Međutim, trajanje izloženosti tijekom prvog tromjesečja nije se moglo utvrditi zato što su podaci prikupljeni dok je primjena interferona beta tijekom trudnoće bila kontraindicirana pa je liječenje vjerojatno bilo prekinuto kad je otkrivena i/ili potvrđena trudnoća. Iskustvo s izloženošću tijekom drugog i trećeg tromjesečja vrlo je ograničeno.

Na temelju podataka iz ispitivanja na životinjama (vidjeti dio 5.3), postoji mogućnost povećanog rizika od spontanog pobačaja. Rizik od spontanog pobačaja u trudnica izloženih interferonu beta ne može se odgovarajuće ocijeniti na temelju trenutno dostupnih podataka, ali ti podaci za sada ne ukazuju na povećan rizik.

Ako je klinički potrebno, može se razmotriti primjena Rebifa tijekom trudnoće.

Dojenje

Ograničene informacije o prelasku interferona beta-1a u majčino mlijeko, zajedno s kemijskim/fiziološkim značajkama interferona beta, ukazuju na to da je razina interferona beta-1a izlučenog u majčino mlijeko zanemariva. Ne očekuju se štetni učinci na dojenje novorođenčad/dojenčad.

Rebif se može primjenjivati tijekom dojenja.

Plodnost

Učinci Rebifa na plodnost nisu ispitani.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nuspojave povezane sa središnjim živčanim sustavom vezane uz primjenu interferona beta (npr. omaglica) mogu utjecati na bolesnikovu sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima (vidjeti dio 4.8).

4.8 Nuspojave

Sažetak profila sigurnosti

Najučestalija nuspojava povezana s liječenjem Rebifom odnosi se na sindrom sličan gripi. Simptomi slični gripi najizraženiji su na početku liječenja i postepeno se smanjuje njihova učestalost u nastavku liječenja. Tijekom prvih šest mjeseci liječenja Rebifom otprilike 70% bolesnika može očekivati pojavu tipičnog sindroma sličnog gripi specifičnog za interferon. Otprilike 30% bolesnika također će osjetiti reakcije na mjestu injiciranja u vidu blage upale ili eritema. Asimptomatski porasti vrijednosti laboratorijskih parametara jetrene funkcije i pada broja bijelih krvnih stanica također su česti.

Većina nuspojava uočenih pri primjeni interferona beta-1a obično su blage i reverzibilne i povlače se nakon smanjenja doze. U slučaju težih ili trajnijih nuspojava, prema odluci nadležnog liječnika, doza Rebifa se može privremeno smanjiti ili prekinuti.

Popis nuspojava

Prikazane nuspojave identificirane su u kliničkim ispitivanjima kao i iz izvješća nakon stavljanja lijeka u promet (*zvjezdica [*] označava nuspojave identificirane tijekom praćenja lijeka nakon stavljanja lijeka u promet*). Učestalost pojavljivanja opisana je sljedećom terminologijom: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Poremećaji krvi i limfnog sustava

Vrlo često:	Neutropenija, limfopenija, leukopenija, trombocitopenija, anemija
Rijetko:	Trombotička mikroangiopatija uključujući trombotičku trombocitopeničku purpuru/hemolitički uremički sindrom* (značajka klase lijekova koji sadrže interferon beta; vidjeti dio 4.4), pancitopenija*

Endokrini poremećaji

Manje često:	Poremećaji rada štitnjače, najčešće u obliku hipotiroidizma ili hipertiroidizma
--------------	---

Poremećaji imunološkog sustava

Rijetko:	Anafilaktičke reakcije*
----------	-------------------------

Poremećaji jetre i žuči

Vrlo često:	Asimptomatsko povišenje transaminaza
Često:	Snažan porast transaminaza
Manje često:	Hepatitis sa ili bez ikterusa*
Rijetko:	Zatajenje jetre* (vidjeti dio 4.4), autoimuni hepatitis*

Psijihijatrijski poremećaji

Često:	Depresija, nesanica
Rijetko:	Pokušaj samoubojstva*

Poremećaji živčanog sustava

Vrlo često:	Glavobolja
Manje često:	Napadaji*
Nepoznato:	Prolazni neurološki simptomi (primjerice, hipoestezija, spazam mišića, parestezija, poteškoće u hodaњу, ukočenost mišića i kostiju) koji mogu imitirati simptome pogoršanja multiple skleroze*

Poremećaji oka

Manje često:	Poremećaji krvnih žila mrežnice (primjerice, retinopatija, pamučaste mrlje, opstrukciju arterije ili vene mrežnice)*
--------------	--

Krvožilni poremećaji

Manje često:	Tromboembolijski događaji*
--------------	----------------------------

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja

Manje često:	Dispneja*
Nepoznato:	Plućna arterijska hipertenzija* (značajka skupine lijekova koji sadrže interfereon, vidjeti niže Plućna arterijska hipertenzija)

Poremećaji probavnog sustava

Često:	Proljev, povraćanje, mučnina
--------	------------------------------

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Često:	Pruritus, osip, eritematozni osip, makulopapularni osip, alopecija*
Manje često:	Urtikarija*
Rijetko:	Quinkeov edem (angioedem)*, multiformni eritem*, kožne reakcije nalik multiformnom edemu*, Stevens Johnsonov sindrom*

Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva

Često:	Mijalgija, artralgiya
Rijetko:	Lupus eritematozus potaknut lijekom*

Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava

Rijetko:	Nefrotski sindrom*, glomeruloskleroza* (vidjeti dio 4.4)
----------	--

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Vrlo često:	Upala na mjestu injiciranja, reakcija na mjestu injiciranja, simptomi nalik gripi
Često:	Bol na mjestu injiciranja, umor, tresavica, vrućica
Manje često:	Nekroza na mjestu injekcije, masa na mjestu injiciranja, apsces na mjestu injiciranja, infekcije na mjestu injiciranja*, pojačano znojenje*
Rijetko:	Celulitis na mjestu injiciranja*
Nepoznato:	Panikulitis (na mjestu primjene injekcije)

Pedijatrijska populacija

Kod djece ili adolescenata nisu provedena formalna klinička ispitivanja i farmakokinetičke studije. Ograničeni podaci o sigurnosti sugeriraju da je sigurnosni profil lijeka kod djece i adolescenata (u dobi od 2 do 17 godina) koji su primali Rebif 22 mikrograma ili 44 mikrograma tri puta tjedno sličan onom kod odraslih.

Učinak skupine lijeka

Upotreba interferona povezana je s anoreksijom, omaglicom, anksioznošću, aritmijom, vazodilatacijom, palpitacijom, menoragijom i metroragijom. Za vrijeme liječenja interferonom beta moguće je povećano stvaranje autoantitijela.

Plućna arterijska hipertenzija

Slučajevi plućne arterijske hipertenzije (PAH) prijavljeni su s lijekovima koji sadrže interferon beta. Događaji su prijavljeni u različitim vremenskim točkama i do nekoliko godina nakon početka liječenja interferonom beta.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

U slučaju predoziranja, bolesnike treba hospitalizirati radi promatranja i primjene odgovarajućeg suportivnog liječenja.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Imunostimulatori, interferoni, ATK oznaka: L03AB07

Interferoni su skupina endogenih glikoproteina koji su obogaćeni imunomodulatornim, antivirusnim i antiproliferativnim svojstvima.

Rebif (interferon beta-1a) se sastoji od istog slijeda aminokiselina kao i endogeni humani interferon beta. Proizvode ga stanice sisavaca (jajnik kineskog hrčka) pa je stoga glikoziliran kao prirodni protein.

Neovisno o putu primjene, uočene su naglašene farmakodinamičke promjene povezane s primjenom Rebifa. Nakon primjene jedne doze, intracelularna i serumska aktivnost 2-5A sintetaze te serumske koncentracije beta-2 mikroglobulina i neopterinu porastu unutar 24 sata i počinju opadati unutar 2 dana. Intramuskularna i supkutana primjena dovode do potpuno usporedivih odgovora. Nakon 4 uzastopne supkutane primjene iste doze svakih 48 sati, navedeni biološki odgovori ostaju povišeni, bez znakova razvoja tolerancije.

Nakon supkutane primjene doza zdravim dobrovoljcima interferon beta-1a inducira biljege biološkog odgovora (npr. aktivnost 2',5'-oligoadenilat-sintetaze (OAS), neopterin i beta-2 mikroglobulin). Vrijeme potrebno za postizanje vršne koncentracije neopterinu, beta-2 mikroglobulina i 2',5'-oligoadenilat-sintetaze nakon jedne supkutane injekcije bilo je 24 do 48 sati, 12 sati za MX1 te 24 sata za ekspresiju gena OAS1 i OAS2. Za većinu ovih biljega opažene su slične vršne vrijednosti u otprilike istim vremenskim intervalima nakon prve i šeste primjene.

Točan mehanizam djelovanja Rebifa kod multiple skleroze još se istražuje.

Relapsno-remitirajuća multipla skleroza

Sigurnost i djelotvornost Rebifa procjenjivana je kod bolesnika s relapsno remitirajućom multiplom sklerozom s dozama u rasponu od 11 do 44 mikrograma (3-12 milijuna IU), primijenjenim supkutano, tri puta tjedno. Uz odobreno doziranje, za Rebif 22 mikrograma dokazano je smanjenje incidencije (približno 30% nakon 2 godine) i težine kliničkih relapsa kod bolesnika s najmanje 2 egzacerbacije u prethodne 2 godine i EDSS vrijednosti od 0-5,0 na početku ispitivanja. Udio bolesnika s napredovanjem onesposobljenosti utvrđenim povećanjem od barem jednog boda na ljestvici stanja širenja onesposobljenosti (engl. *Expanded Disability Status Scale*, EDSS) potvrđenim 3 mjeseca

kasnije smanjen je s 39% (placebo) na 30% (Rebif 22 mikrograma). Tijekom 4 godine, smanjenje srednje vrijednosti stope egzacerbacija u grupi bolesnika liječenih s Rebifom 22 mikrograma bilo je 22%, odnosno 29% u grupi bolesnika liječenih s Rebifom 44 mikrograma u usporedbi s grupom bolesnika koji su primali placebo 2 godine i nakon toga 2 godine nastavili primati Rebif 22 ili Rebif 44 mikrograma.

Sekundarna progresivna multipla skleroza

U trogodišnjem ispitivanju provedenom kod bolesnika sa sekundarnom progresivnom multiplom sklerozom (EDSS 3-6,5) s pokazateljima kliničke progresije u prethodne dvije godine te kod kojih nije bilo relapsa u prethodnih 8 tjedana, Rebif nije pokazao značajan učinak na napredovanje onesposobljenosti, ali je broj relapsa bio smanjen za približno 30%. Ako populaciju bolesnika podijelimo u dvije podgrupe (one sa i one bez relapsa, u dvogodišnjem periodu prije ulaska u ispitivanje), kod bolesnika bez relapsa nema učinka na onesposobljenost, dok je u grupi bolesnika s relapsom udio s napredovanjem onesposobljenosti na kraju ispitivanja smanjen sa 70% (placebo) na 57% (u kombinaciji Rebifa 22 mikrograma i Rebifa 44 mikrograma). Prilikom tumačenja *a posteriori* dobivenih rezultata u podgrupama bolesnika potreban je oprez.

Primarna progresivna multipla skleroza

Rebif još nije istražen u bolesnika s primarnom progresivnom multiplom sklerozom te ga ne treba koristiti u tih bolesnika.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon intravenske primjene u zdravih dobrovoljaca, interferon beta-1a pokazuje naglo multieksponencijalno opadanje uz razine u serumu proporcionalne dozi. Supkutana i intramuskularna primjena Rebifa dovodi do jednakovrijednog izlaganja interferonu beta.

Distribucija

Nakon ponovljenih supkutanih injekcija Rebifa u dozi od 22 i 44 mikrograma, maksimalne koncentracije bile su obično opažene nakon 8 sati, no uz značajne varijacije.

Eliminacija

Nakon ponovljene supkutane primjene doza u zdravih dobrovoljaca, osnovni farmakokinetički parametri (AUC_{tau} i C_{max}) povećali su se proporcionalno povećanju doze s 22 mikrograma na 44 mikrograma. Prividni poluvijek procjenjuje se na 50 do 60 sati, što je u skladu s opaženim nakupljanjem nakon višestrukih doza.

Metabolizam

Interferon beta-1a uglavnom metaboliziraju i izlučuju jetra i bubrezi.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza i genotoksičnosti.

Kancerogenost Rebifa nije istraživana.

Ispitivanje embrionalne/fetalne toksičnosti na majmunima nije ukazalo na reproduktivne poremećaje. U ispitivanjima drugih alfa i beta interferona na životinjama prijavljen je povećan rizik od pobačaja. Nema podataka o djelovanju interferona beta-1a na plodnost muškaraca.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

manitol
poloksamer 188
L-metionin
benzilni alkohol
natrijev acetat
acetatna kiselina za podešavanje pH
natrijev hidroksid za podešavanje pH
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

18 mjeseci.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2 °C do 8 °C) udaljeno od rashladnih dijelova. Ne zamrzavati. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

U svrhu kućne primjene, bolesnik može izvaditi Rebif iz hladnjaka i čuvati na temperaturi do 25 °C, jednokratno u razdoblju od najdulje 14 dana. Rebif se potom mora vratiti u hladnjak i upotrijebiti do isteka roka valjanosti.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Staklena štrcaljka, staklo tipa I, volumena 1 ml s iglom od nehrđajućeg čelika, koja sadrži 0,5 ml otopine.

Rebif 22 mikrograma dostupan je u pakiranju od 1, 3, 12 ili 36 štrcaljki.
Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki spremna je za upotrebu. Također se može primijeniti pomoću odgovarajućeg uređaja za samostalno injiciranje.

Samo za jednokratnu primjenu. Smije se koristiti samo bistra do opalescentna otopina bez čestica i bez vidljivih znakova kvarenja.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 04. svibnja 1998.
Datum posljednje obnove odobrenja: 04. svibnja 2008.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZIV LIJEKA

Rebif 44 mikrograma otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka napunjena štrcaljka (0,5 ml) sadrži 44 mikrograma (12 milijuna IU*) interferona beta-1a**.

* Milijun internacionalnih jedinica mjerenih biološkim ispitivanjem citopatskog učinka (CPE) u usporedbi sa standardom interferona beta-1a proizvođača koji je kalibriran prema trenutnom internacionalnom standardu NIH (GB-23-902-531).

** proizvedeno tehnologijom rekombinantne DNA na stanicama jajnika kineskog hrčka (CHO-K1).

Pomoćna tvar s poznatim učinkom: Sadrži 2,5 mg benzilnog alkohola po dozi od 0,5 ml.
Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki.

Bistra do opalescentna otopina, uz pH 3,5 do 4,5 i osmolarnost 250 do 450 mOsm/l.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Rebif je indiciran za liječenje

- bolesnika s pojedinačnim događajem demijelinizacije s aktivnim upalnim procesom, ako su isključene druge dijagnoze te ako je utvrđeno da su bolesnici pod velikim rizikom od razvoja klinički jasne multiple skleroze (vidjeti dio 5.1)
- bolesnika s relapsnom multiplom sklerozom. U kliničkim ispitivanjima ovo je karakterizirano s dvije ili više akutne egzacerbacije unutar posljednje dvije godine (vidjeti dio 5.1).

Djelotvornost lijeka nije dokazana kod bolesnika sa sekundarnom progresivnom multiplom sklerozom bez prisutnog relapsa (vidjeti dio 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje mora započeti pod nadzorom liječnika iskusnog u liječenju ove bolesti.

Rebif je dostupan u dvije jačine: 22 mikrograma i 44 mikrograma.

Za bolesnike koji počinju liječenje, Rebif 44 mikrograma dostupan je u pakiranjima otopine za injekciju u ulošku za primjenu pomoću elektroničkog uređaja za injiciranje RebiSmart, koji omogućuje automatsku titraciju doze prilagođenu bolesnikovim potrebama za prvi mjesec liječenja.

Doziranje

Kada započinju liječenje lijekom Rebif, kako bi se omogućio razvoj tahifilaksije i na taj način umanjile nuspojave, preporučuje se da bolesnici počnu s dozom od 8,8 mikrograma supkutano, a potom se doza treba povećavati tijekom razdoblja od 4 tjedna do ciljane doze prema sljedećem rasporedu:

U sljedećoj tablici navedeni su koraci u titraciji doze koje automatski provodi elektronički uređaj za injiciranje RebiSmart.

	Preporučena titracija (% ukupne doze)	Titracija doze za Rebif 44 mikrograma tri puta tjedno
Tjedni 1-2	20%	8,8 mikrograma tri puta tjedno
Tjedni 3-4	50%	22 mikrograma tri puta tjedno
Tjedni 5+	100%	44 mikrograma tri puta tjedno

Prvi događaj demijelinizacije

Doziranje za bolesnike koji su doživjeli prvi događaj demijelinizacije je 44 mikrograma Rebifa tri puta tjedno supkutanom injekcijom.

Relapsna multipla skleroza

Preporučeno doziranje za Rebif je tri puta tjedno po 44 mikrograma, supkutanom injekcijom. Kod bolesnika koji prema procjeni nadležnog liječnika specijaliste ne podnose navedene doze, preporučuje se davanje manje doze od 22 mikrograma, također tri puta tjedno supkutanim injekcijama.

Pedijatrijska populacija

Kod djece ili adolescenata nisu provedena formalna klinička ispitivanja i farmakokinetičke studije. Međutim, u pedijatrijskoj retrospektivnoj kohortnoj studiji prikupljeni su podaci o sigurnosti primjene Rebifa iz medicinskih podataka djece (n=52) i adolescenata (n=255). Rezultati ove studije sugeriraju da je sigurnosni profil lijeka kod djece (u dobi od 2 do 11 godina) i adolescenata (u dobi od 12 do 17 godina) koji su primali Rebif 22 ili 44 mikrograma supkutano tri puta tjedno sličan onom kod odraslih.

Sigurnost i djelotvornost Rebifa u djece mlađe od 2 godine nisu još ustanovljene. Rebif se ne smije primjenjivati u ovoj dobnoj skupini.

Način primjene

Rebif se primjenjuje supkutanom injekcijom. Prije davanja injekcije i tijekom sljedeća 24 sata nakon svake injekcije, preporučuje se davanje analgoantipiretika, kako bi se smanjili simptomi slični gripi koji su povezani s primjenom Rebifa.

Do danas još nije poznato koliko dugo se bolesnici moraju liječiti. Sigurnost i djelotvornost liječenja Rebifom nije dokazana za razdoblje duže od 4 godine. Preporučuje se procjena bolesnika najmanje svake druge godine od početka liječenja Rebifom tijekom četverogodišnjeg razdoblja, a odluku o dužem liječenju donosi za svakog pojedinog bolesnika nadležni liječnik.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na prirodni ili rekombinantni interferon beta ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Bolesnici s postojećom teškom depresijom i/ili suicidalnim mislima (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Opće preporuke

Bolesnike treba upoznati s najčešćim nuspojavama povezanim s primjenom interferona beta, uključujući simptome sindroma sličnog gripi (vidjeti dio 4.8). Ti su simptomi obično najizraženiji u početku liječenja, a tijekom nastavka liječenja smanjuje se njihova učestalost i težina.

Trombotička mikroangiopatija (TMA)

Tijekom liječenja lijekovima koji sadrže interferon beta prijavljeni su slučajevi trombotičke mikroangiopatije, koja se očituje kao trombotička trombocitopenička purpura (TTP) ili hemolitički uremički sindrom (HUS), uključujući smrtno slučajeve. Događaji su prijavljeni u različito vrijeme tijekom liječenja i mogu se pojaviti nekoliko tjedana do nekoliko godina nakon početka liječenja interferonom beta. Rane kliničke značajke uključuju trombocitopeniju, novonastalu hipertenziju, vrućicu, simptome središnjeg živčanog sustava (npr. konfuzija, pareza) i oštećenje funkcije bubrega. Laboratorijski nalazi koji upućuju na TMA uključuju smanjeni broj trombocita, povišenu serumsku laktat dehidrogenazu (LDH) zbog hemolize i shistocite (fragmentirani eritrociti) u krvnom razmazu. Stoga, ukoliko se uoče kliničke značajke TMA, preporučuju se dodatni testovi razine trombocita, serumske LDH, krvnih razmaza i funkcije bubrega. Ako se dijagnosticira TMA, potrebno je bez odlaganja započeti liječenje (razmotriti plazmaferezu) i preporučuje se odmah prekinuti liječenje Rebifom.

Depresija i suicidalna ideacija

Rebif treba oprezno primjenjivati kod bolesnika s prethodnim ili postojećim depresivnim poremećajem, naročito kod onih koji su u prošlosti već imali suicidalne misli (vidjeti dio 4.3). Kod bolesnika s multiplom sklerozom poznata je učestalija pojava depresije i suicidalnih misli kao i njihova povezanost s primjenom interferona. Bolesnike liječene Rebifom treba uputiti da svom nadležnom liječniku odmah prijave svaki simptom depresije i/ili suicidalne misli. Bolesnike sa simptomima depresije treba pomno pratiti tijekom primjene Rebifa i na odgovarajući način liječiti. Treba razmotriti i mogućnost prekida liječenja Rebifom (vidjeti dijelove 4.3 i 4.8).

Poremećaji s napadajima

Rebif treba primjenjivati oprezno kod bolesnika s anamnezom napadaja, onima koji primaju antiepileptike, posebice ako epilepsija nije odgovarajuće liječena antiepilepticima (vidjeti dijelove 4.5 i 4.8).

Bolest srca

U početku liječenja interferonom beta-1a bolesnici sa srčanim bolestima poput angine, kongestivnog zatajenja srca ili aritmije, zahtijevaju pomno praćenje zbog mogućeg pogoršanja njihova kliničkog stanja. Simptomi sindroma sličnog gripi povezani s primjenom interferona beta-1a mogu biti stresni za srčane bolesnike.

Nekroza na mjestu injiciranja

Nekroza na mjestu injiciranja opisana je kod bolesnika koji primaju Rebif (vidjeti dio 4.8). Radi smanjenja rizika nastanka nekroze na mjestu injiciranja, bolesnike je potrebno uputiti:

- da primjenjuju aseptičan postupak injiciranja,
- da za svaku dozu mijenjaju mjesto injiciranja.

Povremeno je potrebno provjeriti postupak samostalne primjene lijeka od strane bolesnika, naročito ako se na mjestu injiciranja pojave reakcije.

Ako se kod bolesnika pojavi bilo kakvo pucanje kože, a koje može biti praćeno oticanjem ili curenjem tekućine s mjesta injiciranja, bolesnika treba uputiti da se prije nastavka davanja injekcija Rebifa posavjetuje s nadležnim liječnikom. Ako bolesnik ima multiple lezije, primjenu Rebifa treba prekinuti

do zacjeljenja. Bolesnici s pojedinačnim lezijama mogu nastaviti s liječenjem, pod uvjetom da nekroza nije preopsežna.

Poremećaj funkcije jetre

U kliničkim ispitivanjima s Rebifom često je zabilježeno asimptomatsko povišenje jetrenih transaminaza (osobito alanin aminotransferaze (ALT)), a kod 1-3% bolesnika povišenje je jetrenih transaminaza više od 5 puta iznad gornje granice normale (GGN). U odsutnosti kliničkih simptoma, vrijednost ALT-a u serumu treba mjeriti prije početka liječenja, u 1., 3. i 6. mjesecu liječenja te nakon toga u ravnomjernim vremenskim razmacima. U slučaju porasta ALT-a više od 5 puta iznad GGN, potrebno je razmotriti smanjenje doze Rebifa. Dozu se može postupno povećavati kad se razina enzima normalizira. Primjenu Rebifa treba započeti s oprezom kod bolesnika s povijesti teže bolesti jetre, kliničkih dokaza aktivne bolesti jetre, zlouporabe alkohola ili povišenim vrijednostima ALT-a u serumu (>2,5 puta iznad GGN). Liječenje lijekom Rebif treba prekinuti u slučaju pojave ikterusa ili drugih kliničkih simptoma poremećaja funkcije jetre.

Rebif poput svih drugih interferona beta ima potencijal za uzrokovanje teških oštećenja jetre uključujući akutno zatajenje jetre (vidjeti dio 4.8). Do teškog oštećenja jetre u većini slučajeva dolazi u prvih šest mjeseci liječenja. Mehanizam rijetkih simptomatskih poremećaja funkcije jetre nije poznat. Specifični faktori rizika nisu identificirani.

Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava

Nefrotski sindrom

Tijekom liječenja interferonima beta zabilježeni su slučajevi nefrotskog sindroma s različitim podležućim nefropatijama uključujući kolabirajući oblik fokalne segmentalne glomeruloskleroze (FSGS), bolest minimalnih promjena (MCD), membranoproliferativni glomerulonefritis (MPGN) i membransku glomerulopatiju (MGN). Slučajevi su zabilježeni u različitim vremenskim točkama tijekom liječenja i mogu se pojaviti nakon nekoliko godina liječenja interferonom beta. Preporučuje se povremeno praćenje zbog pojave ranih znakova i simptoma, npr. edema, proteinurije i oštećenja bubrežne funkcije, posebno u bolesnika s povećanim rizikom od bubrežne bolesti. Nefrotski sindrom potrebno je bez odlaganja liječiti i razmotriti prekid liječenja Rebifom.

Abnormalni laboratorijski nalazi

Abnormalni laboratorijski nalazi povezani su s primjenom interferona. Ukupna incidencija ove pojave je nešto viša kod Rebif 44 mikrograma nego kod Rebif 22 mikrograma. Stoga se, uz te uobičajene laboratorijske pretrage potrebne radi praćenja bolesnika s multiplom sklerozom, preporučuje redovita kontrola jetrenih enzima i kontrola kompletne i diferencijalne krvne slike te trombocita u redovitim vremenskim razmacima (1, 3 i 6 mjeseci) nakon uvođenja liječenja Rebifom i potom periodično, ako nema kliničkih simptoma. Stoga te pretrage trebaju biti češće kad se počne primjenjivati Rebif 44 mikrograma.

Poremećaji štitnjače

Kod bolesnika liječenih Rebifom može se razviti poremećaj funkcije štitnjače ili pogoršanje već postojećeg poremećaja štitnjače. Zbog toga se preporučuje ispitivanje funkcije štitnjače na početku liječenja, a ako vrijednosti odstupaju od normalnih, ispitivanje treba ponoviti svakih 6-12 mjeseci nakon početka liječenja. Kod normalnih početnih vrijednosti, rutinsko testiranje nije potrebno, ali ga treba provesti u slučaju kliničkih nalaza disfunkcije štitnjače (vidjeti dio 4.8).

Teško zatajenje bubrega ili jetre i teška mijelosupresija

Primjena interferona beta-1a kod bolesnika s teškim bubrežnim i jetrenim zatajenjem, kao i s teškom mijelosupresijom, zahtijeva poseban oprez i pomno praćenje.

Neutralizirajuća protutijela

Na interferon beta-1a mogu se razviti serumska neutralizirajuća protutijela. Precizna incidencija protutijela još nije pouzdano utvrđena. Klinički podaci ukazuju na razvoj perzistirajućih serumskih protutijela na interferon beta-1a kod približno 13 do 14% bolesnika nakon 24-48 mjeseci liječenja Rebifom 44 mikrograma. U prisutnosti protutijela primijećen je atenuirani farmakodinamički odgovor na interferon beta-1a (beta-2 mikroglobulin i neopterin). Iako kliničko značenje indukcije protutijela nije potpuno razjašnjeno, razvoj neutralizirajućih protutijela povezan je sa smanjenjem djelotvornosti kliničkih i MRI varijabli. Ukoliko bolesnik slabo reagira na liječenje Rebifom i ima neutralizirajuća protutijela, nadležni liječnik treba preispitati odnos koristi i rizika nastavka liječenja Rebifom.

Upotreba različitih testova za otkrivanje serumskih protutijela i različite definicije pozitivnosti tih protutijela ograničavaju mogućnost usporedbe antigenosti različitih preparata.

Drugi oblici multiple skleroze

Dostupni su samo ograničeni podaci o sigurnosti i djelotvornosti lijeka kod izvanambulantnih bolesnika s multiplom sklerozom. Rebif još nije istražen u bolesnika s primarnom progresivnom multiplom sklerozom te ga ne treba koristiti u tih bolesnika.

Pomoćne tvari

Sadržaj natrija

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

Benzilni alkohol

Ovaj lijek sadrži benzilni alkohol. Benzilni alkohol može uzrokovati alergijske reakcije.

Bolesnike mlađe od 3 godine potrebno je pratiti zbog mogućih respiratornih simptoma.

Bolesnice koje su trudne ili doje potrebno je upozoriti na mogući rizik od nakupljanja pomoćne tvari benzilnog alkohola s vremenom, što može uzrokovati metaboličku acidozu. U bolesnika s oštećenjem funkcije jetre ili bubrega potrebno je primjenjivati uz oprez zbog mogućeg rizika od nakupljanja pomoćne tvari benzilnog alkohola s vremenom, što može uzrokovati metaboličku acidozu.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija s interferonom beta-1a kod ljudi.

Utvrđeno je da interferoni kod ljudi i životinja reduciraju aktivnost jetrenih enzima ovisnih o citokromu P450. Zbog toga se oprez zahtijeva kod primjene Rebifa u kombinaciji s lijekovima uskog terapijskog indeksa i za klirens ovisnih većinom o jetrenom sustavu citokroma P450, npr. antiepileptici i neke skupine antidepresiva.

Interakcija Rebifa s kortikosteroidima ili s adrenokortikotropnim hormonom (ACTH) nije sistematično proučavana. Kliničke studije ukazuju na to da bolesnici s multiplom sklerozom za vrijeme relapsa mogu primati Rebif i kortikosteroide ili ACTH.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Opsežni podaci (više od 1000 trudnoća) iz registara i iz iskustva nakon stavljanja lijeka u promet ukazuju na to da nema povećanog rizika od velikih kongenitalnih anomalija kod izloženosti interferonu beta prije začeća ili izloženosti tijekom prvog tromjesečja trudnoće. Međutim, trajanje izloženosti tijekom prvog tromjesečja nije se moglo utvrditi zato što su podaci prikupljeni dok je primjena interferona beta tijekom trudnoće bila kontraindicirana pa je liječenje vjerojatno bilo prekinuto kad je otkrivena i/ili potvrđena trudnoća. Iskustvo s izloženosti tijekom drugog i trećeg tromjesečja vrlo je ograničeno.

Na temelju podataka iz ispitivanja na životinjama (vidjeti dio 5.3), postoji mogućnost povećanog rizika od spontanog pobačaja. Rizik od spontanog pobačaja u trudnica izloženih interferonu beta ne može se odgovarajuće ocijeniti na temelju trenutno dostupnih podataka, ali ti podaci za sada ne ukazuju na povećan rizik.

Ako je klinički potrebno, može se razmotriti primjena Rebifa tijekom trudnoće.

Dojenje

Ograničene informacije o prelasku interferona beta-1a u majčino mlijeko, zajedno s kemijskim/fiziološkim značajkama interferona beta, ukazuju na to da je razina interferona beta-1a izlučenog u majčino mlijeko zanemariva. Ne očekuju se štetni učinci na dojenje novorođenčad/dojenčad.

Rebif se može primjenjivati tijekom dojenja.

Plodnost

Učinci Rebifa na plodnost nisu ispitani.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nuspojave povezane sa središnjim živčanim sustavom vezane uz primjenu interferona beta (npr. omaglica) mogu utjecati na bolesnikovu sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima (vidjeti dio 4.8).

4.8 Nuspojave

Sažetak profila sigurnosti

Najučestalija nuspojava povezana s liječenjem Rebifom odnosi se na sindrom sličan gripi. Simptomi slični gripi najizraženiji su na početku liječenja i postepeno se smanjuje njihova učestalost u nastavku liječenja. Tijekom prvih šest mjeseci liječenja Rebifom otprilike 70% bolesnika može očekivati pojavu tipičnog sindroma sličnog gripi specifičnog za interferon. Otprilike 30% bolesnika također će osjetiti reakcije na mjestu injiciranja u vidu blage upale ili eritema. Asimptomatski porasti vrijednosti laboratorijskih parametara jetrene funkcije i pada broja bijelih krvnih stanica također su česti.

Većina nuspojava uočenih pri primjeni interferona beta-1a obično su blage i reverzibilne i povlače se nakon smanjenja doze. U slučaju težih ili trajnijih nuspojava, prema odluci nadležnog liječnika, doza Rebifa se može privremeno smanjiti ili prekinuti.

Popis nuspojava

Prikazane nuspojave identificirane su u kliničkim ispitivanjima kao i iz izvješća nakon stavljanja lijeka u promet (zvjezdica [*] označava nuspojave identificirane tijekom praćenja lijeka nakon stavljanja lijeka u promet). Učestalost pojavljivanja opisana je sljedećom terminologijom: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Poremećaji krvi i limfnog sustava

Vrlo često:	Neutropenija, limfopenija, leukopenija, trombocitopenija, anemija
Rijetko:	Trombotička mikroangiopatija uključujući trombotičku trombocitopeničku purpuru/hemolitički uremički sindrom* (značajka klase lijekova koji sadrže interferon beta; vidjeti dio 4.4), pancitopenija*

Endokrini poremećaji

Manje često:	Poremećaji rada štitnjače, najčešće u obliku hipotiroidizma ili hipertiroidizma
--------------	---

Poremećaji imunološkog sustava

Rijetko:	Anafilaktičke reakcije*
----------	-------------------------

Poremećaji jetre i žuči

Vrlo često:	Asimptomatsko povišenje transaminaza
Često:	Snažan porast transaminaza
Manje često:	Hepatitis sa ili bez ikterusa*
Rijetko:	Zatajenje jetre* (vidjeti dio 4.4), autoimuni hepatitis*

Psijijatrijski poremećaji

Često:	Depresija, nesanica
Rijetko:	Pokušaj samoubojstva*

Poremećaji živčanog sustava

Vrlo često:	Glavobolja
Manje često:	Napadaji*
Nepoznato:	Prolazni neurološki simptomi (primjerice, hipoestezija, spazam mišića, parestezija, poteškoće u hodanju, ukočenost mišića i kostiju) koji mogu imitirati simptome pogoršanja multiple skleroze*

Poremećaji oka

Manje često:	Poremećaji krvnih žila mrežnice (primjerice, retinopatija, pamučaste mrlje, opstrukciju arterije ili vene mrežnice)*
--------------	--

Krvožilni poremećaji

Manje često:	Tromboembolijski događaji*
--------------	----------------------------

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja

Manje često:	Dispneja*
Nepoznato:	Plućna arterijska hipertenzija* (značajka skupine lijekova koji sadrže interfereon, vidjeti niže Plućna arterijska hipertenzija)

Poremećaji probavnog sustava

Često:	Proljev, povraćanje, mučnina
--------	------------------------------

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Često:	Pruritus, osip, eritematozni osip, makulopapularni osip, alopecija*
Manje često:	Urtikarija*
Rijetko:	Quinckeov edem (angioedem)*, multiformni eritem*, kožne reakcije nalik multiformnom edemu*, Stevens Johnsonov sindrom*

Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva

Često:	Mijalgija, artralgiya
Rijetko:	Lupus eritematosus potaknut lijekom*

Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava

Rijetko:	Nefrotski sindrom*, glomeruloskleroza* (vidjeti dio 4.4)
----------	--

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Vrlo često:	Upala na mjestu injiciranja, reakcija na mjestu injiciranja, simptomi nalik gripi
Često:	Bol na mjestu injiciranja, umor, tresavica, vrućica
Manje često:	Nekroza na mjestu injekcije, masa na mjestu injiciranja, apsces na mjestu injiciranja, infekcije na mjestu injiciranja*, pojačano znojenje*
Rijetko:	Celulitis na mjestu injiciranja*
Nepoznato:	Panikulitis (na mjestu primjene injekcije)

Pedijatrijska populacija

Kod djece ili adolescenata nisu provedena formalna klinička ispitivanja i farmakokinetičke studije. Ograničeni podaci o sigurnosti sugeriraju da je sigurnosni profil lijeka kod djece i adolescenata (u dobi od 2 do 17 godina) koji su primali Rebif 22 mikrograma ili 44 mikrograma tri puta tjedno sličan onom kod odraslih.

Učinak skupine lijeka

Upotreba interferona povezana je s anoreksijom, omaglicom, anksioznošću, aritmijom, vazodilatacijom, palpitacijom, menoragijom i metroragijom. Za vrijeme liječenja interferonom beta moguće je povećano stvaranje autoantitijela.

Plućna arterijska hipertenzija

Slučajevi plućne arterijske hipertenzije (PAH) prijavljeni su s lijekovima koji sadrže interferon beta. Događaji su prijavljeni u različitim vremenskim točkama i do nekoliko godina nakon početka liječenja interferonom beta.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

U slučaju predoziranja, bolesnike treba hospitalizirati radi promatranja i primjene odgovarajućeg suportivnog liječenja.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Imunostimulatori, interferoni, ATK oznaka: L03AB07

Interferoni su skupina endogenih glikoproteina koji su obogaćeni imunomodulatornim, antivirusnim i antiproliferativnim svojstvima.

Rebif (interferon beta-1a) se sastoji od istog slijeda aminokiselina kao i endogeni humani interferon beta. Proizvode ga stanice sisavaca (jajnik kineskog hrčka) pa je stoga glikoziliran kao prirodni protein.

Neovisno o putu primjene, uočene su naglašene farmakodinamičke promjene povezane s primjenom Rebifa. Nakon primjene jedne doze, intracelularna i serumska aktivnost 2-5A sintetaze te serumske koncentracije beta-2 mikroglobulina i neopterinu porastu unutar 24 sata i počinju opadati unutar 2 dana. Intramuskularna i supkutana primjena dovode do potpuno usporedivih odgovora. Nakon 4 uzastopne supkutane primjene iste doze svakih 48 sati, navedeni biološki odgovori ostaju povišeni, bez znakova razvoja tolerancije.

Nakon supkutane primjene doza zdravim dobrovoljcima interferon beta-1a inducira biljege biološkog odgovora (npr. aktivnost 2',5'-oligoadenilat-sintetaze (OAS), neopterin i beta-2 mikroglobulin). Vrijeme potrebno za postizanje vršne koncentracije neopterinu, beta-2 mikroglobulina i 2',5'-oligoadenilat-sintetaze nakon jedne supkutane injekcije bilo je 24 do 48 sati, 12 sati za MX1 te 24 sata za ekspresiju gena OAS1 i OAS2. Za većinu ovih biljega opažene su slične vršne vrijednosti u otprilike istim vremenskim intervalima nakon prve i šeste primjene.

Točan mehanizam djelovanja Rebifa kod multiple skleroze još se istražuje.

Pojedinačni klinički događaj koji ukazuje na multiplu sklerozu

Jedno dvogodišnje kontrolirano kliničko ispitivanje lijeka Rebif provedeno je na bolesnicima s pojedinačnim kliničkim događajem koji upućuje na demijelinizaciju zbog multiple skleroze. Bolesnici koji su sudjelovali u kliničkom ispitivanju imali su barem dvije klinički inaktivne lezije na T2-ponderiranoj MRI snimci veličine najmanje 3 mm, od kojih je jedna jajolika ili periventrikularna ili infratentorijalna. Treba isključiti bilo koju drugu bolest osim multiple skleroze koja bi mogla bolje objasniti znakove i simptome koje bolesnik osjeća.

Bolesnici su bili randomizirani na dvostruko slijepi način na Rebif 44 mikrograma 3 puta tjedno, Rebif 44 mikrograma jednom tjedno ili na placebo. Ako se pojavi drugi klinički događaj demijelinizacije koji potvrđuje jasnu multiplu sklerozu, bolesnici prelaze na preporučeno doziranje lijeka Rebif od 44 mikrograma 3 puta tjedno kao u otvorenom kliničkom ispitivanju, dok istovremeno ostaju maskirani za početnu randomizaciju.

Rezultati djelotvornosti lijeka Rebif 44 mikrograma 3 puta tjedno u usporedbi s placebom iz ovog kliničkog ispitivanja su sljedeći:

Parametar Statistika	Liječenje		Usporedba liječenja			
	Placebo (n=171)	Rebif 44 µg tiw (n=171)	Rebif 44 µg tri puta tjedno naspram placeba	Redukcija rizika	Coxov omjer proporcionalnih rizika [95% CI]	Log-rang p-vrijednost
McDonaldova (2005) konverzija						
Broj događaja	144	106	51%	0,49 [0,38;0,64]	<0,001	
Kaplan-Meireova procjena	85,8%	62,5%				
Konverzija klinički jasne multiple skleroze						
Broj događaja	60	33	52%	0,48 [0,31;0,73]	<0,001	
Kaplan-Meireova procjena	37,5%	20,6%				
Prosječna CUA (engl. combined unique active) lezija po ispitaniku po snimanju tijekom dvostruko slijepog razdoblja						
Srednja vrijednost najmanjih kvadrata (standardna pogreška)	2,59 (0,30)	0,50 (0,06)	81%	0,19 [0,14;0,26]*	<0,001	

tiw: tri puta tjedno, CI: interval pouzdanosti, CUA: kombinirana jedinstvena aktivna

* omjer srednjih vrijednosti dobivenih metodom najmanjih kvadrata [95% CI]

Za sada nema dobro utvrđene definicije visokorizičnog bolesnika, iako je konzervativniji pristup prihvaćanje barem devet T2 hiperintenzivnih lezija na početnom snimanju i barem jedne nove T2 lezije ili jedne nove Gd-pozitivne lezije na kontrolnom snimanju barem mjesec dana nakon početnog snimanja. U svakom slučaju, liječenje treba razmotriti jedino za bolesnike koji su klasificirani visokorizičnima.

Relapsno-remitirajuća multipla skleroza

Sigurnost i djelotvornost Rebifa procjenjivana je kod bolesnika s relapsno remitirajućom multiplom sklerozom s dozama u rasponu od 11 do 44 mikrograma (3-12 milijuna IU), primijenjenim supkutano, tri puta tjedno. Uz odobreno doziranje, za Rebif 44 mikrograma dokazano je smanjenje incidencije (približno 30% nakon 2 godine) i težine kliničkih relapsa kod bolesnika s najmanje 2 egzacerbacije u prethodne 2 godine i EDSS vrijednosti od 0-5,0 na početku ispitivanja. Udio bolesnika s napredovanjem onesposobljenosti utvrđenim povećanjem od barem jednog boda na ljestvici stanja širenja onesposobljenosti (engl. *Expanded Disability Status Scale*, EDSS) potvrđenim 3 mjeseca kasnije smanjen je s 39% (placebo) na 27% (Rebif 44 mikrograma). Tijekom 4 godine, smanjenje srednje vrijednosti stope egzacerbacije u grupi bolesnika liječenih s Rebifom 22 mikrograma bilo je 22%, odnosno 29% u grupi bolesnika liječenih s Rebifom 44 mikrograma u usporedbi s grupom bolesnika koji su primali placebo 2 godine i nakon toga 2 godine nastavili primati Rebif 22 ili Rebif 44 mikrograma.

Sekundarna progresivna multipla skleroza

U trogodišnjem ispitivanju provedenom kod bolesnika sa sekundarnom progresivnom multiplom sklerozom (EDSS 3-6,5) s pokazateljima kliničke progresije u prethodne dvije godine te kod kojih nije bilo relapsa u prethodnih 8 tjedana, Rebif nije pokazao značajan učinak na napredovanje onesposobljenosti, ali je broj relapsa bio smanjen za približno 30%. Ako populaciju bolesnika podijelimo u dvije podgrupe (one sa i one bez relapsa, u dvogodišnjem periodu prije ulaska u ispitivanje), kod bolesnika bez relapsa nema učinka na onesposobljenost, dok je u grupi bolesnika s relapsom udio s napredovanjem onesposobljenosti na kraju ispitivanja smanjen sa 70% (placebo) na 57% (u kombinaciji Rebifa 22 mikrograma i Rebifa 44 mikrograma). Prilikom tumačenja *a posteriori* dobivenih rezultata u podgrupama bolesnika potreban je oprez.

Primarna progresivna multipla skleroza

Rebif još nije istražen u bolesnika s primarnom progresivnom multiplom sklerozom te ga ne treba koristiti u tih bolesnika.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon intravenske primjene u zdravih dobrovoljaca, interferon beta-1a pokazuje naglo multieksponencijalno opadanje uz razine u serumu proporcionalne dozi. Supkutana i intramuskularna primjena Rebifa dovodi do jednakovrijednog izlaganja interferonu beta.

Distribucija

Nakon ponovljenih supkutanih injekcija Rebifa u dozi od 22 i 44 mikrograma, maksimalne koncentracije bile su obično opažene nakon 8 sati, no uz značajne varijacije.

Eliminacija

Nakon ponovljene supkutane primjene doza u zdravih dobrovoljaca, osnovni farmakokinetički parametri (AUC_{tau} i C_{max}) povećali su se proporcionalno povećanju doze s 22 mikrograma na 44 mikrograma. Prividni poluvijek procjenjuje se na 50 do 60 sati, što je u skladu s opaženim nakupljanjem nakon višestrukih doza.

Metabolizam

Interferon beta-1a uglavnom metaboliziraju i izlučuju jetra i bubrezi.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza i genotoksičnosti.

Kancerogenost Rebifa nije istraživana.

Ispitivanje embrionalne/fetalne toksičnosti na majmunima nije ukazalo na reproduktivne poremećaje. U ispitivanjima drugih alfa i beta interferona na životinjama prijavljen je povećan rizik od pobačaja. Nema podataka o djelovanju interferona beta-1a na plodnost muškaraca.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

manitol
poloksamer 188
L-metionin
benzilni alkohol
natrijev acetat
acetatna kiselina za podešavanje pH
natrijev hidroksid za podešavanje pH
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

18 mjeseci.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2 °C do 8 °C) udaljeno od rashladnih dijelova. Ne zamrzavati. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

U svrhu kućne primjene, bolesnik može izvaditi Rebif iz hladnjaka i čuvati na temperaturi do 25 °C, jednokratno u razdoblju od najdulje 14 dana. Rebif se potom mora vratiti u hladnjak i upotrijebiti do isteka roka valjanosti.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Staklena štrcaljka, staklo tipa I, volumena 1 ml s iglom od nehrđajućeg čelika, koja sadrži 0,5 ml otopine.

Rebif 44 mikrograma otopina za injekciju dostupan je u pakiranju od 1, 3, 12 ili 36 štrcaljki. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki spremna je za upotrebu. Također se može primijeniti pomoću odgovarajućeg uređaja za samostalno injiciranje.

Samo za jednokratnu primjenu. Smije se koristiti samo bistra do opalescentna otopina bez čestica i bez vidljivih znakova kvarenja.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 04. svibnja 1998.
Datum posljednje obnove odobrenja: 04. svibnja 2008.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZIV LIJEKA

Rebif 22 mikrograma/0,5 ml otopina za injekciju u ulošku

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaki napunjeni uložak sadrži 66 mikrograma (18 milijuna IU*) interferona beta-1a** u 1,5 ml otopine, što odgovara 44 mikrograma/ml.

* Milijun internacionalnih jedinica mjerenih biološkim ispitivanjem citopatskog učinka (CPE) u usporedbi sa standardom interferona beta-1a proizvođača koji je kalibriran prema trenutnom internacionalnom standardu NIH (GB-23-902-531).

** proizvedeno tehnologijom rekombinantne DNA na stanicama jajnika kineskog hrčka (CHO-K1).

Pomoćna tvar s poznatim učinkom: Sadrži 2,5 mg benzilnog alkohola po dozi od 0,5 ml. Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju u ulošku.

Bistra do opalescentna otopina, uz pH 3,7 do 4,1 i osmolarnost 250 do 450 mOsm/l.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Rebif je indiciran za liječenje relapsne multiple skleroze. U kliničkim ispitivanjima ovo je karakterizirano s dvije ili više akutne egzacerbacije unutar posljednje dvije godine (vidjeti dio 5.1).

Djelotvornost lijeka nije dokazana kod bolesnika sa sekundarnom progresivnom multiplom sklerozom bez prisutnog relapsa (vidjeti dio 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje mora započeti pod nadzorom liječnika iskusnog u liječenju ove bolesti.

Doziranje

Preporučeno doziranje za Rebif je tri puta tjedno po 44 mikrograma, supkutanom injekcijom. Kod bolesnika koji prema procjeni nadležnog liječnika specijaliste ne podnose navedene doze, preporučuje se davanje manje doze od 22 mikrograma, također tri puta tjedno supkutanom injekcijama.

Kod započinjanja liječenja lijekom Rebif, doza se mora postupno povećavati kako bi se omogućio razvoj tahifilaksije i na taj način umanjile nuspojave.

Rebif 44 mikrograma dostupan je u pakiranjima otopine za injekciju u ulošku za primjenu pomoću elektroničkog uređaja za injiciranje RebiSmart, koji omogućuje automatsku titraciju doze prilagođenu bolesnikovim potrebama za prvi mjesec liječenja. Titracija i prilagoba doze mogu se provesti samo primjenom Rebif 44 mikrograma otopine za injekciju u ulošcima koji su pogodni za primjenu pomoću elektroničkog uređaja za injiciranje RebiSmart.

Pedijatrijska populacija

Kod djece ili adolescenata nisu provedena formalna klinička ispitivanja i farmakokinetičke studije. Međutim, u pedijatrijskoj retrospektivnoj kohortnoj studiji prikupljeni su podaci o sigurnosti primjene

Rebifa iz medicinskih podataka djece (n=52) i adolescenata (n=255). Rezultati ove studije sugeriraju da je sigurnosni profil lijeka kod djece (u dobi od 2 do 11 godina) i adolescenata (u dobi od 12 do 17 godina) koji su primali Rebif 22 ili 44 mikrograma supkutano tri puta tjedno sličan onom kod odraslih.

Sigurnost i djelotvornost Rebifa u djece mlađe od 2 godine nisu još ustanovljene. Rebif se ne smije primjenjivati u ovoj dobnoj skupini.

Način primjene

Otopina lijeka Rebif za supkutanu injekciju u ulošku namijenjena je za višedoznu primjenu pomoću elektroničkog uređaja za injiciranje RebiSmart nakon odgovarajuće obuke bolesnika i/ili njegovatelja.

Za primjenu lijeka treba se pridržavati uputa u Uputi o lijeku i u priručniku za primjenu (Upute za upotrebu) koji se isporučuje uz RebiSmart.

Prije davanja injekcije i tijekom sljedeća 24 sata nakon svake injekcije, preporučuje se davanje analgoantipiretika, kako bi se smanjili simptomi slični gripi koji su povezani s primjenom Rebifa.

Do danas još nije poznato koliko dugo se bolesnici moraju liječiti. Sigurnost i djelotvornost liječenja Rebifom nije dokazana za razdoblje duže od 4 godine. Preporučuje se procjena bolesnika najmanje svake druge godine od početka liječenja Rebifom tijekom četverogodišnjeg razdoblja, a odluku o dužem liječenju donosi za svakog pojedinog bolesnika nadležni liječnik.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na prirodni ili rekombinantni interferon beta ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Bolesnici s postojećom teškom depresijom i/ili suicidalnim mislima (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Opće preporuke

Bolesnike treba upoznati s najčešćim nuspojavama povezanim s primjenom interferona beta, uključujući simptome sindroma sličnog gripi (vidjeti dio 4.8). Ti su simptomi obično najizraženiji u početku liječenja, a tijekom nastavka liječenja smanjuje se njihova učestalost i težina.

Trombotička mikroangiopatija (TMA)

Tijekom liječenja lijekovima koji sadrže interferon beta prijavljeni su slučajevi trombotičke mikroangiopatije, koja se očituje kao trombotička trombocitopenička purpura (TTP) ili hemolitički uremički sindrom (HUS), uključujući smrtno slučajeve. Događaji su prijavljeni u različito vrijeme tijekom liječenja i mogu se pojaviti nekoliko tjedana do nekoliko godina nakon početka liječenja interferonom beta. Rane kliničke značajke uključuju trombocitopeniju, novonastalu hipertenziju, vrućicu, simptome središnjeg živčanog sustava (npr. konfuzija, pareza) i oštećenje funkcije bubrega. Laboratorijski nalazi koji upućuju na TMA uključuju smanjeni broj trombocita, povišenu serumsku laktat dehidrogenazu (LDH) zbog hemolize i shistocite (fragmentirani eritrociti) u krvnom razmazu. Stoga, ukoliko se uoče kliničke značajke TMA, preporučuju se dodatni testovi razine trombocita, serumske LDH, krvnih razmaza i funkcije bubrega. Ako se dijagnosticira TMA, potrebno je bez odlaganja započeti liječenje (razmotriti plazmaferezu) i preporučuje se odmah prekinuti liječenje Rebifom.

Depresija i suicidalna ideacija

Rebif treba oprezno primjenjivati kod bolesnika s prethodnim ili postojećim depresivnim poremećajem, naročito kod onih koji su u prošlosti već imali suicidalne misli (vidjeti dio 4.3). Kod bolesnika s multiplom sklerozom poznata je učestalija pojava depresije i suicidalnih misli kao i njihova povezanost s primjenom interferona. Bolesnike liječene Rebifom treba uputiti da svom nadležnom liječniku odmah prijave svaki simptom depresije i/ili suicidalne misli. Bolesnike sa simptomima depresije treba pomno pratiti tijekom primjene Rebifa i na odgovarajući način liječiti. Treba razmotriti i mogućnost prekida liječenja Rebifom (vidjeti dijelove 4.3 i 4.8).

Poremećaji s napadajima

Rebif treba primjenjivati oprezno kod bolesnika s anamnezom napadaja, onima koji primaju antiepileptike, posebice ako epilepsija nije odgovarajuće liječena antiepilepticima (vidjeti dijelove 4.5 i 4.8).

Bolest srca

U početku liječenja interferonom beta-1a bolesnici sa srčanim bolestima poput angine, kongestivnog zatajenja srca ili aritmije, zahtijevaju pomno praćenje zbog mogućeg pogoršanja njihova kliničkog stanja. Simptomi sindroma sličnog gripi povezani s primjenom interferona beta-1a mogu biti stresni za srčane bolesnike.

Nekroza na mjestu injiciranja

Nekroza na mjestu injiciranja opisana je kod bolesnika koji primaju Rebif (vidjeti dio 4.8). Radi smanjenja rizika nastanka nekroze na mjestu injiciranja, bolesnike je potrebno uputiti:

- da primjenjuju aseptičan postupak injiciranja,
- da za svaku dozu mijenjaju mjesto injiciranja.

Povremeno je potrebno provjeriti postupak samostalne primjene lijeka od strane bolesnika, naročito ako se na mjestu injiciranja pojave reakcije.

Ako se kod bolesnika pojavi bilo kakvo pucanje kože, a koje može biti praćeno oticanjem ili curenjem tekućine s mjesta injiciranja, bolesnika treba uputiti da se prije nastavka davanja injekcija Rebifa posavjetuje s nadležnim liječnikom. Ako bolesnik ima multiple lezije, primjenu Rebifa treba prekinuti do zacjeljenja. Bolesnici s pojedinačnim lezijama mogu nastaviti s liječenjem, pod uvjetom da nekroza nije preopsežna.

Poremećaj funkcije jetre

U kliničkim ispitivanjima s Rebifom često je zamijećeno asimptomatsko povišenje jetrenih transaminaza (osobito alanin aminotransferaze (ALT)), a kod 1-3% bolesnika povišenje je jetrenih transaminaza više od 5 puta iznad gornje granice normale (GGN). U odsutnosti kliničkih simptoma, vrijednost ALT-a u serumu treba mjeriti prije početka liječenja, u 1., 3. i 6. mjesecu liječenja te nakon toga u ravnomjernim vremenskim razmacima. U slučaju porasta ALT-a više od 5 puta iznad GGN, potrebno je razmotriti smanjenje doze Rebifa. Dozu se može postupno povećavati kad se razina enzima normalizira. Primjenu Rebifa treba započeti s oprezom kod bolesnika s povijesti teže bolesti jetre, kliničkih dokaza aktivne bolesti jetre, zlorabe alkohola ili povišenim vrijednostima ALT-a u serumu (>2,5 puta iznad GGN). Liječenje lijekom Rebif treba prekinuti u slučaju pojave ikterusa ili drugih kliničkih simptoma poremećaja funkcije jetre.

Rebif poput svih drugih interferona beta ima potencijal za uzrokovanje teških oštećenja jetre uključujući akutno zatajenje jetre (vidjeti dio 4.8). Do teškog oštećenja jetre u većini slučajeva dolazi u prvih šest mjeseci liječenja. Mehanizam rijetkih simptomatskih poremećaja funkcije jetre nije poznat. Specifični faktori rizika nisu identificirani.

Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava

Nefrotski sindrom

Tijekom liječenja interferonima beta zabilježeni su slučajevi nefrotskog sindroma s različitim podležućim nefropatijama uključujući kolabirajući oblik fokalne segmentalne glomeruloskleroze (FSGS), bolest minimalnih promjena (MCD), membranoproliferativni glomerulonefritis (MPGN) i membransku glomerulopatiju (MGN). Slučajevi su zabilježeni u različitim vremenskim točkama tijekom liječenja i mogu se pojaviti nakon nekoliko godina liječenja interferonom beta. Preporučuje se povremeno praćenje zbog pojave ranih znakova i simptoma, npr. edema, proteinurije i oštećenja bubrežne funkcije, posebno u bolesnika s povećanim rizikom od bubrežne bolesti. Nefrotski sindrom potrebno je bez odlaganja liječiti i razmotriti prekid liječenja Rebifom.

Abnormalni laboratorijski nalazi

Abnormalni laboratorijski nalazi povezani su s primjenom interferona. Stoga se, uz te uobičajene laboratorijske pretrage potrebne radi praćenja bolesnika s multiplom sklerozom, preporučuje redovita kontrola jetrenih enzima i kontrola kompletne i diferencijalne krvne slike te trombocita u redovitim vremenskim razmacima (1, 3 i 6 mjeseci) nakon uvođenja liječenja Rebifom i potom periodično, ako nema kliničkih simptoma.

Poremećaji štitnjače

Kod bolesnika liječenih Rebifom može se razviti poremećaj funkcije štitnjače ili pogoršanje već postojećeg poremećaja štitnjače. Zbog toga se preporučuje ispitivanje funkcije štitnjače na početku liječenja, a ako vrijednosti odstupaju od normalnih, ispitivanje treba ponoviti svakih 6-12 mjeseci nakon početka liječenja. Kod normalnih početnih vrijednosti, rutinsko testiranje nije potrebno, ali ga treba provesti u slučaju kliničkih nalaza disfunkcije štitnjače (vidjeti dio 4.8).

Teško zatajenje bubrega ili jetre i teška mijelosupresija

Primjena interferona beta-1a kod bolesnika s teškim bubrežnim i jetrenim zatajenjem, kao i s teškom mijelosupresijom, zahtijeva poseban oprez i pomno praćenje.

Neutralizirajuća protutijela

Na interferon beta-1a mogu se razviti serumska neutralizirajuća protutijela. Precizna incidencija protutijela još nije pouzdano utvrđena. Klinički podaci ukazuju na razvoj perzistirajućih serumskih protutijela na interferon beta-1a kod približno 24% bolesnika nakon 24-48 mjeseci liječenja Rebifom 22 mikrograma. U prisutnosti protutijela primijećen je atenuirani farmakodinamički odgovor na interferon beta-1a (beta-2 mikroglobulin i neopterin). Iako kliničko značenje indukcije protutijela nije potpuno razjašnjeno, razvoj neutralizirajućih protutijela povezan je sa smanjenjem djelotvornosti kliničkih i MRI varijabli. Ukoliko bolesnik slabo reagira na liječenje Rebifom i ima neutralizirajuća protutijela, nadležni liječnik treba preispitati odnos koristi i rizika nastavka liječenja Rebifom.

Upotreba različitih testova za otkrivanje serumskih protutijela i različite definicije pozitivnosti tih protutijela ograničavaju mogućnost usporedbe antigenosti različitih preparata.

Drugi oblici multiple skleroze

Dostupni su samo ograničeni podaci o sigurnosti i djelotvornosti lijeka kod izvanambulantnih bolesnika s multiplom sklerozom. Rebif još nije istražen u bolesnika s primarnom progresivnom multiplom sklerozom te ga ne treba koristiti u tih bolesnika.

Pomoćne tvari

Sadržaj natrija

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

Benzilni alkohol

Ovaj lijek sadrži benzilni alkohol. Benzilni alkohol može uzrokovati alergijske reakcije.

Bolesnike mlađe od 3 godine potrebno je pratiti zbog mogućih respiratornih simptoma.

Bolesnice koje su trudne ili doje potrebno je upozoriti na mogući rizik od nakupljanja pomoćne tvari benzilnog alkohola s vremenom, što može uzrokovati metaboličku acidozu. U bolesnika s oštećenjem funkcije jetre ili bubrega potrebno je primjenjivati uz oprez zbog mogućeg rizika od nakupljanja pomoćne tvari benzilnog alkohola s vremenom, što može uzrokovati metaboličku acidozu.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija s interferonom beta-1a kod ljudi.

Utvrđeno je da interferoni kod ljudi i životinja reduciraju aktivnost jetrenih enzima ovisnih o citokromu P450. Zbog toga se oprez zahtijeva kod primjene Rebifa u kombinaciji s lijekovima uskog terapijskog indeksa i za klirens ovisnih većinom o jetrenom sustavu citokroma P450, npr. antiepileptici i neke skupine antidepresiva.

Interakcija Rebifa s kortikosteroidima ili s adrenokortikotropnim hormonom (ACTH) nije sistematično proučavana. Kliničke studije ukazuju na to da bolesnici s multiplom sklerozom za vrijeme relapsa mogu primati Rebif i kortikosteroide ili ACTH.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Opsežni podaci (više od 1000 trudnoća) iz registara i iz iskustva nakon stavljanja lijeka u promet ukazuju na to da nema povećanog rizika od velikih kongenitalnih anomalija kod izloženosti interferonu beta prije začeća ili izloženosti tijekom prvog tromjesečja trudnoće. Međutim, trajanje izloženosti tijekom prvog tromjesečja nije se moglo utvrditi zato što su podaci prikupljeni dok je primjena interferona beta tijekom trudnoće bila kontraindicirana pa je liječenje vjerojatno bilo prekinuto kad je otkrivena i/ili potvrđena trudnoća. Iskustvo s izloženosti tijekom drugog i trećeg tromjesečja vrlo je ograničeno.

Na temelju podataka iz ispitivanja na životinjama (vidjeti dio 5.3), postoji mogućnost povećanog rizika od spontanog pobačaja. Rizik od spontanog pobačaja u trudnica izloženih interferonu beta ne može se odgovarajuće ocijeniti na temelju trenutno dostupnih podataka, ali ti podaci za sada ne ukazuju na povećan rizik.

Ako je klinički potrebno, može se razmotriti primjena Rebifa tijekom trudnoće.

Dojenje

Ograničene informacije o prelasku interferona beta-1a u majčino mlijeko, zajedno s kemijskim/fiziološkim značajkama interferona beta, ukazuju na to da je razina interferona beta-1a izlučenog u majčino mlijeko zanemariva. Ne očekuju se štetni učinci na dojenje novorođenčad/dojenčad.

Rebif se može primjenjivati tijekom dojenja.

Plodnost

Učinci Rebifa na plodnost nisu ispitani.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nuspojave povezane sa središnjim živčanim sustavom vezane uz primjenu interferona beta (npr. omaglica) mogu utjecati na bolesnikovu sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima (vidjeti dio 4.8).

4.8 Nuspojave

Sažetak profila sigurnosti

Najučestalija nuspojava povezana s liječenjem Rebifom odnosi se na sindrom sličan gripi. Simptomi slični gripi najizraženiji su na početku liječenja i postepeno se smanjuje njihova učestalost u nastavku liječenja. Tijekom prvih šest mjeseci liječenja Rebifom otprilike 70% bolesnika može očekivati pojavu tipičnog sindroma sličnog gripi specifičnog za interferon. Otprilike 30% bolesnika također će osjetiti reakcije na mjestu injiciranja u vidu blage upale ili eritema. Asimptomatski porasti vrijednosti laboratorijskih parametara jetrene funkcije i pada broja bijelih krvnih stanica također su česti.

Većina nuspojava uočenih pri primjeni interferona beta-1a obično su blage i reverzibilne i povlače se nakon smanjenja doze. U slučaju težih ili trajnijih nuspojava, prema odluci nadležnog liječnika, doza Rebifa se može privremeno smanjiti ili prekinuti.

Popis nuspojava

Prikazane nuspojave identificirane su u kliničkim ispitivanjima kao i iz izvješća nakon stavljanja lijeka u promet (*zvjezdica [*] označava nuspojave identificirane tijekom praćenja lijeka nakon stavljanja lijeka u promet*). Učestalost pojavljivanja opisana je sljedećom terminologijom: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Poremećaji krvi i limfnog sustava

Vrlo često:	Neutropenija, limfopenija, leukopenija, trombocitopenija, anemija
Rijetko:	Trombotička mikroangiopatija uključujući trombotičku trombocitopeničku purpuru/hemolitički uremički sindrom* (značajka klase lijekova koji sadrže interferon beta; vidjeti dio 4.4), pancitopenija*

Endokrini poremećaji

Manje često:	Poremećaji rada štitnjače, najčešće u obliku hipotiroidizma ili hipertiroidizma
--------------	---

Poremećaji imunološkog sustava

Rijetko:	Anafilaktičke reakcije*
----------	-------------------------

Poremećaji jetre i žuči

Vrlo često:	Asimptomatsko povišenje transaminaza
Često:	Snažan porast transaminaza
Manje često:	Hepatitis sa ili bez ikterusa*
Rijetko:	Zatajenje jetre* (vidjeti dio 4.4), autoimuni hepatitis*

Psihijatrijski poremećaji

Često:	Depresija, nesanica
Rijetko:	Pokušaj samoubojstva*

Poremećaji živčanog sustava

Vrlo često:	Glavobolja
Manje često:	Napadaji*
Nepoznato:	Prolazni neurološki simptomi (primjerice, hipoestezija, spazam mišića, parestezija, poteškoće u hodaњу, ukočenost mišića i kostiju) koji mogu imitirati simptome pogoršanja multiple skleroze*

Poremećaji oka

Manje često:	Poremećaji krvnih žila mrežnice (primjerice, retinopatija, pamučaste mrlje, opstrukciju arterije ili vene mrežnice)*
--------------	--

Krvožilni poremećaji

Manje često:	Tromboembolijski događaji*
--------------	----------------------------

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja

Manje često:	Dispneja*
Nepoznato:	Plućna arterijska hipertenzija* (značajka skupine lijekova koji sadrže interfereon, vidjeti niže Plućna arterijska hipertenzija)

Poremećaji probavnog sustava

Često:	Proljev, povraćanje, mučnina
--------	------------------------------

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Često:	Pruritus, osip, eritematozni osip, makulopapularni osip, alopecija*
Manje često:	Urtikarija*
Rijetko:	Quinkeov edem (angioedem)*, multiformni eritem*, kožne reakcije nalik multiformnom edemu*, Stevens Johnsonov sindrom*

Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva

Često:	Mijalgija, artralgiја
Rijetko:	Lupus eritematozus potaknut lijekom*

Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava

Rijetko:	Nefrotski sindrom*, glomeruloskleroza* (vidjeti dio 4.4)
----------	--

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Vrlo često:	Upala na mjestu injiciranja, reakcija na mjestu injiciranja, simptomi nalik gripi
Često:	Bol na mjestu injiciranja, umor, tresavica, vrućica
Manje često:	Nekroza na mjestu injekcije, masa na mjestu injiciranja, apsces na mjestu injiciranja, infekcije na mjestu injiciranja*, pojačano znojenje*
Rijetko:	Celulitis na mjestu injiciranja*
Nepoznato:	Panikulitis (na mjestu primjene injekcije)

Pedijatrijska populacija

Kod djece ili adolescenata nisu provedena formalna klinička ispitivanja i farmakokinetičke studije. Ograničeni podaci o sigurnosti sugeriraju da je sigurnosni profil lijeka kod djece i adolescenata (u dobi od 2 do 17 godina) koji su primali Rebif 22 mikrograma ili 44 mikrograma tri puta tjedno sličan onom kod odraslih.

Učinak skupine lijeka

Upotreba interferona povezana je s anoreksijom, omaglicom, anksioznošću, aritmijom, vazodilatacijom, palpitacijom, menoragijom i metroragijom. Za vrijeme liječenja interferonom beta moguće je povećano stvaranje autoantitijela.

Plućna arterijska hipertenzija

Slučajevi plućne arterijske hipertenzije (PAH) prijavljeni su s lijekovima koji sadrže interferon beta. Događaji su prijavljeni u različitim vremenskim točkama i do nekoliko godina nakon početka liječenja interferonom beta.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

U slučaju predoziranja, bolesnike treba hospitalizirati radi promatranja i primjene odgovarajućeg suportivnog liječenja.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Imunostimulatori, interferoni, ATK oznaka: L03AB07

Interferoni su skupina endogenih glikoproteina koji su obogaćeni imunomodulatornim, antivirusnim i antiproliferativnim svojstvima.

Rebif (interferon beta-1a) se sastoji od istog slijeda aminokiselina kao i endogeni humani interferon beta. Proizvode ga stanice sisavaca (jajnik kineskog hrčka) pa je stoga glikoziliran kao prirodni protein.

Neovisno o putu primjene, uočene su naglašene farmakodinamičke promjene povezane s primjenom Rebifa. Nakon primjene jedne doze, intracelularna i serumska aktivnost 2-5A sintetaze te serumske koncentracije beta-2 mikroglobulina i neopterinu porastu unutar 24 sata i počinju opadati unutar 2 dana. Intramuskularna i supkutana primjena dovode do potpuno usporedivih odgovora. Nakon 4 uzastopne supkutane primjene iste doze svakih 48 sati, navedeni biološki odgovori ostaju povišeni, bez znakova razvoja tolerancije.

Nakon supkutane primjene doza zdravim dobrovoljcima interferon beta-1a inducira biljege biološkog odgovora (npr. aktivnost 2',5'-oligoadenilat-sintetaze (OAS), neopterin i beta-2 mikroglobulin). Vrijeme potrebno za postizanje vršne koncentracije neopterinu, beta-2 mikroglobulina i 2',5'-oligoadenilat-sintetaze nakon jedne supkutane injekcije bilo je 24 do 48 sati, 12 sati za MX1 te 24 sata za ekspresiju gena OAS1 i OAS2. Za većinu ovih biljega opažene su slične vršne vrijednosti u otprilike istim vremenskim intervalima nakon prve i šeste primjene.

Točan mehanizam djelovanja Rebifa kod multiple skleroze još se istražuje.

Relapsno-remitirajuća multipla skleroza

Sigurnost i djelotvornost Rebifa procjenjivana je kod bolesnika s relapsno remitirajućom multiplom sklerozom s dozama u rasponu od 11 do 44 mikrograma (3-12 milijuna IU), primijenjenim supkutano, tri puta tjedno. Uz odobreno doziranje, za Rebif 22 mikrograma dokazano je smanjenje incidencije (približno 30% nakon 2 godine) i težine kliničkih relapsa kod bolesnika s najmanje 2 egzacerbacije u prethodne 2 godine i EDSS vrijednosti od 0-5,0 na početku kliničkog ispitivanja. Udio bolesnika s napredovanjem onesposobljenosti utvrđenim povećanjem od barem jednog boda na ljestvici stanja širenja onesposobljenosti (engl. *Expanded Disability Status Scale*, EDSS) potvrđenim 3 mjeseca

kasnije smanjen je s 39% (placebo) na 30% (Rebif 22 mikrograma). Tijekom 4 godine, smanjenje srednje vrijednosti stope egzacerbacija u grupi bolesnika liječenih s Rebifom 22 mikrograma bilo je 22%, odnosno 29% u grupi bolesnika liječenih s Rebifom 44 mikrograma u usporedbi s grupom bolesnika koji su primali placebo 2 godine i nakon toga 2 godine nastavili primati Rebif 22 ili Rebif 44 mikrograma.

Sekundarna progresivna multipla skleroza

U trogodišnjem ispitivanju provedenom kod bolesnika sa sekundarnom progresivnom multiplom sklerozom (EDSS 3-6,5) s pokazateljima kliničke progresije u prethodne dvije godine te kod kojih nije bilo relapsa u prethodnih 8 tjedana, Rebif nije pokazao značajan učinak na napredovanje napredovanje onesposobljenosti, ali je broj relapsa bio smanjen za približno 30%. Ako populaciju bolesnika podijelimo u dvije podgrupe (one sa i one bez relapsa, u dvogodišnjem periodu prije ulaska u ispitivanje), kod bolesnika bez relapsa nema učinka na onesposobljenost, dok je u grupi bolesnika s relapsom udio s napredovanjem onesposobljenosti na kraju ispitivanja smanjen sa 70% (placebo) na 57% (u kombinaciji Rebifa 22 mikrograma i Rebifa 44 mikrograma). Prilikom tumačenja *a posteriori* kasnije dobivenih rezultata u podgrupama bolesnika potreban je oprez.

Primarna progresivna multipla skleroza

Rebif još nije istražen u bolesnika s primarnom progresivnom multiplom sklerozom te ga ne treba koristiti u tih bolesnika.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon intravenske primjene u zdravih dobrovoljaca, interferon beta-1a pokazuje naglo multieksponencijalno opadanje uz razine u serumu proporcionalne dozi. Supkutana i intramuskularna primjena Rebifa dovodi do jednakovrijednog izlaganja interferonu beta.

Distribucija

Nakon ponovljenih supkutanih injekcija Rebifa u dozi od 22 i 44 mikrograma, maksimalne koncentracije bile su obično opažene nakon 8 sati, no uz značajne varijacije.

Eliminacija

Nakon ponovljene supkutane primjene doza u zdravih dobrovoljaca, osnovni farmakokinetički parametri (AUC_{tau} i C_{max}) povećali su se proporcionalno povećanju doze s 22 mikrograma na 44 mikrograma. Prividni poluvijek procjenjuje se na 50 do 60 sati, što je u skladu s opaženim nakupljanjem nakon višestrukih doza.

Metabolizam

Interferon beta-1a uglavnom metaboliziraju i izlučuju jetra i bubrezi.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza i genotoksičnosti.

Kancerogenost Rebifa nije istraživana.

Ispitivanje embrionalne/fetalne toksičnosti na majmunima nije ukazalo na reproduktivne poremećaje. U ispitivanjima drugih alfa i beta interferona na životinjama prijavljen je povećan rizik od pobačaja. Nema podataka o djelovanju interferona beta-1a na plodnost muškaraca.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

manitol
poloksamer 188
L-metionin
benzilni alkohol
natrijev acetat
acetatna kiselina za podešavanje pH
natrijev hidroksid za podešavanje pH
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

18 mjeseci.
Nakon prve injekcije primijeniti unutar 28 dana.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2 °C do 8 °C) udaljeno od rashladnih djelova. Ne zamrzavati. Uložak čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uređaj (RebiSmart) koji sadrži napunjeni uložak s lijekom Rebif mora se čuvati u kutiji za čuvanje uređaja u hladnjaku (2 °C-8 °C).

U svrhu kućne primjene, bolesnik može izvaditi Rebif iz hladnjaka i čuvati na temperaturi do 25 °C, jednokratno u razdoblju od najdulje 14 dana. Rebif se potom mora vratiti u hladnjak i upotrijebiti do isteka roka valjanosti.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Ulošci (staklo tipa I) s čepom klipa (guma) i sigurnosnim zatvaračem (aluminij i halobutilna guma), koji sadrže 1,5 ml otopine za injekciju.

Veličina pakiranja od 4 ili 12 uložaka.
Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Otopina za injekciju u napunjenom ulošku spremna je za upotrebu s elektroničkim uređajem za injiciranje RebiSmart. Za čuvanje uređaja s uloškom vidjeti dio 6.4.

Za višedoznu primjenu. Treba koristiti samo bistru do opalescentnu otopinu bez čestica i bez vidljivih znakova kvarenja.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 04. svibnja 1998.
Datum posljednje obnove odobrenja: 04. svibnja 2008.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZIV LIJEKA

Rebif 44 mikrograma/0,5 ml otopina za injekciju u ulošku

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaki napunjeni uložak sadrži 132 mikrograma (36 milijuna IU*) interferona beta-1a** u 1,5 ml otopine, što odgovara 88 mikrograma/ml.

* Milijun internacionalnih jedinica mjerenih biološkim ispitivanjem citopatskog učinka (CPE) u usporedbi sa kućnim standardom interferona beta-1a proizvođača koji je kalibriran prema trenutnom internacionalnom standardu NIH (GB-23-902-531).

** proizvedeno tehnologijom rekombinantne DNA na stanicama jajnika kineskog hrčka (CHO-K1).

Pomoćna tvar s poznatim učinkom: Sadrži 2,5 mg benzilnog alkohola po dozi od 0,5 ml. Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju u ulošku.

Bistra do opalescentna otopina, uz pH 3,7 do 4,1 i osmolarnost 250 do 450 mOsm/l.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Rebif je indiciran za liječenje

- bolesnika s pojedinačnim događajem demijelinizacije s aktivnim upalnim procesom, ako su isključene druge dijagnoze te ako je utvrđeno da su bolesnici pod velikim rizikom od razvoja klinički jasne multiple skleroze (vidjeti dio 5.1)
- bolesnika s relapsnom multiplom sklerozom. U kliničkim ispitivanjima ovo je karakterizirano s dvije ili više akutne egzacerbacije unutar posljednje dvije godine (vidjeti dio 5.1).

Djelotvornost lijeka nije dokazana kod bolesnika sa sekundarnom progresivnom multiplom sklerozom bez prisutnog relapsa (vidjeti dio 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje mora započeti pod nadzorom liječnika iskusnog u liječenju ove bolesti.

Za bolesnike koji počinju liječenje, Rebif 44 mikrograma dostupan je u pakiranjima otopine za injekciju u ulošku za primjenu pomoću elektroničkog uređaja za injiciranje RebiSmart, koji omogućuje automatsku titraciju doze prilagođenu bolesnikovim potrebama za prvi mjesec liječenja.

Doziranje

Kada započinju liječenje lijekom Rebif, kako bi se omogućio razvoj tahifilaksije i na taj način umanjile nuspojave, preporučuje se da bolesnici počnu s dozom od 8,8 mikrograma supkutano, a potom se doza treba povećavati tijekom razdoblja od 4 tjedna do ciljane doze prema sljedećem rasporedu:

U sljedećoj tablici navedeni su koraci u titraciji doze koje automatski provodi elektronički uređaj za injiciranje RebiSmart.

	Preporučena titracija (% ukupne doze)	Titracija doze za Rebif 44 mikrograma tri puta tjedno
Tjedni 1-2	20%	8,8 mikrograma tri puta tjedno
Tjedni 3-4	50%	22 mikrograma tri puta tjedno
Tjedni 5+	100%	44 mikrograma tri puta tjedno

Prvi događaj demijelinizacije

Doziranje za bolesnike koji su doživjeli prvi događaj demijelinizacije je 44 mikrograma Rebifa tri puta tjedno supkutanom injekcijom.

Relapsna multipla skleroza

Preporučeno doziranje za Rebif je tri puta tjedno po 44 mikrograma, supkutanom injekcijom. Kod bolesnika koji prema procjeni nadležnog liječnika specijaliste ne podnose navedene doze, preporučuje se davanje manje doze od 22 mikrograma, također tri puta tjedno supkutanom injekcijama.

Pedijatrijska populacija

Kod djece ili adolescenata nisu provedena formalna klinička ispitivanja i farmakokinetičke studije. Međutim, u pedijatrijskoj retrospektivnoj kohortnoj studiji prikupljeni su podaci o sigurnosti primjene Rebifa iz medicinskih podataka djece (n=52) i adolescenata (n=255). Rezultati ove studije sugeriraju da je sigurnosni profil lijeka kod djece (u dobi od 2 do 11 godina) i adolescenata (u dobi od 12 do 17 godina) koji su primali Rebif 22 ili 44 mikrograma supkutano tri puta tjedno sličan onom kod odraslih.

Sigurnost i djelotvornost Rebifa u djece mlađe od 2 godine nisu još ustanovljene. Rebif se ne smije primjenjivati u ovoj dobnoj skupini.

Način primjene

Otopina lijeka Rebif za supkutanu injekciju u ulošku namijenjena je za višedoznu primjenu pomoću elektroničkog uređaja za injiciranje RebiSmart nakon odgovarajuće obuke bolesnika i/ili njegovatelja.

Za primjenu lijeka treba se pridržavati uputa u Uputi o lijeku i u priručniku za primjenu (Upute za upotrebu) koji se isporučuje uz RebiSmart.

Prije davanja injekcije i tijekom sljedeća 24 sata nakon svake injekcije, preporučuje se davanje analgoantipiretika, kako bi se smanjili simptomi slični gripi koji su povezani s primjenom Rebifa.

Do danas još nije poznato koliko dugo se bolesnici moraju liječiti. Sigurnost i djelotvornost liječenja Rebifom nije dokazana za razdoblje duže od 4 godine. Preporučuje se procjena bolesnika najmanje svake druge godine od početka liječenja Rebifom tijekom četverogodišnjeg razdoblja, a odluku o dužem liječenju donosi za svakog pojedinog bolesnika nadležni liječnik.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na prirodni ili rekombinantni interferon beta ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Bolesnici s postojećom teškom depresijom i/ili suicidalnim mislima (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Opće preporuke

Bolesnike treba upoznati s najčešćim nuspojavama povezanim s primjenom interferona beta, uključujući simptome sindroma sličnog gripi (vidjeti dio 4.8). Ti su simptomi obično najizraženiji u početku liječenja, a tijekom nastavka liječenja smanjuje se njihova učestalost i težina.

Trombotička mikroangiopatija (TMA)

Tijekom liječenja lijekovima koji sadrže interferon beta prijavljeni su slučajevi trombotičke mikroangiopatije, koja se očituje kao trombotička trombocitopenička purpura (TTP) ili hemolitički uremički sindrom (HUS), uključujući smrtnu slučajevu. Događaji su prijavljeni u različito vrijeme tijekom liječenja i mogu se pojaviti nekoliko tjedana do nekoliko godina nakon početka liječenja interferonom beta. Rane kliničke značajke uključuju trombocitopeniju, novonastalu hipertenziju, vrućicu, simptome središnjeg živčanog sustava (npr. konfuzija, pareza) i oštećenje funkcije bubrega. Laboratorijski nalazi koji upućuju na TMA uključuju smanjeni broj trombocita, povišenu serumsku laktat dehidrogenazu (LDH) zbog hemolize i shistocite (fragmentirani eritrociti) u krvnom razmazu. Stoga, ukoliko se uoče kliničke značajke TMA, preporučuju se dodatni testovi razine trombocita, serumske LDH, krvnih razmaza i funkcije bubrega. Ako se dijagnosticira TMA, potrebno je bez odlaganja započeti liječenje (razmotriti plazmaferezu) i preporučuje se odmah prekinuti liječenje Rebifom.

Depresija i suicidalna ideacija

Rebif treba oprezno primjenjivati kod bolesnika s prethodnim ili postojećim depresivnim poremećajem, naročito kod onih koji su u prošlosti već imali suicidalne misli (vidjeti dio 4.3). Kod bolesnika s multiplom sklerozom poznata je učestalija pojava depresije i suicidalnih misli kao i njihova povezanost s primjenom interferona. Bolesnike liječene Rebifom treba uputiti da svom nadležnom liječniku odmah prijave svaki simptom depresije i/ili suicidalne misli. Bolesnike sa simptomima depresije treba pomno pratiti tijekom primjene Rebifa i na odgovarajući način liječiti. Treba razmotriti i mogućnost prekida liječenja Rebifom (vidjeti dijelove 4.3 i 4.8).

Poremećaji s napadajima

Rebif treba primjenjivati oprezno kod bolesnika s anamnezom napadaja, onima koji primaju antiepileptike, posebice ako epilepsija nije odgovarajuće liječena antiepilepticima (vidjeti dijelove 4.5 i 4.8).

Bolest srca

U početku liječenja interferonom beta-1a bolesnici sa srčanim bolestima poput angine, kongestivnog zatajenja srca ili aritmije, zahtijevaju pomno praćenje zbog mogućeg pogoršanja njihova kliničkog stanja. Simptomi sindroma sličnog gripi povezani s primjenom interferona beta-1a mogu biti stresni za srčane bolesnike.

Nekroza na mjestu injiciranja

Nekroza na mjestu injiciranja opisana je kod bolesnika koji primaju Rebif (vidjeti dio 4.8). Radi smanjenja rizika nastanka nekroze na mjestu injiciranja, bolesnike je potrebno uputiti:

- da primjenjuju aseptičan postupak injiciranja,
- da za svaku dozu mijenjaju mjesto injiciranja.

Povremeno je potrebno provjeriti postupak samostalne primjene lijeka od strane bolesnika, naročito ako se na mjestu injiciranja pojave reakcije.

Ako se kod bolesnika pojavi bilo kakvo pucanje kože, a koje može biti praćeno oticanjem ili curenjem tekućine s mjesta injiciranja, bolesnika treba uputiti da se prije nastavka davanja injekcija Rebifa posavjetuje s nadležnim liječnikom. Ako bolesnik ima multiple lezije, primjenu Rebifa treba prekinuti do zacjeljenja. Bolesnici s pojedinačnim lezijama mogu nastaviti s liječenjem, pod uvjetom da nekroza nije preopsežna.

Poremećaj funkcije jetre

U kliničkim ispitivanjima s Rebifom često je zabilježeno asimptomatsko povišenje jetrenih transaminaza (osobito alanin aminotransferaze (ALT)), a kod 1-3% bolesnika povišenje je jetrenih transaminaza više od 5 puta iznad gornje granice normale (GGN). U odsutnosti kliničkih simptoma, vrijednost ALT-a u serumu treba mjeriti prije početka liječenja, u 1., 3. i 6. mjesecu liječenja te nakon toga u ravnomjernim vremenskim razmacima. U slučaju porasta ALT-a više od 5 puta iznad GGN, potrebno je razmotriti smanjenje doze Rebifa. Dozu se može postupno povećavati kad se razina enzima normalizira. Primjenu Rebifa treba započeti s oprezom kod bolesnika s povijesti teže bolesti jetre, kliničkih dokaza aktivne bolesti jetre, zlouporabe alkohola ili povišenim vrijednostima ALT-a u serumu ($>2,5$ puta iznad GGN). Liječenje lijekom Rebif treba prekinuti u slučaju pojave ikterusa ili drugih kliničkih simptoma poremećaja funkcije jetre.

Rebif poput svih drugih interferona beta ima potencijal za uzrokovanje teških oštećenja jetre uključujući akutno zatajenje jetre (vidjeti dio 4.8). Do teškog oštećenja jetre u većini slučajeva dolazi u prvih šest mjeseci liječenja. Mehanizam rijetkih simptomatskih poremećaja funkcije jetre nije poznat. Specifični faktori rizika nisu identificirani.

Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava

Nefrotski sindrom

Tijekom liječenja interferonima beta zabilježeni su slučajevi nefrotskog sindroma s različitim podležućim nefropatijama uključujući kolabirajući oblik fokalne segmentalne glomeruloskleroze (FSGS), bolest minimalnih promjena (MCD), membranoproliferativni glomerulonefritis (MPGN) i membransku glomerulopatiju (MGN). Slučajevi su zabilježeni u različitim vremenskim točkama tijekom liječenja i mogu se pojaviti nakon nekoliko godina liječenja interferonom beta. Preporučuje se povremeno praćenje zbog pojave ranih znakova i simptoma, npr. edema, proteinurije i oštećenja bubrežne funkcije, posebno u bolesnika s povećanim rizikom od bubrežne bolesti. Nefrotski sindrom potrebno je bez odlaganja liječiti i razmotriti prekid liječenja Rebifom.

Abnormalni laboratorijski nalazi

Abnormalni laboratorijski nalazi povezani su s primjenom interferona. Ukupna incidencija ove pojave je nešto viša kod lijeka Rebif 44 mikrograma nego kod Rebif 22 mikrograma. Stoga se, uz te uobičajene laboratorijske pretrage potrebne radi praćenja bolesnika s multiplom sklerozom, preporučuje redovita kontrola jetrenih enzima i kontrola kompletne i diferencijalne krvne slike te trombocita u redovitim vremenskim razmacima (1, 3 i 6 mjeseci) nakon uvođenja liječenja Rebifom i potom periodično, ako nema kliničkih simptoma. Stoga te pretrage trebaju biti češće kad se počne primjenjivati Rebif 44 mikrograma.

Poremećaji štitnjače

Kod bolesnika liječenih Rebifom može se razviti poremećaj funkcije štitnjače ili pogoršanje već postojećeg poremećaja štitnjače. Zbog toga se preporučuje ispitivanje funkcije štitnjače na početku liječenja, a ako vrijednosti odstupaju od normalnih, ispitivanje treba ponoviti svakih 6-12 mjeseci

nakon početka liječenja. Kod normalnih početnih vrijednosti, rutinsko testiranje nije potrebno, ali ga treba provesti u slučaju kliničkih nalaza disfunkcije štitnjače (vidjeti dio 4.8).

Teško zatajenje bubrega ili jetre i teška mijelosupresija

Primjena interferona beta-1a kod bolesnika s teškim bubrežnim i jetrenim zatajenjem, kao i s teškom mijelosupresijom, zahtijeva poseban oprez i pomno praćenje.

Neutralizirajuća protutijela

Na interferon beta-1a mogu se razviti serumska neutralizirajuća protutijela. Precizna incidencija protutijela još nije pouzdano utvrđena. Klinički podaci ukazuju na razvoj perzistirajućih serumskih protutijela na interferon beta-1a kod približno 13 do 14% bolesnika nakon 24-48 mjeseci liječenja Rebifom 44 mikrograma. U prisutnosti protutijela primijećen je atenuirani farmakodinamički odgovor na interferon beta-1a (beta-2 mikroglobulin i neopterin). Iako kliničko značenje indukcije protutijela nije potpuno razjašnjeno, razvoj neutralizirajućih protutijela povezan je sa smanjenjem djelotvornosti kliničkih i MRI varijabli. Ukoliko bolesnik slabo reagira na liječenje Rebifom i ima neutralizirajuća protutijela, nadležni liječnik treba preispitati odnos koristi i rizika nastavka liječenja Rebifom.

Upotreba različitih testova za otkrivanje serumskih protutijela i različite definicije pozitivnosti tih protutijela ograničavaju mogućnost usporedbe antigenosti različitih preparata.

Drugi oblici multiple skleroze

Dostupni su samo ograničeni podaci o sigurnosti i djelotvornosti lijeka kod izvanambulantnih bolesnika s multiplom sklerozom. Rebif još nije istražen u bolesnika s primarnom progresivnom multiplom sklerozom te ga ne treba koristiti u tih bolesnika.

Pomoćne tvari

Sadržaj natrija

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

Benzilni alkohol

Ovaj lijek sadrži benzilni alkohol. Benzilni alkohol može uzrokovati alergijske reakcije.

Bolesnike mlađe od 3 godine potrebno je pratiti zbog mogućih respiratornih simptoma.

Bolesnice koje su trudne ili doje potrebno je upozoriti na mogući rizik od nakupljanja pomoćne tvari benzilnog alkohola s vremenom, što može uzrokovati metaboličku acidozu. U bolesnika s oštećenjem funkcije jetre ili bubrega potrebno je primjenjivati uz oprez zbog mogućeg rizika od nakupljanja pomoćne tvari benzilnog alkohola s vremenom, što može uzrokovati metaboličku acidozu.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija s interferonom beta-1a kod ljudi.

Utvrđeno je da interferoni kod ljudi i životinja reduciraju aktivnost jetrenih enzima ovisnih o citokromu P450. Zbog toga se oprez zahtijeva kod primjene Rebifa u kombinaciji s lijekovima uskog terapijskog indeksa i za klirens ovisnih većinom o jetrenom sustavu citokroma P450, npr. antiepileptici i neke skupine antidepresiva.

Interakcija Rebifa s kortikosteroidima ili s adrenokortikotropnim hormonom (ACTH) nije sistematično proučavana. Kliničke studije ukazuju na to da bolesnici s multiplom sklerozom za vrijeme relapsa mogu primati Rebif i kortikosteroide ili ACTH.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Opsežni podaci (više od 1000 trudnoća) iz registara i iz iskustva nakon stavljanja lijeka u promet ukazuju na to da nema povećanog rizika od velikih kongenitalnih anomalija kod izloženosti interferonu beta prije začeća ili izloženosti tijekom prvog tromjesečja trudnoće. Međutim, trajanje izloženosti tijekom prvog tromjesečja nije se moglo utvrditi zato što su podaci prikupljeni dok je primjena interferona beta tijekom trudnoće bila kontraindicirana pa je liječenje vjerojatno bilo prekinuto kad je otkrivena i/ili potvrđena trudnoća. Iskustvo s izloženosti tijekom drugog i trećeg tromjesečja vrlo je ograničeno.

Na temelju podataka iz ispitivanja na životinjama (vidjeti dio 5.3), postoji mogućnost povećanog rizika od spontanog pobačaja. Rizik od spontanog pobačaja u trudnica izloženih interferonu beta ne može se odgovarajuće ocijeniti na temelju trenutno dostupnih podataka, ali ti podaci za sada ne ukazuju na povećan rizik.

Ako je klinički potrebno, može se razmotriti primjena Rebifa tijekom trudnoće.

Dojenje

Ograničene informacije o prelasku interferona beta-1a u majčino mlijeko, zajedno s kemijskim/fiziološkim značajkama interferona beta, ukazuju na to da je razina interferona beta-1a izlučenog u majčino mlijeko zanemariva. Ne očekuju se štetni učinci na dojenje novorođenčad/dojenčad.

Rebif se može primjenjivati tijekom dojenja.

Plodnost

Učinci Rebifa na plodnost nisu ispitani.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nuspojave povezane sa središnjim živčanim sustavom vezane uz primjenu interferona beta (npr. omaglica) mogu utjecati na bolesnikovu sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima (vidjeti dio 4.8).

4.8 Nuspojave

Sažetak profila sigurnosti

Najučestalija nuspojava povezana s liječenjem Rebifom odnosi se na sindrom sličan gripi. Simptomi slični gripi najizraženiji su na početku liječenja i postepeno se smanjuje njihova učestalost u nastavku liječenja. Tijekom prvih šest mjeseci liječenja Rebifom otprilike 70% bolesnika može očekivati pojavu tipičnog sindroma sličnog gripi specifičnog za interferon. Otprilike 30% bolesnika također će osjetiti reakcije na mjestu injiciranja u vidu blage upale ili eritema. Asimptomatski porasti vrijednosti laboratorijskih parametara jetrene funkcije i pada broja bijelih krvnih stanica također su česti.

Većina nuspojava uočenih pri primjeni interferona beta-1a obično su blage i reverzibilne i povlače se nakon smanjenja doze. U slučaju težih ili trajnijih nuspojava, prema odluci nadležnog liječnika, doza Rebifa se može privremeno smanjiti ili prekinuti.

Popis nuspojava

Prikazane nuspojave identificirane su u kliničkim ispitivanjima kao i iz izvješća nakon stavljanja lijeka u promet (zvjezdica [*] označava nuspojave identificirane tijekom praćenja lijeka nakon stavljanja lijeka u promet). Učestalost pojavljivanja opisana je sljedećom terminologijom: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Poremećaji krvi i limfnog sustava

Vrlo često:	Neutropenija, limfopenija, leukopenija, trombocitopenija, anemija
Rijetko:	Trombotička mikroangiopatija uključujući trombotičku trombocitopeničku purpuru/hemolitički uremički sindrom* (značajka klase lijekova koji sadrže interferon beta; vidjeti dio 4.4), pancitopenija*

Endokrini poremećaji

Manje često:	Poremećaji rada štitnjače, najčešće u obliku hipotiroidizma ili hipertiroidizma
--------------	---

Poremećaji imunološkog sustava

Rijetko:	Anafilaktičke reakcije*
----------	-------------------------

Poremećaji jetre i žuči

Vrlo često:	Asimptomatsko povišenje transaminaza
Često:	Snažan porast transaminaza
Manje često:	Hepatitis sa ili bez ikterusa*
Rijetko:	Zatajenje jetre* (vidjeti dio 4.4), autoimuni hepatitis*

Psijhijatrijski poremećaji

Često:	Depresija, nesanica
Rijetko:	Pokušaj samoubojstva*

Poremećaji živčanog sustava

Vrlo često:	Glavobolja
Manje često:	Napadaji*
Nepoznato:	Prolazni neurološki simptomi (primjerice, hipoestezija, spazam mišića, parestezija, poteškoće u hodaњу, ukočenost mišića i kostiju) koji mogu imitirati simptome pogoršanja multiple skleroze*

Poremećaji oka

Manje često:	Poremećaji krvnih žila mrežnice (primjerice, retinopatija, pamučaste mrlje, opstrukciju arterije ili vene mrežnice)*
--------------	--

Krvožilni poremećaji

Manje često:	Tromboembolijski događaji*
--------------	----------------------------

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja

Manje često:	Dispneja*
Nepoznato:	Plućna arterijska hipertenzija* (značajka skupine lijekova koji sadrže interfereon, vidjeti niže Plućna arterijska hipertenzija)

Poremećaji probavnog sustava

Često:	Proljev, povraćanje, mučnina
--------	------------------------------

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Često:	Pruritus, osip, eritematozni osip, makulopapularni osip, alopecija*
Manje često:	Urtikarija*
Rijetko:	Quinckeov edem (angioedem)*, multiformni eritem*, kožne reakcije nalik multiformnom edemu*, Stevens Johnsonov sindrom*

Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva

Često:	Mijalgija, artralgiya
Rijetko:	Lupus eritematosus potaknut lijekom*

Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava

Rijetko:	Nefrotski sindrom*, glomeruloskleroza* (vidjeti dio 4.4)
----------	--

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Vrlo često:	Upala na mjestu injiciranja, reakcija na mjestu injiciranja, simptomi nalik gripi
Često:	Bol na mjestu injiciranja, umor, tresavica, vrućica
Manje često:	Nekroza na mjestu injekcije, masa na mjestu injiciranja, apsces na mjestu injiciranja, infekcije na mjestu injiciranja*, pojačano znojenje*
Rijetko:	Celulitis na mjestu injiciranja*
Nepoznato:	Panikulitis (na mjestu primjene injekcije)

Pedijatrijska populacija

Kod djece ili adolescenata nisu provedena formalna klinička ispitivanja i farmakokinetičke studije. Ograničeni podaci o sigurnosti sugeriraju da je sigurnosni profil lijeka kod djece i adolescenata (u dobi od 2 do 17 godina) koji su primali Rebif 22 mikrograma ili 44 mikrograma tri puta tjedno sličan onom kod odraslih.

Učinak skupine lijeka

Upotreba interferona povezana je s anoreksijom, omaglicom, anksioznošću, aritmijom, vazodilatacijom, palpitacijom, menoragijom i metroragijom. Za vrijeme liječenja interferonom beta moguće je povećano stvaranje autoantitijela.

Plućna arterijska hipertenzija

Slučajevi plućne arterijske hipertenzije (PAH) prijavljeni su s lijekovima koji sadrže interferon beta. Događaji su prijavljeni u različitim vremenskim točkama i do nekoliko godina nakon početka liječenja interferonom beta.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

U slučaju predoziranja, bolesnike treba hospitalizirati radi promatranja i primjene odgovarajućeg suportivnog liječenja.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Imunostimulatori, interferoni, ATK oznaka: L03AB07

Interferoni su skupina endogenih glikoproteina koji su obogaćeni imunomodulatornim, antivirusnim i antiproliferativnim svojstvima.

Rebif (interferon beta-1a) se sastoji od istog slijeda aminokiselina kao i endogeni humani interferon beta. Proizvode ga stanice sisavaca (jajnik kineskog hrčka) pa je stoga glikoziliran kao prirodni protein.

Neovisno o putu primjene, uočene su naglašene farmakodinamičke promjene povezane s primjenom Rebifa. Nakon primjene jedne doze, intracelularna i serumska aktivnost 2-5A sintetaze te serumske koncentracije beta-2 mikroglobulina i neopterinu porastu unutar 24 sata i počinju opadati unutar 2 dana. Intramuskularna i supkutana primjena dovode do potpuno usporedivih odgovora. Nakon 4 uzastopne supkutane primjene iste doze svakih 48 sati, navedeni biološki odgovori ostaju povišeni, bez znakova razvoja tolerancije.

Nakon supkutane primjene doza zdravim dobrovoljcima interferon beta-1a inducira biljege biološkog odgovora (npr. aktivnost 2',5'-oligoadenilat-sintetaze (OAS), neopterin i beta-2 mikroglobulin). Vrijeme potrebno za postizanje vršne koncentracije neopterinu, beta-2 mikroglobulina i 2',5'-oligoadenilat-sintetaze nakon jedne supkutane injekcije bilo je 24 do 48 sati, 12 sati za MX1 te 24 sata za ekspresiju gena OAS1 i OAS2. Za većinu ovih biljega opažene su slične vršne vrijednosti u otprilike istim vremenskim intervalima nakon prve i šeste primjene.

Točan mehanizam djelovanja Rebifa kod multiple skleroze još se istražuje.

Pojedinačni klinički događaj koji ukazuje na multiplu sklerozu

Jedno dvogodišnje kontrolirano kliničko ispitivanje lijeka Rebif provedeno je na bolesnicima s pojedinačnim kliničkim događajem koji upućuje na demijelinizaciju zbog multiple skleroze. Bolesnici koji su sudjelovali u kliničkom ispitivanju imali su barem dvije klinički inaktivne lezije na T2-ponderiranoj MRI snimci veličine najmanje 3 mm, od kojih je jedna jajolika ili periventrikularna ili infratentorijalna. Treba isključiti bilo koju drugu bolest osim multiple skleroze koja bi mogla bolje objasniti znakove i simptome koje bolesnik osjeća.

Bolesnici su bili randomizirani na dvostruko slijepi način na Rebif 44 mikrograma 3 puta tjedno, Rebif 44 mikrograma jednom tjedno ili na placebo. Ako se pojavi drugi klinički događaj demijelinizacije koji potvrđuje jasnu multiplu sklerozu, bolesnici prelaze na preporučeno doziranje lijeka Rebif od 44 mikrograma 3 puta tjedno kao u otvorenom kliničkom ispitivanju, dok istovremeno ostaju maskirani za početnu randomizaciju.

Rezultati djelotvornosti lijeka Rebif 44 mikrograma tri puta tjedno u usporedbi s placebom iz ovog kliničkog ispitivanja su sljedeći:

Parametar Statistika	Liječenje		Usporedba liječenja			
	Placebo (n=171)	Rebif 44 µg tiw (n=171)	Rebif 44 µg tri puta tjedno naspram placeba	Redukcija rizika	Coxov omjer proporcionalnih rizika [95% CI]	Log-rang p-vrijednost
McDonaldova (2005) konverzija						
Broj događaja	144	106	51%	0,49 [0,38;0,64]	<0,001	
Kaplan-Meireova procjena	85,8%	62,5%				
Konverzija klinički jasne multiple skleroze						
Broj događaja	60	33	52%	0,48 [0,31;0,73]	<0,001	
Kaplan-Meireova procjena	37,5%	20,6%				
Prosječna CUA (engl. combined unique active) lezija po ispitaniku po snimanju tijekom dvostruko slijepog razdoblja						
Srednja vrijednost najmanjih kvadrata (standardna pogreška)	2,59 (0,30)	0,50 (0,06)	81%	0,19 [0,14;0,26]*	<0,001	

tiw: tri puta tjedno, CI: interval pouzdanosti, CUA: kombinirana jedinstvena aktivna

* omjer srednjih vrijednosti dobivenih metodom najmanjih kvadrata [95% CI]

Za sada nema dobro utvrđene definicije visokorizičnog bolesnika, iako je konzervativniji pristup Za sada nema dobro utvrđene definicije visokorizičnog bolesnika, iako je konzervativniji pristup prihvaćanje barem devet T2 hiperintenzivnih lezija na početnom snimanju i barem jedne nove T2 lezije ili jedne nove Gd- pozitivne lezije na kontrolnom snimanju barem mjesec dana nakon početnog snimanja. U svakom slučaju, liječenje treba razmotriti jedino za bolesnike koji su klasificirani visokorizičnima.

Relapsno-remitirajuća multipla skleroza

Sigurnost i djelotvornost Rebifa procjenjivana je kod bolesnika s relapsno remitirajućom multiplom sklerozom s dozama u rasponu od 11 do 44 mikrograma (3-12 milijuna IU), primijenjenim supkutano, tri puta tjedno. Uz odobreno doziranje, za Rebif 44 mikrograma dokazano je smanjenje incidencije (približno 30% nakon 2 godine) i težine kliničkih relapsa kod bolesnika s najmanje 2 egzacerbacije u prethodne 2 godine i EDSS vrijednosti od 0-5,0 na početku kliničkog ispitivanja. Udio bolesnika s napredovanjem onesposobljenosti utvrđenim povećanjem od barem jednog boda na ljestvici stanja širenja onesposobljenosti (engl. *Expanded Disability Status Scale*, EDSS) potvrđenim 3 mjeseca kasnije smanjen je s 39% (placebo) na 27% (Rebif 44 mikrograma). Tijekom 4 godine, smanjenje srednje vrijednosti stope egzacerbacija u grupi bolesnika liječenih s Rebifom 22 mikrograma bilo je 22%, odnosno 29% u grupi bolesnika liječenih s Rebifom 44 mikrograma u usporedbi s grupom bolesnika koji su primali placebo 2 godine i nakon toga 2 godine nastavili primati Rebif 22 ili Rebif 44 mikrograma.

Sekundarna progresivna multipla skleroza

U trogodišnjem ispitivanju provedenom kod bolesnika sa sekundarnom progresivnom multiplom sklerozom (EDSS 3-6,5) s pokazateljima kliničke progresije u prethodne dvije godine te kod kojih nije bilo relapsa u prethodnih 8 tjedana, Rebif nije pokazao značajan učinak na napredovanje napredovanje onesposobljenosti, ali je broj relapsa bio smanjen za približno 30%. Ako populaciju bolesnika podijelimo u dvije podgrupe (one sa i one bez relapsa, u dvogodišnjem periodu prije ulaska u ispitivanje), kod bolesnika bez relapsa nema učinka na onesposobljenost, dok je u grupi bolesnika s relapsom udio s napredovanjem onesposobljenosti na kraju ispitivanja smanjen sa 70% (placebo) na 57% (u kombinaciji Rebifa 22 mikrograma i Rebifa 44 mikrograma). Prilikom tumačenja *a posteriori* kasnije dobivenih rezultata u podgrupama bolesnika potreban je oprez.

Primarna progresivna multipla skleroza

Rebif još nije istražen u bolesnika s primarnom progresivnom multiplom sklerozom te ga ne treba koristiti u tih bolesnika.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon intravenske primjene u zdravih dobrovoljaca, interferon beta-1a pokazuje naglo multieksponencijalno opadanje uz razine u serumu proporcionalne dozi. Supkutana i intramuskularna primjena Rebifa dovodi do jednakovrijednog izlaganja interferonu beta.

Distribucija

Nakon ponovljenih supkutanih injekcija Rebifa u dozi od 22 i 44 mikrograma, maksimalne koncentracije bile su obično opažene nakon 8 sati, no uz značajne varijacije.

Eliminacija

Nakon ponovljene supkutane primjene doza u zdravih dobrovoljaca, osnovni farmakokinetički parametri (AUC_{tau} i C_{max}) povećali su se proporcionalno povećanju doze s 22 mikrograma na 44 mikrograma. Prividni poluvijek procjenjuje se na 50 do 60 sati, što je u skladu s opaženim nakupljanjem nakon višestrukih doza.

Metabolizam

Interferon beta-1a uglavnom metaboliziraju i izlučuju jetra i bubrezi.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza i genotoksičnosti.

Kancerogenost Rebifa nije istraživana.

Ispitivanje embrionalne/fetalne toksičnosti na majmunima nije ukazalo na reproduktivne poremećaje. U ispitivanjima drugih alfa i beta interferona na životinjama prijavljen je povećan rizik od pobačaja. Nema podataka o djelovanju interferona beta-1a na plodnost muškaraca.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

manitol
poloksamer 188
L-metionin
benzilni alkohol
natrijev acetat
acetatna kiselina za podešavanje pH
natrijev hidroksid za podešavanje pH
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

18 mjeseci.

Nakon prve injekcije primijeniti unutar 28 dana.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2 °C do 8 °C) udaljeno od rashladnih dijelova. Ne zamrzavati. Uložak čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uređaj (RebiSmart) koji sadrži napunjeni uložak s lijekom Rebif mora se čuvati u kutiji za čuvanje uređaja u hladnjaku (2 °C-8 °C).

U svrhu kućne primjene, bolesnik može izvaditi Rebif iz hladnjaka i čuvati na temperaturi do 25 °C, jednokratno u razdoblju od najdulje 14 dana. Rebif se potom mora vratiti u hladnjak i upotrijebiti do isteka roka valjanosti.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Ulošci (staklo tipa I) s čepom klipa (guma) i sigurnosnim zatvaračem (aluminij i halobutilna guma), koji sadrže 1,5 ml otopine za injekciju.

Veličina pakiranja od 4 ili 12 uložaka.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Otopina za injekciju u napunjenom ulošku spremna je za upotrebu s elektroničkim uređajem za injiciranje RebiSmart. Za čuvanje uređaja s uloškom vidjeti dio 6.4.

Za višedoznu primjenu. Treba koristiti samo bistru do opalescentnu otopinu bez čestica i bez vidljivih znakova kvarenja.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/98/063/009

EU/1/98/063/019

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 04. svibnja 1998.

Datum posljednje obnove odobrenja: 04. svibnja 2008.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZIV LIJEKA

Rebif 22 mikrograma otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka napunjena brizgalica sadrži 22 mikrograma (6 milijuna IU*) interferona beta-1a** u 0,5 ml otopine.

* Milijun internacionalnih jedinica mjerenih biološkim ispitivanjem citopatskog učinka (CPE) u usporedbi sa standardom interferona beta-1a proizvođača koji je kalibriran prema trenutnom internacionalnom standardu NIH (GB-23-902-531).

** proizvedeno tehnologijom rekombinantne DNA na stanicama jajnika kineskog hrčka (CHO-K1).

Pomoćna tvar s poznatim učinkom: Sadrži 2,5 mg benzilnog alkohola po dozi od 0,5 ml. Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici.

Bistra do opalescentna otopina, uz pH 3,5 do 4,5 i osmolarnost 250 do 450 mOsm/l.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Rebif je indiciran za liječenje relapsne multiple skleroze. U kliničkim ispitivanjima ovo je karakterizirano s dvije ili više akutne egzacerbacije unutar posljednje dvije godine (vidjeti dio 5.1).

Djelotvornost lijeka nije dokazana kod bolesnika sa sekundarnom progresivnom multiplom sklerozom bez prisutnog relapsa (vidjeti dio 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje mora započeti pod nadzorom liječnika iskusnog u liječenju ove bolesti.

Rebif je dostupan u dvije jačine: 22 mikrograma i 44 mikrograma.

Za bolesnike koji počinju liječenje, Rebif 44 mikrograma dostupan je u pakiranjima otopine za injekciju u ulošku za primjenu pomoću elektroničkog uređaja za injiciranje RebiSmart, koji omogućuje automatsku titraciju doze prilagođenu bolesnikovim potrebama za prvi mjesec liječenja. Titracija i prilagoba doze mogu se provesti samo primjenom Rebif 44 mikrograma otopine za injekciju u ulošcima koji su pogodni za primjenu pomoću elektroničkog uređaja za injiciranje RebiSmart.

Doziranje

Preporučeno doziranje za Rebif je tri puta tjedno po 44 mikrograma, supkutanom injekcijom. Kod bolesnika koji prema procjeni nadležnog liječnika specijaliste ne podnose navedene doze, preporučuje se davanje manje doze od 22 mikrograma, također tri puta tjedno supkutanim injekcijama.

Kod započinjanja liječenja lijekom Rebif, doza se mora postupno povećavati kako bi se omogućio razvoj tahifilaksije i na taj način umanjile nuspojave.

Pedijatrijska populacija

Kod djece ili adolescenata nisu provedena formalna klinička ispitivanja i farmakokinetičke studije. Međutim, u pedijatrijskoj retrospektivnoj kohortnoj studiji prikupljeni su podaci o sigurnosti primjene Rebifa iz medicinskih podataka djece (n=52) i adolescenata (n=255). Rezultati ove studije sugeriraju da je sigurnosni profil lijeka kod djece (u dobi od 2 do 11 godina) i adolescenata (u dobi od 12 do 17 godina) koji su primali Rebif 22 ili 44 mikrograma supkutano tri puta tjedno sličan onom kod odraslih.

Sigurnost i djelotvornost Rebifa u djece mlađe od 2 godine nisu još ustanovljene. Rebif se ne smije primjenjivati u ovoj dobnoj skupini.

Način primjene

RebiDose je napunjena brizgalica spremna za primjenu supkutanom injekcijom. Namijenjena je za jednokratnu primjenu i treba je koristiti samo nakon odgovarajuće obuke bolesnika i/ili njegovatelja.

Za primjenu lijeka Rebif s uređajem RebiDose, treba se pridržavati uputa dobivenih u Uputi o lijeku.

Prije davanja injekcije i tijekom sljedeća 24 sata nakon svake injekcije, preporučuje se davanje analgetika, kako bi se smanjili simptomi slični gripi koji su povezani s primjenom Rebifa.

Do danas još nije poznato koliko dugo se bolesnici moraju liječiti. Sigurnost i djelotvornost liječenja Rebifom nije dokazana za razdoblje duže od 4 godine. Preporučuje se procjena bolesnika najmanje svake druge godine od početka liječenja Rebifom tijekom četverogodišnjeg razdoblja, a odluku o dužem liječenju donosi za svakog pojedinog bolesnika nadležni liječnik.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na prirodni ili rekombinantni interferon beta ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Bolesnici s postojećom teškom depresijom i/ili suicidalnim mislima (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Opće preporuke

Bolesnike treba upoznati s najčešćim nuspojavama povezanim s primjenom interferona beta, uključujući simptome sindroma sličnog gripi (vidjeti dio 4.8). Ti su simptomi obično najizraženiji u početku liječenja, a tijekom nastavka liječenja smanjuje se njihova učestalost i težina.

Trombotička mikroangiopatija (TMA)

Tijekom liječenja lijekovima koji sadrže interferon beta prijavljeni su slučajevi trombotičke mikroangiopatije, koja se očituje kao trombotička trombocitopenička purpura (TTP) ili hemolitički uremički sindrom (HUS), uključujući smrtno slučajevima. Događaji su prijavljeni u različito vrijeme tijekom liječenja i mogu se pojaviti nekoliko tjedana do nekoliko godina nakon početka liječenja interferonom beta. Rane kliničke značajke uključuju trombocitopeniju, novonastalu hipertenziju, vrućicu, simptome središnjeg živčanog sustava (npr. konfuzija, pareza) i oštećenje funkcije bubrega. Laboratorijski nalazi koji upućuju na TMA uključuju smanjeni broj trombocita, povišenu serumsku laktat dehidrogenazu (LDH) zbog hemolize i shistocite (fragmentirani eritrociti) u krvnom razmazu. Stoga, ukoliko se uoče kliničke značajke TMA, preporučuju se dodatni testovi razine trombocita, serumske LDH, krvnih razmaza i funkcije bubrega. Ako se dijagnosticira TMA, potrebno je bez

odlaganja započeti liječenje (razmotriti plazmaferezu) i preporučuje se odmah prekinuti liječenje Rebifom.

Depresija i suicidalna ideacija

Rebif treba oprezno primjenjivati kod bolesnika s prethodnim ili postojećim depresivnim poremećajem, naročito kod onih koji su u prošlosti već imali suicidalne misli (vidjeti dio 4.3). Kod bolesnika s multiplom sklerozom poznata je učestalija pojava depresije i suicidalnih misli kao i njihova povezanost s primjenom interferona. Bolesnike liječene Rebifom treba uputiti da svom nadležnom liječniku odmah prijave svaki simptom depresije i/ili suicidalne misli. Bolesnike sa simptomima depresije treba pomno pratiti tijekom primjene Rebifa i na odgovarajući način liječiti. Treba razmotriti i mogućnost prekida liječenja Rebifom (vidjeti dijelove 4.3 i 4.8).

Poremećaji s napadajima

Rebif treba primjenjivati oprezno kod bolesnika s anamnezom napadaja, onima koji primaju antiepileptike, posebice ako epilepsija nije odgovarajuće liječena antiepilepticima (vidjeti dijelove 4.5 i 4.8).

Bolest srca

U početku liječenja interferonom beta-1a bolesnici sa srčanim bolestima poput angine, kongestivnog zatajenja srca ili aritmije, zahtijevaju pomno praćenje zbog mogućeg pogoršanja njihova kliničkog stanja. Simptomi sindroma sličnog gripi povezani s primjenom interferona beta-1a mogu biti stresni za srčane bolesnike.

Nekroza na mjestu injiciranja

Nekroza na mjestu injiciranja opisana je kod bolesnika koji primaju Rebif (vidjeti dio 4.8). Radi smanjenja rizika nastanka nekroze na mjestu injiciranja, bolesnike je potrebno uputiti:

- da primjenjuju aseptičan postupak injiciranja,
- da za svaku dozu mijenjaju mjesto injiciranja.

Povremeno je potrebno provjeriti postupak samostalne primjene lijeka od strane bolesnika, naročito ako se na mjestu injiciranja pojave reakcije.

Ako se kod bolesnika pojavi bilo kakvo pucanje kože, a koje može biti praćeno oticanjem ili curenjem tekućine s mjesta injiciranja, bolesnika treba uputiti da se prije nastavka davanja injekcija Rebifa posavjetuje s nadležnim liječnikom. Ako bolesnik ima multiple lezije, primjenu Rebifa treba prekinuti do zacjeljenja. Bolesnici s pojedinačnim lezijama mogu nastaviti s liječenjem, pod uvjetom da nekroza nije preopsežna.

Poremećaj funkcije jetre

U kliničkim ispitivanjima s Rebifom često je zabilježeno asimptomatsko povišenje jetrenih transaminaza (osobito alanin aminotransferaze (ALT)), a kod 1-3% bolesnika povišenje je jetrenih transaminaza više od 5 puta iznad gornje granice normale (GGN). U odsutnosti kliničkih simptoma, vrijednost ALT-a u serumu treba mjeriti prije početka liječenja, u 1., 3. i 6. mjesecu liječenja te nakon toga u ravnomjernim vremenskim razmacima. U slučaju porasta ALT-a više od 5 puta iznad GGN, potrebno je razmotriti smanjenje doze Rebifa. Dozu se može postupno povećavati kad se razina enzima normalizira. Primjenu Rebifa treba započeti s oprezom kod bolesnika s povijesti teže bolesti jetre, kliničkih dokaza aktivne bolesti jetre, zlorabe alkohola ili povišenim vrijednostima ALT-a u serumu (>2,5 puta iznad GGN). Liječenje lijekom Rebif treba prekinuti u slučaju pojave ikterusa ili drugih kliničkih simptoma poremećaja funkcije jetre.

Rebif poput svih drugih interferona beta ima potencijal za uzrokovanje teških oštećenja jetre uključujući akutno zatajenje jetre (vidjeti dio 4.8). Do teškog oštećenja jetre u većini slučajeva dolazi u prvih šest mjeseci liječenja. Mehanizam rijetkih simptomatskih poremećaja funkcije jetre nije poznat. Specifični faktori rizika nisu identificirani.

Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava

Nefrotski sindrom

Tijekom liječenja interferonima beta zabilježeni su slučajevi nefrotskog sindroma s različitim podležećim nefropatijama uključujući kolabirajući oblik fokalne segmentalne glomeruloskleroze (FSGS), bolest minimalnih promjena (MCD), membranoproliferativni glomerulonefritis (MPGN) i membransku glomerulopatiju (MGN). Slučajevi su zabilježeni u različitim vremenskim točkama tijekom liječenja i mogu se pojaviti nakon nekoliko godina liječenja interferonom beta. Preporučuje se povremeno praćenje zbog pojave ranih znakova i simptoma, npr. edema, proteinurije i oštećenja bubrežne funkcije, posebno u bolesnika s povećanim rizikom od bubrežne bolesti. Nefrotski sindrom potrebno je bez odlaganja liječiti i razmotriti prekid liječenja Rebifom.

Abnormalni laboratorijski nalazi

Abnormalni laboratorijski nalazi povezani su s primjenom interferona. Stoga se, uz te uobičajene laboratorijske pretrage potrebne radi praćenja bolesnika s multiplom sklerozom, preporučuje redovita kontrola jetrenih enzima i kontrola kompletne i diferencijalne krvne slike te trombocita u redovitim vremenskim razmacima (1, 3 i 6 mjeseci) nakon uvođenja liječenja Rebifom i potom periodično, ako nema kliničkih simptoma.

Poremećaji štitnjače

Kod bolesnika liječenih Rebifom može se razviti poremećaj funkcije štitnjače ili pogoršanje već postojećeg poremećaja štitnjače. Zbog toga se preporučuje ispitivanje funkcije štitnjače na početku liječenja, a ako vrijednosti odstupaju od normalnih, ispitivanje treba ponoviti svakih 6-12 mjeseci nakon početka liječenja. Kod normalnih početnih vrijednosti, rutinsko testiranje nije potrebno, ali ga treba provesti u slučaju kliničkih nalaza disfunkcije štitnjače (vidjeti dio 4.8).

Teško zatajenje bubrega ili jetre i teška mijelosupresija

Primjena interferona beta-1a kod bolesnika s teškim bubrežnim i jetrenim zatajenjem, kao i s teškom mijelosupresijom, zahtijeva poseban oprez i pomno praćenje.

Neutralizirajuća protutijela

Na interferon beta-1a mogu se razviti serumska neutralizirajuća protutijela. Precizna incidencija protutijela još nije pouzdano utvrđena. Klinički podaci ukazuju na razvoj perzistirajućih serumskih protutijela na interferon beta-1a kod približno 24% bolesnika nakon 24-48 mjeseci liječenja Rebifom 22 mikrograma. U prisutnosti protutijela primijećen je atenuirani farmakodinamički odgovor na interferon beta-1a (beta-2 mikroglobulin i neopterin). Iako kliničko značenje indukcije protutijela nije potpuno razjašnjeno, razvoj neutralizirajućih protutijela povezan je sa smanjenjem djelotvornosti kliničkih i MRI varijabli. Ukoliko bolesnik slabo reagira na liječenje Rebifom i ima neutralizirajuća protutijela, nadležni liječnik treba preispitati odnos koristi i rizika nastavka liječenja Rebifom.

Upotreba različitih testova za otkrivanje serumskih protutijela i različite definicije pozitivnosti tih protutijela ograničavaju mogućnost usporedbe antigenosti različitih preparata.

Drugi oblici multiple skleroze

Dostupni su samo ograničeni podaci o sigurnosti i djelotvornosti lijeka kod izvanambulantnih bolesnika s multiplom sklerozom. Rebif još nije istražen u bolesnika s primarnom progresivnom multiplom sklerozom te ga ne treba koristiti u tih bolesnika.

Pomoćne tvari

Sadržaj natrija

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

Benzilni alkohol

Ovaj lijek sadrži benzilni alkohol. Benzilni alkohol može uzrokovati alergijske reakcije.

Bolesnike mlađe od 3 godine potrebno je pratiti zbog mogućih respiratornih simptoma.

Bolesnice koje su trudne ili doje potrebno je upozoriti na mogući rizik od nakupljanja pomoćne tvari benzilnog alkohola s vremenom, što može uzrokovati metaboličku acidozu. U bolesnika s oštećenjem funkcije jetre ili bubrega potrebno je primjenjivati uz oprez zbog mogućeg rizika od nakupljanja pomoćne tvari benzilnog alkohola s vremenom, što može uzrokovati metaboličku acidozu.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija s interferonom beta-1a kod ljudi.

Utvrđeno je da interferoni kod ljudi i životinja reduciraju aktivnost jetrenih enzima ovisnih o citokromu P450. Zbog toga se oprez zahtijeva kod primjene Rebifa u kombinaciji s lijekovima uskog terapijskog indeksa i za klirens ovisnih većinom o jetrenom sustavu citokroma P450, npr. antiepileptici i neke skupine antidepresiva.

Interakcija Rebifa s kortikosteroidima ili s adrenokortikotropnim hormonom (ACTH) nije sistematično proučavana. Kliničke studije ukazuju na to da bolesnici s multiplom sklerozom za vrijeme relapsa mogu primati Rebif i kortikosteroide ili ACTH.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Opsežni podaci (više od 1000 trudnoća) iz registara i iz iskustva nakon stavljanja lijeka u promet ukazuju na to da nema povećanog rizika od velikih kongenitalnih anomalija kod izloženosti interferonu beta prije začeća ili izloženosti tijekom prvog tromjesečja trudnoće. Međutim, trajanje izloženosti tijekom prvog tromjesečja nije se moglo utvrditi zato što su podaci prikupljeni dok je primjena interferona beta tijekom trudnoće bila kontraindicirana pa je liječenje vjerojatno bilo prekinuto kad je otkrivena i/ili potvrđena trudnoća. Iskustvo s izloženošću tijekom drugog i trećeg tromjesečja vrlo je ograničeno.

Na temelju podataka iz ispitivanja na životinjama (vidjeti dio 5.3), postoji mogućnost povećanog rizika od spontanog pobačaja. Rizik od spontanog pobačaja u trudnica izloženih interferonu beta ne može se odgovarajuće ocijeniti na temelju trenutno dostupnih podataka, ali ti podaci za sada ne ukazuju na povećan rizik.

Ako je klinički potrebno, može se razmotriti primjena Rebifa tijekom trudnoće.

Dojenje

Ograničene informacije o prelasku interferona beta-1a u majčino mlijeko, zajedno s kemijskim/fiziološkim značajkama interferona beta, ukazuju na to da je razina interferona beta-1a izlučenog u majčino mlijeko zanemariva. Ne očekuju se štetni učinci na dojenje novorođenčad/dojenčad.

Rebif se može primjenjivati tijekom dojenja.

Plodnost

Učinci Rebifa na plodnost nisu ispitani.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nuspojave povezane sa središnjim živčanim sustavom vezane uz primjenu interferona beta (npr. omaglica) mogu utjecati na bolesnikovu sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima (vidjeti dio 4.8).

4.8 Nuspojave

Sažetak profila sigurnosti

Najučestalija nuspojava povezana s liječenjem Rebifom odnosi se na sindrom sličan gripi. Simptomi slični gripi najizraženiji su na početku liječenja i postepeno se smanjuje njihova učestalost u nastavku liječenja. Tijekom prvih šest mjeseci liječenja Rebifom otprilike 70% bolesnika može očekivati pojavu tipičnog sindroma sličnog gripi specifičnog za interferon. Otprilike 30% bolesnika također će osjetiti reakcije na mjestu injiciranja u vidu blage upale ili eritema. Asimptomatski porasti vrijednosti laboratorijskih parametara jetrene funkcije i pada broja bijelih krvnih stanica također su česti.

Većina nuspojava uočenih pri primjeni interferona beta-1a obično su blage i reverzibilne i povlače se nakon smanjenja doze. U slučaju težih ili trajnijih nuspojava, prema odluci nadležnog liječnika, doza Rebifa se može privremeno smanjiti ili prekinuti.

Popis nuspojava

Prikazane nuspojave identificirane su u kliničkim ispitivanjima kao i iz izvješća nakon stavljanja lijeka u promet (zvjezdica [*] označava nuspojave identificirane tijekom praćenja lijeka nakon stavljanja lijeka u promet). Učestalost pojavljivanja opisana je sljedećom terminologijom: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\,000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\,000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Poremećaji krvi i limfnog sustava

Vrlo često:	Neutropenija, limfopenija, leukopenija, trombocitopenija, anemija
Rijetko:	Trombotička mikroangiopatija uključujući trombotičku trombocitopeničku purpuru/hemolitički uremički sindrom* (značajka klase lijekova koji sadrže interferon beta; vidjeti dio 4.4), pancitopenija*

Endokrini poremećaji

Manje često:	Poremećaji rada štitnjače, najčešće u obliku hipotiroidizma ili hipertiroidizma
--------------	---

Poremećaji imunološkog sustava

Rijetko:	Anafilaktičke reakcije*
----------	-------------------------

Poremećaji jetre i žuči

Vrlo često:	Asimptomatsko povišenje transaminaza
Često:	Snažan porast transaminaza
Manje često:	Hepatitis sa ili bez ikterusa*
Rijetko:	Zatajenje jetre* (vidjeti dio 4.4), autoimuni hepatitis*

Psijhijatrijski poremećaji

Često:	Depresija, nesanica
Rijetko:	Pokušaj samoubojstva*

Poremećaji živčanog sustava

Vrlo često:	Glavobolja
Manje često:	Napadaji*
Nepoznato:	Prolazni neurološki simptomi (primjerice, hipoestezija, spazam mišića, parestezija, poteškoće u hodanju, ukočenost mišića i kostiju) koji mogu imitirati simptome pogoršanja multiple skleroze*

Poremećaji oka

Manje često:	Poremećaji krvnih žila mrežnice (primjerice, retinopatija, pamučaste mrlje, opstrukciju arterije ili vene mrežnice)*
--------------	--

Krvožilni poremećaji

Manje često:	Tromboembolijski događaji*
--------------	----------------------------

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta

Manje često:	Dispneja*
Nepoznato:	Plućna arterijska hipertenzija* (značajka skupine lijekova koji sadrže interfereon, vidjeti niže Plućna arterijska hipertenzija)

Poremećaji probavnog sustava

Često:	Proljev, povraćanje, mučnina
--------	------------------------------

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Često:	Pruritus, osip, eritematozni osip, makulopapularni osip, alopecija*
Manje često:	Urtikarija*
Rijetko:	Quinkeov edem (angioedem)*, multiformni eritem*, kožne reakcije nalik multiformnom edemu*, Stevens Johnsonov sindrom*

Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva

Često:	Mijalgija, artralgiya
Rijetko:	Lupus eritematosus potaknut lijekom*

Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava

Rijetko:	Nefrotski sindrom*, glomeruloskleroza* (vidjeti dio 4.4)
----------	--

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Vrlo često:	Upala na mjestu injiciranja, reakcija na mjestu injiciranja, simptomi nalik gripi
Često:	Bol na mjestu injiciranja, umor, tresavica, vrućica
Manje često:	Nekroza na mjestu injekcije, masa na mjestu injiciranja, apsces na mjestu injiciranja, infekcije na mjestu injiciranja*, pojačano znojenje*
Rijetko:	Celulitis na mjestu injiciranja*
Nepoznato:	Panikulitis (na mjestu primjene injekcije)

Pedijatrijska populacija

Kod djece ili adolescenata nisu provedena formalna klinička ispitivanja i farmakokinetičke studije. Ograničeni podaci o sigurnosti sugeriraju da je sigurnosni profil lijeka kod djece i adolescenata (u dobi od 2 do 17 godina) koji su primali Rebif 22 mikrograma ili 44 mikrograma tri puta tjedno sličan onom kod odraslih.

Učinak skupine lijeka

Upotreba interferona povezana je s anoreksijom, omaglicom, anksioznošću, aritmijom, vazodilatacijom, palpitacijom, menoragijom i metroragijom. Za vrijeme liječenja interferonom beta moguće je povećano stvaranje autoantitijela.

Plućna arterijska hipertenzija

Slučajevi plućne arterijske hipertenzije (PAH) prijavljeni su s lijekovima koji sadrže interferon beta. Događaji su prijavljeni u različitim vremenskim točkama i do nekoliko godina nakon početka liječenja interferonom beta.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

U slučaju predoziranja, bolesnike treba hospitalizirati radi promatranja i primjene odgovarajućeg suportivnog liječenja.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Imunostimulatori, interferoni, ATK oznaka: L03AB07

Interferoni su skupina endogenih glikoproteina koji su obogaćeni imunomodulatornim, antivirusnim i antiproliferativnim svojstvima.

Rebif (interferon beta-1a) se sastoji od istog slijeda aminokiselina kao i endogeni humani interferon beta. Proizvode ga stanice sisavaca (jajnik kineskog hrčka) pa je stoga glikoziliran kao prirodni protein.

Neovisno o putu primjene, uočene su naglašene farmakodinamičke promjene povezane s primjenom Rebifa. Nakon primjene jedne doze, intracelularna i serumska aktivnost 2-5A sintetaze te serumske koncentracije beta-2 mikroglobulina i neopterinu porastu unutar 24 sata i počinju opadati unutar 2 dana. Intramuskularna i supkutana primjena dovode do potpuno usporedivih odgovora. Nakon 4 uzastopne supkutane primjene iste doze svakih 48 sati, navedeni biološki odgovori ostaju povišeni, bez znakova razvoja tolerancije.

Nakon supkutane primjene doza zdravim dobrovoljcima interferon beta-1a inducira biljege biološkog odgovora (npr. aktivnost 2',5'-oligoadenilat-sintetaze (OAS), neopterin i beta-2 mikroglobulin). Vrijeme potrebno za postizanje vršne koncentracije neopterinu, beta-2 mikroglobulina i 2',5'-oligoadenilat-sintetaze nakon jedne supkutane injekcije bilo je 24 do 48 sati, 12 sati za MX1 te

24 sata za ekspresiju gena OAS1 i OAS2. Za većinu ovih biljega opažene su slične vršne vrijednosti u otprilike istim vremenskim intervalima nakon prve i šeste primjene.

Točan mehanizam djelovanja Rebifa kod multiple skleroze još se istražuje.

Relapsno-remitirajuća multipla skleroza

Sigurnost i djelotvornost Rebifa procjenjivana je kod bolesnika s relapsno remitirajućom multiplom sklerozom s dozama u rasponu od 11 do 44 mikrograma (3-12 milijuna IU), primijenjenim supkutano, tri puta tjedno. Uz odobreno doziranje, za Rebif 22 mikrograma dokazano je smanjenje incidencije (približno 30% nakon 2 godine) i težine kliničkih relapsa kod bolesnika s najmanje 2 egzacerbacije u prethodne 2 godine i EDSS vrijednosti od 0-5,0 na početku kliničkog ispitivanja. Udio bolesnika s napredovanjem onesposobljenosti utvrđenim povećanjem od barem jednog boda na ljestvici stanja širenja onesposobljenosti (engl. *Expanded Disability Status Scale*, EDSS) potvrđenim 3 mjeseca kasnije smanjen je s 39% (placebo) na 30% (Rebif 22 mikrograma). Tijekom 4 godine, smanjenje srednje vrijednosti stope egzacerbacija u grupi bolesnika liječenih s Rebifom 22 mikrograma bilo je 22%, odnosno 29% u grupi bolesnika liječenih s Rebifom 44 mikrograma u usporedbi s grupom bolesnika koji su primali placebo 2 godine i nakon toga 2 godine nastavili primati Rebif 22 ili Rebif 44 mikrograma.

Sekundarna progresivna multipla skleroza

U trogodišnjem ispitivanju provedenom kod bolesnika sa sekundarnom progresivnom multiplom sklerozom (EDSS 3-6,5) s pokazateljima kliničke progresije u prethodne dvije godine te kod kojih nije bilo relapsa u prethodnih 8 tjedana, Rebif nije pokazao značajan učinak na napredovanje onesposobljenosti, ali je broj relapsa bio smanjen za približno 30%. Ako populaciju bolesnika podijelimo u dvije podgrupe (one sa i one bez relapsa, u dvogodišnjem periodu prije ulaska u ispitivanje), kod bolesnika bez relapsa nema učinka na onesposobljenost, dok je u grupi bolesnika s relapsom udio s napredovanjem onesposobljenosti na kraju ispitivanja smanjen sa 70% (placebo) na 57% (u kombinaciji Rebifa 22 mikrograma i Rebifa 44 mikrograma). Prilikom tumačenja *a posteriori* dobivenih rezultata u podgrupama bolesnika potreban je oprez.

Primarna progresivna multipla skleroza

Rebif još nije istražen u bolesnika s primarnom progresivnom multiplom sklerozom te ga ne treba koristiti u tih bolesnika.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon intravenske primjene u zdravih dobrovoljaca, interferon beta-1a pokazuje naglo multieksponencijalno opadanje uz razine u serumu proporcionalne dozi. Supkutana i intramuskularna primjena Rebifa dovodi do jednakovrijednog izlaganja interferonu beta.

Distribucija

Nakon ponovljenih supkutanih injekcija Rebifa u dozi od 22 i 44 mikrograma, maksimalne koncentracije bile su obično opažene nakon 8 sati, no uz značajne varijacije.

Eliminacija

Nakon ponovljene supkutane primjene doza u zdravih dobrovoljaca, osnovni farmakokinetički parametri (AUC_{tau} i C_{max}) povećali su se proporcionalno povećanju doze s 22 mikrograma na 44 mikrograma. Prividni poluvijek procjenjuje se na 50 do 60 sati, što je u skladu s opaženim nakupljanjem nakon višestrukih doza.

Metabolizam

Interferon beta-1a uglavnom metaboliziraju i izlučuju jetra i bubrezi.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza i genotoksičnosti.

Kancerogenost Rebifa nije istraživana.

Ispitivanje embrionalne/fetalne toksičnosti na majmunima nije ukazalo na reproduktivne poremećaje. U ispitivanjima drugih alfa i beta interferona na životinjama prijavljen je povećan rizik od pobačaja. Nema podataka o djelovanju interferona beta-1a na plodnost muškaraca.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

manitol
poloksamer 188
L-metionin
benzilni alkohol
natrijev acetat
acetatna kiselina za podešavanje pH
natrijev hidroksid za podešavanje pH
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

18 mjeseci.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2 °C do 8 °C) udaljeno od rashladnih dijelova. Ne zamrzavati. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

U svrhu kućne primjene, bolesnik može izvaditi Rebif iz hladnjaka i čuvati na temperaturi do 25 °C, jednokratno u razdoblju od najdulje 14 dana. Rebif se potom mora vratiti u hladnjak i upotrijebiti do isteka roka valjanosti.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Staklena štrcaljka, staklo tipa I, volumena 1 ml s iglom od nehrđajućeg čelika, koja sadrži 0,5 ml otopine.

Štrcaljka je zatvorena u jednokratnoj injekcijskoj brizgalici naziva RebiDose.

Veličine pakiranja od 1, 3 ili 12 napunjenih brizgalica.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici spremna je za upotrebu. Kutija sadrži uputu o lijeku s potpunim uputama za primjenu i rukovanje.

Samo za jednokratnu primjenu. Smije se koristiti samo bistra do opalescentna otopina bez čestica i bez vidljivih znakova kvarenja.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 04. svibnja 1998.
Datum posljednje obnove odobrenja: 04. svibnja 2008.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZIV LIJEKA

Rebif 44 mikrograma otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka napunjena brizgalica sadrži 44 mikrograma (12 milijuna IU*) interferona beta-1a** u 0,5 ml otopine.

* Milijun internacionalnih jedinica mjerenih biološkim ispitivanjem citopatskog učinka (CPE) u usporedbi sa internacionalnim standardom interferona beta-1a proizvođača koji je kalibriran prema trenutnom internacionalnom standardu NIH (GB-23-902-531).

** proizvedeno tehnologijom rekombinantne DNA na stanicama jajnika kineskog hrčka (CHO-K1).

Pomoćna tvar s poznatim učinkom: Sadrži 2,5 mg benzilnog alkohola po dozi od 0,5 ml. Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici.

Bistra do opalescentna otopina, uz pH 3,5 do 4,5 i osmolarnost 250 do 450 mOsm/l.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Rebif je indiciran za liječenje

- bolesnika s pojedinačnim događajem demijelinizacije s aktivnim upalnim procesom, ako su isključene druge dijagnoze te ako je utvrđeno da su bolesnici pod velikim rizikom od razvoja klinički jasne multiple skleroze (vidjeti dio 5.1)
- bolesnika s relapsnom multiplom sklerozom. U kliničkim ispitivanjima ovo je karakterizirano s dvije ili više akutne egzacerbacije unutar posljednje dvije godine (vidjeti dio 5.1).

Djelotvornost lijeka nije dokazana kod bolesnika sa sekundarnom progresivnom multiplom sklerozom bez prisutnog relapsa (vidjeti dio 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje mora započeti pod nadzorom liječnika iskusnog u liječenju ove bolesti.

Rebif je dostupan u dvije jačine: 22 mikrograma i 44 mikrograma.

Za bolesnike koji počinju liječenje, Rebif 44 mikrograma dostupan je u pakiranjima otopine za injekciju u ulošku za primjenu pomoću elektroničkog uređaja za injiciranje RebiSmart, koji omogućuje automatsku titraciju doze prilagođenu bolesnikovim potrebama za prvi mjesec liječenja.

Doziranje

Kada započinju liječenje lijekom Rebif, kako bi se omogućio razvoj tahifilaksije i na taj način umanjile nuspojave, preporučuje se da bolesnici počnu s dozom od 8,8 mikrograma supkutano, a potom se doza treba povećavati tijekom razdoblja od 4 tjedna do ciljane doze prema sljedećem rasporedu:

U sljedećoj tablici navedeni su koraci u titraciji doze koje automatski provodi elektronički uređaj za injiciranje RebiSmart.

	Preporučena titracija (% ukupne doze)	Titracija doze za Rebif 44 mikrograma tri puta tjedno
Tjedni 1-2	20%	8,8 mikrograma tri puta tjedno
Tjedni 3-4	50%	22 mikrograma tri puta tjedno
Tjedni 5+	100%	44 mikrograma tri puta tjedno

Prvi događaj demijelinizacije

Doziranje za bolesnike koji su doživjeli prvi događaj demijelinizacije je 44 mikrograma Rebifa tri puta tjedno supkutanom injekcijom.

Relapsna multipla skleroza

Preporučeno doziranje za Rebif je 3 puta tjedno po 44 mikrograma, supkutanom injekcijom. Kod bolesnika koji prema procjeni nadležnog liječnika specijaliste ne podnose navedene doze, preporučuje se davanje manje doze od 22 mikrograma, također 3 puta tjedno supkutanim injekcijama.

Pedijatrijska populacija

Kod djece ili adolescenata nisu provedena formalna klinička ispitivanja i farmakokinetičke studije. Međutim, u pedijatrijskoj retrospektivnoj kohortnoj studiji prikupljeni su podaci o sigurnosti primjene Rebifa iz medicinskih podataka djece (n=52) i adolescenata (n=255). Rezultati ove studije sugeriraju da je sigurnosni profil lijeka kod djece (u dobi od 2 do 11 godina) i adolescenata (u dobi od 12 do 17 godina) koji su primali Rebif 22 ili 44 mikrograma supkutano tri puta tjedno sličan onom kod odraslih

Sigurnost i djelotvornost Rebifa u djece mlađe od 2 godine nisu još ustanovljene. Rebif se ne smije primjenjivati u ovoj dobnoj skupini.

Način primjene

RebiDose je napunjena brizgalica spremna za primjenu supkutanom injekcijom. Namijenjena je za jednokratnu primjenu i treba je koristiti samo nakon odgovarajuće obuke bolesnika i/ili njegovatelja.

Za primjenu lijeka Rebif s uređajem RebiDose, treba se pridržavati uputa dobivenih u Uputi o lijeku.

Prije davanja injekcije i tijekom sljedeća 24 sata nakon svake injekcije, preporučuje se davanje analgoantipiretika, kako bi se smanjili simptomi slični gripi koji su povezani s primjenom Rebifa.

Do danas još nije poznato koliko dugo se bolesnici moraju liječiti. Sigurnost i djelotvornost liječenja Rebifom nije dokazana za razdoblje duže od 4 godine. Preporučuje se procjena bolesnika najmanje svake druge godine od početka liječenja Rebifom tijekom četverogodišnjeg razdoblja, a odluku o dužem liječenju donosi za svakog pojedinog bolesnika nadležni liječnik.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na prirodni ili rekombinantni interferon beta ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Bolesnici s postojećom teškom depresijom i/ili suicidalnim mislima (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Opće preporuke

Bolesnike treba upoznati s najčešćim nuspojavama povezanim s primjenom interferona beta, uključujući simptome sindroma sličnog gripi (vidjeti dio 4.8). Ti su simptomi obično najizraženiji u početku liječenja, a tijekom nastavka liječenja smanjuje se njihova učestalost i težina.

Trombotička mikroangiopatija (TMA)

Tijekom liječenja lijekovima koji sadrže interferon beta prijavljeni su slučajevi trombotičke mikroangiopatije, koja se očituje kao trombotička trombocitopenička purpura (TTP) ili hemolitički uremički sindrom (HUS), uključujući smrtnu slučajevu. Događaji su prijavljeni u različito vrijeme tijekom liječenja i mogu se pojaviti nekoliko tjedana do nekoliko godina nakon početka liječenja interferonom beta. Rane kliničke značajke uključuju trombocitopeniju, novonastalu hipertenziju, vrućicu, simptome središnjeg živčanog sustava (npr. konfuzija, pareza) i oštećenje funkcije bubrega. Laboratorijski nalazi koji upućuju na TMA uključuju smanjeni broj trombocita, povišenu serumsku laktat dehidrogenazu (LDH) zbog hemolize i shistocite (fragmentirani eritrociti) u krvnom razmazu. Stoga, ukoliko se uoče kliničke značajke TMA, preporučuju se dodatni testovi razine trombocita, serumske LDH, krvnih razmaza i funkcije bubrega. Ako se dijagnosticira TMA, potrebno je bez odlaganja započeti liječenje (razmotriti plazmaferezu) i preporučuje se odmah prekinuti liječenje Rebifom.

Depresija i suicidalna ideacija

Rebif treba oprezno primjenjivati kod bolesnika s prethodnim ili postojećim depresivnim poremećajem, naročito kod onih koji su u prošlosti već imali suicidalne misli (vidjeti dio 4.3). Kod bolesnika s multiplom sklerozom poznata je učestalija pojava depresije i suicidalnih misli kao i njihova povezanost s primjenom interferona. Bolesnike liječene Rebifom treba uputiti da svom nadležnom liječniku odmah prijave svaki simptom depresije i/ili suicidalne misli. Bolesnike sa simptomima depresije treba pomno pratiti tijekom primjene Rebifa i na odgovarajući način liječiti. Treba razmotriti i mogućnost prekida liječenja Rebifom (vidjeti dijelove 4.3 i 4.8).

Poremećaji s napadajima

Rebif treba primjenjivati oprezno kod bolesnika s anamnezom napadaja, onima koji primaju antiepileptike, posebice ako epilepsija nije odgovarajuće liječena antiepilepticima (vidjeti dijelove 4.5 i 4.8).

Bolest srca

U početku liječenja interferonom beta-1a bolesnici sa srčanim bolestima poput angine, kongestivnog zatajenja srca ili aritmije, zahtijevaju pomno praćenje zbog mogućeg pogoršanja njihova kliničkog stanja. Simptomi sindroma sličnog gripi povezani s primjenom interferona beta-1a mogu biti stresni za srčane bolesnike.

Nekroza na mjestu injiciranja

Nekroza na mjestu injiciranja opisana je kod bolesnika koji primaju Rebif (vidjeti dio 4.8). Radi smanjenja rizika nastanka nekroze na mjestu injiciranja, bolesnike je potrebno uputiti:

- da primjenjuju aseptičan postupak injiciranja,
- da za svaku dozu mijenjaju mjesto injiciranja.

Povremeno je potrebno provjeriti postupak samostalne primjene lijeka od strane bolesnika, naročito ako se na mjestu injiciranja pojave reakcije.

Ako se kod bolesnika pojavi bilo kakvo pucanje kože, a koje može biti praćeno oticanjem ili curenjem tekućine s mjesta injiciranja, bolesnika treba uputiti da se prije nastavka davanja injekcija Rebifa posavjetuje s nadležnim liječnikom. Ako bolesnik ima multiple lezije, primjenu Rebifa treba prekinuti do zacjeljenja. Bolesnici s pojedinačnim lezijama mogu nastaviti s liječenjem, pod uvjetom da nekroza nije preopsežna.

Poremećaj funkcije jetre

U kliničkim ispitivanjima s Rebifom često je zabilježeno asimptomatsko povišenje jetrenih transaminaza (osobito alanin aminotransferaze (ALT)), a kod 1-3% bolesnika povišenje je jetrenih transaminaza više od 5 puta iznad gornje granice normale (GGN). U odsutnosti kliničkih simptoma, vrijednost ALT-a u serumu treba mjeriti prije početka liječenja, u 1., 3. i 6. mjesecu liječenja te nakon toga u ravnomjernim vremenskim razmacima. U slučaju porasta ALT-a više od 5 puta iznad GGN, potrebno je razmotriti smanjenje doze Rebifa. Dozu se može postupno povećavati kad se razina enzima normalizira. Primjenu Rebifa treba započeti s oprezom kod bolesnika s povijesti teže bolesti jetre, kliničkih dokaza aktivne bolesti jetre, zlouporabe alkohola ili povišenim vrijednostima ALT-a u serumu ($>2,5$ puta iznad GGN). Liječenje lijekom Rebif treba prekinuti u slučaju pojave ikterusa ili drugih kliničkih simptoma poremećaja funkcije jetre.

Rebif poput svih drugih interferona beta ima potencijal za uzrokovanje teških oštećenja jetre uključujući akutno zatajenje jetre (vidjeti dio 4.8). Do teškog oštećenja jetre u većini slučajeva dolazi u prvih šest mjeseci liječenja. Mehanizam rijetkih simptomatskih poremećaja funkcije jetre nije poznat. Specifični faktori rizika nisu identificirani.

Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava

Nefrotski sindrom

Tijekom liječenja interferonima beta zabilježeni su slučajevi nefrotskog sindroma s različitim podležućim nefropatijama uključujući kolabirajući oblik fokalne segmentalne glomeruloskleroze (FSGS), bolest minimalnih promjena (MCD), membranoproliferativni glomerulonefritis (MPGN) i membransku glomerulopatiju (MGN). Slučajevi su zabilježeni u različitim vremenskim točkama tijekom liječenja i mogu se pojaviti nakon nekoliko godina liječenja interferonom beta. Preporučuje se povremeno praćenje zbog pojave ranih znakova i simptoma, npr. edema, proteinurije i oštećenja bubrežne funkcije, posebno u bolesnika s povećanim rizikom od bubrežne bolesti. Nefrotski sindrom potrebno je bez odlaganja liječiti i razmotriti prekid liječenja Rebifom.

Abnormalni laboratorijski nalazi

Abnormalni laboratorijski nalazi povezani su s primjenom interferona. Ukupna incidencija ove pojave je nešto viša kod lijeka Rebif od 44 mikrograma nego kod Rebif 22 mikrograma. Stoga se, uz te uobičajene laboratorijske pretrage potrebne radi praćenja bolesnika s multiplom sklerozom, preporučuje redovita kontrola jetrenih enzima i kontrola kompletne i diferencijalne krvne slike te trombocita u redovitim vremenskim razmacima (1, 3 i 6 mjeseci) nakon uvođenja liječenja Rebifom i potom periodično, ako nema kliničkih simptoma. Stoga te pretrage trebaju biti češće kad se počne primjenjivati Rebif 44 mikrograma.

Poremećaji štitnjače

Kod bolesnika liječenih Rebifom može se razviti poremećaj funkcije štitnjače ili pogoršanje već postojećeg poremećaja štitnjače. Zbog toga se preporučuje ispitivanje funkcije štitnjače na početku liječenja, a ako vrijednosti odstupaju od normalnih, ispitivanje treba ponoviti svakih 6-12 mjeseci

nakon početka liječenja. Kod normalnih početnih vrijednosti, rutinsko testiranje nije potrebno, ali ga treba provesti u slučaju kliničkih nalaza disfunkcije štitnjače (vidjeti dio 4.8).

Teško zatajenje bubrega ili jetre i teška mijelosupresija

Primjena interferona beta-1a kod bolesnika s teškim bubrežnim i jetrenim zatajenjem, kao i s teškom mijelosupresijom, zahtijeva poseban oprez i pomno praćenje.

Neutralizirajuća protutijela

Na interferon beta-1a mogu se razviti serumska neutralizirajuća protutijela. Precizna incidencija protutijela još nije pouzdano utvrđena. Klinički podaci ukazuju na razvoj perzistirajućih serumskih protutijela na interferon beta-1a kod približno 24% bolesnika nakon 13 do 14% mjeseci liječenja Rebifom 44 mikrograma. U prisutnosti protutijela primijećen je atenuirani farmakodinamički odgovor na interferon beta-1a (beta-2 mikroglobulin i neopterin). Iako kliničko značenje indukcije protutijela nije potpuno razjašnjeno, razvoj neutralizirajućih protutijela povezan je sa smanjenjem djelotvornosti kliničkih i MRI varijabli. Ukoliko bolesnik slabo reagira na liječenje Rebifom i ima neutralizirajuća protutijela, nadležni liječnik treba preispitati odnos koristi i rizika nastavka liječenja Rebifom.

Upotreba različitih testova za otkrivanje serumskih protutijela i različite definicije pozitivnosti tih protutijela ograničavaju mogućnost usporedbe antigenosti različitih preparata.

Drugi oblici multiple skleroze

Dostupni su samo ograničeni podaci o sigurnosti i djelotvornosti lijeka kod izvanambulantnih bolesnika s multiplom sklerozom. Rebif još nije istražen u bolesnika s primarnom progresivnom multiplom sklerozom te ga ne treba koristiti u tih bolesnika.

Pomoćne tvari

Sadržaj natrija

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

Benzilni alkohol

Ovaj lijek sadrži benzilni alkohol. Benzilni alkohol može uzrokovati alergijske reakcije.

Bolesnike mlađe od 3 godine potrebno je pratiti zbog mogućih respiratornih simptoma.

Bolesnice koje su trudne ili doje potrebno je upozoriti na mogući rizik od nakupljanja pomoćne tvari benzilnog alkohola s vremenom, što može uzrokovati metaboličku acidozu. U bolesnika s oštećenjem funkcije jetre ili bubrega potrebno je primjenjivati uz oprez zbog mogućeg rizika od nakupljanja pomoćne tvari benzilnog alkohola s vremenom, što može uzrokovati metaboličku acidozu.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija s interferonom beta-1a kod ljudi.

Utvrđeno je da interferoni kod ljudi i životinja reduciraju aktivnost jetrenih enzima ovisnih o citokromu P450. Zbog toga se oprez zahtijeva kod primjene Rebifa u kombinaciji s lijekovima uskog terapijskog indeksa i za klirens ovisnih većinom o jetrenom sustavu citokroma P450, npr. antiepileptici i neke skupine antidepresiva.

Interakcija Rebifa s kortikosteroidima ili s adrenokortikotropnim hormonom (ACTH) nije sistematično proučavana. Kliničke studije ukazuju na to da bolesnici s multiplom sklerozom za vrijeme relapsa mogu primati Rebif i kortikosteroide ili ACTH.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Opsežni podaci (više od 1000 trudnoća) iz registara i iz iskustva nakon stavljanja lijeka u promet ukazuju na to da nema povećanog rizika od velikih kongenitalnih anomalija kod izloženosti inteferonu beta prije začeća ili izloženosti tijekom prvog tromjesečja trudnoće. Međutim, trajanje izloženosti tijekom prvog tromjesečja nije se moglo utvrditi zato što su podaci prikupljeni dok je primjena interferona beta tijekom trudnoće bila kontraindicirana pa je liječenje vjerojatno bilo prekinuto kad je otkrivena i/ili potvrđena trudnoća. Iskustvo s izloženosti tijekom drugog i trećeg tromjesečja vrlo je ograničeno.

Na temelju podataka iz ispitivanja na životinjama (vidjeti dio 5.3), postoji mogućnost povećanog rizika od spontanog pobačaja. Rizik od spontanog pobačaja u trudnica izloženih interferonu beta ne može se odgovarajuće ocijeniti na temelju trenutno dostupnih podataka, ali ti podaci za sada ne ukazuju na povećan rizik.

Ako je klinički potrebno, može se razmotriti primjena Rebifa tijekom trudnoće.

Dojenje

Ograničene informacije o prelasku interferona beta-1a u majčino mlijeko, zajedno s kemijskim/fiziološkim značajkama interferona beta, ukazuju na to da je razina interferona beta-1a izlučenog u majčino mlijeko zanemariva. Ne očekuju se štetni učinci na dojenje novorođenčad/dojenčad.

Rebif se može primjenjivati tijekom dojenja.

Plodnost

Učinci Rebifa na plodnost nisu ispitani.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nuspojave povezane sa središnjim živčanim sustavom vezane uz primjenu interferona beta (npr. omaglica) mogu utjecati na bolesnikovu sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima (vidjeti dio 4.8).

4.8 Nuspojave

Sažetak profila sigurnosti

Najučestalija nuspojava povezana s liječenjem Rebifom odnosi se na sindrom sličan gripi. Simptomi slični gripi najizraženiji su na početku liječenja i postepeno se smanjuje njihova učestalost u nastavku liječenja. Tijekom prvih šest mjeseci liječenja Rebifom otprilike 70% bolesnika može očekivati pojavu tipičnog sindroma sličnog gripi specifičnog za interferon. Otprilike 30% bolesnika također će osjetiti reakcije na mjestu injiciranja u vidu blage upale ili eritema. Asimptomatski porasti vrijednosti laboratorijskih parametara jetrene funkcije i pada broja bijelih krvnih stanica također su česti.

Većina nuspojava uočenih pri primjeni interferona beta-1a obično su blage i reverzibilne i povlače se nakon smanjenja doze. U slučaju težih ili trajnijih nuspojava, prema odluci nadležnog liječnika, doza Rebifa se može privremeno smanjiti ili prekinuti.

Popis nuspojava

Prikazane nuspojave identificirane su u kliničkim ispitivanjima kao i iz izvješća nakon stavljanja lijeka u promet (zvjezdica [*] označava nuspojave identificirane tijekom praćenja lijeka nakon stavljanja lijeka u promet). Učestalost pojavljivanja opisana je sljedećom terminologijom: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Poremećaji krvi i limfnog sustava

Vrlo često:	Neutropenija, limfopenija, leukopenija, trombocitopenija, anemija
Rijetko:	Trombotička mikroangiopatija uključujući trombotičku trombocitopeničku purpuru/hemolitički uremički sindrom* (značajka klase lijekova koji sadrže interferon beta; vidjeti dio 4.4), pancitopenija*

Endokrini poremećaji

Manje često:	Poremećaji rada štitnjače, najčešće u obliku hipotiroidizma ili hipertiroidizma
--------------	---

Poremećaji imunološkog sustava

Rijetko:	Anafilaktičke reakcije*
----------	-------------------------

Poremećaji jetre i žuči

Vrlo često:	Asimptomatsko povišenje transaminaza
Često:	Snažan porast transaminaza
Manje često:	Hepatitis sa ili bez ikterusa*
Rijetko:	Zatajenje jetre* (vidjeti dio 4.4), autoimuni hepatitis*

Psijijatrijski poremećaji

Često:	Depresija, nesanica
Rijetko:	Pokušaj samoubojstva*

Poremećaji živčanog sustava

Vrlo često:	Glavobolja
Manje često:	Napadaji*
Nepoznato:	Prolazni neurološki simptomi (primjerice, hipoestezija, spazam mišića, parestezija, poteškoće u hodanju, ukočenost mišića i kostiju) koji mogu imitirati simptome pogoršanja multiple skleroze*

Poremećaji oka

Manje često:	Poremećaji krvnih žila mrežnice (primjerice, retinopatija, pamučaste mrlje, opstrukciju arterije ili vene mrežnice)*
--------------	--

Krvožilni poremećaji

Manje često:	Tromboembolijski događaji*
--------------	----------------------------

Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja

Manje često:	Dispneja*
Nepoznato:	Plućna arterijska hipertenzija* (značajka skupine lijekova koji sadrže interfereon, vidjeti niže Plućna arterijska hipertenzija)

Poremećaji probavnog sustava

Često:	Proljev, povraćanje, mučnina
--------	------------------------------

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Često:	Pruritus, osip, eritematozni osip, makulopapularni osip, alopecija*
Manje često:	Urtikarija*
Rijetko:	Quinckeov edem (angioedem)*, multiformni eritem*, kožne reakcije nalik multiformnom edemu*, Stevens Johnsonov sindrom*

Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva

Često:	Mijalgija, artralgiya
Rijetko:	Lupus eritematosus potaknut lijekom*

Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava

Rijetko:	Nefrotski sindrom*, glomeruloskleroza* (vidjeti dio 4.4)
----------	--

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Vrlo često:	Upala na mjestu injiciranja, reakcija na mjestu injiciranja, simptomi nalik gripi
Često:	Bol na mjestu injiciranja, umor, tresavica, vrućica
Manje često:	Nekroza na mjestu injekcije, masa na mjestu injiciranja, apsces na mjestu injiciranja, infekcije na mjestu injiciranja*, pojačano znojenje*
Rijetko:	Celulitis na mjestu injiciranja*
Nepoznato:	Panikulitis (na mjestu primjene injekcije)

Pedijatrijska populacija

Kod djece ili adolescenata nisu provedena formalna klinička ispitivanja i farmakokinetičke studije. Ograničeni podaci o sigurnosti sugeriraju da je sigurnosni profil lijeka kod djece i adolescenata (u dobi od 2 do 17 godina) koji su primali Rebif 22 mikrograma ili 44 mikrograma tri puta tjedno sličan onom kod odraslih.

Učinak skupine lijeka

Upotreba interferona povezana je s anoreksijom, omaglicom, anksioznošću, aritmijom, vazodilatacijom, palpitacijom, menoragijom i metroragijom. Za vrijeme liječenja interferonom beta moguće je povećano stvaranje autoantitijela.

Plućna arterijska hipertenzija

Slučajevi plućne arterijske hipertenzije (PAH) prijavljeni su s lijekovima koji sadrže interferon beta. Događaji su prijavljeni u različitim vremenskim točkama i do nekoliko godina nakon početka liječenja interferonom beta.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

U slučaju predoziranja, bolesnike treba hospitalizirati radi promatranja i primjene odgovarajućeg suportivnog liječenja.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Imunostimulatori, interferoni, ATK oznaka: L03AB07

Interferoni su skupina endogenih glikoproteina koji su obogaćeni imunomodulatornim, antivirusnim i antiproliferativnim svojstvima.

Rebif (interferon beta-1a) se sastoji od istog slijeda aminokiselina kao i endogeni humani interferon beta. Proizvode ga stanice sisavaca (jajnik kineskog hrčka) pa je stoga glikoziliran kao prirodni protein.

Neovisno o putu primjene, uočene su naglašene farmakodinamičke promjene povezane s primjenom Rebifa. Nakon primjene jedne doze, intracelularna i serumska aktivnost 2-5A sintetaze te serumske koncentracije beta-2 mikroglobulina i neopterinu porastu unutar 24 sata i počinju opadati unutar 2 dana. Intramuskularna i supkutana primjena dovode do potpuno usporedivih odgovora. Nakon 4 uzastopne supkutane primjene iste doze svakih 48 sati, navedeni biološki odgovori ostaju povišeni, bez znakova razvoja tolerancije.

Nakon supkutane primjene doza zdravim dobrovoljcima interferon beta-1a inducira biljege biološkog odgovora (npr. aktivnost 2',5'-oligoadenilat-sintetaze (OAS), neopterin i beta-2 mikroglobulin). Vrijeme potrebno za postizanje vršne koncentracije neopterinu, beta-2 mikroglobulina i 2',5'-oligoadenilat-sintetaze nakon jedne supkutane injekcije bilo je 24 do 48 sati, 12 sati za MX1 te 24 sata za ekspresiju gena OAS1 i OAS2. Za većinu ovih biljega opažene su slične vršne vrijednosti u otprilike istim vremenskim intervalima nakon prve i šeste primjene.

Točan mehanizam djelovanja Rebifa kod multiple skleroze još se istražuje.

Pojedinačni klinički događaj koji ukazuje na multiplu sklerozu

Jedno dvogodišnje kontrolirano kliničko ispitivanje lijeka Rebif provedeno je na bolesnicima s pojedinačnim kliničkim događajem koji upućuje na demijelinizaciju zbog multiple skleroze. Bolesnici koji su sudjelovali u kliničkom ispitivanju imali su barem dvije klinički inaktivne lezije na T2-ponderiranoj MRI snimci veličine najmanje 3 mm, od kojih je jedna jajolika ili periventrikularna ili infratentorijalna. Treba isključiti bilo koju drugu bolest osim multiple skleroze koja bi mogla bolje objasniti znakove i simptome koje bolesnik osjeća.

Bolesnici su bili randomizirani na dvostruko slijepi način na Rebif 44 mikrograma tri puta tjedno, Rebif 44 mikrograma jednom tjedno ili na placebo. Ako se pojavi drugi klinički događaj demijelinizacije koji potvrđuje jasnu multiplu sklerozu, bolesnici prelaze na preporučeno doziranje lijeka Rebif od 44 mikrograma tri puta tjedno kao u otvorenom kliničkom ispitivanju, dok istovremeno ostaju maskirani za početnu randomizaciju.

Rezultati djelotvornosti lijeka Rebif 44 mikrograma tri puta tjedno u usporedbi s placeboom iz ovog kliničkog ispitivanja su sljedeći:

Parametar Statistika	Liječenje		Usporedba liječenja			
	Placebo (n=171)	Rebif 44 µg tiw (n=171)	Rebif 44 µg tri puta tjedno naspram placeba	Redukcija rizika	Coxov omjer proporcionalnih rizika [95% CI]	Log-rang p-vrijednost
McDonaldova (2005) konverzija						
Broj događaja	144	106	51%	0,49 [0,38;0,64]	<0,001	
Kaplan-Meireova procjena	85,8%	62,5%				
Konverzija klinički jasne multiple skleroze						
Broj događaja	60	33	52%	0,48 [0,31;0,73]	<0,001	
Kaplan-Meireova procjena	37,5%	20,6%				
Prosječna CUA (engl. combined unique active) lezija po ispitaniku po snimanju tijekom dvostruko slijepog razdoblja						
Srednja vrijednost najmanjih kvadrata (standardna pogreška)	2,59 (0,30)	0,50 (0,06)	81%	0,19 [0,14;0,26]*	<0,001	

tiw: tri puta tjedno, CI: interval pouzdanosti, CUA: kombinirana jedinstvena aktivna

* omjer srednjih vrijednosti dobivenih metodom najmanjih kvadrata [95% CI]

Za sada nema dobro utvrđene definicije visokorizičnog bolesnika, iako je konzervativniji pristup prihvaćanje barem devet T2 hiperintenzivnih lezija na početnom snimanju i barem jedne nove T2 lezije ili jedne nove Gd- pozitivne lezije na kontrolnom snimanju barem mjesec dana nakon početnog snimanja. U svakom slučaju, liječenje treba razmotriti jedino za bolesnike koji su klasificirani visokorizičnima.

Relapsno-remitirajuća multipla skleroza

Sigurnost i djelotvornost Rebifa procjenjivana je kod bolesnika s relapsno remitirajućom multiplom sklerozom s dozama u rasponu od 11 do 44 mikrograma (3-12 milijuna IU), primijenjenim supkutano, tri puta tjedno. Uz odobreno doziranje, za Rebif 44 mikrograma dokazano je smanjenje incidencije (približno 30% nakon 2 godine) i težine kliničkih relapsa kod bolesnika s najmanje 2 egzacerbacije u prethodne 2 godine i EDSS vrijednosti od 0-5,0 na početku kliničkog ispitivanja. Udio bolesnika s napredovanjem onesposobljenosti utvrđenim povećanjem od barem jednog boda na ljestvici stanja širenja onesposobljenosti (engl. *Expanded Disability Status Scale*, EDSS) potvrđenim 3 mjeseca kasnije smanjen je s 39% (placebo) na 27% (Rebif 44 mikrograma). Tijekom 4 godine, smanjenje srednje vrijednosti stope egzacerbacija u grupi bolesnika liječenih s Rebifom 22 mikrograma bilo je 22%, odnosno 29% u grupi bolesnika liječenih s Rebifom 44 mikrograma u usporedbi s grupom bolesnika koji su primali placebo 2 godine i nakon toga 2 godine nastavili primati Rebif 22 ili Rebif 44 mikrograma.

Sekundarna progresivna multipla skleroza

U trogodišnjem ispitivanju provedenom kod bolesnika sa sekundarnom progresivnom multiplom sklerozom (EDSS 3-6,5) s pokazateljima kliničke progresije u prethodne dvije godine te kod kojih nije bilo relapsa u prethodnih 8 tjedana, Rebif nije pokazao značajan učinak na napredovanje onesposobljenosti, ali je broj relapsa bio smanjen za približno 30%. Ako populaciju bolesnika podijelimo u dvije podgrupe (one sa i one bez relapsa, u dvogodišnjem periodu prije ulaska u ispitivanje), kod bolesnika bez relapsa nema učinka na onesposobljenost, dok je u grupi bolesnika s relapsom udio s napredovanjem onesposobljenosti na kraju ispitivanja smanjen sa 70% (placebo) na 57% (u kombinaciji Rebifa 22 mikrograma i Rebifa 44 mikrograma). Prilikom tumačenja *a posteriori* dobivenih rezultata u podgrupama bolesnika potreban je oprez.

Primarna progresivna multipla skleroza

Rebif još nije istražen u bolesnika s primarnom progresivnom multiplom sklerozom te ga ne treba koristiti u tih bolesnika.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon intravenske primjene u zdravih dobrovoljaca, interferon beta-1a pokazuje naglo multieksponencijalno opadanje uz razine u serumu proporcionalne dozi. Supkutana i intramuskularna primjena Rebifa dovodi do jednakovrijednog izlaganja interferonu beta.

Distribucija

Nakon ponovljenih supkutanih injekcija Rebifa u dozi od 22 i 44 mikrograma, maksimalne koncentracije bile su obično opažene nakon 8 sati, no uz značajne varijacije.

Eliminacija

Nakon ponovljene supkutane primjene doza u zdravih dobrovoljaca, osnovni farmakokinetički parametri (AUC_{tau} i C_{max}) povećali su se proporcionalno povećanju doze s 22 mikrograma na 44 mikrograma. Prividni poluvijek procjenjuje se na 50 do 60 sati, što je u skladu s opaženim nakupljanjem nakon višestrukih doza.

Metabolizam

Interferon beta-1a uglavnom metaboliziraju i izlučuju jetra i bubrezi.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza i genotoksičnosti.

Kancerogenost Rebifa nije istraživana.

Ispitivanje embrionalne/fetalne toksičnosti na majmunima nije ukazalo na reproduktivne poremećaje. U ispitivanjima drugih alfa i beta interferona na životinjama prijavljen je povećan rizik od pobačaja. Nema podataka o djelovanju interferona beta-1a na plodnost muškaraca.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

manitol
poloksamer 188
L-metionin
benzilni alkohol
natrijev acetat
acetatna kiselina za podešavanje pH
natrijev hidroksid za podešavanje pH
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

18 mjeseci.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2 °C do 8 °C) udaljeno od rashladnih dijelova. Ne zamrzavati. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

U svrhu kućne primjene, bolesnik može izvaditi Rebif iz hladnjaka i čuvati na temperaturi do 25 °C, jednokratno u razdoblju od najdulje 14 dana. Rebif se potom mora vratiti u hladnjak i upotrijebiti do isteka roka valjanosti.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Staklena štrcaljka, staklo tipa I, volumena 1 ml s iglom od nehrđajućeg čelika, koja sadrži 0,5 ml otopine.

Štrcaljka je zatvorena u jednokratnoj injekcijskoj brizgalici naziva RebiDose.

Veličine pakiranja od 1, 3 ili 12 napunjenih brizgalica.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici spremna je za upotrebu. Kutija sadrži uputu o lijeku s potpunim uputama za primjenu i rukovanje.

Samo za jednokratnu primjenu. Smije se koristiti samo bistra do opalescentna otopina bez čestica i bez vidljivih znakova kvarenja.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/98/063/014

EU/1/98/063/015

EU/1/98/063/016

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 04. svibnja 1998.

Datum posljednje obnove odobrenja: 04. svibnja 2008.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČI BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČI BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača biološke djelatne tvari

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

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2.).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU
KUTIJA S 1, 3, 12 I 36 ŠTRCALJKI**

1. NAZIV LIJEKA

Rebif 22 mikrograma otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
interferon beta-1a

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Sastav: Svaka napunjena štrcaljka (0,5 ml) sadrži 22 mikrograma (6 milijuna IU) interferona beta-1a.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Manitol, poloksamer 188, L-metionin, benzilni alkohol, natrijev acetat, acetatna kiselina i natrijev hidroksid za podešavanje pH i voda za injekcije.
Za više informacija pogledajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju.

1 napunjena štrcaljka.
3 napunjene štrcaljke.
12 napunjenih štrcaljki.
36 napunjenih štrcaljki.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Supkutano.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Samo za jednokratnu dozu.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA
DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti:

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Štrcaljku čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti. Bolesnik može čuvati Rebif na ili ispod 25 °C jednokratno u razdoblju od najdulje 14 dana. Rebif se potom mora vratiti u hladnjak i upotrijebiti do isteka roka valjanosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/98/063/001 1 napunjena štrcaljka
EU/1/98/063/002 3 napunjene štrcaljke
EU/1/98/063/003 12 napunjenih štrcaljki
EU/1/98/063/020 36 napunjenih štrcaljki

13. BROJ SERIJE

Serijski broj:

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

rebif 22

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PC
SN
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NAPUNJENA ŠTRCALJKA**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Rebif 22 µg otopina za injekciju

interferon beta-1a
s.c. primjena

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti:

4. BROJ SERIJE

Serijski broj:

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

22 mikrograma (6 milijuna IU)/0,5 ml

6. DRUGO

Merck Europe B.V.

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU
KUTIJA S 1, 3, 12 I 36 ŠTRCALJKI**

1. NAZIV LIJEKA

Rebif 44 mikrograma otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

interferon beta-1a

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Sastav: Svaka napunjena štrcaljka (0,5 ml) sadrži 44 mikrograma (12 milijuna IU) interferona beta-1a.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Manitol, poloksamer 188, L-metionin, benzilni alkohol, natrijev acetat, acetatna kiselina i natrijev hidroksid za podešavanje pH i voda za injekcije.

Za više informacija pogledajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju.

1 napunjena štrcaljka.

3 napunjene štrcaljke.

12 napunjenih štrcaljki.

36 napunjenih štrcaljki.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Supkutano.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Samo za jednokratnu dozu.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA
DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti:

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Štrcaljku čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti. Bolesnik može čuvati Rebif na ili ispod 25 °C jednokratno u razdoblju od najdulje 14 dana. Rebif se potom mora vratiti u hladnjak i upotrijebiti do isteka roka valjanosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/98/063/004 1 napunjena štrcaljka
EU/1/98/063/005 3 napunjene štrcaljke
EU/1/98/063/006 12 napunjenih štrcaljki
EU/1/98/063/021 36 napunjenih štrcaljki

13. BROJ SERIJE

Serijski broj:

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

rebif 44

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PC
SN
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NAPUNJENA ŠTRCALJKA**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Rebif 44 µg otopina za injekciju

interferon beta-1a
s.c. primjena

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti:

4. BROJ SERIJE

Serijski broj:

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

44 mikrograma (12 milijuna IU)/0,5 ml

6. DRUGO

Merck Europe B.V.

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU
KUTIJA SA 4 ILI 12 ULOŽAKA**

1. NAZIV LIJEKA

Rebif 22 mikrograma/0,5 ml otopina za injekciju u ulošku

interferon beta-1a

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Sastav: Svaki uložak sadrži 66 mikrograma (18 milijuna IU) interferona beta-1a u 1,5 ml otopine.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Manitol, poloksamer 188, L-metionin, benzilni alkohol, natrijev acetat, acetatna kiselina i natrijev hidroksid za podešavanje pH i voda za injekcije.

Za više informacija pogledajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju.

4 uloška

12 uložaka

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Supkutano.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za višedoznu primjenu.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA
DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti:

Nakon prve injekcije primijeniti unutar 28 dana.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**Čuvati u hladnjaku.**

Ne zamrzavati.

Uložak čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uređaj koji sadrži uložak napunjen lijekom Rebif mora se čuvati u kutiji za čuvanje uređaja u hladnjaku (2 °C-8 °C). Bolesnik može čuvati Rebif na ili ispod 25 °C jednokratno u razdoblju od najdulje 14 dana. Rebif se potom mora vratiti u hladnjak i upotrijebiti do isteka roka valjanosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/98/063/008 4 uloška
EU/1/98/063/018 12 uložaka

13. BROJ SERIJE

Serija:

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

rebif 22/0,5

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE ULOŽAK

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Rebif 22 µg/0,5 ml otopina za injekciju

interferon beta-1a
s.c. primjena

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti:

4. BROJ SERIJE

Serija:

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA
--

66 mikrograma (18 milijuna IU)/1,5 ml

6. DRUGO

Merck Europe B.V.

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU
KUTIJA SA 4 ILI 12 ULOŽAKA**

1. NAZIV LIJEKA

Rebif 44 mikrograma/0,5 ml otopina za injekciju u ulošku

interferon beta-1a

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Sastav: Svaki uložak sadrži 132 mikrograma (36 milijuna IU) interferona beta-1a u 1,5 ml otopine.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Manitol, poloksamer 188, L-metionin, benzilni alkohol, natrijev acetat, acetatna kiselina i natrijev hidroksid za podešavanje pH i voda za injekcije.

Za više informacija pogledajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju.

4 uloška

12 uložaka

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Supkutano.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za višedoznu primjenu.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA
DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti:

Nakon prve injekcije primijeniti unutar 28 dana.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**Čuvati u hladnjaku.**

Ne zamrzavati.

Uložak čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uređaj koji sadrži uložak napunjen lijekom Rebif mora se čuvati u kutiji za čuvanje uređaja u hladnjaku (2 °C-8 °C). Bolesnik može čuvati Rebif na ili ispod 25 °C jednokratno u razdoblju od najdulje 14 dana. Rebif se potom mora vratiti u hladnjak i upotrijebiti do isteka roka valjanosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/98/063/009 4 uloška
EU/1/98/063/019 12 uložaka

13. BROJ SERIJE

Serija:

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

rebif 44/0,5

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE ULOŽAK

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Rebif 44 µg/0,5 ml otopina za injekciju

interferon beta-1a
s.c. primjena

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti:

4. BROJ SERIJE

Serija:

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA
--

132 mikrograma (36 milijuna IU)/1,5 ml

6. DRUGO

Merck Europe B.V.

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU
KUTIJA S 1, 3 I 12 NAPUNJENIH BRIZGALICA**

1. NAZIV LIJEKA

Rebif 22 mikrograma otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici
interferon beta-1a

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Sastav: Svaka napunjena brizgalica sadrži 22 mikrograma (6 milijuna IU) interferona beta-1a u 0,5 ml otopine.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Manitol, poloksamer 188, L-metionin, benzilni alkohol, natrijev acetat, acetatna kiselina i natrijev hidroksid za podešavanje pH i voda za injekcije.
Za više informacija pogledajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju.

1 napunjena brizgalica. RebiDose.
3 napunjene brizgalice. RebiDose.
12 napunjenih brizgalica. RebiDose.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Supkutano.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Samo za jednokratnu dozu.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA
DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti:

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**Čuvati u hladnjaku.**

Ne zamrzavati.

Napunjenu brizgalicu čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti. Bolesnik može čuvati Rebif na ili ispod 25 °C jednokratno u razdoblju od najdulje 14 dana. Rebif se potom mora vratiti u hladnjak i upotrijebiti do isteka roka valjanosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/98/063/011 1 napunjena brizgalica
EU/1/98/063/012 3 napunjene brizgalice
EU/1/98/063/013 12 napunjenih brizgalica

13. BROJ SERIJE

Serijski broj:

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

rebif 22

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE NAPUNJENA BRIZGALICA

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Rebif 22 mikrograma otopina za injekciju

interferon beta-1a
s.c. primjena

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti:

4. BROJ SERIJE

Serija:

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA
--

22 mikrograma (6 milijuna IU)/0,5 ml

6. DRUGO

Merck Europe B.V.

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU
KUTIJA S 1, 3 I 12 NAPUNJENIH BRIZGALICA**

1. NAZIV LIJEKA

Rebif 44 mikrograma otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici

interferon beta-1a

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Sastav: Svaka napunjena brizgalica sadrži 44 mikrograma (12 milijuna IU) interferona beta-1a u 0,5 ml otopine.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Manitol, poloksamer 188, L-metionin, benzilni alkohol, natrijev acetat, acetatna kiselina i natrijev hidroksid za podešavanje pH i voda za injekcije.
Za više informacija pogledajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju.

1 napunjena brizgalica. RebiDose.

3 napunjene brizgalice. RebiDose.

12 napunjenih brizgalica. RebiDose.

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Supkutano.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Samo za jednokratnu dozu.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA
DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti:

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**Čuvati u hladnjaku.**

Ne zamrzavati.

Napunjenu brizgalicu čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti. Bolesnik može čuvati Rebif na ili ispod 25 °C jednokratno u razdoblju od najdulje 14 dana. Rebif se potom mora vratiti u hladnjak i upotrijebiti do isteka roka valjanosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/98/063/014 1 napunjena brizgalica
EU/1/98/063/015 3 napunjene brizgalice
EU/1/98/063/016 12 napunjenih brizgalica

13. BROJ SERIJE

Serijski broj:

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

rebif 44

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PC
SN
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NAPUNJENA BRIZGALICA**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Rebif 44 mikrograma otopina za injekciju

interferon beta-1a
s.c. primjena

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti:

4. BROJ SERIJE

Serijski broj:

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

44 mikrograma (12 milijuna IU)/0,5 ml

6. DRUGO

Merck Europe B.V.

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Rebif 22 mikrograma otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki interferon beta-1a

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Rebif i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Rebif
3. Kako primjenjivati Rebif
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Rebif
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Rebif i za što se koristi

Rebif pripada skupini lijekova poznatih pod imenom interferoni. To su prirodne tvari koje prenose poruke između stanica. Interferone proizvodi tijelo i imaju bitnu ulogu u imunološkom sustavu. Mehanizmima koji još nisu u potpunosti poznati, interferoni pomažu smanjiti oštećenje središnjeg živčanog sustava povezano s multiplom sklerozom.

Rebif je visoko pročišćeni topivi protein sličan prirodnom interferonu beta kojeg stvara ljudsko tijelo.

Rebif se koristi za liječenje multiple skleroze. Pokazalo se da smanjuje broj i težinu ponovnih pojava bolesti i usporava napredovanje bolesti.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Rebif

Nemojte primjenjivati Rebif

- ako ste alergični na prirodni ili rekombinantni interferon beta ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).
- ako ste trenutno u stanju teške depresije.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego primijenite Rebif.

- Rebif se treba koristiti samo pod nadzorom Vašeg liječnika.
- Prije početka liječenja lijekom Rebif pažljivo pročitajte i slijedite upute navedene u poglavlju „Kako primjenjivati Rebif“ kako bi se umanjio rizik od pojave nekroze na mjestu injiciranja (propadanje kože i oštećenja tkiva), a koja se javlja kod bolesnika liječenih ovim lijekom. Ako se pojave neugodne lokalne reakcije, obratite se svom liječniku.
- Razgovarajte sa svojim liječnikom ili ljekarnikom prije uzimanja lijeka Rebif ako imate alergiju (preosjetljivost) na bilo koje druge lijekove.

- Tijekom liječenja mogu se pojaviti krvni ugrušci u malim krvnim žilama. Ti krvni ugrušci mogu utjecati na Vaše bubrege. To bi se moglo dogoditi nekoliko tjedana do nekoliko godina nakon početka primjene Rebifa. Vaš liječnik može Vam provjeriti krvni tlak, krv (broj trombocita) i funkciju Vaših bubrega.

Obavijestite svog liječnika ako imate bolesti:

- koštane srži,
- bubrega,
- jetre,
- srca,
- štitnjače,
- ili ako ste bili depresivni,
- ili ako je kod Vas dolazilo do epileptičkih napada,

kako bi liječnik mogao detaljno pratiti Vaše liječenje i bilo kakvo pogoršanje navedenih stanja.

Drugi lijekovi i Rebif

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Svom liječniku naročito recite ako uzimate antiepileptike ili antidepresive.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Ne očekuju se štetni učinci na dojenje novorođenčad/dojenčad. Rebif se može primjenjivati tijekom dojenja.

Upravljanje vozilima i strojevima

Bolest sama po sebi ili njeno liječenje mogu utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima.

Ako ste zabrinuti, razgovarajte o tome sa svojim liječnikom.

Rebif sadrži natrij i benzilni alkohol

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

Ovaj lijek sadrži 2,5 mg benzilnog alkohola po dozi. Benzilni alkohol može uzrokovati alergijske reakcije.

Benzilni alkohol povezan je s rizikom od teških nuspojava, uključujući poteškoće s disanjem (zvane „sindrom dahtanja“) u male djece.

Nemojte koristiti dulje od tjedan dana u male djece (mlađe od 3 godine), osim ako Vam je to preporučio liječnik ili ljekarnik.

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet ako ste trudni ili dojite ili ako imate bolest jetre ili bubrega, jer se velike količine benzilnog alkohola mogu nakupiti u Vašem tijelu i uzrokovati nuspojave (zvane „metabolička acidoza“).

3. Kako primjenjivati Rebif

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ako niste sigurni.

Kada počnete primjenjivati Rebif, liječenje se preporučuje započeti postupnim povećavanjem doze (takozvana „titracija doze“) tijekom prva 4 tjedna kako bi se smanjile nuspojave. Rebif 44 mikrograma dostupan je u ulošcima namijenjenima za uporabu s elektroničkim uređajem za injiciranje RebiSmart, koji tijekom prvog mjeseca liječenja automatski prilagođava Vašu dozu.

Doza

Uobičajena doza je 44 mikrograma (12 milijuna IU) koja se daje tri puta tjedno. Vaš liječnik propisao Vam je nižu dozu od 22 mikrograma (6 milijuna IU) koja se daje tri puta tjedno. Ova niža doza preporučuje se za bolesnike koji ne podnose višu dozu.

Rebif treba primjenjivati tri puta tjedno, i ako je moguće:

- ista tri dana svakog tjedna (s najmanjim razmakom od 48 sati, primjerice, ponedjeljkom, srijedom, petkom)
- u isto vrijeme (po mogućnosti navečer).

Primjena u djece i adolescenata (u dobi od 2 do 17 godina)

Kod djece i adolescenata nisu provedena formalna klinička ispitivanja. Međutim, dostupni klinički podaci sugeriraju da je sigurnosni profil lijeka kod djece i adolescenata koji primaju Rebif 22 mikrograma ili Rebif 44 mikrograma tri puta tjedno sličan onom kod odraslih.

Primjena u djece (mlađa od 2 godine)

Primjena Rebifa ne preporučuje se kod djece mlađe od 2 godine.

Način primjene

Rebif je namijenjen za supkutano (pod kožu) injiciranje.

Davanje prve injekcije mora se provesti pod nadzorom odgovarajuće osposobljenog zdravstvenog djelatnika. Nakon odgovarajuće obuke, Vi, Vaš član obitelji, prijatelj ili njegovatelj možete upotrebljavati štrcaljke lijeka Rebif da bi se lijek primijenio kod kuće. Također se može primijeniti pomoću odgovarajućeg pomagala za samostalno injiciranje.

Za primjenu Rebifa, molimo pažljivo pročitajte sljedeće upute:

Ovaj lijek je samo za jednokratnu primjenu. Treba koristiti samo bistru do opalescentnu otopinu bez čestica i bez vidljivih znakova kvarenja.

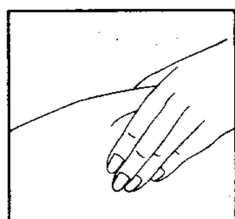
Kako injicirati Rebif



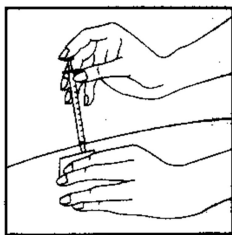
- Izaberite mjesto injiciranja. Liječnik će Vam dati savjet o mogućim mjestima injiciranja (dobra mjesta za injiciranje uključuju gornji dio bedara i donji dio trbuha). Štrcaljku držite kao olovku ili pikado strelicu. Preporučuje se da pratite gdje injicirate te mijenjate mjesto injiciranja kako bi se izbjeglo previše često injiciranje na jednom području i smanjio rizik od oštećenja tkiva (nekroza) na mjestu injiciranja.

NAPOMENA: nemojte primjenjivati na bilo kojem području tijela na kojem osjećate kvržice, tvrde čvorove ili bol; javite svom liječniku ili zdravstvenom djelatniku za takve pojave.

- Dobro operite ruke sapunom i vodom.
- Štrcaljku s lijekom Rebif izvadite iz blister pakiranja odvajanjem plastične poledine.
- Prije injiciranja vatom natopljenom alkoholom očistite kožu na mjestu injiciranja. Pričekajte da se koža osuši. Ako na koži ostane i malo alkohola, možete osjetiti žarenje.



- Nježno stisnite kožu oko mjesta injiciranja (da se malo podigne).
- Naslonite zapešće na kožu pored mjesta injiciranja, ubodite iglu u kožu pod pravim kutom brzim, čvrstim pokretom.



- Ubrizgajte lijek laganim, ravnomjernim potiskom (potiskujte potisni klip sve dok se štrcaljka ne isprazni).
- Stavite gazu na mjesto injiciranja. Izvucite iglu iz kože.

- Mjesto uboda nježno masirajte suhim jastučićem vate ili gazom.
- Bacite sve korištene predmete: nakon što ste dovršili svoju injekciju, odmah bacite štrcaljku u odgovarajući spremnik za otpad.

Ako primijenite više Rebifa nego što ste trebali

U slučaju predoziranja, odmah se javite svom liječniku.

Ako ste zaboravili primijeniti Rebif

Ako propustite dozu, nastavite s primjenom lijeka na dan iduće planirane doze. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Ako prestanete primjenjivati Rebif

Učinak Rebifa ne mora se odmah primijetiti. Stoga nemojte prekidati primjenu Rebifa već ga nastavite redovno primjenjivati kako bi se postigao očekivani rezultat. Ako niste sigurni u korisnost lijeka, obratite se svom liječniku.

Ne smijete prekidati liječenje bez da ste prethodno kontaktirali svog liječnika.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Odmah obavijestite svog liječnika i prestanite uzimati Rebif ako osjetite bilo koju od sljedećih ozbiljnih nuspojava:

- **Ozbiljne alergijske reakcije (preosjetljivost).** Ako neposredno nakon primjene Rebifa osjetite iznenadne smetnje disanja koje mogu biti praćene oticanjem lica, usana, jezika ili grla, koprivnjačom, svrbežom cijelog tijela te osjećajem slabosti i nesvjestice, odmah se javite svom liječniku ili potražite hitnu liječničku pomoć. Te reakcije su *rijetke* (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba).
- Odmah obavijestite svog liječnika ako iskusite ista od sljedećih mogućih simptoma **problema s jetrom**: žutica (žuta koža ili žute bjeloočnice), široko prošireni svrbež, gubitak apetita popraćen mučninom i povraćanjem te brzo stvaranje modrica na koži. Teški problemi s jetrom mogu biti povezani s dodatnim znakovima poput poteškoća u koncentraciji, pospanosti i smetenosti.
- **Depresija** je česta (može se javiti u do 1 na 10 osoba) u liječenih bolesnika s multiplom sklerozom. Ako se osjećate **deprimiranim ili razvijate ideje o samoubojstvu**, odmah ih prijavite svom liječniku.

Obavijestite svog liječnika ako osjetite bilo koju od sljedećih nuspojava:

- **Simptomi nalik gripi**, poput glavobolje, vrućice, zimice, bolova u mišićima i zglobovima, umor i mučnina su *vrlo česte* (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba). Ovi simptomi su obično blagi, češći na početku, a smanjuju se tijekom liječenja. Da bi se ovi simptomi ublažili, Vaš liječnik može Vam savjetovati uzimanje lijeka za ublažavanje bolova i snižavanje tjelesne temperature prije uzimanja doze Rebifa i potom 24 sata nakon svake injekcije.
- **Reakcije na mjestu injiciranja**, a koje uključuju crvenilo, oticanje promjenu boje, upalu, bol i propadanje kože su *vrlo česte*. Pojava reakcija na mjestu injiciranja obično se smanjuje tijekom vremena. Razaranje tkiva (nekroza), apsces i masa na mjestu injiciranja *su manje česti* (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba). Kako biste umanjili rizik za reakcije na mjestu injiciranja, pogledajte preporuke u poglavlju „Upozorenja i mjere opreza“. Mjesto injiciranja može postati inficirano (*manje često*); koža može postati natečena osjetljiva na dodir i tvrda, a cijelo područje može biti vrlo bolno. Ako osjetite bilo koji od ovih simptoma, obratite se svom liječniku za savjet.
- Rezultati određenih **laboratorijskih testova** mogu se promijeniti. Te promjene bolesnici većinom ne osjećaju (nema simptoma), obično su prolazne i blage te za većinu nije potrebno posebno liječenje. Broj crvenih krvnih stanica, bijelih krvnih stanica ili krvnih pločica može se smanjiti bilo svaki zasebno (*vrlo često*) bilo svi u isto vrijeme (*rijetko*). Mogući simptomi koji proizlaze iz ovih promjena mogu uključiti umor, smanjenu otpornost prema infekcijama, pojavu modrica ili neočekivanog krvarenja. Testovi jetrenih funkcija mogu biti poremećeni (*vrlo često*). Također je prijavljena i upala jetre (*manje često*). Ako osjetite simptome koji bi mogli upućivati na poremećaje jetre, kao što su gubitak apetita praćen ostalim simptomima kao što su mučnina, povraćanje, žutica, molimo odmah se obratite svom liječniku (pogledajte gornji tekst „Odmah obavijestite svog liječnika...“).
- **Poremećaj rada štitnjače** je *manje česta* nuspojava. Funkcija štitnjače može biti pojačana ili smanjena. U većini slučajeva, bolesnik ne osjeća simptome promjene rada štitnjače, međutim, liječnik može preporučiti odgovarajuće pretrage.
- **Simptomi nalik ponovnoj pojavi multiple skleroze (MS pseudo-relaps) (učestalost nije poznata)**: Postoji mogućnost da na početku liječenja Rebifom osjetite simptome koji nalikuju simptomima ponovne pojave multiple skleroze. Npr. možete osjetiti da su Vam mišići vrlo napeti ili vrlo slabi što Vas sprječava da se pokrećete onako kako biste htjeli. U nekim slučajevima takvi simptomi povezani su s gore opisanom vrućicom i simptomima nalik gripi. Ako primijetite bilo koju od navedenih nuspojava, obratite se svom liječniku.

Ostale nuspojave koje se mogu pojaviti uključuju:

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- glavobolja

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

- nesanica (problemi sa spavanjem)
- proljev, mučnina, povraćanje
- svrbež, osip (izbijanje kožnih promjena)
- bol u mišićima i zglobovima
- umor, vrućica, zimica
- gubitak kose

Manje često (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba):

- koprivnjača
- epileptični napadaji
- upala jetre (hepatitis)
- teškoće s disanjem
- krvni ugrušci kao što je tromboza dubokih vena
- poremećaj mrežnice (unutarnja ovojnica oka) kao što je upala ili krvni ugrušci koji za posljedicu imaju poremećaje vida (smetnje vida, gubitak vida)
- Pojačano znojenje

Rijetko (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba):

- pokušaj samoubojstva
- ozbiljne kožne reakcije - neke s oštećenjem sluznice
- krvni ugrušci u malim krvnim žilama koji mogu utjecati na Vaše bubrege (trombotička trombocitopenička purpura ili hemolitički uremički sindrom). Simptomi mogu uključivati povećanu pojavu modrica, krvarenje, vrućicu, ekstremnu slabost, glavobolju, omaglicu ili ošamućenost. Liječnik Vam može naći promjene u krvi i funkciji bubrega.
- lijekovima izazvan lupus eritematosus: nuspojava dugoročne primjene lijeka Rebif. Simptomi mogu uključivati bol u mišićima i u zglobovima, oticanje i osip. Možete također imati druge znakove poput vrućice, gubitka tjelesne težine i umora. Uobičajeni simptomi nestaju unutar jednog ili dva tjedna nakon prekida terapije.
- Problemi s bubrežima uključujući nastanak ožiljaka koji mogu oslabiti njihovu funkciju. Ako se kod Vas jave svi ovi simptomi ili neki od njih:
 - pjenušavi urin
 - umor
 - oticanje, posebno gležnjeva ili vjeđa, i dobivanje na težini.Obratite se svom liječniku jer to mogu biti znakovi mogućeg problema s bubrežima.

Sljedeće su nuspojave prijavljene za interferon beta (učestalost nije poznata)

- omaglica
- nervoza
- gubitak apetita
- proširenje krvnih žila i osjećaj lupanja srca
- nepravilan i/ili promijenjen menstrualni ciklus.
- plućna arterijska hipertenzija - bolest jakog suženja krvnih žila u plućima što rezultira visokim krvnim tlakom u krvnim žilama koje prenose krv iz srca u pluća. Plućna arterijska hipertenzija uočena je u različitim vremenskim točkama tijekom liječenja, i do nekoliko godina nakon početka liječenja s Rebif.
- upala potkožnog masnog tkiva (panikulitis), zbog koje koža može biti tvrda na dodir i mogu se razviti bolne crvene kvržice ili mrlje.

Ne biste trebali prekidati ili mijenjati primjenu lijeka bez savjeta Vašeg liječnika.

Djeca i adolescenti

Nuspojave kod djece i adolescenata slične su onima opaženima kod odraslih.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Rebif

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici iza „Rok valjanosti“.

Čuvati u hladnjaku (2 °C do 8 °C).

Ne zamrzavati. (Kako biste izbjegli slučajno zamrzavanje, ne stavljajte lijek blizu odjeljka za zamrzavanje).

U svrhu kućne primjene, Rebif možete izvaditi iz hladnjaka i čuvati na temperaturi do 25 °C, jednokratno u razdoblju od najdulje 14 dana. Rebif se potom mora vratiti u hladnjak i upotrijebiti do isteka roka valjanosti.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti ako primijetite vidljive znakove kvarenja poput zamućenja otopine ili pojave čestica u otopini.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Rebif sadrži

- Djelatna tvar je interferon beta-1a. Svaka štrcaljka sadrži 22 mikrograma, što odgovara 6 milijuna internacionalnih jedinica (IU) interferona beta-1a.
- Drugi sastojci su manitol, poloksamer 188, L-metionin, benzilni alkohol, natrijev acetat, acetatna kiselina, natrijev hidroksid i voda za injekcije.

Kako Rebif izgleda i sadržaj pakiranja

Rebif je dostupan kao otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki s pričvršćenom iglom za samostalnu primjenu. Otopina Rebifa je bistra do opalescentna. Napunjena štrcaljka je spremna za primjenu i sadrži 0,5 ml otopine.

Rebif je dostupan u pakiranjima od 1, 3, 12 i 36 napunjenih štrcaljki. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Rebif 44 mikrograma otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki interferon beta-1a

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Rebif i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Rebif
3. Kako primjenjivati Rebif
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Rebif
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Rebif i za što se koristi

Rebif pripada skupini lijekova poznatih pod imenom interferoni. To su prirodne tvari koje prenose poruke između stanica. Interferone proizvodi tijelo i imaju bitnu ulogu u imunološkom sustavu. Mehanizmima koji još nisu u potpunosti poznati, interferoni pomažu smanjiti oštećenje središnjeg živčanog sustava povezano s multiplom sklerozom.

Rebif je visoko pročišćeni topivi protein sličan prirodnom interferonu beta kojeg stvara ljudsko tijelo.

Rebif se koristi za liječenje multiple skleroze. Pokazalo se da smanjuje broj i težinu ponovnih pojava bolesti i usporava napredovanje bolesti. Također je odobren za primjenu kod bolesnika koji su iskusili pojedinačni klinički događaj za koji je vjerojatno da predstavlja prvi znak multiple skleroze.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Rebif

Nemojte primjenjivati Rebif

- ako ste alergični na prirodni ili rekombinantni interferon beta ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).
- ako ste trenutno u stanju teške depresije.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego primijenite Rebif.

- Rebif se treba koristiti samo pod nadzorom Vašeg liječnika.
- Prije početka liječenja lijekom Rebif pažljivo pročitajte i slijedite upute navedene u poglavlju „Kako primjenjivati Rebif“ kako bi se umanjio rizik od pojave nekroze na mjestu injiciranja (propadanje kože i oštećenja tkiva), a koja se javlja kod bolesnika liječenih ovim lijekom. Ako se pojave neugodne lokalne reakcije, obratite se svom liječniku.
- Razgovarajte sa svojim liječnikom ili ljekarnikom prije uzimanja lijeka Rebif ako imate alergiju (preosjetljivost) na bilo koje druge lijekove.

- Tijekom liječenja mogu se pojaviti krvni ugrušci u malim krvnim žilama. Ti krvni ugrušci mogu utjecati na Vaše bubrege. To bi se moglo dogoditi nekoliko tjedana do nekoliko godina nakon početka primjene Rebifa. Vaš liječnik može Vam provjeriti krvni tlak, krv (broj trombocita) i funkciju Vaših bubrega.

Obavijestite svog liječnika ako imate bolesti:

- koštane srži,
- bubrega,
- jetre,
- srca,
- štitnjače,
- ili ako ste bili depresivni,
- ili ako je kod Vas dolazilo do epileptičkih napada,

kako bi liječnik mogao detaljno pratiti Vaše liječenje i bilo kakvo pogoršanje navedenih stanja.

Drugi lijekovi i Rebif

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Svom liječniku naročito recite ako uzimate antiepileptike ili antidepresive.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Ne očekuju se štetni učinci na dojenje novorođenčad/dojenčad. Rebif se može primjenjivati tijekom dojenja.

Upravljanje vozilima i strojevima

Bolest sama po sebi ili njeno liječenje mogu utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima.

Ako ste zabrinuti, razgovarajte o tome sa svojim liječnikom.

Rebif sadrži natrij i benzilni alkohol

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

Ovaj lijek sadrži 2,5 mg benzilnog alkohola po dozi. Benzilni alkohol može uzrokovati alergijske reakcije.

Benzilni alkohol povezan je s rizikom od teških nuspojava, uključujući poteškoće s disanjem (zvane „sindrom dahtanja“) u male djece.

Nemojte koristiti dulje od tjedan dana u male djece (mlađe od 3 godine), osim ako Vam je to preporučio liječnik ili ljekarnik.

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet ako ste trudni ili dojite ili ako imate bolest jetre ili bubrega, jer se velike količine benzilnog alkohola mogu nakupiti u Vašem tijelu i uzrokovati nuspojave (zvane „metabolička acidoza“).

3. Kako primjenjivati Rebif

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ako niste sigurni.

Kada počnete primjenjivati Rebif, liječenje se preporučuje započeti postupnim povećavanjem doze (takozvana „titracija doze“) tijekom prva 4 tjedna kako bi se smanjile nuspojave. Rebif 44 mikrograma dostupan je u ulošcima namijenjenima za uporabu s elektroničkim uređajem za injiciranje RebiSmart, koji tijekom prvog mjeseca liječenja automatski prilagođava Vašu dozu.

Doza

Bolesnici koji su iskusili pojedinačni klinički događaj

Uobičajena doza je 44 mikrograma (12 milijuna IU) koja se daje tri puta tjedno.

Bolesnici s multiplom sklerozom

Uobičajena doza je 44 mikrograma (12 milijuna IU) koja se daje tri puta tjedno.

Niža doza od 22 mikrograma (6 milijuna IU) primijenjena tri puta tjedno preporučuje se za bolesnike koji ne podnose višu dozu.

Rebif treba primjenjivati tri puta tjedno, i ako je moguće:

- ista tri dana svakog tjedna (s najmanjim razmakom od 48 sati, primjerice, ponedjeljkom, srijedom, petkom)
- u isto vrijeme (po mogućnosti navečer).

Primjena u djece i adolescenata (u dobi od 2 do 17 godina)

Kod djece i adolescenata nisu provedena formalna klinička ispitivanja. Međutim, dostupni klinički podaci sugeriraju da je sigurnosni profil lijeka kod djece i adolescenata koji primaju Rebif 22 mikrograma ili Rebif 44 mikrograma tri puta tjedno sličan onom kod odraslih.

Primjena u djece (mlađa od 2 godine)

Primjena Rebifa ne preporučuje se kod djece mlađe od 2 godine.

Način primjene

Rebif je namijenjen za supkutano (pod kožu) injiciranje.

Davanje prve injekcije mora se provesti pod nadzorom odgovarajuće osposobljenog zdravstvenog djelatnika. Nakon odgovarajuće obuke, Vi, Vaš član obitelji, prijatelj ili njegovatelj možete upotrebljavati štrcaljke lijeka Rebif da bi se lijek primijenio kod kuće. Također se može primijeniti pomoću odgovarajućeg pomagala za samostalno injiciranje.

Za primjenu Rebifa, molimo pažljivo pročitajte sljedeće upute:

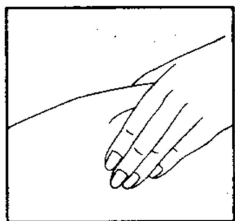
Ovaj lijek je samo za jednokratnu primjenu. Treba koristiti samo bistru do opalescentnu otopinu bez čestica i bez vidljivih znakova kvarenja.

Kako injicirati Rebif

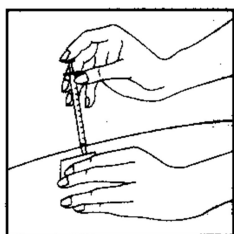


- Izaberite mjesto injiciranja. Liječnik će Vam dati savjet o mogućim mjestima injiciranja (dobra mjesta za injiciranje uključuju gornji dio bedara i donji dio trbuha). Štrcaljku držite kao olovku ili pikado strelicu. Preporučuje se da pratite gdje injicirate te mijenjate mjesto injiciranja kako bi se izbjeglo previše često injiciranje na jednom području i smanjio rizik od oštećenja tkiva (nekroza) na mjestu injiciranja.
NAPOMENA: nemojte primjenjivati na bilo kojem području tijela na kojem osjećate kvržice, tvrde čvorove ili bol; javite svom liječniku ili zdravstvenom djelatniku za takve pojave.

- Dobro operite ruke sapunom i vodom.
- Štrcaljku s lijekom Rebif izvadite iz blister pakiranja odvajanjem plastične poledine.
- Prije injiciranja vatom natopljenom alkoholom očistite kožu na mjestu injiciranja. Pričekajte da se koža osuši. Ako na koži ostane i malo alkohola, možete osjetiti žarenje.



- Nježno stisnite kožu oko mjesta injiciranja (da se malo podigne).
- Naslonite zapešće na kožu pored mjesta injiciranja, ubodite iglu u kožu pod pravim kutom brzim, čvrstim pokretom.



- Ubrizgajte lijek laganim, ravnomjernim potiskom (potiskujte potisni klip sve dok se štrcaljka ne isprazni).
- Stavite gazu na mjesto injiciranja. Izvucite iglu iz kože.

- Mjesto uboda nježno masirajte suhim jastučićem vate ili gazom.
- Bacite sve korištene predmete: nakon što ste dovršili svoju injekciju, odmah bacite štrcaljku u odgovarajući spremnik za otpad.

Ako primijenite više Rebifa nego što ste trebali

U slučaju predoziranja, odmah se javite svom liječniku.

Ako ste zaboravili primijeniti Rebif

Ako propustite dozu, nastavite s primjenom lijeka na dan iduće planirane doze. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Ako prestanete primjenjivati Rebif

Učinak Rebifa ne mora se odmah primijetiti. Stoga nemojte prekidati primjenu Rebifa već ga nastavite redovno primjenjivati kako bi se postigao očekivani rezultat. Ako niste sigurni u korisnost lijeka, obratite se svom liječniku.

Ne smijete prekidati liječenje bez da ste prethodno kontaktirali svog liječnika.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Odmah obavijestite svog liječnika i prestanite uzimati Rebif ako osjetite bilo koju od sljedećih ozbiljnih nuspojava:

- **Ozbiljne alergijske reakcije (preosjetljivost).** Ako neposredno nakon primjene Rebifa osjetite iznenadne smetnje disanja koje mogu biti praćene oticanjem lica, usana, jezika ili grla, koprivnjačom, svrbežom cijelog tijela te osjećajem slabosti i nesvjestice, odmah se javite svom liječniku ili potražite hitnu liječničku pomoć. Te reakcije su *rijetke* (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba).
- Odmah obavijestite svog liječnika ako iskusite ista od sljedećih mogućih simptoma **problema s jetrom**: žutica (žuta koža ili žute bjeloočnice), široko prošireni svrbež, gubitak apetita popraćen mučninom i povraćanjem te brzo stvaranje modrica na koži. Teški problemi s jetrom mogu biti povezani s dodatnim znakovima poput poteškoća u koncentraciji, pospanosti i smetenosti.

- **Depresija** je *česta* (može se javiti u do 1 na 10 osoba) u liječenih bolesnika s multiplom sklerozom. Ako se osjećate **deprimiranim ili razvijate ideje o samoubojstvu**, odmah ih prijavite svom liječniku.

Obavijestite svog liječnika ako osjetite bilo koju od sljedećih nuspojava:

- **Simptomi nalik gripi**, poput glavobolje, vrućice, zimice, bolova u mišićima i zglobovima, umor i mučnina su *vrlo česte* (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba). Ovi simptomi su obično blagi, češći na početku, a smanjuju se tijekom liječenja. Da bi se ovi simptomi ublažili, Vaš liječnik može Vam savjetovati uzimanje lijeka za ublažavanje bolova i snižavanje tjelesne temperature prije uzimanja doze Rebifa i potom 24 sata nakon svake injekcije.
- **Reakcije na mjestu injiciranja**, a koje uključuju crvenilo, oticanje promjenu boje, upalu, bol i propadanje kože su *vrlo česte*. Pojava reakcija na mjestu injiciranja obično se smanjuje tijekom vremena. Razaranje tkiva (nekroza), apsces i masa na mjestu injiciranja *su manje česti* (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba). Kako biste umanjili rizik za reakcije na mjestu injiciranja, pogledajte preporuke u poglavlju „Upozorenja i mjere opreza“. Mjesto injiciranja može postati inficirano (*manje često*); koža može postati natečena osjetljiva na dodir i tvrda, a cijelo područje može biti vrlo bolno. Ako osjetite bilo koji od ovih simptoma, obratite se svom liječniku za savjet.
- Rezultati određenih **laboratorijskih testova** mogu se promijeniti. Te promjene bolesnici većinom ne osjećaju (nema simptoma), obično su prolazne i blage te za većinu nije potrebno posebno liječenje. Broj crvenih krvnih stanica, bijelih krvnih stanica ili krvnih pločica može se smanjiti bilo svaki zasebno (*vrlo često*) bilo svi u isto vrijeme (*rijetko*). Mogući simptomi koji proizlaze iz ovih promjena mogu uključiti umor, smanjenu otpornost prema infekcijama, pojavu modrica ili neočekivanog krvarenja. Testovi jetrenih funkcija mogu biti poremećeni (*vrlo često*). Također je prijavljena i upala jetre (*manje često*). Ako osjetite simptome koji bi mogli upućivati na poremećaje jetre, kao što su gubitak apetita praćen ostalim simptomima kao što su mučnina, povraćanje, žutica, molimo odmah se obratite svom liječniku (pogledajte gornji tekst „Odmah obavijestite svog liječnika...“).
- **Poremećaj rada štitnjače** je *manje česta* nuspojava. Funkcija štitnjače može biti pojačana ili smanjena. U većini slučajeva, bolesnik ne osjeća simptome promjene rada štitnjače, međutim, liječnik može preporučiti odgovarajuće pretrage.
- **Simptomi nalik ponovnoj pojavi multiple skleroze (MS pseudo-relaps)** (*učestalost nije poznata*): Postoji mogućnost da na početku liječenja Rebifom osjetite simptome koji nalikuju simptomima ponovne pojave multiple skleroze. Npr. možete osjetiti da su Vam mišići vrlo napeti ili vrlo slabi što Vas sprječava da se pokrećete onako kako biste htjeli. U nekim slučajevima takvi simptomi povezani su s gore opisanom vrućicom i simptomima nalik gripi. Ako primijetite bilo koju od navedenih nuspojava, obratite se svom liječniku.

Ostale nuspojave koje se mogu pojaviti uključuju:

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- glavobolja

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

- nesanica (problemi sa spavanjem)
- proljev, mučnina, povraćanje
- svrbež, osip (izbijanje kožnih promjena)
- bol u mišićima i zglobovima
- umor, vrućica, zimica
- gubitak kose

Manje često (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba):

- koprivnjača
- epileptični napadaji
- upala jetre (hepatitis)
- teškoće s disanjem
- krvni ugrušci kao što je tromboza dubokih vena
- poremećaj mrežnice (unutarnja ovojnica oka) kao što je upala ili krvni ugrušci koji za posljedicu imaju poremećaje vida (smetnje vida, gubitak vida)
- Pojačano znojenje

Rijetko (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba):

- pokušaj samoubojstva
- ozbiljne kožne reakcije - neke s oštećenjem sluznice
- krvni ugrušci u malim krvnim žilama koji mogu utjecati na Vaše bubrege (trombotička trombocitopenička purpura ili hemolitički uremički sindrom). Simptomi mogu uključivati povećanu pojavu modrica, krvarenje, vrućicu, ekstremnu slabost, glavobolju, omaglicu ili ošamućenost. Liječnik Vam može naći promjene u krvi i funkciji bubrega.
- lijekovima izazvan lupus eritematosus: nuspojava dugoročne primjene lijeka Rebif. Simptomi mogu uključivati bol u mišićima i u zglobovima, oticanje i osip. Možete također imati druge znakove poput vrućice, gubitka tjelesne težine i umora. Uobičajeni simptomi nestaju unutar jednog ili dva tjedna nakon prekida terapije.
- Problemi s bubrežima uključujući nastanak ožiljaka koji mogu oslabiti njihovu funkciju.
Ako se kod Vas jave svi ovi simptomi ili neki od njih:
 - pjenušavi urin
 - umor
 - oticanje, posebno gležnjeva ili vjeđa, i dobivanje na težini.

Obratite se svom liječniku jer to mogu biti znakovi mogućeg problema s bubrežima.

Sljedeće su nuspojave prijavljene za interferon beta (učestalost nije poznata)

- omaglica
- nervoza
- gubitak apetita
- proširenje krvnih žila i osjećaj lupanja srca
- nepravilan i/ili promijenjen menstrualni ciklus.
- plućna arterijska hipertenzija - bolest jakog suženja krvnih žila u plućima što rezultira visokim krvnim tlakom u krvnim žilama koje prenose krv iz srca u pluća. Plućna arterijska hipertenzija uočena je u različitim vremenskim točkama tijekom liječenja, i do nekoliko godina nakon početka liječenja s Rebif.
- upala potkožnog masnog tkiva (panikulitis), zbog koje koža može biti tvrda na dodir i mogu se razviti bolne crvene kvržice ili mrlje.

Ne biste trebali prekidati ili mijenjati primjenu lijeka bez savjeta Vašeg liječnika.

Djeca i adolescenti

Nuspojave kod djece i adolescenata slične su onima opaženima kod odraslih.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Rebif

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici iza „Rok valjanosti“.

Čuvati u hladnjaku (2 °C do 8 °C).

Ne zamrzavati. (Kako biste izbjegli slučajno zamrzavanje, ne stavljajte lijek blizu odjeljka za zamrzavanje).

U svrhu kućne primjene, Rebif možete izvaditi iz hladnjaka i čuvati na temperaturi do 25 °C, jednokratno u razdoblju od najdulje 14 dana. Rebif se potom mora vratiti u hladnjak i upotrijebiti do isteka roka valjanosti.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti ako primijetite vidljive znakove kvarenja poput zamućenja otopine ili pojave čestica u otopini.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Rebif sadrži

- Djelatna tvar je interferon beta-1a. Svaka štrcaljka sadrži 44 mikrograma, što odgovara 12 milijuna internacionalnih jedinica (IU) interferona beta-1a.
- Drugi sastojci su manitol, poloksamer 188, L-metionin, benzilni alkohol, natrijev acetat, acetatna kiselina, natrijev hidroksid i voda za injekcije.

Kako Rebif izgleda i sadržaj pakiranja

Rebif je dostupan kao otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki s pričvršćenom iglom za samostalnu primjenu. Otopina Rebifa je bistra do opalescentna. Napunjena štrcaljka je spremna za primjenu i sadrži 0,5 ml otopine.

Rebif je dostupan u pakiranjima od 1, 3, 12 i 36 napunjenih štrcaljki. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Rebif 22 mikrograma/0,5 ml otopina za injekciju u ulošku interferon beta-1a

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Rebif i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Rebif
3. Kako primjenjivati Rebif
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Rebif
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Rebif i za što se koristi

Rebif pripada skupini lijekova poznatih pod imenom interferoni. To su prirodne tvari koje prenose poruke između stanica. Interferone proizvodi tijelo i imaju bitnu ulogu u imunološkom sustavu. Mehanizmima koji još nisu u potpunosti poznati, interferoni pomažu smanjiti oštećenje središnjeg živčanog sustava povezano s multiplom sklerozom.

Rebif je visoko pročišćeni topivi protein sličan prirodnom interferonu beta kojeg stvara ljudsko tijelo.

Rebif se koristi za liječenje multiple skleroze. Pokazalo se da smanjuje broj i težinu ponovnih pojava bolesti i usporava napredovanje bolesti.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Rebif

Nemojte primjenjivati Rebif

- ako ste alergični na prirodni ili rekombinantni interferon beta ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).
- ako ste trenutno u stanju teške depresije.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego primijenite Rebif.

- Rebif se treba koristiti samo pod nadzorom Vašeg liječnika.
- Prije početka liječenja lijekom Rebif pažljivo pročitajte i slijedite upute navedene u poglavlju „Kako primjenjivati Rebif“ kako bi se umanjio rizik od pojave nekroze na mjestu injiciranja (propadanje kože i oštećenja tkiva), a koja se javlja kod bolesnika liječenih ovim lijekom. Ako se pojave neugodne lokalne reakcije, obratite se svom liječniku.
- Razgovarajte sa svojim liječnikom ili ljekarnikom prije uzimanja lijeka Rebif ako imate alergiju (preosjetljivost) na bilo koje druge lijekove.

- Tijekom liječenja mogu se pojaviti krvni ugrušci u malim krvnim žilama. Ti krvni ugrušci mogu utjecati na Vaše bubrege. To bi se moglo dogoditi nekoliko tjedana do nekoliko godina nakon početka primjene Rebifa. Vaš liječnik može Vam provjeriti krvni tlak, krv (broj trombocita) i funkciju Vaših bubrega.

Obavijestite svog liječnika ako imate bolesti:

- koštane srži,
- bubrega,
- jetre,
- srca,
- štitnjače,
- ili ako ste bili depresivni,
- ili ako je kod Vas dolazilo do epileptičkih napada,

kako bi liječnik mogao detaljno pratiti Vaše liječenje i bilo kakvo pogoršanje navedenih stanja.

Drugi lijekovi i Rebif

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Svom liječniku naročito recite ako uzimate antiepileptike ili antidepresive.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Ne očekuju se štetni učinci na dojenje novorođenčad/dojenčad. Rebif se može primjenjivati tijekom dojenja.

Upravljanje vozilima i strojevima

Bolest sama po sebi ili njeno liječenje mogu utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima.

Ako ste zabrinuti, razgovarajte o tome sa svojim liječnikom.

Rebif sadrži natrij i benzilni alkohol

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

Ovaj lijek sadrži 2,5 mg benzilnog alkohola po dozi. Benzilni alkohol može uzrokovati alergijske reakcije.

Benzilni alkohol povezan je s rizikom od teških nuspojava, uključujući poteškoće s disanjem (zvane „sindrom dahtanja“) u male djece.

Nemojte koristiti dulje od tjedan dana u male djece (mlađe od 3 godine), osim ako Vam je to preporučio liječnik ili ljekarnik.

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet ako ste trudni ili dojite ili ako imate bolest jetre ili bubrega, jer se velike količine benzilnog alkohola mogu nakupiti u Vašem tijelu i uzrokovati nuspojave (zvane „metabolička acidoza“).

3. Kako primjenjivati Rebif

Ovaj lijek je za višedoznu primjenu.

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ako niste sigurni.

Doza

Uobičajena doza je 44 mikrograma (12 milijuna IU) koja se daje tri puta tjedno. Vaš liječnik propisao Vam je nižu dozu od 22 mikrograma (6 milijuna IU) koja se daje tri puta tjedno. Ova niža doza preporučuje se za bolesnike koji ne podnose višu dozu.

Rebif treba primjenjivati tri puta tjedno, i ako je moguće:

- ista tri dana svakog tjedna (s najmanjim razmakom od 48 sati, primjerice, ponedjeljkom, srijedom, petkom)
- u isto vrijeme (po mogućnosti navečer).

Primjena u djece i adolescenata (u dobi od 2 do 17 godina)

Kod djece i adolescenata nisu provedena formalna klinička ispitivanja. Međutim, dostupni klinički podaci sugeriraju da je sigurnosni profil lijeka kod djece i adolescenata koji primaju Rebif 22 mikrograma ili Rebif 44 mikrograma tri puta tjedno sličan onom kod odraslih.

Primjena u djece (mlađa od 2 godine)

Primjena Rebifa ne preporučuje se kod djece mlađe od 2 godine.

Način primjene

- Rebif je namijenjen za supkutano (pod kožu) injiciranje.
- Davanje prve injekcije mora se provesti pod nadzorom odgovarajuće osposobljenog zdravstvenog djelatnika. Nakon odgovarajuće obuke, Vi, Vaš član obitelji, prijatelj ili njegovatelj možete upotrebljavati uloške lijeka Rebif s Vašim uređajem da bi se lijek primijenio kod kuće.
- Uložak se mora koristiti s elektroničkim uređajem za injiciranje RebiSmart.
- Potpune upute za uporabu isporučuju se s Vašim uređajem. Pažljivo ih se pridržavajte.
- U nastavku su prikazane kratke upute o tome kako koristiti uloške lijeka.

Prije nego počnete

- Dobro operite ruke sapunom i vodom.
- Uložak s lijekom Rebif izvadite iz blister pakiranja odvajanjem plastične poledine.
- Provjerite (neposredno po vađenju iz hladnjaka) da se uložak nije slučajno smrznuo u pakiranju unutar uređaja. Treba koristiti samo bistru do opalescentnu otopinu bez čestica i bez vidljivih znakova kvarenja.
- Da biste postavili uložak u uređaj i dali injekciju, pridržavajte se uputa iz priručnika (Upute za upotrebu) koji se isporučuje s Vašim uređajem.

Gdje injicirati Rebif



- Izaberite mjesto injiciranja. Liječnik će Vam dati savjet o mogućim mjestima injiciranja (dobra mjesta za injiciranje uključuju gornji dio bedara i donji dio trbuha). Preporučuje se da pratite gdje injicirate te mijenjate mjesto injiciranja kako bi se izbjeglo previše često injiciranje na jednom području i smanjio rizik od oštećenja tkiva (nekroza) na mjestu injiciranja.
NAPOMENA: nemojte primjenjivati na bilo kojem području tijela na kojem osjećate kvržice, tvrde čvorove ili bol: javite svom liječniku ili zdravstvenom djelatniku za takve pojave.
- Prije injiciranja vatom natopljenom alkoholom očistite kožu na mjestu injiciranja. Pričekajte da se koža osuši. Ako na koži ostane i malo alkohola, možete osjetiti žarenje.

Kako injicirati Rebif

- Vaš liječnik će Vam reći kako odabrati točnu dozu od 22 mikrograma. Pročitajte i upute u priručniku koji se isporučuje s Vašim uređajem (RebiSmart).

<i>RebiSmart</i>	• Prije injiciranja molimo osigurajte da doza prikazana na zaslonu uređaja odgovara propisanoj dozi od 22 mikrograma. • Položite RebiSmart pod pravim kutom (90°) na kožu. • Pritisnite gumb za injiciranje. Tijekom injekcije, gumb treperi. • Pričekajte dok se ne isključi svjetlo. To označava da je Vaša injekcija dovršena. • Uklonite RebiSmart s mjesta injiciranja.
------------------	--

Nakon injekcije Rebifa uređajem RebiSmart

- Uklonite i odbacite iglu u skladu s uputama iz priručnika koji se isporučuje s Vašim uređajem.
- Mjesto uboda nježno masirajte suhim jastučićem vate ili gazom.
- Pohranite svoj uređaj koji sadrži uložak lijeka Rebif kako je objašnjeno u dijelu 5. „Kako čuvati Rebif“.

Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, medicinskoj sestri ili ljekarniku.

Ako primijenite više Rebifa nego što ste trebali

U slučaju predoziranja, odmah se javite svom liječniku.

Ako ste zaboravili primijeniti Rebif

Ako propustite dozu, nastavite s primjenom lijeka na dan iduće planirane doze. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Ako prestanete primjenjivati Rebif

Učinak Rebifa ne mora se odmah primijetiti. Stoga nemojte prekidati primjenu Rebifa već ga nastavite redovno primjenjivati kako bi se postigao očekivani rezultat. Ako niste sigurni u korisnost lijeka, obratite se svom liječniku.

Ne smijete prekidati liječenje bez da ste prethodno kontaktirali svog liječnika.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Odmah obavijestite svog liječnika i prestanite uzimati Rebif ako osjetite bilo koju od sljedećih ozbiljnih nuspojava:

- **Ozbiljne alergijske reakcije (preosjetljivost).** Ako neposredno nakon primjene Rebifa osjetite iznenadne smetnje disanja koje mogu biti praćene oticanjem lica, usana, jezika ili grla, koprivnjačom, svrbežom cijelog tijela te osjećajem slabosti i nesvjestice, odmah se javite svom liječniku ili potražite hitnu liječničku pomoć. Te reakcije su *rijetke* (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba).
- Odmah obavijestite svog liječnika ako iskusite išta od sljedećih mogućih simptoma **problema s jetrom**: žutica (žuta koža ili žute bjeloočnice), široko prošireni svrbež, gubitak apetita popraćen mučninom i povraćanjem te brzo stvaranje modrica na koži. Teški problemi s jetrom mogu biti povezani s dodatnim znakovima poput poteškoća u koncentraciji, pospanosti i smetenosti.

- **Depresija** je *česta* (može se javiti u do 1 na 10 osoba) u liječenih bolesnika s multiplom sklerozom. Ako se osjećate **deprimiranim ili razvijate ideje o samoubojstvu**, odmah ih prijavite svom liječniku.

Obavijestite svog liječnika ako osjetite bilo koju od sljedećih nuspojava:

- **Simptomi nalik gripi**, poput glavobolje, vrućice, zimice, bolova u mišićima i zglobovima, umor i mučnina su *vrlo česte* (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba). Ovi simptomi su obično blagi, češći na početku, a smanjuju se tijekom liječenja. Da bi se ovi simptomi ublažili, Vaš liječnik može Vam savjetovati uzimanje lijeka za ublažavanje bolova i snižavanje tjelesne temperature prije uzimanja doze Rebifa i potom 24 sata nakon svake injekcije.
- **Reakcije na mjestu injiciranja**, a koje uključuju crvenilo, oticanje promjenu boje, upalu, bol i propadanje kože su *vrlo česte*. Pojava reakcija na mjestu injiciranja obično se smanjuje tijekom vremena. Razaranje tkiva (nekroza), apsces i masa na mjestu injiciranja *su manje česti* (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba). Kako biste umanjili rizik za reakcije na mjestu injiciranja, pogledajte preporuke u poglavlju „Upozorenja i mjere opreza“. Mjesto injiciranja može postati inficirano (*manje često*); koža može postati natečena osjetljiva na dodir i tvrda, a cijelo područje može biti vrlo bolno. Ako osjetite bilo koji od ovih simptoma, obratite se svom liječniku za savjet.
- Rezultati određenih **laboratorijskih testova** mogu se promijeniti. Te promjene bolesnici većinom ne osjećaju (nema simptoma), obično su prolazne i blage te za većinu nije potrebno posebno liječenje. Broj crvenih krvnih stanica, bijelih krvnih stanica ili krvnih pločica može se smanjiti bilo svaki zasebno (*vrlo često*) bilo svi u isto vrijeme (*rijetko*). Mogući simptomi koji proizlaze iz ovih promjena mogu uključiti umor, smanjenu otpornost prema infekcijama, pojavu modrica ili neočekivanog krvarenja. Testovi jetrenih funkcija mogu biti poremećeni (*vrlo često*). Također je prijavljena i upala jetre (*manje često*). Ako osjetite simptome koji bi mogli upućivati na poremećaje jetre, kao što su gubitak apetita praćen ostalim simptomima kao što su mučnina, povraćanje, žutica, molimo odmah se obratite svom liječniku (pogledajte gornji tekst „Odmah obavijestite svog liječnika...“).
- **Poremećaj rada** štitnjače je *manje česta* nuspojava. Funkcija štitnjače može biti pojačana ili smanjena. U većini slučajeva, bolesnik ne osjeća simptome promjene rada štitnjače, međutim, liječnik može preporučiti odgovarajuće pretrage.
- **Simptomi nalik ponovnoj pojavi multiple skleroze (MS pseudo-relaps)** (*učestalost nije poznata*): Postoji mogućnost da na početku liječenja Rebifom osjetite simptome koji nalikuju simptomima ponovne pojave multiple skleroze. Npr. možete osjetiti da su Vam mišići vrlo napeti ili vrlo slabi što Vas sprječava da se pokrećete onako kako biste htjeli. U nekim slučajevima takvi simptomi povezani su s gore opisanom vrućicom i simptomima nalik gripi. Ako primijetite bilo koju od navedenih nuspojava, obratite se svom liječniku.

Ostale nuspojave koje se mogu pojaviti uključuju:

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- glavobolja

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

- nesanica (problemi sa spavanjem)
- proljev, mučnina, povraćanje
- svrbež, osip (izbijanje kožnih promjena)
- bol u mišićima i zglobovima
- umor, vrućica, zimica
- gubitak kose

Manje često (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba):

- koprivnjača
- epileptični napadaji
- upala jetre (hepatitis)
- teškoće s disanjem
- krvni ugrušci kao što je tromboza dubokih vena
- poremećaj mrežnice (unutarnja ovojnica oka) kao što je upala ili krvni ugrušci koji za posljedicu imaju poremećaje vida (smetnje vida, gubitak vida)
- Pojačano znojenje

Rijetko (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba):

- pokušaj samoubojstva
- ozbiljne kožne reakcije - neke s oštećenjem sluznice
- krvni ugrušci u malim krvnim žilama koji mogu utjecati na Vaše bubrege (trombotička trombocitopenička purpura ili hemolitički uremički sindrom). Simptomi mogu uključivati povećanu pojavu modrica, krvarenje, vrućicu, ekstremnu slabost, glavobolju, omaglicu ili ošamućenost. Liječnik Vam može naći promjene u krvi i funkciji bubrega.
- lijekovima izazvan lupus eritematosus: nuspojava dugoročne primjene lijeka Rebif. Simptomi mogu uključivati bol u mišićima i u zglobovima, oticanje i osip. Možete također imati druge znakove poput vrućice, gubitka tjelesne težine i umora. Uobičajeni simptomi nestaju unutar jednog ili dva tjedna nakon prekida terapije.
- Problemi s bubrežima uključujući nastanak ožiljaka koji mogu oslabiti njihovu funkciju.
Ako se kod Vas jave svi ovi simptomi ili neki od njih:
 - pjenušavi urin
 - umor
 - oticanje, posebno gležnjeva ili vjeđa, i dobivanje na težini.Obratite se svom liječniku jer to mogu biti znakovi mogućeg problema s bubrežima.

Sljedeće su nuspojave prijavljene za interferon beta (učestalost nije poznata)

- omaglica
- nervoza
- gubitak apetita
- proširenje krvnih žila i osjećaj lupanja srca
- nepravilan i/ili promijenjen menstrualni ciklus.
- plućna arterijska hipertenzija - bolest jakog suženja krvnih žila u plućima što rezultira visokim krvnim tlakom u krvnim žilama koje prenose krv iz srca u pluća. Plućna arterijska hipertenzija uočena je u različitim vremenskim točkama tijekom liječenja, i do nekoliko godina nakon početka liječenja s Rebif.
- upala potkožnog masnog tkiva (panikulitis), zbog koje koža može biti tvrda na dodir i mogu se razviti bolne crvene kvržice ili mrlje.

Ne biste trebali prekidati ili mijenjati primjenu lijeka bez savjeta Vašeg liječnika.

Djeca i adolescenti

Nuspojave kod djece i adolescenata slične su onima opaženima kod odraslih.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Rebif

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici iza „Rok valjanosti“.

Čuvati u hladnjaku (2 °C do 8 °C).

Ne zamrzavati. (Kako biste izbjegli slučajno zamrzavanje, ne stavljajte lijek blizu odjeljka za zamrzavanje).

Nakon prve injekcije primijeniti unutar 28 dana.

Uređaj (RebiSmart) koji sadrži uložak napunjen lijekom Rebif mora se čuvati u kutiji za čuvanje uređaja u hladnjaku (2 °C-8 °C). U svrhu kućne primjene, Rebif možete izvaditi iz hladnjaka i čuvati na temperaturi do 25 °C, jednokratno u razdoblju od najdulje 14 dana. Rebif se potom mora vratiti u hladnjak i upotrijebiti do isteka roka valjanosti.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti ako primijetite vidljive znakove kvarenja poput zamućenja otopine ili pojave čestica u otopini.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Rebif sadrži

- Djelatna tvar je interferon beta-1a. Svaki uložak sadrži 66 mikrograma, što odgovara 18 milijuna internacionalnih jedinica (IU) interferona beta-1a.
- Drugi sastojci su manitol, poloksamer 188, L-metionin, benzilni alkohol, natrijev acetat, acetatna kiselina, natrijev hidroksid i voda za injekcije.

Kako Rebif izgleda i sadržaj pakiranja

Napunjeni uložak (staklo tipa I) s čepom klipa (guma) i sigurnosnim zatvaračem (aluminij i halobutilna guma), sadrži 1,5 ml otopine za injekciju. Veličina pakiranja od 4 ili 12 uložaka. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Uložak je namijenjen za uporabu s elektroničkim uređajem za injiciranje RebiSmart. Uređaj se isporučuje zasebno.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Rebif 44 mikrograma/0,5 ml otopina za injekciju u ulošku interferon beta-1a

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Rebif i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Rebif
3. Kako primjenjivati Rebif
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Rebif
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Rebif i za što se koristi

Rebif pripada skupini lijekova poznatih pod imenom interferoni. To su prirodne tvari koje prenose poruke između stanica. Interferone proizvodi tijelo i imaju bitnu ulogu u imunološkom sustavu. Mehanizmima koji još nisu u potpunosti poznati, interferoni pomažu smanjiti oštećenje središnjeg živčanog sustava povezano s multiplom sklerozom.

Rebif je visoko pročišćeni topivi protein sličan prirodnom interferonu beta kojeg stvara ljudsko tijelo.

Rebif se koristi za liječenje multiple skleroze. Pokazalo se da smanjuje broj i težinu ponovnih pojava bolesti i usporava napredovanje bolesti. Također je odobren za primjenu kod bolesnika koji su iskusili pojedinačni klinički događaj za koji je vjerojatno da predstavlja prvi znak multiple skleroze.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Rebif

Nemojte primjenjivati Rebif

- ako ste alergični na prirodni ili rekombinantni interferon beta ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).
- ako ste trenutno u stanju teške depresije.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego primijenite Rebif.

- Rebif se treba koristiti samo pod nadzorom Vašeg liječnika.
- Prije početka liječenja lijekom Rebif pažljivo pročitajte i slijedite upute navedene u poglavlju „Kako primjenjivati Rebif“ kako bi se umanjio rizik od pojave nekroze na mjestu injiciranja (propadanje kože i oštećenja tkiva), a koja se javlja kod bolesnika liječenih ovim lijekom. Ako se pojave neugodne lokalne reakcije, obratite se svom liječniku.
- Razgovarajte sa svojim liječnikom ili ljekarnikom prije uzimanja lijeka Rebif ako imate alergiju (preosjetljivost) na bilo koje druge lijekove.

- Tijekom liječenja mogu se pojaviti krvni ugrušci u malim krvnim žilama. Ti krvni ugrušci mogu utjecati na Vaše bubrege. To bi se moglo dogoditi nekoliko tjedana do nekoliko godina nakon početka primjene Rebifa. Vaš liječnik može Vam provjeriti krvni tlak, krv (broj trombocita) i funkciju Vaših bubrega.

Obavijestite svog liječnika ako imate bolesti:

- koštane srži,
- bubrega,
- jetre,
- srca,
- štitnjače,
- ili ako ste bili depresivni,
- ili ako je kod Vas dolazilo do epileptičkih napada,

kako bi liječnik mogao detaljno pratiti Vaše liječenje i bilo kakvo pogoršanje navedenih stanja.

Drugi lijekovi i Rebif

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Svom liječniku naročito recite ako uzimate antiepileptike ili antidepresive.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Ne očekuju se štetni učinci na dojenje novorođenčad/dojenčad. Rebif se može primjenjivati tijekom dojenja.

Upravljanje vozilima i strojevima

Bolest sama po sebi ili njeno liječenje mogu utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima.

Ako ste zabrinuti, razgovarajte o tome sa svojim liječnikom.

Rebif sadrži natrij i benzilni alkohol

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

Ovaj lijek sadrži 2,5 mg benzilnog alkohola po dozi. Benzilni alkohol može uzrokovati alergijske reakcije.

Benzilni alkohol povezan je s rizikom od teških nuspojava, uključujući poteškoće s disanjem (zvane „sindrom dahtanja“) u male djece.

Nemojte koristiti dulje od tjedan dana u male djece (mlađe od 3 godine), osim ako Vam je to preporučio liječnik ili ljekarnik.

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet ako ste trudni ili dojite ili ako imate bolest jetre ili bubrega, jer se velike količine benzilnog alkohola mogu nakupiti u Vašem tijelu i uzrokovati nuspojave (zvane „metabolička acidoza“).

3. Kako primjenjivati Rebif

Ovaj lijek je za višedoznu primjenu.

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ako niste sigurni.

Početna titracija doze:

Kada počnete primjenjivati Rebif, liječenje se preporučuje započeti postupnim povećavanjem doze (takozvana „titracija doze“) tijekom prva 4 tjedna kako bi se smanjile neke nuspojave.

Preporučuje se:

- tijekom prvog i drugog tjedna injicirati Rebif 8,8 mikrograma tri puta tjedno
- tijekom trećeg i četvrtog tjedna injicirati Rebif 22 mikrograma tri puta tjedno.

Od petog tjedna nadalje, nakon što je završilo početno razdoblje primjene, pridržavat ćete se uobičajenog režima doziranja kojeg Vam je propisao liječnik.

Uobičajena doza

Bolesnici koji su iskusili pojedinačni klinički događaj

Uobičajena doza je 44 mikrograma (12 milijuna IU) koja se daje tri puta tjedno.

Bolesnici s multiplom sklerozom

Uobičajena doza je 44 mikrograma (12 milijuna IU) koja se daje tri puta tjedno.

Niža doza od 22 mikrograma (6 milijuna IU) primijenjena tri puta tjedno preporučuje se za bolesnike koji ne podnose višu dozu.

Rebif treba primjenjivati tri puta tjedno, i ako je moguće:

- ista tri dana svakog tjedna (s najmanjim razmakom od 48 sati, primjerice, ponedjeljkom, srijedom, petkom)
- u isto vrijeme (po mogućnosti navečer).

Primjena u djece i adolescenata (u dobi od 2 do 17 godina)

Kod djece i adolescenata nisu provedena formalna klinička ispitivanja. Međutim, dostupni klinički podaci sugeriraju da je sigurnosni profil lijeka kod djece i adolescenata koji primaju Rebif 22 mikrograma ili Rebif 44 mikrograma tri puta tjedno sličan onom kod odraslih.

Primjena u djece (mlađa od 2 godine)

Primjena Rebifa ne preporučuje se kod djece mlađe od 2 godine.

Način primjene

- Rebif je namijenjen za supkutano (pod kožu) injiciranje.
- Davanje prve injekcije mora se provesti pod nadzorom odgovarajuće osposobljenog zdravstvenog djelatnika. Nakon odgovarajuće obuke, Vi, Vaš član obitelji, prijatelj ili njegovatelj možete upotrebljavati uloške lijeka Rebif s Vašim uređajem da bi se lijek primijenio kod kuće.
- Uložak se mora koristiti s elektroničkim uređajem za injiciranje RebiSmart.
- Potpune upute za uporabu isporučuju se s Vašim uređajem. Pažljivo ih se pridržavajte.
- U nastavku su prikazane kratke upute o tome kako koristiti uloške lijeka.

Prije nego počnete

- Dobro operite ruke sapunom i vodom.
- Uložak s lijekom Rebif izvadite iz blister pakiranja odvajanjem plastične poledine.
- Provjerite (neposredno po vađenju iz hladnjaka) da se uložak nije slučajno smrznuo u pakiranju unutar uređaja. Treba koristiti samo bistru do opalescentnu otopinu bez čestica i bez vidljivih znakova kvarenja.
- Da biste postavili uložak u uređaj i dali injekciju, pridržavajte se uputa iz priručnika (Upute za upotrebu) koji se isporučuje s Vašim uređajem.

Gdje injicirati Rebif



- Izaberite mjesto injiciranja. Liječnik će Vam dati savjet o mogućim mjestima injiciranja (dobra mjesta za injiciranje uključuju gornji dio bedara i donji dio trbuha). Preporučuje se da pratite gdje injicirate te mijenjate mjesto injiciranja kako bi se izbjeglo previše često injiciranje na jednom području i smanjio rizik od oštećenja tkiva (nekroza) na mjestu injiciranja.
NAPOMENA: nemojte primjenjivati na bilo kojem području tijela na kojem osjećate kvržice, tvrde čvorove ili bol: javite svom liječniku ili zdravstvenom djelatniku za takve pojave.
- Prije injiciranja vatom natopljenom alkoholom očistite kožu na mjestu injiciranja. Pričekajte da se koža osuši. Ako na koži ostane i malo alkohola, možete osjetiti žarenje.

Kako injicirati Rebif

- Vaš liječnik će Vam reći kako odabrati točnu dozu. Pročitajte i upute u priručniku koji se isporučuje s Vašim uređajem (RebiSmart).

RebiSmart	• RebiSmart je programiran tako da Vas vodi kroz cijeli postupak početka primjene i automatski povećava dozu tijekom početnog razdoblja. Također će Vas uputiti kada trebate promijeniti uložak. • Vi ili Vaš liječnik morat ćete iz izbornika uređaja RebiSmart odabrati propisanu dozu kako bi Vaša doza bila točno zabilježena. • Za aktivaciju izbornika „initiation/titration“ (početak/titracija) Vi ili Vaš liječnik prvo trebate odabrati 44 mikrograma, zatim „initiation/titration“, a onda odaberite „on“ i potvrdite „initiation/titration on“ pritiskom na „ok“. • Uređaj će osigurati: ○ da se tijekom prvog i drugog tjedna Rebif 8,8 mikrograma injicira tri puta tjedno ○ da se tijekom trećeg i četvrtog tjedna Rebif 22 mikrograma injicira tri puta tjedno. • Od petog tjedna nadalje, RebiSmart će se automatski prebaciti na uobičajeni režim doziranja. Prije injiciranja molimo osigurajte da doza prikazana na zaslonu uređaja odgovara propisanoj dozi od 44 mikrograma. • Položite RebiSmart pod pravim kutom (90°) na kožu. • Pritisnite gumb za injiciranje. Tijekom injekcije, gumb treperi. • Pričekajte dok se ne isključi svjetlo. To označava da je Vaša injekcija dovršena. • Uklonite RebiSmart s mjesta injiciranja.
------------------	--

Nakon injekcije Rebifa uređajem RebiSmart

- Uklonite i odbacite iglu u skladu s uputama iz priručnika koji se isporučuje s Vašim uređajem.
- Mjesto uboda nježno masirajte suhim jastučićem vate ili gazom.
- Pohranite svoj uređaj koji sadrži uložak lijeka Rebif kako je objašnjeno u dijelu 5. „Kako čuvati Rebif“.

Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, medicinskoj sestri ili ljekarniku.

Ako primijenite više Rebifa nego što ste trebali

U slučaju predoziranja, odmah se javite svom liječniku.

Ako ste zaboravili primijeniti Rebif

Ako propustite dozu, nastavite s primjenom lijeka na dan iduće planirane doze. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Ako prestanete primjenjivati Rebif

Učinak Rebifa ne mora se odmah primijetiti. Stoga nemojte prekidati primjenu Rebifa već ga nastavite redovno primjenjivati kako bi se postigao očekivani rezultat. Ako niste sigurni u korisnost lijeka, obratite se svom liječniku.

Ne smijete prekidati liječenje bez da ste prethodno kontaktirali svog liječnika.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Odmah obavijestite svog liječnika i prestanite uzimati Rebif ako osjetite bilo koju od sljedećih ozbiljnih nuspojava:

- **Ozbiljne alergijske reakcije (preosjetljivost).** Ako neposredno nakon primjene Rebifa osjetite iznenadne smetnje disanja koje mogu biti praćene oticanjem lica, usana, jezika ili grla, koprivnjačom, svrbežom cijelog tijela te osjećajem slabosti i nesvjestice, odmah se javite svom liječniku ili potražite hitnu liječničku pomoć. Te reakcije su *rijetke* (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba).
- Odmah obavijestite svog liječnika ako iskusite ista od sljedećih mogućih simptoma **problema s jetrom**: žutica (žuta koža ili žute bjeloočnice), široko prošireni svrbež, gubitak apetita popraćen mučninom i povraćanjem te brzo stvaranje modrica na koži. Teški problemi s jetrom mogu biti povezani s dodatnim znakovima poput poteškoća u koncentraciji, pospanosti i smetenosti.
- **Depresija** je *česta* (može se javiti u do 1 na 10 osoba) u liječenih bolesnika s multiplom sklerozom. Ako se osjećate **deprimiranim ili razvijate ideje o samoubojstvu**, odmah ih prijavite svom liječniku.

Obavijestite svog liječnika ako osjetite bilo koju od sljedećih nuspojava:

- **Simptomi nalik gripi**, poput glavobolje, vrućice, zimice, bolova u mišićima i zglobovima, umor i mučnina su *vrlo česte* (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba). Ovi simptomi su obično blagi, češći na početku, a smanjuju se tijekom liječenja. Da bi se ovi simptomi ublažili, Vaš liječnik može Vam savjetovati uzimanje lijeka za ublažavanje bolova i snižavanje tjelesne temperature prije uzimanja doze Rebifa i potom 24 sata nakon svake injekcije.
- **Reakcije na mjestu injiciranja**, a koje uključuju crvenilo, oticanje promjenu boje, upalu, bol i propadanje kože su *vrlo česte*. Pojava reakcija na mjestu injiciranja obično se smanjuje tijekom vremena. Razaranje tkiva (nekroza), apsces i masa na mjestu injiciranja *su manje česti* (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba). Kako biste umanjili rizik za reakcije na mjestu injiciranja, pogledajte preporuke u poglavlju „Upozorenja i mjere opreza“. Mjesto injiciranja može postati inficirano (*manje često*); koža može postati natečena osjetljiva na dodir i tvrda, a cijelo područje može biti vrlo bolno. Ako osjetite bilo koji od ovih simptoma, obratite se svom liječniku za savjet.

- Rezultati određenih **laboratorijskih testova** mogu se promijeniti. Te promjene bolesnici većinom ne osjećaju (nema simptoma), obično su prolazne i blage te za većinu nije potrebno posebno liječenje.
Broj crvenih krvnih stanica, bijelih krvnih stanica ili krvnih pločica može se smanjiti bilo svaki zasebno (*vrlo često*) bilo svi u isto vrijeme (*rijetko*). Mogući simptomi koji proizlaze iz ovih promjena mogu uključiti umor, smanjenu otpornost prema infekcijama, pojavu modrica ili neočekivanog krvarenja.
Testovi jetrenih funkcija mogu biti poremećeni (*vrlo često*). Također je prijavljena i upala jetre (*manje često*). Ako osjetite simptome koji bi mogli upućivati na poremećaje jetre, kao što su gubitak apetita praćen ostalim simptomima kao što su mučnina, povraćanje, žutica, molimo odmah se obratite svom liječniku (pogledajte gornji tekst „Odmah obavijestite svog liječnika...“).
- **Poremećaj rada** štitnjače je *manje česta* nuspojava. Funkcija štitnjače može biti pojačana ili smanjena. U većini slučajeva, bolesnik ne osjeća simptome promjene rada štitnjače, međutim, liječnik može preporučiti odgovarajuće pretrage.
- **Simptomi nalik ponovnoj pojavi multiple skleroze (MS pseudo-relaps)** (*učestalost nije poznata*): Postoji mogućnost da na početku liječenja Rebifom osjetite simptome koji nalikuju simptomima ponovne pojave multiple skleroze. Npr. možete osjetiti da su Vam mišići vrlo napeti ili vrlo slabi što Vas sprječava da se pokrećete onako kako biste htjeli. U nekim slučajevima takvi simptomi povezani su s gore opisanom vrućicom i simptomima nalik gripi. Ako primijetite bilo koju od navedenih nuspojava, obratite se svom liječniku.

Ostale nuspojave koje se mogu pojaviti uključuju:

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- glavobolja

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

- nesanica (problemi sa spavanjem)
- proljev, mučnina, povraćanje
- svrbež, osip (izbijanje kožnih promjena)
- bol u mišićima i zglobovima
- umor, vrućica, zimica
- gubitak kose

Manje često (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba):

- koprivnjača
- epileptični napadaji
- upala jetre (hepatitis)
- teškoće s disanjem
- krvni ugrušci kao što je tromboza dubokih vena
- poremećaj mrežnice (unutarnja ovojnica oka) kao što je upala ili krvni ugrušci koji za posljedicu imaju poremećaje vida (smetnje vida, gubitak vida)
- Pojačano znojenje

Rijetko (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba):

- pokušaj samoubojstva
- ozbiljne kožne reakcije - neke s oštećenjem sluznice
- krvni ugrušci u malim krvnim žilama koji mogu utjecati na Vaše bubrege (trombotička trombocitopenička purpura ili hemolitički uremički sindrom). Simptomi mogu uključivati povećanu pojavu modrica, krvarenje, vrućicu, ekstremnu slabost, glavobolju, omaglicu ili ošamućenost. Liječnik Vam može naći promjene u krvi i funkciji bubrega.

- lijekovima izazvan lupus eritematozus: nuspojava dugoročne primjene lijeka Rebif. Simptomi mogu uključivati bol u mišićima i u zglobovima, oticanje i osip. Možete također imati druge znakove poput vrućice, gubitka tjelesne težine i umora. Uobičajeni simptomi nestaju unutar jednog ili dva tjedna nakon prekida terapije.
- Problemi s bubrežima uključujući nastanak ožiljaka koji mogu oslabiti njihovu funkciju. Ako se kod Vas jave svi ovi simptomi ili neki od njih:
 - pjenušavi urin
 - umor
 - oticanje, posebno gležnjeva ili vjeđa, i dobivanje na težini.
 Obratite se svom liječniku jer to mogu biti znakovi mogućeg problema s bubrežima.

Sljedeće su nuspojave prijavljene za interferon beta (učestalost nije poznata)

- omaglica
- nervoza
- gubitak apetita
- proširenje krvnih žila i osjećaj lupanja srca
- nepravilan i/ili promijenjen menstrualni ciklus.
- plućna arterijska hipertenzija - bolest jakog suženja krvnih žila u plućima što rezultira visokim krvnim tlakom u krvnim žilama koje prenose krv iz srca u pluća. Plućna arterijska hipertenzija uočena je u različitim vremenskim točkama tijekom liječenja, i do nekoliko godina nakon početka liječenja s Rebif.
- upala potkožnog masnog tkiva (panikulitis), zbog koje koža može biti tvrda na dodir i mogu se razviti bolne crvene kvržice ili mrlje.

Ne biste trebali prekidati ili mijenjati primjenu lijeka bez savjeta Vašeg liječnika.

Djeca i adolescenti

Nuspojave kod djece i adolescenata slične su onima opaženima kod odraslih.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Rebif

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici iza „Rok valjanosti“.

Čuvati u hladnjaku (2 °C do 8 °C).

Ne zamrzavati. (Kako biste izbjegli slučajno zamrzavanje, ne stavljajte lijek blizu odjeljka za zamrzavanje).

Nakon prve injekcije primijeniti unutar 28 dana.

Uređaj (RebiSmart) koji sadrži uložak napunjen lijekom Rebif mora se čuvati u kutiji za čuvanje uređaja u hladnjaku (2 °C-8 °C). U svrhu kućne primjene, Rebif možete izvaditi iz hladnjaka i čuvati na temperaturi do 25 °C, jednokratno u razdoblju od najdulje 14 dana. Rebif se potom mora vratiti u hladnjak i upotrijebiti do isteka roka valjanosti.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti ako primijetite vidljive znakove kvarenja poput замуćenja otopine ili pojave čestica u otopini.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Rebif sadrži

- Djelatna tvar je interferon beta-1a. Svaki uložak sadrži 132 mikrograma, što odgovara 36 milijuna internacionalnih jedinica (IU) interferona beta-1a.
- Drugi sastojci su manitol, poloksamer 188, L-metionin, benzilni alkohol, natrijev acetat, acetatna kiselina, natrijev hidroksid i voda za injekcije.

Kako Rebif izgleda i sadržaj pakiranja

Napunjeni uložak (staklo tipa I) s čepom klipa (guma) i sigurnosnim zatvaračem (aluminij i halobutilna guma), sadrži 1,5 ml otopine za injekciju. Veličina pakiranja od 4 ili 12 uložaka. Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Uložak je namijenjen za uporabu s elektroničkim uređajem za injiciranje RebiSmart. Uređaj se isporučuje zasebno.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Rebif 22 mikrograma otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici interferon beta-1a

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Rebif i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Rebif
3. Kako primjenjivati Rebif
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Rebif
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Rebif i za što se koristi

Rebif pripada skupini lijekova poznatih pod imenom interferoni. To su prirodne tvari koje prenose poruke između stanica. Interferone proizvodi tijelo i imaju bitnu ulogu u imunološkom sustavu. Mehanizmima koji još nisu u potpunosti poznati, interferoni pomažu smanjiti oštećenje središnjeg živčanog sustava povezano s multiplom sklerozom.

Rebif je visoko pročišćeni topivi protein sličan prirodnom interferonu beta kojeg stvara ljudsko tijelo.

Rebif se koristi za liječenje multiple skleroze. Pokazalo se da smanjuje broj i težinu ponovnih pojava bolesti i usporava napredovanje bolesti.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Rebif

Nemojte primjenjivati Rebif

- ako ste alergični na prirodni ili rekombinantni interferon beta ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).
- ako ste trenutno u stanju teške depresije.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego primijenite Rebif.

- Rebif se treba koristiti samo pod nadzorom Vašeg liječnika.
- Prije liječenja lijekom Rebif pažljivo pročitajte i slijedite „Upute za upotrebu uređaja RebiDose“ koje se nalaze u zasebnoj knjižici kako bi se minimizirao rizik od pojave nekroze na mjestu injiciranja (propadanje kože i oštećenja tkiva), koja je prijavljena kod bolesnika liječenih ovim lijekom. Ako se pojave neugodne lokalne reakcije, obratite se svom liječniku.
- Razgovarajte sa svojim liječnikom ili ljekarnikom prije uzimanja lijeka Rebif ako imate alergiju (preosjetljivost) na bilo koje druge lijekove.

- Tijekom liječenja mogu se pojaviti krvni ugrušci u malim krvnim žilama. Ti krvni ugrušci mogu utjecati na Vaše bubrege. To bi se moglo dogoditi nekoliko tjedana do nekoliko godina nakon početka primjene Rebifa. Vaš liječnik može Vam provjeriti krvni tlak, krv (broj trombocita) i funkciju Vaših bubrega.

Obavijestite svog liječnika ako imate bolesti:

- koštane srži,
- bubrega,
- jetre,
- srca,
- štitnjače,
- ili ako ste bili depresivni,
- ili ako je kod Vas dolazilo do epileptičkih napada,

kako bi liječnik mogao detaljno pratiti Vaše liječenje i bilo kakvo pogoršanje navedenih stanja.

Drugi lijekovi i Rebif

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Svom liječniku naročito recite ako uzimate antiepileptike ili antidepresive.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Ne očekuju se štetni učinci na dojenje novorođenčad/dojenčad. Rebif se može primjenjivati tijekom dojenja.

Upravljanje vozilima i strojevima

Bolest sama po sebi ili njeno liječenje mogu utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima. Ako ste zabrinuti, razgovarajte o tome sa svojim liječnikom.

Rebif sadrži natrij i benzilni alkohol

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

Ovaj lijek sadrži 2,5 mg benzilnog alkohola po dozi. Benzilni alkohol može uzrokovati alergijske reakcije.

Benzilni alkohol povezan je s rizikom od teških nuspojava, uključujući poteškoće s disanjem (zvane „sindrom dahtanja“) u male djece.

Nemojte koristiti dulje od tjedan dana u male djece (mlađe od 3 godine), osim ako Vam je to preporučio liječnik ili ljekarnik.

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet ako ste trudni ili dojite ili ako imate bolest jetre ili bubrega, jer se velike količine benzilnog alkohola mogu nakupiti u Vašem tijelu i uzrokovati nuspojave (zvane „metabolička acidoza“).

3. Kako primjenjivati Rebif

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ako niste sigurni.

Kada počnete primjenjivati Rebif, liječenje se preporučuje započeti postupnim povećavanjem doze (takozvana „titracija doze“) tijekom prva 4 tjedna kako bi se smanjile nuspojave. Rebif 44 mikrograma dostupan je u ulošcima namijenjenima za uporabu s elektroničkim uređajem za injiciranje RebiSmart, koji tijekom prvog mjeseca liječenja automatski prilagođava Vašu dozu.

Doza

Uobičajena doza je 44 mikrograma (12 milijuna IU) koja se daje tri puta tjedno. Vaš liječnik propisao Vam je nižu dozu od 22 mikrograma (6 milijuna IU) koja se daje tri puta tjedno. Ova niža doza preporučuje se za bolesnike koji ne podnose višu dozu.

Rebif treba primjenjivati tri puta tjedno, i ako je moguće:

- ista tri dana svakog tjedna (s najmanjim razmakom od 48 sati, primjerice, ponedjeljkom, srijedom, petkom)
- u isto vrijeme (po mogućnosti navečer).

Primjena u djece i adolescenata (u dobi od 2 do 17 godina)

Kod djece i adolescenata nisu provedena formalna klinička ispitivanja. Međutim, dostupni klinički podaci sugeriraju da je sigurnosni profil lijeka kod djece i adolescenata koji primaju Rebif 22 mikrograma ili Rebif 44 mikrograma tri puta tjedno sličan onom kod odraslih.

Primjena u djece (mlađa od 2 godine)

Primjena Rebifa ne preporučuje se kod djece mlađe od 2 godine.

Način primjene

- Rebif se daje injekcijom pod kožu (supkutano) primjenom napunjene brizgalice „RebiDose“.
- Svaki uređaj RebiDose treba primijeniti samo jednom.
- Davanje prve injekcije mora se provesti pod nadzorom odgovarajuće osposobljenog zdravstvenog djelatnika. Nakon odgovarajuće obuke, Vi, Vaš član obitelji, prijatelj ili njegovatelj možete upotrebljavati napunjene brizgalice lijeka Rebif da bi se lijek primijenio kod kuće.
- Kada to činite, pažljivo pročitajte „*Upute za upotrebu uređaja RebiDose*“ koje se nalaze zasebno u brošuri te ih se pridržavajte.

Treba koristiti samo bistru do opalescentnu otopinu bez čestica i bez vidljivih znakova kvarenja.

Ako primijenite više Rebifa nego što ste trebali

U slučaju predoziranja, odmah se javite svom liječniku.

Ako ste zaboravili primijeniti Rebif

Ako propustite dozu, nastavite s primjenom lijeka na dan iduće planirane doze. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Ako prestanete primjenjivati Rebif

Učinak Rebifa ne mora se odmah primijetiti. Stoga nemojte prekidati primjenu Rebifa već ga nastavite redovno primjenjivati kako bi se postigao očekivani rezultat. Ako niste sigurni u korisnost lijeka, obratite se svom liječniku.

Ne smijete prekidati liječenje bez da ste prethodno kontaktirali svog liječnika.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Odmah obavijestite svog liječnika i prestanite uzimati Rebif ako osjetite bilo koju od sljedećih ozbiljnih nuspojava:

- **Ozbiljne alergijske reakcije (preosjetljivost).** Ako neposredno nakon primjene Rebifa osjetite iznenadne smetnje disanja koje mogu biti praćene oticanjem lica, usana, jezika ili grla, koprivnjačom, svrbežom cijelog tijela te osjećajem slabosti i nesvjestice, odmah se javite svom liječniku ili potražite hitnu liječničku pomoć. Te reakcije su *rijetke* (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba).
- Odmah obavijestite svog liječnika ako iskusite ista od sljedećih mogućih simptoma **problema s jetrom**: žutica (žuta koža ili žute bjeloočnice), široko prošireni svrbež, gubitak apetita popraćen mučninom i povraćanjem te brzo stvaranje modrica na koži. Teški problemi s jetrom mogu biti povezani s dodatnim znakovima poput poteškoća u koncentraciji, pospanosti i smetenosti.
- **Depresija** je *česta* (može se javiti u do 1 na 10 osoba) u liječenih bolesnika s multiplom sklerozom. Ako se osjećate **deprimiranim ili razvijate ideje o samoubojstvu**, odmah ih prijavite svom liječniku.

Obavijestite svog liječnika ako osjetite bilo koju od sljedećih nuspojava:

- **Simptomi nalik gripi**, poput glavobolje, vrućice, zimice, bolova u mišićima i zglobovima, umor i mučnina su vrlo česte (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba). Ovi simptomi su obično blagi, češći na početku, a smanjuju se tijekom liječenja. Da bi se ovi simptomi ublažili, Vaš liječnik može Vam savjetovati uzimanje lijeka za ublažavanje bolova i snižavanje tjelesne temperature prije uzimanja doze Rebifa i potom 24 sata nakon svake injekcije.
- **Reakcije na mjestu injiciranja**, a koje uključuju crvenilo, oticanje promjenu boje, upalu, bol i propadanje kože su *vrlo česte*. Pojava reakcija na mjestu injiciranja obično se smanjuje tijekom vremena. Razaranje tkiva (nekroza), apsces i masa na mjestu injiciranja su *manje česti* (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba). Kako biste umanjili rizik za reakcije na mjestu injiciranja, pogledajte preporuke u poglavlju „Upozorenja i mjere opreza“. Mjesto injiciranja može postati inficirano (*manje često*); koža može postati natečena osjetljiva na dodir i tvrda, a cijelo područje može biti vrlo bolno. Ako osjetite bilo koji od ovih simptoma, obratite se svom liječniku za savjet.
- Rezultati određenih **laboratorijskih testova** mogu se promijeniti. Te promjene bolesnici većinom ne osjećaju (nema simptoma), obično su prolazne i blage te za većinu nije potrebno posebno liječenje. Broj crvenih krvnih stanica, bijelih krvnih stanica ili krvnih pločica može se smanjiti bilo svaki zasebno (*vrlo često*) bilo svi u isto vrijeme (*rijetko*). Mogući simptomi koji proizlaze iz ovih promjena mogu uključiti umor, smanjenu otpornost prema infekcijama, pojavu modrica ili neočekivanog krvarenja. Testovi jetrenih funkcija mogu biti poremećeni (*vrlo često*). Također je prijavljena i upala jetre (*manje često*). Ako osjetite simptome koji bi mogli upućivati na poremećaje jetre, kao što su gubitak apetita praćen ostalim simptomima kao što su mučnina, povraćanje, žutica, molimo odmah se obratite svom liječniku (pogledajte gornji tekst „Odmah obavijestite svog liječnika...“).

- **Poremećaj rada** štitnjače je *manje česta* nuspojava. Funkcija štitnjače može biti pojačana ili smanjena. U većini slučajeva, bolesnik ne osjeća simptome promjene rada štitnjače, međutim, liječnik može preporučiti odgovarajuće pretrage.
- **Simptomi nalik ponovnoj pojavi multiple skleroze (MS pseudo-relaps)** (*učestalost nije poznata*): Postoji mogućnost da na početku liječenja Rebifom osjetite simptome koji nalikuju simptomima ponovne pojave multiple skleroze. Npr. možete osjetiti da su Vam mišići vrlo napeti ili vrlo slabi što Vas sprječava da se pokrećete onako kako biste htjeli. U nekim slučajevima takvi simptomi povezani su s gore opisanom vrućicom i simptomima nalik gripi. Ako primijetite bilo koju od navedenih nuspojava, obratite se svom liječniku.

Ostale nuspojave koje se mogu pojaviti uključuju:

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- glavobolja

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

- nesanica (problemi sa spavanjem)
- proljev, mučnina, povraćanje
- svrbež, osip (izbijanje kožnih promjena)
- bol u mišićima i zglobovima
- umor, vrućica, zimica
- gubitak kose

Manje često (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba):

- koprivnjača
- epileptični napadaji
- upala jetre (hepatitis)
- teškoće s disanjem
- krvni ugrušci kao što je tromboza dubokih vena
- poremećaj mrežnice (unutarnja ovojnica oka) kao što je upala ili krvni ugrušci koji za posljedicu imaju poremećaje vida (smetnje vida, gubitak vida)
- Pojačano znojenje

Rijetko (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba):

- pokušaj samoubojstva
- ozbiljne kožne reakcije - neke s oštećenjem sluznice
- krvni ugrušci u malim krvnim žilama koji mogu utjecati na Vaše bubrege (trombotička trombocitopenička purpura ili hemolitički uremički sindrom). Simptomi mogu uključivati povećanu pojavu modrica, krvarenje, vrućicu, ekstremnu slabost, glavobolju, omaglicu ili ošamućenost. Liječnik Vam može naći promjene u krvi i funkciji bubrega.
- lijekovima izazvan lupus eritematozus: nuspojava dugoročne primjene lijeka Rebif. Simptomi mogu uključivati bol u mišićima i u zglobovima, oticanje i osip. Možete također imati druge znakove poput vrućice, gubitka tjelesne težine i umora. Uobičajeni simptomi nestaju unutar jednog ili dva tjedna nakon prekida terapije.
- Problemi s bubrežima uključujući nastanak ožiljaka koji mogu oslabiti njihovu funkciju. Ako se kod Vas jave svi ovi simptomi ili neki od njih:
 - pjenušavi urin
 - umor
 - oticanje, posebno gležnjeva ili vjeđa, i dobivanje na težini.
 Obratite se svom liječniku jer to mogu biti znakovi mogućeg problema s bubrežima.

Sljedeće su nuspojave prijavljene za interferon beta (učestalost nije poznata)

- omaglica
- nervoza
- gubitak apetita

- proširenje krvnih žila i osjećaj lupanja srca
- nepravilan i/ili promijenjen menstrualni ciklus.
- plućna arterijska hipertenzija - bolest jakog suženja krvnih žila u plućima što rezultira visokim krvnim tlakom u krvnim žilama koje prenose krv iz srca u pluća. Plućna arterijska hipertenzija uočena je u različitim vremenskim točkama tijekom liječenja, i do nekoliko godina nakon početka liječenja s Rebif.
- upala potkožnog masnog tkiva (panikulitis), zbog koje koža može biti tvrda na dodir i mogu se razviti bolne crvene kvržice ili mrlje.

Ne biste trebali prekidati ili mijenjati primjenu lijeka bez savjeta Vašeg liječnika.

Djeca i adolescenti

Nuspojave kod djece i adolescenata slične su onima opaženima kod odraslih.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Rebif

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici iza „Rok valjanosti“.

Čuvati u hladnjaku (2 °C do 8 °C).

Ne zamrzavati. (Kako biste izbjegli slučajno zamrzavanje, ne stavljajte lijek blizu odjeljka za zamrzavanje).

U svrhu kućne primjene, Rebif možete izvaditi iz hladnjaka i čuvati na temperaturi do 25 °C, jednokratno u razdoblju od najdulje 14 dana. Rebif se potom mora vratiti u hladnjak i upotrijebiti do isteka roka valjanosti.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti ako primijetite vidljive znakove kvarenja poput замуćenja otopine ili pojave čestica u otopini.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Rebif sadrži

- Djelatna tvar je interferon beta-1a. Svaka napunjena brizgalica sadrži 22 mikrograma što odgovara 6 milijuna internacionalnih jedinica (IU) interferona beta-1a.
- Drugi sastojci su manitol, poloksamer 188, L-metionin, benzilni alkohol, natrijev acetat, acetatna kiselina, natrijev hidroksid i voda za injekcije.

Kako Rebif izgleda i sadržaj pakiranja

Rebif je dostupan kao otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici za samostalnu primjenu. Otopina Rebifa je bistra do opalescentna. Napunjena brizgalica spremna je za primjenu i sadrži 0,5 ml otopine. Rebif je dostupan u pakiranjima od 1, 3 i 12 napunjenih brizgalica (RebiDose). Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

Upute za upotrebu uređaja RebiDose

KAKO KORISTITI REBIF NAPUNJENU BRIZGALICU (RebiDose)

- U ovom je dijelu objašnjeno kako se koristi RebiDose.
- Rebif se daje injekcijom pod kožu (supkutano).
- Svaku brizgalicu RebiDose treba upotrijebiti samo jednom.
- Davanje prve injekcije mora se provesti pod nadzorom odgovarajuće osposobljenog zdravstvenog djelatnika. Nakon odgovarajuće obuke, Vi, Vaš član obitelji, prijatelj ili njegovatelj možete upotrebljavati RebiDose da bi se lijek primijenio kod kuće. Ako imate dodatnih pitanja o tome kako injicirati, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri za pomoć.
- **Pažljivo pročitajte sve sljedeće upute prije uporabe brizgalice RebiDose.**

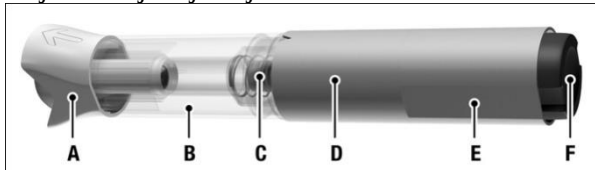
Oprema

Kako biste dali sami sebi injekciju, potrebno Vam je sljedeće:

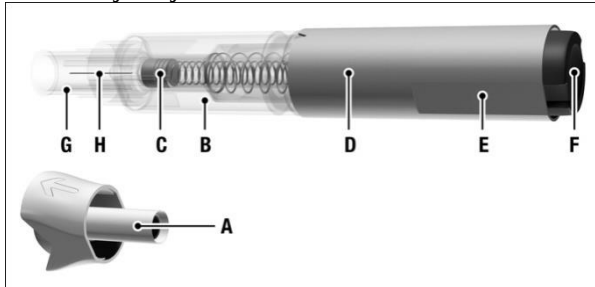
- Novi RebiDose i
- Alkoholne blazinice ili slično
- Suhi jastučić vate ili gaza

U nastavku se nalazi slika koja prikazuje kako RebiDose izgleda.

Prije davanja injekcije



Nakon injekcije



- A. Zatvarač
- B. Prozirni prozorčić
- C. Klip
- D. Naljepnica
- E. Tijelo brizgalice
- F. Gumb
- G. Sigurnosni štitnik
- H. Igla

Prije nego počnete

- Dobro operite ruke sapunom i vodom.
- Izvadite RebiDose iz blister pakiranja odvajanjem plastične poledine.
- Provjerite izgled lijeka Rebif kroz prozirni prozorčić. Mora biti bistar do opalescentan, bez čestica i vidljivih znakova kvarenja. Ako su prisutne čestice ili drugi vidljivi znakovi kvarenja, nemojte koristiti otopinu i obratite se svom liječniku, medicinskoj sestri ili ljekarniku za pomoć.
- Provjerite datum isteka roka valjanosti na naljepnici brizgalice RebiDose ili na vanjskoj kutiji (naznačen kao „Rok valjanosti“). Nemojte koristiti RebiDose ako je istekao rok valjanosti.

Gdje injicirati brizgalicu RebiDose



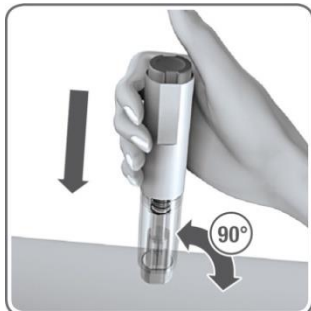
- Izaberite mjesto injiciranja. Liječnik će Vam dati savjet o mogućim mjestima injiciranja (dobra mjesta za injiciranje uključuju gornji dio bedara i donji dio trbuha).
- Bilježite i mijenjajte mjesta injiciranja tako da ne injicirate prečesto u jedno područje. Na taj način se smanjuje rizik od oštećenja kože (nekroza).
- **NAPOMENA:** nemojte primjenjivati na područjima na kojima osjećate kvržice, tvrde čvorove ili bol; javite svom liječniku ili zdravstvenom djelatniku za takve pojave.

Kako injicirati brizgalicu RebiDose

- **Nemojte** skidati zatvarač sve dok ne budete spremni primijeniti injekciju.
- Prije injiciranja, vatom natopljenom alkoholom očistite kožu na mjestu injiciranja. Pričekajte da se koža osuši. Ako na koži ostane i malo alkohola, možete osjetiti žarenje.



- Držite RebiDose za tijelo brizgalice i upotrijebite drugu ruku kako biste uklonili zatvarač.



- Postavite RebiDose pod pravim kutom (90°) u odnosu na mjesto injiciranja. Pritisnite brizgalicu prema koži sve dok ne osjetite otpor. Tim se potezom otključava gumb.



- Zadržite dovoljan pritisak na koži i pritisnite gumb palcem. Čut ćete klik koji ukazuje na početak injekcije i klip će se početi pomicati. RebiDose držite pritisnut na kožu tijekom najmanje 10 sekundi kako bi se injicirao sav lijek. Nije potrebno držati gumb pritisnut nadolje palcem nakon početka injekcije.



- Uklonite RebiDose s mjesta injiciranja. Sigurnosni štitić automatski okružuje iglu i blokira se na mjestu kako bi Vas zaštitio od igle.

Nakon injekcije



- Pogledajte kroz prozirni prozorčić kako biste se uvjerali da se klip pomaknuo prema dnu kako je to naznačeno na slici.
- Vizualno provjerite da nema zaostale tekućine. Ako primijetite zaostalu tekućinu, to znači da nije injiciran sav lijek i morate se obratiti svom liječniku ili medicinskoj sestri za pomoć.

- Mjesto uboda nježno masirajte suhim jastučićem vate ili gazom.
- **Nemojte** stavljati zatvarač igle natrag na korišteni RebiDose jer je igla sada pokrivena sigurnosnim štitićem. **Nemojte stavljati prste u sigurnosni štitić.**
- RebiDose je namijenjen samo za jednokratnu primjenu i ne treba ga **nikada** ponovno koristiti.
- Nakon dovršetka injekcije odmah bacite RebiDose. Pitajte svog ljekarnika kako zbrinuti RebiDose na siguran način.

Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, medicinskoj sestri ili ljekarniku.

Ove „Upute za uporabu“ su zadnji puta revidirane u

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Rebif 44 mikrograma otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici interferon beta-1a

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Rebif i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Rebif
3. Kako primjenjivati Rebif
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Rebif
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Rebif i za što se koristi

Rebif pripada skupini lijekova poznatih pod imenom interferoni. To su prirodne tvari koje prenose poruke između stanica. Interferone proizvodi tijelo i imaju bitnu ulogu u imunološkom sustavu. Mehanizmima koji još nisu u potpunosti poznati, interferoni pomažu smanjiti oštećenje središnjeg živčanog sustava povezano s multiplom sklerozom.

Rebif je visoko pročišćeni topivi protein sličan prirodnom interferonu beta kojeg stvara ljudsko tijelo.

Rebif se koristi za liječenje multiple skleroze. Pokazalo se da smanjuje broj i težinu ponovnih pojava bolesti i usporava napredovanje bolesti. Također je odobren za primjenu kod bolesnika koji su iskusili pojedinačni klinički događaj za koji je vjerojatno da predstavlja prvi znak multiple skleroze.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Rebif

Nemojte primjenjivati Rebif

- ako ste alergični na prirodni ili rekombinantni interferon beta ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).
- ako ste trenutno u stanju teške depresije.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego primijenite Rebif.

- Rebif se treba koristiti samo pod nadzorom Vašeg liječnika.
- Prije liječenja lijekom Rebif pažljivo pročitajte i slijedite „Upute za upotrebu uređaja RebiDose“ koje se nalaze u zasebnoj knjižici kako bi se minimizirao rizik od pojave nekroze na mjestu injiciranja (propadanje kože i oštećenja tkiva), koja je prijavljena kod bolesnika liječenih ovim lijekom. Ako se pojave neugodne lokalne reakcije, obratite se svom liječniku.
- Razgovarajte sa svojim liječnikom ili ljekarnikom prije uzimanja lijeka Rebif ako imate alergiju (preosjetljivost) na bilo koje druge lijekove.

- Tijekom liječenja mogu se pojaviti krvni ugrušci u malim krvnim žilama. Ti krvni ugrušci mogu utjecati na Vaše bubrege. To bi se moglo dogoditi nekoliko tjedana do nekoliko godina nakon početka primjene Rebifa. Vaš liječnik može Vam provjeriti krvni tlak, krv (broj trombocita) i funkciju Vaših bubrega.

Obavijestite svog liječnika ako imate bolesti:

- koštane srži,
- bubrega,
- jetre,
- srca,
- štitnjače,
- ili ako ste bili depresivni,
- ili ako je kod Vas dolazilo do epileptičkih napada,

kako bi liječnik mogao detaljno pratiti Vaše liječenje i bilo kakvo pogoršanje navedenih stanja.

Drugi lijekovi i Rebif

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Svom liječniku naročito recite ako uzimate antiepileptike ili antidepresive.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Ne očekuju se štetni učinci na dojenje novorođenčad/dojenčad. Rebif se može primjenjivati tijekom dojenja.

Upravljanje vozilima i strojevima

Bolest sama po sebi ili njeno liječenje mogu utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima.

Ako ste zabrinuti, razgovarajte o tome sa svojim liječnikom.

Rebif sadrži natrij i benzilni alkohol

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

Ovaj lijek sadrži 2,5 mg benzilnog alkohola po dozi. Benzilni alkohol može uzrokovati alergijske reakcije.

Benzilni alkohol povezan je s rizikom od teških nuspojava, uključujući poteškoće s disanjem (zvane „sindrom dahtanja“) u male djece.

Nemojte koristiti dulje od tjedan dana u male djece (mlađe od 3 godine), osim ako Vam je to preporučio liječnik ili ljekarnik.

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet ako ste trudni ili dojite ili ako imate bolest jetre ili bubrega, jer se velike količine benzilnog alkohola mogu nakupiti u Vašem tijelu i uzrokovati nuspojave (zvane „metabolička acidoza“).

3. Kako primjenjivati Rebif

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ako niste sigurni.

Kada počnete primjenjivati Rebif, liječenje se preporučuje započeti postupnim povećavanjem doze (takozvana „titracija doze“) tijekom prva 4 tjedna kako bi se smanjile nuspojave. Rebif 44 mikrograma dostupan je u ulošcima namijenjenima za uporabu s elektroničkim uređajem za injiciranje RebiSmart, koji tijekom prvog mjeseca liječenja automatski prilagođava Vašu dozu.

Doza

Bolesnici koji su iskusili pojedinačni klinički događaj

Uobičajena doza je 44 mikrograma (12 milijuna IU) koja se daje tri puta tjedno.

Bolesnici s multiplom sklerozom

Uobičajena doza je 44 mikrograma (12 milijuna IU) koja se daje tri puta tjedno.

Niža doza od 22 mikrograma (6 milijuna IU) primijenjena tri puta tjedno preporučuje se za bolesnike koji ne podnose višu dozu.

Rebif treba primjenjivati tri puta tjedno, i ako je moguće:

- ista tri dana svakog tjedna (s najmanjim razmakom od 48 sati, primjerice, ponedjeljkom, srijedom, petkom)
- u isto vrijeme (po mogućnosti navečer).

Primjena u djece i adolescenata (u dobi od 2 do 17 godina)

Kod djece i adolescenata nisu provedena formalna klinička ispitivanja. Međutim, dostupni klinički podaci sugeriraju da je sigurnosni profil lijeka kod djece i adolescenata koji primaju Rebif 22 mikrograma ili Rebif 44 mikrograma tri puta tjedno sličan onom kod odraslih.

Primjena u djece (mlađa od 2 godine)

Primjena Rebifa ne preporučuje se kod djece mlađe od 2 godine.

Način primjene

- Rebif se daje injekcijom pod kožu (supkutano) primjenom napunjene brizgalice „RebiDose“.
- Svaki uređaj RebiDose treba primijeniti samo jednom.
- Davanje prve injekcije mora se provesti pod nadzorom odgovarajuće osposobljenog zdravstvenog djelatnika. Nakon odgovarajuće obuke, Vi, Vaš član obitelji, prijatelj ili njegovatelj možete upotrebljavati napunjene brizgalice lijeka Rebif da bi se lijek primijenio kod kuće.
- Kada to činite, pažljivo pročitajte „Upute za upotrebu uređaja RebiDose“ koje se nalaze zasebno u brošuri te ih se pridržavajte.

Treba koristiti samo bistru do opalescentnu otopinu bez čestica i bez vidljivih znakova kvarenja.

Ako primijenite više Rebifa nego što ste trebali

U slučaju predoziranja, odmah se javite svom liječniku.

Ako ste zaboravili primijeniti Rebif

Ako propustite dozu, nastavite s primjenom lijeka na dan iduće planirane doze. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Ako prestanete primjenjivati Rebif

Učinak Rebifa ne mora se odmah primijetiti. Stoga nemojte prekidati primjenu Rebifa već ga nastavite redovno primjenjivati kako bi se postigao očekivani rezultat. Ako niste sigurni u korisnost lijeka, obratite se svom liječniku.

Ne smijete prekidati liječenje bez da ste prethodno kontaktirali svog liječnika.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Odmah obavijestite svog liječnika i prestanite uzimati Rebif ako osjetite bilo koju od sljedećih ozbiljnih nuspojava:

- **Ozbiljne alergijske reakcije (preosjetljivost).** Ako neposredno nakon primjene Rebifa osjetite iznenadne smetnje disanja koje mogu biti praćene oticanjem lica, usana, jezika ili grla, koprivnjačom, svrbežom cijelog tijela te osjećajem slabosti i nesvjestice, odmah se javite svom liječniku ili potražite hitnu liječničku pomoć. Te reakcije su *rijetke* (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba).
- Odmah obavijestite svog liječnika ako iskusite ista od sljedećih mogućih simptoma **problema s jetrom**: žutica (žuta koža ili žute bjeloočnice), široko prošireni svrbež, gubitak apetita popraćen mučninom i povraćanjem te brzo stvaranje modrica na koži. Teški problemi s jetrom mogu biti povezani s dodatnim znakovima poput poteškoća u koncentraciji, pospanosti i smetenosti.
- **Depresija** je *česta* (može se javiti u do 1 na 10 osoba) u liječenih bolesnika s multiplom sklerozom. Ako se osjećate **deprimiranim ili razvijate ideje o samoubojstvu**, odmah ih prijavite svom liječniku.

Obavijestite svog liječnika ako osjetite bilo koju od sljedećih nuspojava:

- **Simptomi nalik gripi**, poput glavobolje, vrućice, zimice, bolova u mišićima i zglobovima, umor i mučnina su vrlo česte (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba). Ovi simptomi su obično blagi, češći na početku, a smanjuju se tijekom liječenja. Da bi se ovi simptomi ublažili, Vaš liječnik može Vam savjetovati uzimanje lijeka za ublažavanje bolova i snižavanje tjelesne temperature prije uzimanja doze Rebifa i potom 24 sata nakon svake injekcije.
- **Reakcije na mjestu injiciranja**, a koje uključuju crvenilo, oticanje promjenu boje, upalu, bol i propadanje kože su *vrlo česte*. Pojava reakcija na mjestu injiciranja obično se smanjuje tijekom vremena. Razaranje tkiva (nekroza), apsces i masa na mjestu injiciranja su *manje česti* (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba). Kako biste umanjili rizik za reakcije na mjestu injiciranja, pogledajte preporuke u poglavlju „Upozorenja i mjere opreza“. Mjesto injiciranja može postati inficirano (*manje često*); koža može postati natečena osjetljiva na dodir i tvrda, a cijelo područje može biti vrlo bolno. Ako osjetite bilo koji od ovih simptoma, obratite se svom liječniku za savjet.
- Rezultati određenih **laboratorijskih testova** mogu se promijeniti. Te promjene bolesnici većinom ne osjećaju (nema simptoma), obično su prolazne i blage te za većinu nije potrebno posebno liječenje. Broj crvenih krvnih stanica, bijelih krvnih stanica ili krvnih pločica može se smanjiti bilo svaki zasebno (*vrlo često*) bilo svi u isto vrijeme (*rijetko*). Mogući simptomi koji proizlaze iz ovih promjena mogu uključiti umor, smanjenu otpornost prema infekcijama, pojavu modrica ili neočekivanog krvarenja. Testovi jetrenih funkcija mogu biti poremećeni (*vrlo često*). Također je prijavljena i upala jetre (*manje često*). Ako osjetite simptome koji bi mogli upućivati na poremećaje jetre, kao što su gubitak apetita praćen ostalim simptomima kao što su mučnina, povraćanje, žutica, molimo odmah se obratite svom liječniku (pogledajte gornji tekst „Odmah obavijestite svog liječnika...“).

- **Poremećaj rada** štitnjače je *manje česta* nuspojava. Funkcija štitnjače može biti pojačana ili smanjena. U većini slučajeva, bolesnik ne osjeća simptome promjene rada štitnjače, međutim, liječnik može preporučiti odgovarajuće pretrage.
- **Simptomi nalik ponovnoj pojavi multiple skleroze (MS pseudo-relaps)** (*učestalost nije poznata*): Postoji mogućnost da na početku liječenja Rebifom osjetite simptome koji nalikuju simptomima ponovne pojave multiple skleroze. Npr. možete osjetiti da su Vam mišići vrlo napeti ili vrlo slabi što Vas sprječava da se pokrećete onako kako biste htjeli. U nekim slučajevima takvi simptomi povezani su s gore opisanom vrućicom i simptomima nalik gripi. Ako primijetite bilo koju od navedenih nuspojava, obratite se svom liječniku.

Ostale nuspojave koje se mogu pojaviti uključuju:

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- glavobolja

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

- nesanica (problemi sa spavanjem)
- proljev, mučnina, povraćanje
- svrbež, osip (izbijanje kožnih promjena)
- bol u mišićima i zglobovima
- umor, vrućica, zimica
- gubitak kose

Manje često (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba):

- koprivnjača
- epileptični napadaji
- upala jetre (hepatitis)
- teškoće s disanjem
- krvni ugrušci kao što je tromboza dubokih vena
- poremećaj mrežnice (unutarnja ovojnica oka) kao što je upala ili krvni ugrušci koji za posljedicu imaju poremećaje vida (smetnje vida, gubitak vida)
- Pojačano znojenje

Rijetko (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba):

- pokušaj samoubojstva
- ozbiljne kožne reakcije - neke s oštećenjem sluznice
- krvni ugrušci u malim krvnim žilama koji mogu utjecati na Vaše bubrege (trombotička trombocitopenička purpura ili hemolitički uremički sindrom). Simptomi mogu uključivati povećanu pojavu modrica, krvarenje, vrućicu, ekstremnu slabost, glavobolju, omaglicu ili ošamućenost. Liječnik Vam može naći promjene u krvi i funkciji bubrega.
- lijekovima izazvan lupus eritematozus: nuspojava dugoročne primjene lijeka Rebif. Simptomi mogu uključivati bol u mišićima i u zglobovima, oticanje i osip. Možete također imati druge znakove poput vrućice, gubitka tjelesne težine i umora. Uobičajeni simptomi nestaju unutar jednog ili dva tjedna nakon prekida terapije.
- Problemi s bubrežima uključujući nastanak ožiljaka koji mogu oslabiti njihovu funkciju. Ako se kod Vas jave svi ovi simptomi ili neki od njih:
 - pjenušavi urin
 - umor
 - oticanje, posebno gležnjeva ili vjeđa, i dobivanje na težini.
 Obratite se svom liječniku jer to mogu biti znakovi mogućeg problema s bubrežima.

Sljedeće su nuspojave prijavljene za interferon beta (učestalost nije poznata)

- omaglica
- nervoza
- gubitak apetita
- proširenje krvnih žila i osjećaj lupanja srca
- nepravilan i/ili promijenjen menstrualni ciklus.
- plućna arterijska hipertenzija - bolest jakog suženja krvnih žila u plućima što rezultira visokim krvnim tlakom u krvnim žilama koje prenose krv iz srca u pluća. Plućna arterijska hipertenzija uočena je u različitim vremenskim točkama tijekom liječenja, i do nekoliko godina nakon početka liječenja s Rebif.
- upala potkožnog masnog tkiva (panikulitis), zbog koje koža može biti tvrda na dodir i mogu se razviti bolne crvene kvržice ili mrlje.

Ne biste trebali prekidati ili mijenjati primjenu lijeka bez savjeta Vašeg liječnika.

Djeca i adolescenti

Nuspojave kod djece i adolescenata slične su onima opaženima kod odraslih.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u Dodatku V**. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Rebif

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici iza „Rok valjanosti“.

Čuvati u hladnjaku (2 °C do 8 °C).

Ne zamrzavati. (Kako biste izbjegli slučajno zamrzavanje, ne stavljajte lijek blizu odjeljka za zamrzavanje).

U svrhu kućne primjene, Rebif možete izvaditi iz hladnjaka i čuvati na temperaturi do 25 °C, jednokratno u razdoblju od najdulje 14 dana. Rebif se potom mora vratiti u hladnjak i upotrijebiti do isteka roka valjanosti.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti ako primijetite vidljive znakove kvarenja poput zamućenja otopine ili pojave čestica u otopini.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Rebif sadrži

- Djelatna tvar je interferon beta-1a. Svaka napunjena brizgalica sadrži 44 mikrograma što odgovara 12 milijuna internacionalnih jedinica (IU) interferona beta-1a.
- Drugi sastojci su manitol, poloksamer 188, L-metionin, benzilni alkohol, natrijev acetat, acetatna kiselina, natrijev hidroksid i voda za injekcije.

Kako Rebif izgleda i sadržaj pakiranja

Rebif je dostupan kao otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici za samostalnu primjenu. Otopina Rebifa je bistra do opalescentna. Napunjena brizgalica spremna je za primjenu i sadrži 0,5 ml otopine. Rebif je dostupan u pakiranjima od 1, 3 i 12 napunjenih brizgalica (RebiDose). Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

Upute za upotrebu uređaja RebiDose

KAKO KORISTITI REBIF NAPUNJENU BRIZGALICU (RebiDose)

- U ovom je dijelu objašnjeno kako se koristi RebiDose.
- Rebif se daje injekcijom pod kožu (supkutano).
- Svaku brizgalicu RebiDose treba upotrijebiti samo jednom.
- Davanje prve injekcije mora se provesti pod nadzorom odgovarajuće osposobljenog zdravstvenog djelatnika. Nakon odgovarajuće obuke, Vi, Vaš član obitelji, prijatelj ili njegovatelj možete upotrebljavati RebiDose da bi se lijek primijenio kod kuće. Ako imate dodatnih pitanja o tome kako injicirati, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri za pomoć.
- **Pažljivo pročitajte sve sljedeće upute prije uporabe brizgalice RebiDose.**

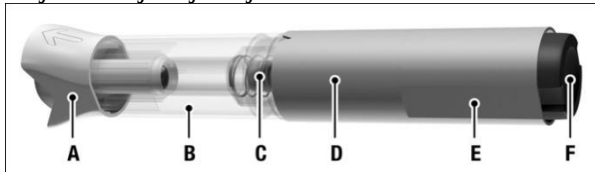
Oprema

Kako biste dali sami sebi injekciju, potrebno Vam je sljedeće:

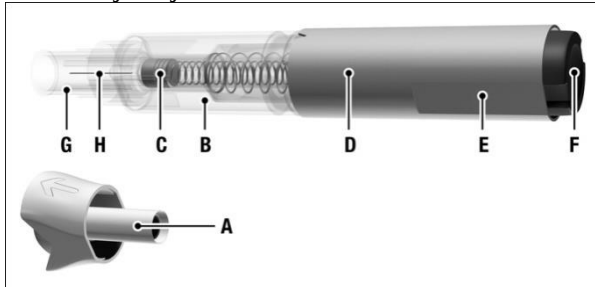
- Novi RebiDose i
- Alkoholne blazinice ili slično
- Suhi jastučić vate ili gaza

U nastavku se nalazi slika koja prikazuje kako RebiDose izgleda.

Prije davanja injekcije



Nakon injekcije



- A. Zatvarač
- B. Prozirni prozorčić
- C. Klip
- D. Naljepnica
- E. Tijelo brizgalice
- F. Gumb
- G. Sigurnosni štitnik
- H. Igla

Prije nego počnete

- Dobro operite ruke sapunom i vodom.
- Izvadite RebiDose iz blister pakiranja odvajanjem plastične poledine.
- Provjerite izgled lijeka Rebif kroz prozirni prozorčić. Mora biti bistar do opalescentan, bez čestica i vidljivih znakova kvarenja. Ako su prisutne čestice ili drugi vidljivi znakovi kvarenja, nemojte koristiti otopinu i obratite se svom liječniku, medicinskoj sestri ili ljekarniku za pomoć.
- Provjerite datum isteka roka valjanosti na naljepnici brizgalice RebiDose ili na vanjskoj kutiji (naznačen kao „Rok valjanosti“). Nemojte koristiti RebiDose ako je istekao rok valjanosti.

Gdje injicirati brizgalicu RebiDose



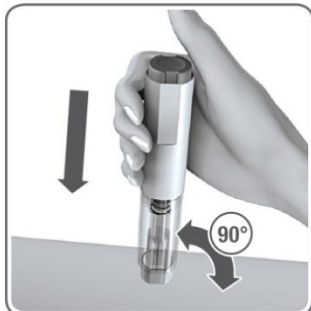
- Izaberite mjesto injiciranja. Liječnik će Vam dati savjet o mogućim mjestima injiciranja (dobra mjesta za injiciranje uključuju gornji dio bedara i donji dio trbuha).
- Bilježite i mijenjajte mjesta injiciranja tako da ne injicirate prečesto u jedno područje. Na taj način se smanjuje rizik od oštećenja kože (nekroza).
- **NAPOMENA:** nemojte primjenjivati na područjima na kojima osjećate kvržice, tvrde čvorove ili bol; javite svom liječniku ili zdravstvenom djelatniku za takve pojave.

Kako injicirati brizgalicu RebiDose

- **Nemojte** skidati zatvarač sve dok ne budete spremni primijeniti injekciju.
- Prije injiciranja, vatom natopljenom alkoholom očistite kožu na mjestu injiciranja. Pričekajte da se koža osuši. Ako na koži ostane i malo alkohola, možete osjetiti žarenje.



- Držite RebiDose za tijelo brizgalice i upotrijebite drugu ruku kako biste uklonili zatvarač.



- Postavite RebiDose pod pravim kutom (90°) u odnosu na mjesto injiciranja. Pritisnite brizgalicu prema koži sve dok ne osjetite otpor. Tim se potezom otključava gumb.



- Zadržite dovoljan pritisak na koži i pritisnite gumb palcem. Čut ćete klik koji ukazuje na početak injekcije i klip će se početi pomicati. RebiDose držite pritisnut na kožu tijekom najmanje 10 sekundi kako bi se injicirao sav lijek. Nije potrebno držati gumb pritisnut nadolje palcem nakon početka injekcije.



- Uklonite RebiDose s mjesta injiciranja. Sigurnosni štitić automatski okružuje iglu i blokira se na mjestu kako bi Vas zaštitio od igle.

Nakon injekcije



- Pogledajte kroz prozirni prozorčić kako biste se uvjerali da se klip pomaknuo prema dnu kako je to naznačeno na slici.
- Vizualno provjerite da nema zaostale tekućine. Ako primijetite zaostalu tekućinu, to znači da nije injiciran sav lijek i morate se obratiti svom liječniku ili medicinskoj sestri za pomoć.

- Mjesto uboda nježno masirajte suhim jastučićem vate ili gazom.
- **Nemojte** stavljati zatvarač igle natrag na korišteni RebiDose jer je igla sada pokrivena sigurnosnim štitićem. **Nemojte stavljati prste u sigurnosni štitić.**
- RebiDose je namijenjen samo za jednokratnu primjenu i ne treba ga **nikada** ponovno koristiti.
- Nakon dovršetka injekcije odmah bacite RebiDose. Pitajte svog ljekarnika kako zbrinuti RebiDose na siguran način.

Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, medicinskoj sestri ili ljekarniku.

Ove „Upute za uporabu“ su zadnji puta revidirane u