

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Rebif 22 mikrogramm oldatos injekció előretöltött fecskendőben

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Egy előretöltött fecskendő (0,5 ml) 22 mikrogramm (6 millió NE*) béta-1a interferont** tartalmaz.

* Millió Nemzetközi Egység, cytopathiás hatás (CPE) bioassay-vel mérve, a gyár saját béta-1a interferon standardjával szemben, amely a jelenleg hatályos nemzetközi NIH szabványnak (GB-23-902-531) megfelelően kalibrált.

** Kínai hörcsög ovárium sejtekben (CHO-K1), rekombináns DNS technológiával előállítva.

Ismert hatású segédanyag: 2,5 mg benzil-alkoholt tartalmaz 0,5 ml-es adagonként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos injekció előretöltött fecskendőben.

Tiszta vagy enyhén opalizáló oldat, melynek pH-értéke 3,5-4,5, ozmolaritása pedig 250-450 mOsm/l.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Rebif a relapszáló sclerosis multiplex kezelésére szolgál. A klinikai vizsgálatok során ezt 2 vagy több akut fellángolás jellemezte, amelyek a megelőző 2 éves időszakban jelentkeztek (lásd 5.1 pont).

A hatásosságát nem igazolták fennálló relapszus aktivitással nem járó másodlagos progresszív sclerosis multiplexben szenvedő betegek esetében (lásd 5.1 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

A kezelést a betegség kezelésében jártas orvos felügyelete alatt kell elkezdni.

A Rebif két hatáserősségben létezik: 22 mikrogramm és 44 mikrogramm.

Rebif-terápiát elkezdő betegek számára a Rebif 44 mikrogramm oldatos injekció patronos kiszerezésben RebiSmart elektronikus injekciós eszközzel használható. Ez lehetővé teszi az automatizált dózistitrálást, a beteg egyéni igényeihez igazítva, a kezelés első hónapjában. Az adag titrálását és az adag módosítását kizárólag a Rebif 44 mikrogramm oldatos injekció patronos kiszerezésben készítménnyel szabad végezni, amelyek kompatibilisek a RebiSmart elektronikus injekciós eszközzel.

Adagolás

A Rebif javasolt adagja 44 mikrogramm subcutan injekcióban, hetente háromszor. Az alacsonyabb dózisú, 22 mikrogrammos subcutan injekciót, amelyet szintén hetente háromszor kell adni, azok a betegek kapják, akik a kezelőorvos szerint nem tolerálják a magasabb dózist.

Az első Rebif-kezelés indításakor a dózist fokozatosan kell emelni, lehetővé téve a tachyphylaxia kialakulását, ami csökkenti a mellékhatások kialakulásának valószínűségét.

Gyermekek és serdülők

Hivatalos klinikai vagy farmakokinetikai vizsgálatokat gyermekek vagy serdülők esetében nem végeztek. Ugyanakkor egy retrospektív gyermekgyógyászati kohorszvizsgálat során biztonságossági adatokat gyűjtöttek a Rebif-fel kapcsolatban gyermekek (n = 52) és serdülők (n = 255) orvosi dokumentációjából. Ezen vizsgálat eredményei arra utalnak, hogy a heti háromszor subcutan alkalmazott 22 mikrogramm vagy 44 mikrogramm Rebif hasonló biztonságossági profillal rendelkezik (2–11 éves) gyermekek és (12–17 éves) serdülők, mint felnőttek esetén.

A Rebif biztonságosságát és hatásosságát 2 évesnél fiatalabb gyermekek esetében nem igazolták. A Rebifet nem szabad alkalmazni ebben a korcsoportban.

Az alkalmazás módja

A Rebifet subcutan injekció formájában alkalmazzák. A Rebif alkalmazásával összefüggő, influenzaszerű tünetek csökkentésére minden injekció beadása előtt és még további 24 órán át láz- és fájdalomcsillapító adása javasolt.

Jelenleg nem ismert, hogy a betegeket mennyi ideig kell kezelni. A 4 évnél hosszabb Rebif-kezelés biztonságossága és hatásossága nem bizonyított. A 4 éves Rebif-kezelés megkezdése után ajánlott a betegek állapotát kétfévente felülvizsgálni, és a kezelőorvosnak egyedileg kell mérlegelnie a hosszabb távú kezelés alkalmazását.

4.3 Ellenjavallatok

- A természetes vagy rekombináns béta-interferonnal vagy a készítmény 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.
- Fennálló súlyos depresszió és/vagy öngyilkossági szándék (lásd 4.4 és 4.8 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények nyomonkövethetőségének javítása érdekében, az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell feltüntetni.

Általános ajánlások

A betegeket tájékoztatni kell a béta-interferon kezelés leggyakrabban előforduló mellékhatásairól, többek között az influenzaszerű tünetekről (lásd 4.8 pont). Ezek a tünetek a kezelés kezdeti szakában a legkifejezettebbek, a terápia későbbi szakában ritkábban, ill. kevésbé súlyos formában jelentkeznek.

Thromboticus microangiopathia (TMA)

Thromboticus thrombocytopeniás purpura (TTP) vagy haemolyticus uraemiás szindróma (HUS) formájában jelentkező thromboticus microangiopathiát, köztük halálos kimenetellel járó eseteket is jelentettek béta-interferon készítményekkel kapcsolatban. Az eseményeket a kezelés különböző időpontjaiban jelentették, és előfordult, hogy ezek a béta-interferon-kezelés megkezdését követően több héttel vagy több évvel jelentkeztek. A korai klinikai jelek közé tartozik a thrombocytopenia, az újonnan kialakult magas vérnyomás, láz, központi idegrendszeri tünetek (pl. zavartság, paresis) és a károsodott vesefunkció. A TMA-ra utaló laboratóriumi eredmények közé tartozik a csökkent thrombocytaszám, a haemolysis miatt emelkedett szérumban a laktát-dehidrogenáz- (LDH-) szint és a schistocyták (fragmentált erythrocyták) jelenléte a vérkenetben. A TMA klinikai jeleinek észlelése esetén a thrombocytaszám, a szérumban a laktát-dehidrogenáz-szint, a vérkenet és a vesefunkció további ellenőrzése ajánlott. TMA diagnózisa esetén azonnali kezelés (a plazmacsere megfontolása) szükséges, illetve a Rebif-kezelés azonnali felfüggesztése javasolt.

Depresszió és öngyilkossággal kapcsolatos gondolatok

A Rebif különös óvatossággal adható azoknak a betegeknek, akiknél korábban depressziót állapítottak meg, vagy jelenleg is depresszióban szenvednek, különösen azoknak, akiknek a kórelőzményében öngyilkossági szándék is szerepel (lásd 4.3 pont). Ismeretes, hogy a depresszió és öngyilkossági készletés gyakrabban észlelhető sclerosis multiplexben szenvedő betegekben, és az interferon-kezeléssel összefüggésben. A Rebiffel kezelt betegeket figyelmeztetni kell, hogy depressziós panaszok és/vagy öngyilkossági gondolatok jelentkezésekor haladéktalanul forduljanak kezelőorvosukhoz. A depresszióban szenvedő betegeket a Rebif alkalmazásának ideje alatt gondosan ellenőrizni, és megfelelően kezelni kell. A Rebif-kezelés abbahagyását mérlegelni kell (lásd 4.3 és 4.8 pont).

Görcsrohamokkal járó betegségek

A Rebif különös óvatossággal adandó azoknak a betegeknek, akiknek anamnézisében görcsrohamok szerepelnek, akiket antiepileptikumokkal kezelnek, különösen, ha epilepsziájukra a gyógyszeres kezelés nem hat megfelelően (lásd 4.5 és 4.8 pont).

Szívbetegség

Szívbetegségben, köztük anginában, pangásos szívelégtelenségben vagy szívritmuszavarokban szenvedő betegek béta-1a interferon kezelésének kezdeti szakaszában fokozott figyelemmel kell ellenőrizni a klinikai állapot esetleges romlását. A béta-1a interferon kezeléssel összefüggő influenzaszerű tünetekkel járó szindróma szívbetegség számára megterhelő lehet.

Az injekció beadásának helyén kialakuló necrosis

A Rebif alkalmazása során az injekció beadásának helyén necrosis kialakulásáról számoltak be (lásd 4.8 pont). Az injekció helyén kialakuló necrosis veszélyének csökkentése érdekében javasolt:

- aszeptikus injekciós technika alkalmazása,
- a beadás helyének változtatása minden alkalommal.

Időszakosan ellenőrizni kell a betegek öninjekciózási technikáját, különösen akkor, ha a beadást követően helyi reakciók alakulnak ki.

Ha a beteg a bőr folytonosságának megszakadását észleli, ami összefüggésben lehet duzzanattal, vagy az injekció helyének váladékozásával, a beteget figyelmeztetni kell arra, hogy konzultáljon kezelőorvosával a Rebif-kezelés folytatása előtt. Többszörös elváltozás esetén a Rebif alkalmazását azok teljes gyógyulásáig fel kell függeszteni. Egyetlen elváltozás esetén a kezelés folytatható, ha a necrosis nem túlságosan kiterjedt.

Májműködési zavar

A Rebiffel végzett klinikai vizsgálatokban gyakori volt a máj transzaminázok (különösen az ALT) szintjének tünetmentes emelkedése, és a betegek 1-3%-ában a máj transzaminázok értékének emelkedése a felső határérték több mint ötszöröse volt. Klinikai tünetek hiányában a szérum ALT-szintet a kezelést megelőzően, majd 1, 3 és 6 hónap múlva, illetve ezek után rendszeresen ellenőrizni kell. A Rebif dózisának csökkentését mérlegelni kell, ha az ALT-szint a felső határérték ötszörösére nő, és az enzimszint normalizálódása után fokozatosan lehet visszatérni az eredeti dózishoz. A Rebif-kezelést fokozott ellenőrzés mellett kell elkezdni olyan betegek esetén, akiknek anamnézisében jelentős májbetegség vagy klinikailag igazolt aktív májbetegség, alkoholabúzus, vagy megnövekedett szérum ALT (>2,5-szerese a normál értéknek) szerepel. Icterus vagy egyéb májműködési zavar esetén a Rebif-kezelést le kell állítani.

A Rebif, más béta-interferonhoz hasonlóan súlyos májkárosodást okozhat, beleértve az akut májelégtelenséget (lásd 4.8 pont). A súlyos májkárosodással járó esetek többsége a kezelés első hat hónapjában történt. A ritka, szimptomás májkárosodás kialakulásának a mechanizmusa nem ismert. Nem azonosítottak semmilyen kockázati tényezőt.

Vese- és húgyúti betegségek és tünetek

Nephrosis szindróma

Az interferon-béta készítmények alkalmazásával kapcsolatban különböző nephropathiákhoz, úgy mint kollabáló fokális szegmentális glomerulosclerosis (FSGS), „minimal change disease”-hez (MCD, minimális strukturális elváltozásokkal járó nephropathia), membranoproliferatív glomerulonephritishoz (MPGN) és membranózus glomerulopathiához (MGN) társuló nephrosis szindróma eseteiről számoltak be.

Az eseteket a kezelés különböző időpontjaiból jelentették, akár évek óta tartó interferon-béta-kezelés során is bekövetkezhetnek. Ajánlott a korai panaszok és tünetek, mint az oedema, proteinuria és csökkent vesefunkció időszakos monitorozása, különösen az olyan betegeknek, akiknél magasabb a vesebetegség kockázata. A nephrosis szindróma azonnali kezelése szükséges, és a Rebif-kezelés felfüggesztését meg kell fontolni.

Laboratóriumi eltérések

Laboratóriumi értékek eltérései összefüggnek az interferon-kezeléssel. Ezért a sclerosis multiplexben szenvedő betegek szokásos laboratóriumi vizsgálatain kívül, a májenzimek monitorozása mellett a kvantitatív és a kvalitatív vérkép, valamint a trombocitaszám rendszeres ellenőrzése is javasolt a Rebif-kezelés alatt rendszeres időközönként, (1, 3 és 6 hónappal) a kezelés megkezdése után és a továbbiakban klinikai tünetek hiányában is rendszeresen.

Pajzsmirigy-betegségek

Rebiffel kezelt betegeknek esetenként kialakulhat pajzsmirigy-rendellenesség vagy ezen állapot rosszabbodása. Ajánlott a pajzsmirigyfunkció ellenőrzése is a terápia megkezdése előtt, és ha rendellenes, 6-12 havonta ellenőrizni kell a terápia megkezdését követően. Ha a kezelés kezdetén a vizsgálat nem mutat eltérést, a rutin teszt ismétlése nem szükséges, de pajzsmirigy-diszfunkció klinikai tüneteinek jelentkezése esetén el kell végezni (lásd 4.8 pont).

Súlyos vese- vagy májelégtelenség és súlyos myelosuppressio

Súlyos máj- vagy vesebetegségben, továbbá súlyos myelosuppressio esetén béta-1a interferonnal történő kezeléskor körültekintően kell eljárni, és szoros monitorozásra van szükség.

Neutralizáló antitestek

A béta-1a interferonnal szemben szérumban neutralizáló antitestek képződhetnek. Az antitestek pontos előfordulási gyakorisága ez idáig bizonytalan. A klinikai adatok szerint 24-48 hónappal a Rebif 22 mikrogramm kezelés után a betegek 24%-ánál mutathatók ki béta-1a interferon elleni állandó szérumban antitestek. Az antitestek jelenléte bizonyítottan csökkenti a béta-1a interferonra adott farmakodinámiás választ (béta-2 mikroglobulin és neopterin). Bár az antitestképződés klinikai jelentősége nem ismert teljes mértékben, a neutralizáló antitestek kialakulása összefügg a csökkent hatékonysággal a klinikai és MRI értékekre. Ha a beteg válasza a Rebif terápiára gyenge és neutralizáló antitestek alakultak ki, a kezelőorvosnak mérlegelnie kell a további Rebif-kezelésből származó előny/kockázat arányát.

A szérumban antitestek kimutatására alkalmazott különböző laboratóriumi eljárások, valamint az antitest-pozitivitás definíciójának különbözősége korlátozza az antigenitás összehasonlítását a különböző készítmények között.

A sclerosis multiplex egyéb formái

Kevés biztonságosságra és hatásosságára vonatkozó adat áll rendelkezésre nem ambuláns sclerosis multiplexes betegekről. A Rebifet primer progresszív sclerosis multiplexben szenvedő betegeknél még nem vizsgálták, ezért nem alkalmazható ezeknél a betegeknél.

Segédanyagok:

Nátriumtartalom

A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

Benzil-alkohol

A készítmény benzil-alkoholt tartalmaz. A benzil-alkohol allergiás reakciót okozhat.

A 3 évesnél fiatalabb betegeknél figyelemmel kell kísérni a légzőrendszeri tüneteket.

Fel kell hívni a terhes vagy szoptató betegek figyelmét a benzil-alkohol jelentette lehetséges kockázatokra (idővel felhalmozódhat és metabolikus acidózist okozhat). Máj- vagy vesekárosodásban szenvedő betegeknél csak körültekintéssel alkalmazható a benzil-alkohol jelentette lehetséges kockázatok miatt (idővel felhalmozódhat és metabolikus acidózist okozhat).

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A béta-1a interferonnal interakciós vizsgálatokat nem végeztek emberen.

Megállapították, hogy az interferonok emberben és állatban egyaránt csökkentik a májban a citokróm P-450 rendszer enzimeinek aktivitását. Ezért körültekintően kell eljárni, ha a Rebifet olyan gyógyszerrel adják egyidejűleg, amelynek szűk a terápiás indexe és metabolizmusa nagymértékben függ a máj citokróm P-450 rendszertől: pl. antiepileptikumok és az antidepresszánsok bizonyos csoportjai.

A Rebif és a kortikoszteroidok, valamint az adenokortikotrop hormon (ACTH) kölcsönhatásait nem tanulmányozták módszeresen. A klinikai vizsgálatok arra utalnak, hogy a sclerosis multiplexes betegek a relapszusok ideje alatt kaphatnak Rebifet és kortikoszteroidokat vagy ACTH-t.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

A regiszterekből és a forgalomba hozatalt követő tapasztalatokból rendelkezésre álló nagy mennyiségű adat (több mint 1000 terhességi vizsgálati eredmény) nem igazolta a jelentős veleszületett rendellenességek fokozott kockázatát a fogamzás előtti, illetve a terhesség első trimeszterében történt béta-interferon expozíciót követően. Ugyanakkor az első trimeszter alatti expozíció időtartama bizonytalan, mivel az adatokat akkor gyűjtötték, amikor a béta-interferon alkalmazása terhesség alatt ellenjavallt volt, és a kezelést nagy valószínűséggel megszakították, amikor a terhességet észlelték és/vagy igazolták. A második és harmadik trimeszter alatti expozícióval kapcsolatos tapasztalatok nagyon korlátozottak.

Állatkísérletes adatok alapján (lásd 5.3 pont) a spontán vetélés fokozott kockázata lehetséges. A béta-interferon-expozíción átesett terhes nőknél a spontán vetélés kockázata a jelenleg rendelkezésre álló adatok alapján nem értékelhető megfelelően, de az eddigi adatok nem utalnak fokozott kockázatra.

A Rebif alkalmazása terhesség alatt megfontolható, amennyiben klinikailag indokolt.

Szoptatás

A béta-1a interferon anyatejbe való átjutására vonatkozó korlátozott mennyiségű információ, valamint a béta-interferon kémiai/élettani jellemzői együttesen arra engednek következtetni, hogy az anyatejbe kiválasztódó béta-1a interferon mennyisége elhanyagolható. Az anyatejjel táplált csecsemőknél káros hatások nem várhatók.

A Rebif alkalmazható a szoptatás alatt.

Termékenység

A Rebif termékenységre gyakorolt hatásait nem vizsgálták.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A béta-1a interferon alkalmazásával összefüggő, központi idegrendszeri mellékhatások (pl. szédülés) befolyásolhatják a gépjárművezetéshez vagy a gépek kezeléséhez szükséges képességeket (lásd 4.8 pont).

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A Rebif-kezeléssel összefüggő leggyakoribb mellékhatás az influenzára hasonlító tünetegyüttes. Az influenzaszerű tünetek a kezelés elején a legszembetűnőbbek, majd a kezelés folytatásával gyakoriságuk csökken. A Rebiffel kezelt betegek kb. 70%-ánál tapasztaltak tipikus interferon influenzaszerű szindrómát a kezelés megkezdését követő első hat hónapban. Ezen kívül a betegek kb. 30%-a az injekció beadásának helyén elváltozásokat is tapasztal, főleg enyhe gyulladást vagy eritémát. A laboratóriumi paraméterek közül gyakran tünetmentesen emelkednek a májfunkciós értékek és csökken a fehérvérsejtszám.

A béta-1a interferon kezelés során észlelt mellékhatások többsége általában enyhe és reverzibilis, és dóziscsökkentésre jól reagál. Súlyos vagy folyamatosan fennálló mellékhatás esetén a Rebif dózisát az orvos belátása szerint csökkenteni kell vagy meg kell szakítani az adását.

A mellékhatások felsorolása

A felsorolt mellékhatásokat klinikai vizsgálatok során, továbbá a forgalomba hozatal utáni jelentések alapján azonosították *(csillag [*] jelöli, ha az adott mellékhatást a forgalomba hozatal utáni megfigyelések során jelentették)*. Az alábbi meghatározások vonatkoznak a továbbiakban használt gyakorisági terminológiára: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\,000$), nem ismert gyakoriság (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek

Nagyon gyakori:	neutropenia, lymphopenia, leukopenia, thrombocytopenia, anaemia
Ritka:	thromboticus thrombocytopeniás purpurával/haemolyticus uraemiás szindrómával járó thromboticus microangiopathia* (a béta-interferon készítmények csoportjára vonatkozóan lásd 4.4 pont), pancytopenia*

Endokrin betegségek és tünetek

Nem gyakori:	pajzsmirigy-működészavar, leggyakrabban hypothyreosis vagy hyperthyreosis
--------------	---

Immunrendszeri betegségek és tünetek

Ritka:	anafilaxiás reakciók*
--------	-----------------------

Máj- és epebetegségek, illetve tünetek

Nagyon gyakori:	tünetmentes transzamináz-szint emelkedés
Gyakori:	a transzaminázok szintjének jelentős emelkedése
Nem gyakori:	hepatitis icterusszal vagy anélkül*
Ritka:	májelégtelenség* (lásd 4.4 pont), autoimmun hepatitis*

Pszichiátriai kórképek

Gyakori:	depresszió, álmatlanság
Ritka:	öngyilkossági kísérlet*

Idegrendszeri betegségek és tünetek

Nagyon gyakori:	fejfájás
Nem gyakori:	görcsrohamok*
Nem ismert gyakoriság:	tranzienst neurológiai tünetek (pl. hypaesthesia, izomgörcs, paraesthesia, járászavar, a vázizomrendszer merevsége), melyek a sclerosis multiplex kiújulását utánozhatják*

Szembetegségek és szemészeti tünetek

Nem gyakori:	a retina érbetegségei (pl. retinopathia, vattatépésszerű (cotton wool) foltok, az arteria vagy vena retinae elzáródása)*
--------------	--

Érbetegségek és tünetek

Nem gyakori:	thromboemboliás események*
--------------	----------------------------

Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek

Nem gyakori:	dyspnoe*
Nem ismert gyakoriság:	pulmonális artériás hipertónia* (Interferon tartalmú készítmények csoportjára vonatkozó általános megjelölés. Lásd alább a Pulmonális artériás hipertónia részt.)

Emésztőrendszeri betegségek és tünetek

Gyakori:	hasmenés, hányás, hányinger
----------	-----------------------------

A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei

Gyakori:	pruritus, kiütés, eritéma-szerű kiütés, maculo-papulosus kiütés, alopecia*
Nem gyakori:	urticaria*
Ritka:	Quincke-oedema (angiooedema)*, erythema multiforme*, erythema multiforme-szerű bőrreakciók*, Stevens-Johnson-szindróma*

A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei

Gyakori:	myalgia, arthralgia
Ritka:	gyógyszer által indukált lupus erythematosus*

Vese- és húgyúti betegségek és tünetek

Ritka:	nephrosis szindróma*, glomerulosclerosis* (lásd 4.4 pont)
--------	---

Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók

Nagyon gyakori:	gyulladás vagy reakció az injekció beadása helyén, influenzaszerű tünetek
Gyakori:	az injekció helye fájdalmas, fáradtság, merevség, láz
Nem gyakori:	az injekció helyének nekrozisa, az injekció helyének beszűrődése, az injekció helyén kialakuló tályog, az injekció helyén kialakuló fertőzés*, fokozott izzadás*
Ritka:	az injekció helyén kialakuló cellulitis*
Nem ismert gyakoriság:	panniculitis (az injekció beadásának helyén jelentkezett)

Gyermekek és serdülők

Hivatalos klinikai vagy farmakokinetikai vizsgálatokat gyermekek vagy serdülők esetében nem végeztek. Korlátozott mennyiségű biztonságossági adat arra utal, hogy a heti háromszor alkalmazott 22 mikrogramm vagy 44 mikrogramm Rebif hasonló biztonságossági profillal rendelkezik (2–17 éves) gyermekek és serdülők esetén, mint felnőttek esetén.

Osztályhatások

Az interferonok adását kapcsolatba hozták anorexiával, szédüléssel, szorongással, arrythmiával, vazodilatációval és palpitációval, menorrhagiával és metrorrhagiával.

Autoantitestek képződésének mértéke nőhet béta-1a interferon kezelés során.

Pulmonális artériás hipertónia

A béta-interferon készítmények esetében pulmonális artériás hipertónia (PAH) eseteiről számoltak be. Az eseményekről különböző időpontokban számoltak be, akár több évvel a béta-interferon kezelés kezdetét követően.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

Túladagolás esetén a beteget megfigyelésre kórházba kell felvenni, és megfelelő, szupportív kezelésben kell részesíteni.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: immunstimulánsok, interferonok, ATC kód: L03AB07

Az interferonok az endogén glikoproteinek egy csoportja, amelyek immunmoduláns, antivirális és antiproliferatív hatással rendelkeznek.

A Rebif (béta-1a interferon) aminosavszekvenciája megegyezik a humán endogén béta-interferonéval. Emlős sejtekben (kínai aranyhőrcsög ováriumából származó sejtekben) termelik, így a természetes fehérjéhez hasonlóan glikolizált.

Az adagolás módjától függetlenül kifejezett farmakodinámiás változások észlelhetők a Rebif alkalmazásával összefüggésben. Egyszeri adag beadása után a 2-5A szintetáz intracelluláris és szérumban aktivitása, valamint a béta₂-mikroglobulin és a neopterin szérumban koncentrációja 24 órán belül nő, és 2 napon belül csökkenni kezd. Az intramuscularis és subcutan adás teljesen hasonló választ vált ki. Ugyanazt a subcutan adagot 48 óránként, 4 alkalommal ismételve a biológiai válasz fokozott marad, a tolerancia jeleinek kialakulása nélkül.

Egészséges önkéntes vizsgálati alanyoknál subcutan dózisok alkalmazása után a béta-1a interferon serkentette a biológiai válasz markereket (például 2',5'-OAS-aktivitás, neopterin és béta-2-mikroglobulin). Egyszeri subcutan injekciót követően a csúcskoncentráció eléréséig eltelt idő 24-48 óra volt a neopterin, a béta-2 mikroglobulin és a 2',5'-OAS esetében, 12 óra az MX1 esetében, valamint 24 óra az OAS1 és OAS2 génexpresszió esetében. Ezen markerek többségénél hasonló magasságú és idejű csúcsokat figyeltek meg az első, illetve a hatodik alkalmazás után.

A Rebif pontos hatásmechanizmusát sclerosis multiplexben jelenleg is vizsgálják.

Relapszusokkal és remissziókkal járó sclerosis multiplex

A Rebif biztonságosságát és hatásosságát relapszusokkal és remissziókkal járó sclerosis multiplexben szenvedő betegeken vizsgálták, akik hetente háromszor 11-44 mikrogramm (3-12 millió NE) dózist kaptak subcutan. Az engedélyezett adagoláskor a Rebif 22 mikrogramm bizonyítottan csökkentette a klinikai relapszusok incidenciáját (körülbelül 30%-kal 2 év alatt) és súlyosságát azoknál a betegeknél, akiknek a betegsége legalább kétszer fellángolt az elmúlt 2 évben, és a kezelés kezdetén az EDSS 0-5,0 között volt. A rokkantság tekintetében progressziót mutató betegek aránya (mely rokkantsági progressziót az EDSS-ben 3 hónappal később megerősített, legalább 1 pontos növekedés alapján határozták meg) 39%-ról (placebo) 30%-ra csökkent (Rebif 22 mikrogramm alkalmazása esetén). 4 év után az exacerbációk gyakoriságának átlagos csökkenése 22%-os volt a Rebif 22 mikrogrammally kezelt és 29%-os a Rebif 44 mikrogrammally kezelt betegeknél ahhoz a csoporthoz képest, ahol a beteget 2 éven át placebóval, majd ezt követően két éven át Rebif 22 mikrogrammally vagy Rebif 44 mikrogrammally kezelték.

Másodlagos progresszív sclerosis multiplex

Egy 3 éves, másodlagos progresszív sclerosis multiplexben szenvedő betegeken végzett vizsgálatban (EDSS 3 – 6,5), ahol az elmúlt két évben nyilvánvalóan klinikailag előrehaladt a betegség és nem volt relapszus a megelőző 8 hétben, a Rebifnek nem volt szignifikáns hatása a rokkantság progressziójára, de a relapszusok gyakoriságát körülbelül 30%-kal csökkentette. A betegeket 2 alcsoportra osztva (aszerint, hogy voltak-e relapszusai vagy nem a kezelést megelőző két évben) a relapszus nélküli betegeknél nem volt hatással a rokkantságra, míg a relapszusos betegeknél a rokkantság progressziójának arányát a vizsgálat végére 70%-ról (placebo) 57%-ra csökkentette (Rebif 22 mikrogramm és 44 mikrogramm kombinációban). Ezek az eredmények utólagosan meghatározott (*post hoc*) beteg alcsoportból származnak, ezért azokat óvatosan kell értelmezni.

Elsődleges progresszív sclerosis multiplex

A Rebifet elsődleges progresszív sclerosis multiplexben nem vizsgálták, ezért ezeknél a betegeknél ne alkalmazzuk.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

Egészséges önkéntesekben intravénásan adva a béta-1a interferon hirtelen, multiexponenciális csökkenést mutatott dózisarányos szérumszintekkel. A subcutan és intramuscularisan adott Rebif az interferon bétához hasonló expozíciót mutat.

Eloszlás

A Rebif 22 és 44 mikrogrammos adagjának ismételt subcutan injekcióit követően a maximális szérumkoncentrációt jellemzően 8 óra elteltével figyelték meg, de ez nagyon változó volt.

Elimináció

Egészséges önkénteseknél ismételt subcutan adagok beadását követően a főbb farmakokinetikai paraméterek (AUC_{tau} és C_{max}) a 22 mikrogrammról 44 mikrogrammra történt dóziszemeléssel arányosan emelkedtek. A becsült látszólagos felezési idő 50-60 óra, ami megfelel az ismételt adagok alkalmazása után észlelt akkumulációnak.

Metabolizmus

A béta-1a interferon főleg a májban és a vesében metabolizálódik és ürül ki.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételt adagolású dózistoxicitási és genotoxicitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

A Rebif karcinogenitását nem vizsgálták.

Egy majmokon végzett embrio/foetotoxikus hatást vizsgáló tanulmány során nem észleltek reprodukciós zavarokat. Más alfa- és béta-interferonokkal végzett állatkísérletekben a vetélés fokozott kockázatát jelentették. A béta-1a interferon férfi fertilitásra kifejtett hatásairól nincs adat.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

mannit
poloxamer 188
L-metionin
benzil-alkohol
nátrium-acetát
ecetsav a pH beállítására
nátrium-hidroxid a pH beállítására
injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

18 hónap.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2 °C-8 °C), a fagyasztórésztől távolabb tárolandó. Nem fagyasztható! A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

Ambuláns felhasználás céljából a beteg kiveheti a hűtőszekrényből a Rebifet, és 25 °C-ot nem meghaladó hőmérsékleten egyetlen, legfeljebb 14 napig tartó időszakon át tárolhatja. Ezt követően a Rebifet vissza kell tenni a hűtőszekrénybe, és a lejáratí idő előtt fel kell használni.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Rozsdamentes acél injekciós tűvel ellátott, 1 ml-es I-es típusú üvegfecskendő 0,5 ml oldattal.

A Rebif 22 mikrogramm 1, 3, 12 vagy 36 db fecskendőt tartalmazó kiszerelésben kapható. Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Az injekciós oldat előretöltött fecskendőben, azonnali felhasználásra alkalmas kiszerelésben kerül forgalomba. Megfelelő autoinjektorral is beadható.

Egyszeri használatra. Csak a tiszta vagy enyhén opalizáló, lebegő részecskéket nem tartalmazó, a romlás látható jeleit nem mutató oldatot szabad beadni.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 1998. május 4.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2008. május 4.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Rebif 44 mikrogramm oldatos injekció előretöltött fecskendőben

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Egy előretöltött fecskendő (0,5 ml) 44 mikrogramm (12 millió NE*) béta-1a interferont** tartalmaz.

* Millió Nemzetközi Egység, cytopathiás hatás (CPE) bioassay-vel mérve, a gyár saját béta-1a interferon standardjával szemben, amely a jelenleg hatályos nemzetközi NIH szabványnak (GB-23-902-531) megfelelően kalibrált.

** Kínai hörcsög ovárium sejtekben (CHO-K1), rekombináns DNS technológiával előállítva.

Ismert hatású segédanyag: 2,5 mg benzil-alkoholt tartalmaz 0,5 ml-es adagonként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos injekció előretöltött fecskendőben.

Tiszta vagy enyhén opalizáló oldat, melynek pH-értéke 3,5-4,5, ozmolaritása pedig 250-450 mOsm/l.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Rebif a következő betegek kezelésére szolgál:

- betegek, akiknél egyetlen demielinizációs esemény jelentkezett aktív gyulladásos folyamattal, ha az egyéb diagnózisokat kizárták, és ha megállapították, hogy a klinikailag definitív sclerosis multiplex kialakulásának esetükben nagy a kockázata (lásd 5.1 pont)
- relapszáló sclerosis multiplexben szenvedő betegek. A klinikai vizsgálatok során ezt 2 vagy több akut fellángolás jellemezte, amelyek a megelőző 2 éves időszakban jelentkeztek (lásd 5.1 pont).

A hatásosságát nem igazolták fennálló relapszus aktivitással nem járó másodlagos progresszív sclerosis multiplexben szenvedő betegek esetében (lásd 5.1 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

A kezelést a betegség kezelésében jártas orvos felügyelete alatt kell elkezdni.

A Rebif két hatáserősségben létezik: 22 mikrogramm és 44 mikrogramm.

Rebif-terápiát elkezdő betegek számára a Rebif 44 mikrogramm oldatos injekció patronos kiszerezésben RebiSmart elektronikus injekciós eszközzel használható. Ez lehetővé teszi az automatizált dózisztitrálást, a beteg egyéni igényeihez igazítva, a kezelés első hónapjában.

Adagolás

A Rebif-kezelés első megkezdésekor a tachyphylaxia kialakulásának lehetővé tétele, és ezáltal a mellékhatások csökkentése érdekében javasolt 8,8 mikrogrammos kezdőadag alkalmazása subcutan injekcióban, majd egy 4 hetes időszakban a dózis emelése a céldózisig, az alábbi ütemterv szerint:

Az alábbi táblázat az adag titrálásának lépéseit ismerteti, amelyet a RebiSmart elektronikus injekciós eszköz automatikusan követ.

	Javasolt titrálás (a végleges dózis %-a)	A Rebif 44 mikrogramm titrálási dózisa, hetente háromszor (hh)
1-2. hét	20%	hh 8,8 mikrogramm
3-4. hét	50%	hh 22 mikrogramm
5. hét és további hetek	100%	hh 44 mikrogramm

Az első demielinizációs esemény

Azoknak a betegeknek, akiknél az első demielinizációs esemény zajlott, 44 mikrogramm Rebifet kell adni hetente háromszor, subcutan injekció formájában.

Relapszáló sclerosis multiplex

A Rebif javasolt adagja 44 mikrogramm subcutan injekcióban, hetente háromszor. Az alacsonyabb dózisu, 22 mikrogrammos subcutan injekciót, amelyet szintén hetente háromszor kell adni, azok a betegek kapják, akik az orvos szerint nem tolerálják a magasabb dózist.

Gyermekek és serdülők

Hivatalos klinikai vagy farmakokinetikai vizsgálatokat gyermekek vagy serdülők esetében nem végeztek. Ugyanakkor egy retrospektív gyermekgyógyászati kohorszvizsgálat során biztonságossági adatokat gyűjtöttek a Rebif-fel kapcsolatban gyermekek (n = 52) és serdülők (n = 255) orvosi dokumentációjából. Ezen vizsgálat eredményei arra utalnak, hogy a heti háromszor subcutan alkalmazott 22 mikrogramm vagy 44 mikrogramm Rebif hasonló biztonságossági profillal rendelkezik (2–11 éves) gyermekek és (12–17 éves) serdülők, mint felnőttek esetén.

A Rebif biztonságosságát és hatásosságát 2 évesnél fiatalabb gyermekek esetében nem igazolták. A Rebifet nem szabad alkalmazni ebben a korcsoportban.

Az alkalmazás módja

A Rebifet subcutan injekció formájában alkalmazzák. A Rebif alkalmazásával összefüggő, influenzaszerű tünetek csökkentésére minden injekció beadása előtt és még további 24 órán át láz- és fájdalomcsillapító adása javasolt.

Jelenleg nem ismert, hogy a betegeket mennyi ideig kell kezelni. A 4 évnél hosszabb Rebif-kezelés biztonságossága és hatásossága nem bizonyított. A 4 éves Rebif-kezelés megkezdése után ajánlott a betegek állapotát két évente felülvizsgálni, és a kezelőorvosnak egyedileg kell mérlegelnie a hosszabb távú kezelés alkalmazását.

4.3 Ellenjavallatok

- A természetes vagy rekombináns béta-interferonnal vagy a készítmény 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.
- Fennálló súlyos depresszió és/vagy öngyilkossági szándék (lásd 4.4 és 4.8 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények nyomonkövethetőségének javítása érdekében, az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell feltüntetni.

Általános ajánlások

A betegeket tájékoztatni kell a béta-interferon kezelés leggyakrabban előforduló mellékhatásairól, többek között az influenzaszerű tünetekről (lásd 4.8 pont). Ezek a tünetek a kezelés kezdeti szakában a legkifejezettebbek, a terápia későbbi szakában ritkábban, ill. kevésbé súlyos formában jelentkeznek.

Thromboticus microangiopathia (TMA)

Thromboticus thrombocytopeniás purpura (TTP) vagy haemolyticus uraemiás szindróma (HUS) formájában jelentkező thromboticus microangiopathiát, köztük halálos kimenetellel járó eseteket is jelentettek béta-interferon készítményekkel kapcsolatban. Az eseményeket a kezelés különböző időpontjaiban jelentették, és előfordult, hogy ezek a béta-interferon-kezelés megkezdését követően több héttel vagy több évvel jelentkeztek. A korai klinikai jelek közé tartozik a thrombocytopenia, az újonnan kialakult magas vérnyomás, láz, központi idegrendszeri tünetek (pl. zavartság, paresis) és a károsodott vesefunkció. A TMA-ra utaló laboratóriumi eredmények közé tartozik a csökkent thrombocytaszám, a haemolysis miatt emelkedett szérum laktát-dehidrogenáz- (LDH-) szint és a schistocyták (fragmentált erythrocyták) jelenléte a vérkenetben. A TMA klinikai jeleinek észlelése esetén a thrombocytaszám, a szérum-laktát-dehidrogenáz-szint, a vérkenet és a vesefunkció további ellenőrzése ajánlott. TMA diagnózisa esetén azonnali kezelés (a plazmacsere megfontolása) szükséges, illetve a Rebif-kezelés azonnali felfüggesztése javasolt.

Depresszió és öngyilkossággal kapcsolatos gondolatok

A Rebif különös óvatossággal adható azoknak a betegeknek, akiknél korábban depressziót állapítottak meg, vagy jelenleg is depresszióban szenvednek, különösen azoknak, akiknek a kórelőzményében öngyilkossági szándék is szerepel (lásd 4.3 pont). Ismeretes, hogy a depresszió és öngyilkossági készletés gyakrabban észlelhető sclerosis multiplexben szenvedő betegekben, és az interferon-kezeléssel összefüggésben. A Rebiffel kezelt betegeket figyelmeztetni kell, hogy depressziós panaszok és/vagy öngyilkossági gondolatok jelentkezésekor haladéktalanul forduljanak kezelőorvosukhoz. A depresszióban szenvedő betegeket a Rebif alkalmazásának ideje alatt gondosan ellenőrizni, és megfelelően kezelni kell. A Rebif-kezelés abbahagyását mérlegelni kell (lásd 4.3 és 4.8 pont).

Görcsrohamokkal járó betegségek

A Rebif különös óvatossággal adandó azoknak a betegeknek, akiknek anamnézisében görcsrohamok szerepelnek, akiket antiepileptikumokkal kezelnek, különösen, ha epilepsziájukra a gyógyszeres kezelés nem hat megfelelően (lásd 4.5 és 4.8 pont).

Szívbetegség

Szívbetegségben, köztük anginában, pangásos szívelégtelenségben vagy szívritmuszavarokban szenvedő betegek béta-1a interferon kezelésének kezdeti szakaszában fokozott figyelemmel kell ellenőrizni a klinikai állapot esetleges romlását. A béta-1a interferon kezeléssel összefüggő influenzaszerű tünetekkel járó szindróma szívbetegség számára megterhelő lehet.

Az injekció beadásának helyén kialakuló necrosis

A Rebif alkalmazása során az injekció beadásának helyén necrosis kialakulásáról számoltak be (lásd 4.8 pont). Az injekció helyén kialakuló necrosis veszélyének csökkentése érdekében javasolt:

- aszeptikus injekciós technika alkalmazása,
- a beadás helyének változtatása minden alkalommal.

Időszakosan ellenőrizni kell a betegek öninjekciózási technikáját, különösen akkor, ha a beadást követően helyi reakciók alakulnak ki.

Ha a beteg a bőr folytonosságának megszakadását észleli, ami összefüggésben lehet duzzanattal, vagy az injekció helyének váladékozásával, a beteget figyelmeztetni kell arra, hogy konzultáljon

kezelőorvosával a Rebif-kezelés folytatása előtt. Többszörös elváltozás esetén a Rebif alkalmazását azok teljes gyógyulásáig fel kell függeszteni. Egyetlen elváltozás esetén a kezelés folytatható, ha a necrosis nem túlságosan kiterjedt.

Májműködési zavar

A Rebiffel végzett klinikai vizsgálatokban gyakori volt a máj transzaminázok (különösen az ALT) szintjének tünetmentes emelkedése, és a betegek 1-3%-ában a máj transzaminázok értékének emelkedése a felső határérték több mint ötszöröse volt. Klinikai tünetek hiányában a szérum ALT-szintet a kezelést megelőzően, majd 1, 3 és 6 hónap múlva, illetve ezek után rendszeresen ellenőrizni kell. A Rebif dózisának csökkentését mérlegelni kell, ha az ALT-szint a felső határérték ötszörösére nő, és az enzimszint normalizálódása után fokozatosan lehet visszatérni az eredeti dózishoz. A Rebif-kezelést fokozott ellenőrzés mellett kell elkezdni olyan betegek esetén, akiknek anamnézisében jelentős májbetegség vagy klinikailag igazolt aktív májbetegség, alkoholabúzus, vagy megnövekedett szérum ALT (>2,5-szerese a normál értéknek) szerepel. Icterus vagy egyéb májműködési zavar esetén a Rebif-kezelést le kell állítani.

A Rebif, más béta-interferonhoz hasonlóan súlyos májkárosodást okozhat, beleértve az akut májelégtelenséget (lásd 4.8 pont). A súlyos májkárosodással járó esetek többsége a kezelés első hat hónapjában történt. A ritka, szimptomás májkárosodás kialakulásának a mechanizmusa nem ismert. Nem azonosítottak semmilyen kockázati tényezőt.

Vese- és húgyúti betegségek és tünetek

Nephrosis szindróma

Az interferon-béta készítmények alkalmazásával kapcsolatban különböző nephropathiákhoz, úgy mint kollabáló fokális szegmentális glomerulosclerosis (FSGS), „minimal change disease”-hez (MCD, minimális strukturális elváltozásokkal járó nephropathia), membranoproliferatív glomerulonephritishez (MPGN) és membranózus glomerulopathiához (MGN) társuló nephrosis szindróma eseteiről számoltak be.

Az eseteket a kezelés különböző időpontjaiból jelentették, akár évek óta tartó interferon-béta-kezelés során is bekövetkezhetnek. Ajánlott a korai panaszok és tünetek, mint az oedema, proteinuria és csökkent vesefunkció időszakos monitorozása, különösen az olyan betegeknél, akiknél magasabb a vesebetegség kockázata. A nephrosis szindróma azonnali kezelése szükséges, és a Rebif-kezelés felfüggesztését meg kell fontolni.

Laboratóriumi eltérések

Laboratóriumi értékek eltérései összefüggnek az interferon-kezeléssel. Ezeknek az általános előfordulása a Rebif 44 mikrogramm esetén kissé magasabb, mint a Rebif 22 mikrogramm esetén. Ezért a sclerosis multiplexben szenvedő betegek szokásos laboratóriumi vizsgálatain kívül a májenzimek monitorozása mellett a kvantitatív és a kvalitatív vérkép, valamint a trombocitaszám rendszeres ellenőrzése is javasolt a Rebif-kezelés alatt rendszeres időközönként, (1, 3 és 6 hónappal) a kezelés megkezdése után és a továbbiakban a klinikai tünetek hiányában is rendszeresen. Ezeknek gyakoribbnak kell lenniük a Rebif 44 mikrogramm kezelés megkezdésekor.

Pajzsmirigy-betegségek

Rebiffel kezelt betegeknél esetenként kialakulhat pajzsmirigy-rendellenesség vagy ezen állapot rosszabbodása. Ajánlott a pajzsmirigyfunkció ellenőrzése is a terápia megkezdése előtt, és ha rendellenes, 6-12 havonta ellenőrizni kell a terápia megkezdését követően. Ha a kezelés kezdetén a vizsgálat nem mutat eltérést, a rutin teszt ismétlése nem szükséges, de pajzsmirigy-diszfunkció klinikai tüneteinek jelentkezése esetén el kell végezni (lásd 4.8 pont).

Súlyos vese- vagy májelégtelenség és súlyos myelosuppressio

Súlyos máj- vagy vesebetegségben, továbbá súlyos myelosuppressio esetén béta-1a interferonnal történő kezeléskor körültekintően kell eljárni, és szoros monitorozásra van szükség.

Neutralizáló antitestek

A béta-1a interferonnal szemben neutralizáló antitestek képződhetnek. Az antitestek pontos előfordulási gyakorisága ez idáig bizonytalan. A klinikai adatok szerint 24-48 hónappal a Rebif 44 mikrogramm kezelés után a betegek 13-14%-ánál mutathatók ki béta-1a interferon elleni állandó szérumszintű antitestek. Az antitestek jelenléte bizonyítottan csökkenti a béta-1a interferonra adott farmakodinámiás választ (béta-2 mikroglobulin és neopterin). Bár az antitestképződés klinikai jelentősége nem ismert teljes mértékben, a neutralizáló antitestek kialakulása összefüggésben van a csökkent hatékonysággal a klinikai és MRI értékekre. Ha a beteg válasza a Rebif terápiára gyenge és neutralizáló antitestek alakultak ki, a kezelőorvosnak mérlegelnie kell a további Rebif-kezelésből származó előny/kockázat arányát.

A szérumszintű antitestek kimutatására alkalmazott különböző laboratóriumi eljárások, valamint az antitest-pozitivitás definíciójának különbözősége korlátozza az antigénitási összehasonlítását a különböző készítmények között.

A sclerosis multiplex egyéb formái

Kevés biztonságosságra és hatásosságára vonatkozó adat áll rendelkezésre nem ambuláns sclerosis multiplexes betegekről. A Rebifet primer progresszív sclerosis multiplexben szenvedő betegeknél még nem vizsgálták, ezért nem alkalmazható ezeknél a betegeknél.

Segédanyagok:

Nátriumtartalom

A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

Benzil-alkohol

A készítmény benzil-alkoholt tartalmaz. A benzil-alkohol allergiás reakciót okozhat.

A 3 évesnél fiatalabb betegeknél figyelemmel kell kísérni a légzőrendszeri tüneteket.

Fel kell hívni a terhes vagy szoptató betegek figyelmét a benzil-alkohol jelentette lehetséges kockázatokra (idővel felhalmozódhat és metabolikus acidózist okozhat). Máj- vagy vesekárosodásban szenvedő betegeknél csak körültekintéssel alkalmazható a benzil-alkohol jelentette lehetséges kockázatok miatt (idővel felhalmozódhat és metabolikus acidózist okozhat).

4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók

A béta-1a interferonnal interakciós vizsgálatokat nem végeztek emberen.

Megállapították, hogy az interferonok emberben és állatban egyaránt csökkentik a májban a citokróm P-450 rendszer enzimeinek aktivitását. Ezért körültekintően kell eljárni, ha a Rebifet olyan gyógyszerrel adják egyidejűleg, amelynek szűk a terápiás indexe és metabolizmusa nagymértékben függ a máj citokróm P-450 rendszertől: pl. antiepileptikumok és az antidepresszánsok bizonyos csoportjai.

A Rebif és a kortikoszteroidok, valamint az adenokortikotrop hormon (ACTH) kölcsönhatásait nem tanulmányozták módszeresen. A klinikai vizsgálatok arra utalnak, hogy a sclerosis multiplexes betegek a relapszusok ideje alatt kaphatnak Rebifet és kortikoszteroidokat vagy ACTH-t.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

A regiszterekből és a forgalomba hozatalt követő tapasztalatokból rendelkezésre álló nagy mennyiségű adat (több mint 1000 terhességi vizsgálati eredmény) nem igazolta a jelentős veleszületett rendellenességek fokozott kockázatát a fogamzás előtti, illetve a terhesség első trimeszterében történt béta-interferon expozíciót követően. Ugyanakkor az első trimeszter alatti expozíció időtartama bizonytalan, mivel az adatokat akkor gyűjtötték, amikor a béta-interferon alkalmazása terhesség alatt ellenjavallt volt, és a kezelést nagy valószínűséggel megszakították, amikor a terhességet észlelték és/vagy igazolták. A második és harmadik trimeszter alatti expozícióval kapcsolatos tapasztalatok nagyon korlátozottak.

Állatkísérletes adatok alapján (lásd 5.3 pont) a spontán vetélés fokozott kockázata lehetséges. A béta-interferon-expozíción átesett terhes nőknél a spontán vetélés kockázata a jelenleg rendelkezésre álló adatok alapján nem értékelhető megfelelően, de az eddigi adatok nem utalnak fokozott kockázatra.

A Rebif alkalmazása terhesség alatt megfontolható, amennyiben klinikailag indokolt.

Szoptatás

A béta-1a interferon anyatejbe való átjutására vonatkozó korlátozott mennyiségű információ, valamint a béta-interferon kémiai/élettani jellemzői együttesen arra engednek következtetni, hogy az anyatejbe kiválasztódó béta-1a interferon mennyisége elhanyagolható. Az anyatejjel táplált csecsemőknél káros hatások nem várhatók.

A Rebif alkalmazható a szoptatás alatt.

Termékenység

A Rebif termékenységre gyakorolt hatásait nem vizsgálták.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A béta-1a interferon alkalmazásával összefüggő, központi idegrendszeri mellékhatások (pl. szédülés) befolyásolhatják a gépjárművezetéshez vagy a gépek kezeléséhez szükséges képességeket (lásd 4.8 pont).

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A Rebif-kezeléssel összefüggő leggyakoribb mellékhatás az influenzára hasonlító tünetegyüttes. Az influenzaszerű tünetek a kezelés elején a legszembetűnőbbek, majd a kezelés folytatásával gyakoriságuk csökken. A Rebiffel kezelt betegek kb. 70%-ánál tapasztaltak tipikus interferon influenzaszerű szindrómát a kezelés megkezdését követő első hat hónapban. Ezen kívül a betegek kb. 30%-a az injekció beadásának helyén elváltozásokat is tapasztal, főleg enyhe gyulladást vagy eritémát. A laboratóriumi paraméterek közül gyakran tünetmentesen emelkednek a májfunkciós értékek és csökken a fehérvérsejtszám.

A béta-1a interferon kezelés során észlelt mellékhatások többsége általában enyhe és reverzibilis, és dóziscsökkentésre jól reagál. Súlyos vagy folyamatosan fennálló mellékhatás esetén a Rebif dózisát az orvos belátása szerint csökkenteni kell vagy meg kell szakítani az adását.

A mellékhatások felsorolása

A felsorolt mellékhatásokat klinikai vizsgálatok során, továbbá a forgalomba hozatal utáni jelentések alapján azonosították (*csillag [*] jelöli, ha az adott mellékhatást a forgalomba hozatal utáni megfigyelések során jelentették*). Az alábbi meghatározások vonatkoznak a továbbiakban használt gyakorisági terminológiára: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\,000$), nem ismert gyakoriság (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek

Nagyon gyakori: neutropenia, lymphopenia, leukopenia, thrombocytopenia, anaemia
Ritka: thromboticus thrombocytopeniás purpurával/haemolyticus uraemiás szindrómával járó thromboticus microangiopathia* (a béta-interferon készítmények csoportjára vonatkozóan lásd 4.4 pont), pancytopenia*

Endokrin betegségek és tünetek

Nem gyakori: pajzsmirigy-működészavar, leggyakrabban hypothyreosis vagy hyperthyreosis

Immunrendszeri betegségek és tünetek

Ritka: anafilaxiás reakciók*

Máj- és epebetegségek, illetve tünetek

Nagyon gyakori: tünetmentes transzamináz-szint emelkedés
Gyakori: a transzaminázok szintjének jelentős emelkedése
Nem gyakori: hepatitis icterusszal vagy anélkül*
Ritka: májelégtelenség* (lásd 4.4 pont), autoimmun hepatitis*

Pszichiátriai kórképek

Gyakori: depresszió, álmatlanság
Ritka: öngyilkossági kísérlet*

Idegrendszeri betegségek és tünetek

Nagyon gyakori: fejfájás
Nem gyakori: görcsrohamok*
Nem ismert gyakoriság: tranziens neurológiai tünetek (pl. hypaesthesia, izomgörcs, paraesthesia, járászavar, a vázizomrendszer merevsége), melyek a sclerosis multiplex kiújulását utánozhatják*

Szembetegségek és szemészeti tünetek

Nem gyakori: a retina érbetegségei (pl. retinopathia, vattatépésszerű (cotton wool) foltok, az arteria vagy vena retinae elzáródása)*

Érbetegségek és tünetek

Nem gyakori: thromboemboliás események*

Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek

Nem gyakori: dyspnoe*
Nem ismert gyakoriság: pulmonális artériás hipertónia* (Interferon tartalmú készítmények csoportjára vonatkozó általános megjelölés. Lásd alább a Pulmonális artériás hipertónia részt.)

Emésztőrendszeri betegségek és tünetek

Gyakori: hasmenés, hányás, hányinger

A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei

Gyakori: pruritus, kiütés, eritéma-szerű kiütés, maculo-papulosus kiütés, alopecia*

Nem gyakori: urticaria*

Ritka: Quincke-oedema (angiooedema)*, erythema multiforme*, erythema multiforme-szerű bőrreakciók*, Stevens-Johnson-szindróma*

A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei

Gyakori: myalgia, arthralgia

Ritka: gyógyszer által indukált lupus erythematosus*

Vese- és húgyúti betegségek és tünetek

Ritka: nephrosis szindróma*, glomerulosclerosis* (lásd 4.4 pont)

Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók

Nagyon gyakori: gyulladás vagy reakció az injekció beadása helyén, influenzaszerű tünetek

Gyakori: az injekció helye fájdalmas, fáradtság, merevség, láz

Nem gyakori: az injekció helyének nekrozisa, az injekció helyének beszűrődése, az injekció helyén kialakuló tályog, az injekció helyén kialakuló fertőzés*, fokozott izzadás*

Ritka: az injekció helyén kialakuló cellulitis*

Nem ismert gyakoriság: panniculitis (az injekció beadásának helyén jelentkezett)

Gyermekek és serdülők

Hivatalos klinikai vagy farmakokinetikai vizsgálatokat gyermekek vagy serdülők esetében nem végeztek. Korlátozott mennyiségű biztonságossági adat arra utal, hogy a heti háromszor alkalmazott 22 mikrogramm vagy 44 mikrogramm Rebif hasonló biztonságossági profillal rendelkezik (2–17 éves) gyermekek és serdülők esetén, mint felnőttek esetén.

Osztályhatások

Az interferonok adását kapcsolatba hozták anorexiával, szédüléssel, szorongással, arrythmiával, vazodilatációval és palpitációval, menorrhagiával és metrorrhagiával.

Autoantitestek képződésének mértéke nőhet béta-1a interferon kezelés során.

Pulmonális artériás hipertónia

A béta-interferon készítmények esetében pulmonális artériás hipertónia (PAH) eseteiről számoltak be. Az eseményekről különböző időpontokban számoltak be, akár több évvel a béta-interferon kezelés kezdetét követően.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

Túlادagolás esetén a beteget megfigyelésre kórházba kell felvenni, és megfelelő, szupportív kezelésben kell részesíteni.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: immunstimulánsok, interferonok, ATC kód: L03AB07

Az interferonok az endogén glikoproteinek egy csoportja, amelyek immunmoduláns, antivirális és antiproliferatív hatással rendelkeznek.

A Rebif (béta-1a interferon) aminosavszekvenciája megegyezik a humán endogén béta-interferonéval. Emlős sejtekben (kínai aranyhőrcsög ováriumából származó sejtekben) termelik, így a természetes fehérjéhez hasonlóan glikolizált.

Az adagolás módjától függetlenül kifejezett farmakodinámiás változások észlelhetők a Rebif alkalmazásával összefüggésben. Egyszeri adag beadása után a 2-5A szintetáz intracelluláris és szérumban aktivitása, valamint a béta₂-mikroglobulin és a neopterin szérumban koncentrációja 24 órán belül nő, és 2 napon belül csökkenni kezd. Az intramuscularis és subcutan adás teljesen hasonló választ vált ki. Ugyanazt a subcutan adagot 48 óránként, 4 alkalommal ismételve a biológiai válasz fokozott marad, a tolerancia jeleinek kialakulása nélkül.

Egészséges önkéntes vizsgálati alanyoknál subcutan dózisok alkalmazása után a béta-1a interferon serkentette a biológiai válasz markereket (például 2',5'-OAS-aktivitás, neopterin és béta-2-mikroglobulin). Egyszeri subcutan injekciót követően a csúcskoncentráció eléréséig eltelt idő 24-48 óra volt a neopterin, a béta-2 mikroglobulin és a 2',5'-OAS esetében, 12 óra az MX1 esetében, valamint 24 óra az OAS1 és OAS2 génexpresszió esetében. Ezen markerek többségénél hasonló magasságú és idejű csúcsokat figyeltek meg az első, illetve a hatodik alkalmazás után.

A Rebif pontos hatásmechanizmusát sclerosis multiplexben jelenleg is vizsgálják.

Sclerosis multiplexre utaló egyetlen klinikai esemény

Egy két éven át zajló, kontrollált klinikai vizsgálatot végeztek Rebiffel olyan betegek bevonásával, akiknél egyetlen, sclerosis multiplex miatti demielinizációra utaló klinikai esemény fordult elő. A vizsgálatba bevont betegeknek a T2-súlyozott MRI-felvételen legalább két klinikailag néma léziójuk volt, melyek mérete legalább 3 mm, és közülük legalább az egyik ovoid, vagy periventricularis vagy infratentorialis volt. Ki kellett zárni minden olyan egyéb betegséget, amely jobban magyarázhatta a beteg panaszait és tüneteit, mint a sclerosis multiplex.

A betegeket kettős vak módszerrel randomizálták a hetente háromszor adott 44 mikrogramm Rebiffel, a hetente egyszer adott 44 mikrogramm Rebiffel vagy placebóval kezelt csoportjába. Amennyiben a definitív sclerosis multiplexet igazoló második demielinizációs esemény is jelentkezett, a betegeket nyílt elrendezésű módszerrel átállították a Rebif hetente háromszor 44 mikrogrammos ajánlott adagolására, miközben megőrizték az eredeti randomizáció titkosságát.

A vizsgálatból származó hatásossági adatok, amelyeket a hetente háromszor adott 44 mikrogramm Rebif placeboval történő összehasonlításával kaptak, az alábbiak:

Paraméterek statisztikai adatai	Kezelés		A kezelések összehasonlítása: hetente háromszor adott Rebif 44 µg placebóhoz képest		
	Placebo (n=171)	Rebif 44 µg hh (n=171)	A kockázat csökkenése	Cox-féle arányos relatív hazárd [95%-os CI]	Log-rank- próbával kapott p-érték
McDonald-féle (2005) konverzió					
Események száma	144	106	51%	0,49 [0,38;0,64]	<0,001
Kaplan-Meier-becslés	85,8%	62,5%			
CDMS konverzió					
Események száma	60	33	52%	0,48 [0,31;0,73]	<0,001
Kaplan-Meier-becslés	37,5%	20,6%			
A CUA léziók átlaga betegenként, képalkotó eljárásonként a kettős vak periódus során					
A legkisebb négyzetek átlaga (SE)	2.59 (0.30)	0.50 (0.06)	81%	0.19 [0.14;0.26]*	<0.001

hh: hetente háromszor, CI: konfidencia-intervallum, CUA: kombinált egyedi

* Legkisebb négyzetek átlagának hányadosa [95%-os CI]

Jelenleg nem áll rendelkezésre jól megalapozott definíció a magas kockázatú beteg fogalmára, bár egy konzervatívabb megközelítés szerint az első felvételen legalább kilenc T2 hiperintenzív léziót, az első felvétel után egy hónappal végzett kontroll felvételeken pedig legalább egy új T2 vagy egy új Gd-t halmozó léziót kell ekként elfogadni. Mindenesetre a kezelés csak a magas kockázati csoportba tartozó betegeknél jöhet szóba.

Relapszusokkal és remissziókkal járó sclerosis multiplex

A Rebif biztonságosságát és hatásosságát relapszusokkal és remissziókkal járó sclerosis multiplexben szenvedő betegeken vizsgálták, akik hetente háromszor 11-44 mikrogramm (3-12 millió NE) dózist kaptak subcutan. Az engedélyezett adagoláskor a Rebif 44 mikrogramm bizonyítottan csökkentette a klinikai relapszusok incidenciáját (körülbelül 30%-kal 2 év alatt) és súlyosságát azoknál a betegeknél, akiknek a betegsége legalább kétszer fellángolt az elmúlt 2 évben és a kezelés kezdetén az EDSS 0-5,0 között volt. A rokkantság tekintetében progressziót mutató betegek aránya (mely rokkantsági progressziót az EDSS-ben 3 hónappal később megerősített, legalább 1 pontos növekedés alapján határozták meg) 39%-ról (placebo) 27%-ra csökkent (Rebif 44 mikrogramm alkalmazása esetén). 4 év után az exacerbációk gyakoriságának átlagos csökkenése 22%-os volt a Rebif 22 mikrogrammallyal kezelt és 29%-os a Rebif 44 mikrogrammallyal kezelt betegeknél ahhoz a csoporthoz képest, ahol a beteget 2 éven át placebóval, majd ezt követően két éven át Rebif 22 mikrogrammallyal vagy Rebif 44 mikrogrammallyal kezelték.

Másodlagos progresszív sclerosis multiplex

Egy 3 éves, másodlagos progresszív sclerosis multiplexben szenvedő betegeken végzett vizsgálatban (EDSS 3 – 6,5), ahol az elmúlt két évben nyilvánvalóan klinikailag előrehaladt a betegség és nem volt relapszus a megelőző 8 hétben, a Rebifnek nem volt szignifikáns hatása a rokkantság progressziójára, de a relapszusok gyakoriságát körülbelül 30%-kal csökkentette. A betegeket 2 alcsoportra osztva (aszerint, hogy voltak-e relapszusai vagy nem a kezelést megelőző két évben) a relapszus nélküli betegeknél nem volt hatással a rokkantságra, míg a relapszusos betegeknél a rokkantság progressziójának arányát a vizsgálat végére 70%-ról (placebo) 57%-ra csökkentette (Rebif 22 mikrogramm és 44 mikrogramm kombinációban). Ezek az eredmények utólagosan meghatározott (*post hoc*) beteg alcsoportból származnak, ezért azokat óvatosan kell értelmezni.

Elsődleges progresszív sclerosis multiplex

A Rebifet elsődleges progresszív sclerosis multiplexben nem vizsgálták, ezért ezeknél a betegeknél nem alkalmazzuk.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

Egészséges önkéntesekben intravénásan adva a béta-1a interferon hirtelen, multiexponenciális csökkenést mutatott dózisarányos szérumszintekkel. A subcutan és intramuscularisan adott Rebif az interferon bétához hasonló expozíciót mutat.

Eloszlás

A Rebif 22 és 44 mikrogrammos adagjának ismételt subcutan injekcióit követően a maximális szérumkoncentrációt jellemzően 8 óra elteltével figyelték meg, de ez nagyon változó volt.

Elimináció

Egészséges önkénteseknél ismételt subcutan adagok beadását követően a főbb farmakokinetikai paraméterek (AUC_{tau} és C_{max}) a 22 mikrogrammról 44 mikrogrammra történt dózisémeléssel arányosan emelkedtek. A becsült látszólagos felezési idő 50-60 óra, ami megfelel az ismételt adagok alkalmazása után észlelt akkumulációnak.

Metabolizmus

A béta-1a interferon főleg a májban és a vesében metabolizálódik és ürül ki.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételt adagolású dózistoxicitási és genotoxicitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

A Rebif karcinogenitását nem vizsgálták.

Egy majmokon végzett embrio/foetotoxikus hatást vizsgáló tanulmány során nem észleltek reprodukciós zavarokat. Más alfa- és béta-interferonokkal végzett állatkísérletekben a vetélés fokozott kockázatát jelentették. A béta-1a interferon férfi fertilitásra kifejtett hatásairól nincs adat.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

mannit
poloxamer 188
L-metionin
benzil-alkohol
nátrium-acetát
ecetsav a pH beállítására
nátrium-hidroxid a pH beállítására
injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

18 hónap.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2 °C-8 °C), a fagyasztórésztől távolabb tárolandó. Nem fagyasztható! A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

Ambuláns felhasználás céljából a beteg kiveheti a hűtőszekrényből a Rebifet, és 25 °C-ot nem meghaladó hőmérsékleten egyetlen, legfeljebb 14 napig tartó időszakon át tárolhatja. Ezt követően a Rebifet vissza kell tenni a hűtőszekrénybe, és a lejáratí idő előtt fel kell használni.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Rozsdamentes acél injekciós tűvel ellátott, 1 ml-es I-es típusú üvegfecskendő 0,5 ml oldattal.

A Rebif 44 mikrogramm 1, 3, 12 vagy 36 db fecskendőt tartalmazó kiszerelésben kapható. Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Az injekciós oldat előretöltött fecskendőben, azonnali felhasználásra alkalmas kiszerelésben kerül forgalomba. Megfelelő autoinjektorral is beadható.

Egyszeri használatra. Csak a tiszta vagy enyhén opalizáló, lebegő részecskéket nem tartalmazó, a romlás látható jeleit nem mutató oldatot szabad beadni.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 1998. május 4.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2008. május 4.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Rebif 22 mikrogramm/0,5 ml oldatos injekció patronban

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Egy előretöltött patron 66 mikrogramm (18 millió NE*) béta-1a interferont** tartalmaz 1,5 ml oldatban, ami 44 mikrogramm/ml-nek felel meg.

* Millió Nemzetközi Egység, cytopathiás hatás (CPE) bioassay-vel mérve, a gyár saját béta-1a interferon standardjával szemben, amely a jelenleg hatályos nemzetközi NIH szabványnak (GB-23-902-531) megfelelően kalibrált.

** Kínai hörcsög ovárium sejtekben (CHO-K1), rekombináns DNS technológiával előállítva.

Ismert hatású segédanyag: 2,5 mg benzil-alkoholt tartalmaz 0,5 ml-es adagonként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos injekció patronban.

Tiszta vagy enyhén opalizáló oldat, amelynek pH-értéke 3,7 és 4,1 közötti, ozmolaritása pedig 250 és 450 mOsm/l között van.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Rebif a relapszáló sclerosis multiplex kezelésére szolgál. A klinikai vizsgálatok során ezt 2 vagy több akut fellángolás jellemezte, amelyek a megelőző 2 éves időszakban jelentkeztek (lásd 5.1 pont).

A hatásosságát nem igazolták fennálló relapszus aktivitással nem járó másodlagos progresszív sclerosis multiplexben szenvedő betegek esetében (lásd 5.1 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

A kezelést a betegség kezelésében jártas orvos felügyelete alatt kell elkezdni.

Adagolás

A Rebif javasolt adagja 44 mikrogramm subcutan injekcióban, hetente háromszor. Az alacsonyabb dózisu, 22 mikrogrammos subcutan injekciót, amelyet szintén hetente háromszor kell adni, azok a betegek kapják, akik a kezelőorvos szerint nem tolerálják a magasabb dózist.

Az első Rebif-kezelés indításakor a dózist fokozatosan kell emelni, lehetővé téve a tachyphylaxia kialakulását, ami csökkenti a mellékhatások kialakulásának valószínűségét.

A Rebif 44 mikrogramm oldatos injekció patronos kiszerelésben RebiSmart elektronikus injekciós eszközzel használható. Ez lehetővé teszi az automatizált dózistitrálást, a beteg egyéni igényeihez igazítva, a kezelés első hónapjában. Az adag titrálását és az adag módosítását kizárólag a Rebif 44 mikrogramm oldatos injekció patronos kiszerelésben készítménnyel szabad végezni, amelyek kompatibilisek a RebiSmart elektronikus injekciós eszközzel.

Gyermekek és serdülők

Hivatalos klinikai vagy farmakokinetikai vizsgálatokat gyermekek vagy serdülők esetében nem végeztek. Ugyanakkor egy retrospektív gyermekgyógyászati kohorszvizsgálat során biztonságossági adatokat gyűjtöttek a Rebif-fel kapcsolatban gyermekek (n = 52) és serdülők (n = 255) orvosi dokumentációjából. Ezen vizsgálat eredményei arra utalnak, hogy a heti háromszor subcutan alkalmazott 22 mikrogramm vagy 44 mikrogramm Rebif hasonló biztonságossági profillal rendelkezik (2-11 éves) gyermekek és (12-17 éves) serdülők, mint felnőttek esetén.

A Rebif biztonságosságát és hatásosságát 2 évesnél fiatalabb gyermekek esetében nem igazolták. A Rebifet nem szabad alkalmazni ebben a korcsoportban.

Az alkalmazás módja

A Rebif oldatos subcutan injekciós patront többadagos használatra szánták a RebiSmart elektronikus injekciós eszközzel, miután a beteg és/vagy az őt ápoló személy megfelelő oktatást kapott.

Az alkalmazáskor a betegtájékoztatóban, valamint a RebiSmart használati útmutatóiban (Használati utasítás) található utasításokat kell követni.

A Rebif alkalmazásával összefüggő, influenzaszerű tünetek csökkentésére minden injekció beadása előtt és még további 24 órán át láz- és fájdalomcsillapító adása javasolt.

Jelenleg nem ismert, hogy a betegeket mennyi ideig kell kezelni. A 4 évnél hosszabb Rebif-kezelés biztonságossága és hatásossága nem bizonyított. A 4 éves Rebif-kezelés megkezdése után ajánlott a betegek állapotát két évente felülvizsgálni, és a kezelőorvosnak egyedileg kell mérlegelnie a hosszabb távú kezelés alkalmazását.

4.3 Ellenjavallatok

- A természetes vagy rekombináns béta-interferonnal vagy a készítmény 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.
- Fennálló súlyos depresszió és/vagy öngyilkossági szándék (lásd 4.4 és 4.8 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények nyomonkövethetőségének javítása érdekében, az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell feltüntetni.

Általános ajánlások

A betegeket tájékoztatni kell a béta-interferon kezelés leggyakrabban előforduló mellékhatásairól, többek között az influenzaszerű tünetekről (lásd 4.8 pont). Ezek a tünetek a kezelés kezdeti szakában a legkifejezettebbek, a terápia későbbi szakában ritkábban, ill. kevésbé súlyos formában jelentkeznek.

Thromboticus microangiopathia (TMA)

Thromboticus thrombocytopeniás purpura (TTP) vagy haemolyticus uraemiás szindróma (HUS) formájában jelentkező thromboticus microangiopathiát, köztük halálos kimenetellel járó eseteket is jelentettek béta-interferon készítményekkel kapcsolatban. Az eseményeket a kezelés különböző időpontjaiban jelentették, és előfordult, hogy ezek a béta-interferon-kezelés megkezdését követően több héttel vagy több évvel jelentkeztek. A korai klinikai jelek közé tartozik a thrombocytopenia, az újonnan kialakult magas vérnyomás, láz, központi idegrendszeri tünetek (pl. zavartság, paresis) és a károsodott vesefunkció. A TMA-ra utaló laboratóriumi eredmények közé tartozik a csökkent thrombocytaszám, a haemolysis miatt emelkedett szérum laktát-dehidrogenáz- (LDH-) szint és a schistocyták (fragmentált erythrocyták) jelenléte a vérkenetben. A TMA klinikai jeleinek észlelése

esetén a thrombocytaszám, a szérum-laktát-dehidrogenáz-szint, a vérkenet és a vesefunkció további ellenőrzése ajánlott. TMA diagnózisa esetén azonnali kezelés (a plazmacsere megfontolása) szükséges, illetve a Rebif-kezelés azonnali felfüggesztése javasolt.

Depresszió és öngyilkossággal kapcsolatos gondolatok

A Rebif különös óvatossággal adható azoknak a betegeknek, akiknél korábban depressziót állapítottak meg, vagy jelenleg is depresszióban szenvednek, különösen azoknak, akiknek a kórelőzményében öngyilkossági szándék is szerepel (lásd 4.3 pont). Ismeretes, hogy a depresszió és öngyilkossági készletet gyakoribban észlelhető sclerosis multiplexben szenvedő betegekben, és az interferon-kezeléssel összefüggésben. A Rebiffel kezelt betegeket figyelmeztetni kell, hogy depressziós panaszok és/vagy öngyilkossági gondolatok jelentkezésekor haladéktalanul forduljanak kezelőorvosukhoz. A depresszióban szenvedő betegeket a Rebif alkalmazásának ideje alatt gondosan ellenőrizni, és megfelelően kezelni kell. A Rebif-kezelés abbahagyását mérlegelni kell (lásd 4.3 és 4.8 pont).

Görcsrohamokkal járó betegségek

A Rebif különös óvatossággal adandó azoknak a betegeknek, akiknek anamnézisében görcsrohamok szerepelnek, akiket antiepileptikumokkal kezelnek, különösen, ha epilepsziájukra a gyógyszeres kezelés nem hat megfelelően (lásd 4.5 és 4.8 pont).

Szívbetegség

Szívbetegségben, köztük anginában, pangásos szívelégtelenségben vagy szívritmuszavarokban szenvedő betegek béta-1a interferon kezelésének kezdeti szakaszában fokozott figyelemmel kell ellenőrizni a klinikai állapot esetleges romlását. A béta-1a interferon kezeléssel összefüggő influenzaszerű tünetekkel járó szindróma szívbeteg számára megterhelő lehet.

Az injekció beadásának helyén kialakuló necrosis

A Rebif alkalmazása során az injekció beadásának helyén necrosis kialakulásáról számoltak be (lásd 4.8 pont). Az injekció helyén kialakuló necrosis veszélyének csökkentése érdekében javasolt:

- aszeptikus injekciós technika alkalmazása,
- a beadás helyének változtatása minden alkalommal.

Időszakosan ellenőrizni kell a betegek öninjekciózási technikáját, különösen akkor, ha a beadást követően helyi reakciók alakulnak ki.

Ha a beteg a bőr folytonosságának megszakadását észleli, ami összefüggésben lehet duzzanattal, vagy az injekció helyének váladékozással, a beteget figyelmeztetni kell arra, hogy konzultáljon kezelőorvosával a Rebif-kezelés folytatása előtt. Többszörös elváltozás esetén a Rebif alkalmazását azok teljes gyógyulásáig fel kell függeszteni. Egyetlen elváltozás esetén a kezelés folytatható, ha a necrosis nem túlságosan kiterjedt.

Májműködési zavar

A Rebiffel végzett klinikai vizsgálatokban gyakori volt a máj transzaminázok (különösen az ALT) szintjének tünetmentes emelkedése, és a betegek 1-3%-ában a máj transzaminázok értékének emelkedése a felső határérték több mint ötszöröse volt. Klinikai tünetek hiányában a szérum ALT-szintet a kezelést megelőzően, majd 1, 3 és 6 hónap múlva, illetve ezek után rendszeresen ellenőrizni kell. A Rebif dózisának csökkentését mérlegelni kell, ha az ALT-szint a felső határérték ötszöröse nő, és az enzimszint normalizálódása után fokozatosan lehet visszatérni az eredeti dózishoz. A Rebif-kezelést fokozott ellenőrzés mellett kell elkezdni olyan betegek esetén, akiknek anamnézisében jelentős májbetegség vagy klinikailag igazolt aktív májbetegség, alkoholabúzus, vagy megnövekedett szérum ALT (>2,5-szerese a normál értéknek) szerepel. Icterus vagy egyéb májműködési zavar esetén a Rebif-kezelést le kell állítani.

A Rebif, más béta-interferonhoz hasonlóan súlyos májkárosodást okozhat, beleértve az akut májelégtelenséget (lásd 4.8 pont). A súlyos májkárosodással járó esetek többsége a kezelés első hat hónapjában történt. A ritka, szimptomás májkárosodás kialakulásának a mechanizmusa nem ismert. Nem azonosítottak semmilyen kockázati tényezőt.

Vese- és húgyúti betegségek és tünetek

Nephrosis szindróma

Az interferon-béta készítmények alkalmazásával kapcsolatban különböző nephropathiákhoz, úgy mint kollabáló fokális szegmentális glomerulosclerosishoz (FSGS), „minimal change disease”-hez (MCD, minimális strukturális elváltozásokkal járó nephropathia), membranoproliferatív glomerulonephritishoz (MPGN) és membranózus glomerulopathiához (MGN) társuló nephrosis szindróma eseteiről számoltak be.

Az eseteket a kezelés különböző időpontjaiból jelentették, akár évek óta tartó interferon-béta-kezelés során is bekövetkezhettek. Ajánlott a korai panaszok és tünetek, mint az oedema, proteinuria és csökkent vesefunkció időszakos monitorozása, különösen az olyan betegeknél, akiknél magasabb a vesebetegség kockázata. A nephrosis szindróma azonnali kezelése szükséges, és a Rebif-kezelés felfüggesztését meg kell fontolni.

Laboratóriumi eltérések

Laboratóriumi értékek eltérései összefüggnek az interferon-kezeléssel. Ezért a sclerosis multiplexben szenvedő betegek szokásos laboratóriumi vizsgálatain kívül, a májenzimek monitorozása mellett a kvantitatív és a kvalitatív vérkép, valamint a trombocitaszám rendszeres ellenőrzése is javasolt a Rebif-kezelés alatt rendszeres időközönként, (1, 3 és 6 hónappal) a kezelés megkezdése után és a továbbiakban klinikai tünetek hiányában is rendszeresen.

Pajzsmirigy-betegségek

Rebiffel kezelt betegeknél esetenként kialakulhat pajzsmirigy-rendellenesség vagy ezen állapot rosszabbodása. Ajánlott a pajzsmirigyfunkció ellenőrzése is a terápia megkezdése előtt, és ha rendellenes, 6-12 havonta ellenőrizni kell a terápia megkezdését követően. Ha a kezelés kezdetén a vizsgálat nem mutat eltérést, a rutin teszt ismétlése nem szükséges, de pajzsmirigy-diszfunkció klinikai tüneteinek jelentkezése esetén el kell végezni (lásd 4.8 pont).

Súlyos vese- vagy májelégtelenség és súlyos myelosuppressio

Súlyos máj- vagy vesebetegségben, továbbá súlyos myelosuppressio esetén béta-1a interferonnal történő kezeléskor körültekintően kell eljárni, és szoros monitorozásra van szükség.

Neutralizáló antitestek

A béta-1a interferonnal szemben szérumban neutralizáló antitestek képződhetnek. Az antitestek pontos előfordulási gyakorisága ez idáig bizonytalan. A klinikai adatok szerint 24-48 hónappal a Rebif 22 mikrogramm kezelés után a betegek 24%-ánál mutathatók ki béta-1a interferon elleni állandó szérumban antitestek. Az antitestek jelenléte bizonyítottan csökkenti a béta-1a interferonra adott farmakodinámiás választ (béta-2 mikroglobulin és neopterin). Bár az antitestképződés klinikai jelentősége nem ismert teljes mértékben, a neutralizáló antitestek kialakulása összefügg a csökkent hatékonysággal a klinikai és MRI értékekre. Ha a beteg válasza a Rebif terápiára gyenge és neutralizáló antitestek alakultak ki, a kezelőorvosnak mérlegelnie kell a további Rebif-kezelésből származó előny/kockázat arányát.

A szérumban antitestek kimutatására alkalmazott különböző laboratóriumi eljárások, valamint az antitest-pozitivitás definíciójának különbözősége korlátozza az antigenitás összehasonlítását a különböző készítmények között.

A sclerosis multiplex egyéb formái

Kevés biztonságosságra és hatásosságára vonatkozó adat áll rendelkezésre nem ambuláns sclerosis multiplexes betegekről. A Rebifet primer progresszív sclerosis multiplexben szenvedő betegeknél még nem vizsgálták, ezért nem alkalmazható ezeknél a betegeknél.

Segédanyagok:

Nátriumtartalom

A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

Benzil-alkohol

A készítmény benzil-alkoholt tartalmaz. A benzil-alkohol allergiás reakciót okozhat.

A 3 évesnél fiatalabb betegeknél figyelemmel kell kísérni a légzőrendszeri tüneteket.

Fel kell hívni a terhes vagy szoptató betegek figyelmét a benzil-alkohol jelentette lehetséges kockázatokra (idővel felhalmozódhat és metabolikus acidózist okozhat). Máj- vagy vesekárosodásban szenvedő betegeknél csak körültekintéssel alkalmazható a benzil-alkohol jelentette lehetséges kockázatok miatt (idővel felhalmozódhat és metabolikus acidózist okozhat).

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A béta-1a interferonnal interakciós vizsgálatokat nem végeztek emberen.

Megállapították, hogy az interferonok emberben és állatban egyaránt csökkentik a májban a citokróm P-450 rendszer enzimeinek aktivitását. Ezért körültekintően kell eljárni, ha a Rebifet olyan gyógyszerrel adják egyidejűleg, amelynek szűk a terápiás indexe és metabolizmusa nagymértékben függ a máj citokróm P-450 rendszertől: pl. antiepileptikumok és az antidepresszánsok bizonyos csoportjai.

A Rebif és a kortikoszteroidok, valamint az adenokortikotrop hormon (ACTH) kölcsönhatásait nem tanulmányozták módszeresen. A klinikai vizsgálatok arra utalnak, hogy a sclerosis multiplexes betegek a relapszusok ideje alatt kaphatnak Rebifet és kortikoszteroidokat vagy ACTH-t.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

A regiszterekből és a forgalomba hozatalt követő tapasztalatokból rendelkezésre álló nagy mennyiségű adat (több mint 1000 terhességi vizsgálati eredmény) nem igazolta a jelentős veleszületett rendellenességek fokozott kockázatát a fogamzás előtti, illetve a terhesség első trimeszterében történt béta-interferon expozíciót követően. Ugyanakkor az első trimeszter alatti expozíció időtartama bizonytalan, mivel az adatokat akkor gyűjtötték, amikor a béta-interferon alkalmazása terhesség alatt ellenjavallt volt, és a kezelést nagy valószínűséggel megszakították, amikor a terhességet észlelték és/vagy igazolták. A második és harmadik trimeszter alatti expozícióval kapcsolatos tapasztalatok nagyon korlátozottak.

Állatkísérletes adatok alapján (lásd 5.3 pont) a spontán vetélés fokozott kockázata lehetséges. A béta-interferon-expozíción átesett terhes nőknél a spontán vetélés kockázata a jelenleg rendelkezésre álló adatok alapján nem értékelhető megfelelően, de az eddigi adatok nem utalnak fokozott kockázatra.

A Rebif alkalmazása terhesség alatt megfontolható, amennyiben klinikailag indokolt.

Szoptatás

A béta-1a interferon anyatejbe való átjutására vonatkozó korlátozott mennyiségű információ, valamint a béta-interferon kémiai/élettani jellemzői együttesen arra engednek következtetni, hogy az anyatejbe kiválasztódó béta-1a interferon mennyisége elhanyagolható. Az anyatejjel táplált csecsemőknél káros hatások nem várhatók.

A Rebif alkalmazható a szoptatás alatt.

Termékenység

A Rebif termékenységre gyakorolt hatásait nem vizsgálták.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A béta-1a interferon alkalmazásával összefüggő, központi idegrendszeri mellékhatások (pl. szédülés) befolyásolhatják a gépjárművezetéshez vagy a gépek kezeléséhez szükséges képességeket (lásd 4.8 pont).

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A Rebif-kezeléssel összefüggő leggyakoribb mellékhatás az influenzára hasonlító tünetegyüttes. Az influenzaszerű tünetek a kezelés elején a legszembetűnőbbek, majd a kezelés folytatásával gyakoriságuk csökken. A Rebiffel kezelt betegek kb. 70%-ánál tapasztaltak tipikus interferon influenzaszerű szindrómát a kezelés megkezdését követő első hat hónapban. Ezen kívül a betegek kb. 30%-a az injekció beadásának helyén elváltozásokat is tapasztal, főleg enyhe gyulladást vagy eritémát. A laboratóriumi paraméterek közül gyakran tünetmentesen emelkednek a májfunkciós értékek és csökken a fehérvérsejtszám.

A béta-1a interferon kezelés során észlelt mellékhatások többsége általában enyhe és reverzibilis, és dóziscsökkentésre jól reagál. Súlyos vagy folyamatosan fennálló mellékhatás esetén a Rebif dózisát az orvos belátása szerint csökkenteni kell vagy meg kell szakítani az adását.

A mellékhatások felsorolása

A felsorolt mellékhatásokat klinikai vizsgálatok során, továbbá a forgalomba hozatal utáni jelentések alapján azonosították *(csillag [*] jelöli, ha az adott mellékhatást a forgalomba hozatal utáni megfigyelések során jelentették)*. Az alábbi meghatározások vonatkoznak a továbbiakban használt gyakorisági terminológiára: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\,000$), nem ismert gyakoriság (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek

Nagyon gyakori:	neutropenia, lymphopenia, leukopenia, thrombocytopenia, anaemia
Ritka:	thromboticus thrombocytopeniás purpurával/haemolyticus uraemiás szindrómával járó thromboticus microangiopathia* (a béta-interferon készítmények csoportjára vonatkozóan lásd 4.4 pont), pancytopenia*

Endokrin betegségek és tünetek

Nem gyakori:	pajzsmirigy-működészavar, leggyakrabban hypothyreosis vagy hyperthyreosis
--------------	---

Immunrendszeri betegségek és tünetek

Ritka:	anafilaxiás reakciók*
--------	-----------------------

Máj- és epebetegségek, illetve tünetek

Nagyon gyakori:	tünetmentes transzamináz-szint emelkedés
Gyakori:	a transzaminázok szintjének jelentős emelkedése
Nem gyakori:	hepatitis icterusszal vagy anélkül*
Ritka:	májelégtelenség* (lásd 4.4 pont), autoimmun hepatitis*

Pszichiátriai kórképek

Gyakori:	depresszió, álmatlanság
Ritka:	öngyilkossági kísérlet*

Idegrendszeri betegségek és tünetek

Nagyon gyakori:	fejfájás
Nem gyakori:	görcsrohamok*
Nem ismert gyakoriság:	tranzienst neurológiai tünetek (pl. hypaesthesia, izomgörcs, paraesthesia, járászavar, a vázizomrendszer merevsége), melyek a sclerosis multiplex kiújulását utánozhatják*

Szembetegségek és szemészeti tünetek

Nem gyakori:	a retina érbetegségei (pl. retinopathia, vattatépésszerű (cotton wool) foltok, az arteria vagy vena retinae elzáródása)*
--------------	--

Érbetegségek és tünetek

Nem gyakori:	thromboemboliás események*
--------------	----------------------------

Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek

Nem gyakori:	dyspnoe*
Nem ismert gyakoriság:	pulmonális artériás hipertónia* (Interferon tartalmú készítmények csoportjára vonatkozó általános megjelölés. Lásd alább a Pulmonális artériás hipertónia részt.)

Emésztőrendszeri betegségek és tünetek

Gyakori:	hasmenés, hányás, hányinger
----------	-----------------------------

A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei

Gyakori:	pruritus, kiütés, eritéma-szerű kiütés, maculo-papulosus kiütés, alopecia*
Nem gyakori:	urticaria*
Ritka:	Quincke-oedema (angiooedema)*, erythema multiforme*, erythema multiforme-szerű bőrreakciók*, Stevens-Johnson-szindróma*

A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei

Gyakori:	myalgia, arthralgia
Ritka:	gyógyszer által indukált lupus erythematosus*

Vese- és húgyúti betegségek és tünetek

Ritka:	nephrosis szindróma*, glomerulosclerosis* (lásd 4.4 pont)
--------	---

Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók

Nagyon gyakori:	gyulladás vagy reakció az injekció beadása helyén, influenzaszerű tünetek
Gyakori:	az injekció helye fájdalmas, fáradtság, merevség, láz
Nem gyakori:	az injekció helyének nekrozisa, az injekció helyének beszűrődése, az injekció helyén kialakuló tályog, az injekció helyén kialakuló fertőzés*, fokozott izzadás*
Ritka:	az injekció helyén kialakuló cellulitis*
Nem ismert gyakoriság:	panniculitis (az injekció beadásának helyén jelentkezett)

Gyermekek és serdülők

Hivatalos klinikai vagy farmakokinetikai vizsgálatokat gyermekek vagy serdülők esetében nem végeztek. Korlátozott mennyiségű biztonságossági adat arra utal, hogy a heti háromszor alkalmazott 22 mikrogramm vagy 44 mikrogramm Rebif hasonló biztonságossági profillal rendelkezik (2-17 éves) gyermekek és serdülők esetén, mint felnőttek esetén.

Osztályhatások

Az interferonok adását kapcsolatba hozták anorexiával, szédüléssel, szorongással, arrythmiával, vazodilatációval és palpítációval, menorrhagiával és metrorrhagiával.
Autoantitestek képződésének mértéke nőhet béta-1 a interferon kezelés során.

Pulmonális artériás hipertónia

A béta-interferon készítmények esetében pulmonális artériás hipertónia (PAH) eseteiről számoltak be. Az eseményekről különböző időpontokban számoltak be, akár több évvel a béta-interferon kezelés kezdetét követően.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

Túlادagolás esetén a beteget megfigyelésre kórházba kell felvenni, és megfelelő, szupportív kezelésben kell részesíteni.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: immunstimulánsok, interferonok, ATC kód: L03AB07

Az interferonok az endogén glikoproteinek egy csoportja, amelyek immunmoduláns, antivirális és antiproliferatív hatással rendelkeznek.

A Rebif (béta-1a interferon) aminosavszekvenciája megegyezik a humán endogén béta-interferonéval. Emlős sejtekben (kínai aranyhőrcsög ováriumából származó sejtekben) termelik, így a természetes fehérjéhez hasonlóan glikolizált.

Az adagolás módjától függetlenül kifejezett farmakodinámiás változások észlelhetők a Rebif alkalmazásával összefüggésben. Egyszeri adag beadása után a 2-5A szintetáz intracellularis és szérumban aktivitása, valamint a béta₂-mikroglobulin és a neopterin szérumban koncentrációja 24 órán belül nő, és 2 napon belül csökkenni kezd. Az intramuscularis és subcutan adás teljesen hasonló választ vált ki. Ugyanazt a subcutan adagot 48 óránként, 4 alkalommal ismételve a biológiai válasz fokozott marad, a tolerancia jeleinek kialakulása nélkül.

Egészséges önkéntes vizsgálati alanyoknál subcutan dózisok alkalmazása után a béta-1a interferon serkentette a biológiai válasz markereket (például 2',5'-OAS-aktivitás, neopterin és béta-2-mikroglobulin). Egyszeri subcutan injekciót követően a csúcskoncentráció eléréséig eltelt idő 24-48 óra volt a neopterin, a béta-2 mikroglobulin és a 2',5'-OAS esetében, 12 óra az MX1 esetében,

valamint 24 óra az OAS1 és OAS2 génexpresszió esetében. Ezen markerek többségénél hasonló magasságú és idejű csúcsokat figyeltek meg az első, illetve a hatodik alkalmazás után.

A Rebif pontos hatásmechanizmusát sclerosis multiplexben jelenleg is vizsgálják.

Relapszusokkal és remissziókkal járó sclerosis multiplex

A Rebif biztonságosságát és hatásosságát relapszusokkal és remissziókkal járó sclerosis multiplexben szenvedő betegeken vizsgálták, akik hetente háromszor 11-44 mikrogramm (3-12 millió NE) dózist kaptak subcutan. Az engedélyezett adagoláskor a Rebif 22 mikrogramm bizonyítottan csökkentette a klinikai relapszusok incidenciáját (körülbelül 30%-kal 2 év alatt) és súlyosságát azoknál a betegeknél, akiknek a betegsége legalább kétszer fellángolt az elmúlt 2 évben, és a kezelés kezdetén az EDSS 0-5,0 között volt. A rokkantság tekintetében progressziót mutató betegek aránya (mely rokkantsági progressziót az EDSS-ben 3 hónappal később megerősített, legalább 1 pontos növekedés alapján határozták meg) 39%-ról (placebo) 30%-ra csökkent (Rebif 22 mikrogramm alkalmazása esetén). 4 év után az exacerbációk gyakoriságának átlagos csökkenése 22%-os volt a Rebif 22 mikrogrammallyal kezelt és 29%-os a Rebif 44 mikrogrammallyal kezelt betegeknél ahhoz a csoporthoz képest, ahol a beteget 2 éven át placebóval, majd ezt követően két éven át Rebif 22 mikrogrammallyal vagy Rebif 44 mikrogrammallyal kezelték.

Másodlagos progresszív sclerosis multiplex

Egy 3 éves, másodlagos progresszív sclerosis multiplexben szenvedő betegeken végzett vizsgálatban (EDSS 3 – 6,5), ahol az elmúlt két évben nyilvánvalóan klinikailag előrehaladt a betegség és nem volt relapszus a megelőző 8 hétben, a Rebifnek nem volt szignifikáns hatása a rokkantság progressziójára, de a relapszusok gyakoriságát körülbelül 30%-kal csökkentette. A betegeket 2 alcsoportra osztva (aszerint, hogy voltak-e relapszusai vagy nem a kezelést megelőző két évben) a relapszus nélküli betegeknél nem volt hatással a rokkantságra, míg a relapszusos betegeknél a rokkantság progressziójának arányát a vizsgálat végére 70%-ról (placebo) 57%-ra csökkentette (Rebif 22 mikrogramm és 44 mikrogramm kombinációban). Ezek az eredmények utólagosan meghatározott (*post hoc*) beteg alcsoportból származnak, ezért azokat óvatosan kell értelmezni.

Elsődleges progresszív sclerosis multiplex

A Rebifet elsődleges progresszív sclerosis multiplexben nem vizsgálták, ezért ezeknél a betegeknél ne alkalmazzuk.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

Egészséges önkéntesekben intravénásan adva a béta-1a interferon hirtelen, multiexponenciális csökkenést mutatott dózisarányos szérumszintekkel. A subcutan és intramuscularisan adott Rebif az interferon bétához hasonló expozíciót mutat.

Eloszlás

A Rebif 22 és 44 mikrogrammos adagjának ismételt subcutan injekcióit követően a maximális szérumkoncentrációt jellemzően 8 óra elteltével figyelték meg, de ez nagyon változó volt.

Elimináció

Egészséges önkénteseknél ismételt subcutan adagok beadását követően a főbb farmakokinetikai paraméterek (AUC_{tau} és C_{max}) a 22 mikrogrammról 44 mikrogrammra történt dózisémeléssel arányosan emelkedtek. A becsült látszólagos felezési idő 50-60 óra, ami megfelel az ismételt adagok alkalmazása után észlelt akkumulációnak.

Metabolizmus

A béta-1a interferon főleg a májban és a vesében metabolizálódik és ürül ki.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételt adagolású dózistoxicitási és genotoxicitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

A Rebif karcinogenitását nem vizsgálták.

Egy majmokon végzett embrio/foetotoxikus hatást vizsgáló tanulmány során nem észleltek reprodukciós zavarokat. Más alfa- és béta-interferonokkal végzett állatkísérletekben a vetélés fokozott kockázatát jelentették. A béta-1a interferon férfi fertilitásra kifejtett hatásairól nincs adat.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

mannit
poloxamer 188
L-metionin
benzil-alkohol
nátrium-acetát
ecetsav a pH beállítására
nátrium-hidroxid a pH beállítására
injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

18 hónap.

Az első injekció beadását követően 28 napon belül fel kell használni.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2 °C-8 °C), a fagyasztórésztől távolabb tárolandó. Nem fagyasztható! A fénytől való védelem érdekében a patron az eredeti csomagolásban tárolandó.

A Rebif előretöltött patron tartalmazó eszköz (RebiSmart) az eszköz tárolódobozában, hűtőszekrényben (2 °C-8 °C) tárolandó.

Ambuláns felhasználás céljából a beteg kiveheti a hűtőszekrényből a Rebifet, és 25 °C-ot nem meghaladó hőmérsékleten egyetlen, legfeljebb 14 napig tartó időszakon át tárolhatja. Ezt követően a Rebifet vissza kell tenni a hűtőszekrénybe, és a lejáratí idő előtt fel kell használni.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

1,5 ml oldatos injekciót tartalmazó I-es típusú üvegből készült, dugattyúval (gumi) és halobutil dugós alumínium rollnizott kupakkal ellátott patron.

4 vagy 12 patron tartalmazó kiszerelés.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Az előretöltött patronban lévő injekciós oldat a RebiSmart elektronikus injekciós eszköz segítségével azonnali felhasználásra alkalmas. A patronnal ellátott eszköz tárolását lásd a 6.4 pontban.

Többadagos használatra. Csak a tiszta vagy enyhén opalizáló, lebegő részecskéket nem tartalmazó, a romlás látható jeleit nem mutató oldatot szabad beadni.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 1998. május 4.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2008. május 4.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Rebif 44 mikrogramm/0,5 ml oldatos injekció patronban

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Egy előretöltött patron 132 mikrogramm (36 millió NE*) béta-1a interferont** tartalmaz 1,5 ml oldatban, ami 88 mikrogramm/ml-nek felel meg.

* Millió Nemzetközi Egység, cytopathiás hatás (CPE) bioassay-vel mérve, a gyár saját béta-1a interferon standardjával szemben, amely a jelenleg hatályos nemzetközi NIH szabványnak (GB-23-902-531) megfelelően kalibrált.

** Kínai hörcsög ovárium sejtekben (CHO-K1), rekombináns DNS technológiával előállítva.

Ismert hatású segédanyag: 2,5 mg benzil-alkoholt tartalmaz 0,5 ml-es adagonként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos injekció patronban.

Tiszta vagy enyhén opalizáló oldat, amelynek pH-értéke 3,7 és 4,1 közötti, ozmolaritása pedig 250 és 450 mOsm/l között van.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Rebif a következő betegek kezelésére szolgál:

- betegek, akiknél egyetlen demielinizációs esemény jelentkezett aktív gyulladásos folyamattal, ha az egyéb diagnózisokat kizárták, és ha megállapították, hogy a klinikailag definitív sclerosis multiplex kialakulásának esetükben nagy a kockázata (lásd 5.1 pont)
- relapszáló sclerosis multiplexben szenvedő betegek. A klinikai vizsgálatok során ezt 2 vagy több akut fellángolás jellemezte, amelyek a megelőző 2 éves időszakban jelentkeztek (lásd 5.1 pont).

A hatásosságát nem igazolták fennálló relapszus aktivitással nem járó másodlagos progresszív sclerosis multiplexben szenvedő betegek esetében (lásd 5.1 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

A kezelést a betegség kezelésében jártas orvos felügyelete alatt kell elkezdni.

Rebif-terápiát elkezdő betegek számára a Rebif 44 mikrogramm oldatos injekció patronos kiszerezésben RebiSmart elektronikus injekciós eszközzel használható. Ez lehetővé teszi az automatizált dózistitrálást, a beteg egyéni igényeihez igazítva, a kezelés első hónapjában.

Adagolás

A Rebif-kezelés első megkezdésekor a tachyphylaxia kialakulásának lehetővé tétele, és ezáltal a mellékhatások csökkentése érdekében javasolt 8,8 mikrogrammos kezdőadag alkalmazása subcutan injekcióban, majd egy 4 hetes időszakban a dózis emelése a céldózisig, az alábbi ütemterv szerint:

Az alábbi táblázat az adag titrálásának lépéseit ismerteti, amelyet a RebiSmart elektronikus injekciós eszköz automatikusan követ.

	Javasolt titrálás (a végleges dózis %-a)	A Rebif 44 mikrogramm titrálási dózisa, hetente háromszor (hh)
1-2. hét	20%	hh 8,8 mikrogramm
3-4. hét	50%	hh 22 mikrogramm
5. hét és további hetek	100%	hh 44 mikrogramm

Az első demielinizációs esemény

Azoknak a betegeknek, akiknél az első demielinizációs esemény zajlott, 44 mikrogramm Rebifet kell adni hetente háromszor, subcutan injekció formájában.

Relapszáló sclerosis multiplex

A Rebif javasolt adagja 44 mikrogramm subcutan injekcióban, hetente háromszor. Az alacsonyabb dózisu, 22 mikrogrammos subcutan injekciót, amelyet szintén hetente háromszor kell adni, azok a betegek kapják, akik az orvos szerint nem tolerálják a magasabb dózist.

Gyermekek és serdülők

Hivatalos klinikai vagy farmakokinetikai vizsgálatokat gyermekek vagy serdülők esetében nem végeztek. Ugyanakkor egy retrospektív gyermekgyógyászati kohorszvizsgálat során biztonságossági adatokat gyűjtöttek a Rebif-fel kapcsolatban gyermekek (n = 52) és serdülők (n = 255) orvosi dokumentációjából. Ezen vizsgálat eredményei arra utalnak, hogy a heti háromszor subcutan alkalmazott 22 mikrogramm vagy 44 mikrogramm Rebif hasonló biztonságossági profillal rendelkezik (2-11 éves) gyermekek és (12-17 éves) serdülők, mint felnőttek esetén.

A Rebif biztonságosságát és hatásosságát 2 évesnél fiatalabb gyermekek esetében nem igazolták. A Rebifet nem szabad alkalmazni ebben a korcsoportban.

Az alkalmazás módja

A Rebif oldatos subcutan injekciós patront többadagos használatra szánták a RebiSmart elektronikus injekciós eszközzel, miután a beteg és/vagy az őt ápoló személy megfelelő oktatást kapott.

Az alkalmazáskor a betegtájékoztatóban, valamint a RebiSmart használati útmutatóiban (Használati utasítás) található utasításokat kell követni.

A Rebif alkalmazásával összefüggő, influenzaszerű tünetek csökkentésére minden injekció beadása előtt és még további 24 órán át láz- és fájdalomcsillapító adása javasolt.

Jelenleg nem ismert, hogy a betegeket mennyi ideig kell kezelni. A 4 évnél hosszabb Rebif-kezelés biztonságossága és hatásossága nem bizonyított. A 4 éves Rebif-kezelés megkezdése után ajánlott a betegek állapotát kétfévente felülvizsgálni, és a kezelőorvosnak egyedileg kell mérlegelnie a hosszabb távú kezelés alkalmazását.

4.3 Ellenjavallatok

- A természetes vagy rekombináns béta-interferonnal vagy a készítmény 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.
- Fennálló súlyos depresszió és/vagy öngyilkossági szándék (lásd 4.4 és 4.8 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények nyomonkövethetőségének javítása érdekében, az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell feltüntetni.

Általános ajánlások

A betegeket tájékoztatni kell a béta-interferon kezelés leggyakrabban előforduló mellékhatásairól, többek között az influenzaszerű tünetekről (lásd 4.8 pont). Ezek a tünetek a kezelés kezdeti szakában a legkifejezettebbek, a terápia későbbi szakában ritkábban, ill. kevésbé súlyos formában jelentkeznek.

Thromboticus microangiopathia (TMA)

Thromboticus thrombocytopeniás purpura (TTP) vagy haemolyticus uraemiás szindróma (HUS) formájában jelentkező thromboticus microangiopathiát, köztük halálos kimenetellel járó eseteket is jelentettek béta-interferon készítményekkel kapcsolatban. Az eseményeket a kezelés különböző időpontjaiban jelentették, és előfordult, hogy ezek a béta-interferon-kezelés megkezdését követően több héttel vagy több évvel jelentkeztek. A korai klinikai jelek közé tartozik a thrombocytopenia, az újonnan kialakult magas vérnyomás, láz, központi idegrendszeri tünetek (pl. zavartság, paresis) és a károsodott vesefunkció. A TMA-ra utaló laboratóriumi eredmények közé tartozik a csökkent thrombocytaszám, a haemolysis miatt emelkedett szérum laktát-dehidrogenáz- (LDH-) szint és a schistocyták (fragmentált erythrocyták) jelenléte a vérkenetben. A TMA klinikai jeleinek észlelése esetén a thrombocytaszám, a szérum-laktát-dehidrogenáz-szint, a vérkenet és a vesefunkció további ellenőrzése ajánlott. TMA diagnózisa esetén azonnali kezelés (a plazmacsere megfontolása) szükséges, illetve a Rebif-kezelés azonnali felfüggesztése javasolt.

Depresszió és öngyilkossággal kapcsolatos gondolatok

A Rebif különös óvatossággal adható azoknak a betegeknek, akiknél korábban depressziót állapítottak meg, vagy jelenleg is depresszióban szenvednek, különösen azoknak, akiknek a kórelőzményében öngyilkossági szándék is szerepel (lásd 4.3 pont). Ismeretes, hogy a depresszió és öngyilkossági késztetés gyakrabban észlelhető sclerosis multiplexben szenvedő betegekben, és az interferon-kezeléssel összefüggésben. A Rebiffel kezelt betegeket figyelmeztetni kell, hogy depressziós panaszok és/vagy öngyilkossági gondolatok jelentkezésekor haladéktalanul forduljanak kezelőorvosukhoz. A depresszióban szenvedő betegeket a Rebif alkalmazásának ideje alatt gondosan ellenőrizni, és megfelelően kezelni kell. A Rebif-kezelés abbahagyását mérlegelni kell (lásd 4.3 és 4.8 pont).

Görcsrohamokkal járó betegségek

A Rebif különös óvatossággal adandó azoknak a betegeknek, akiknek anamnézisében görcsrohamok szerepelnek, akiket antiepileptikumokkal kezelnek, különösen, ha epilepsziájukra a gyógyszeres kezelés nem hat megfelelően (lásd 4.5 és 4.8 pont).

Szívbetegség

Szívbetegségben, köztük anginában, pangásos szívelégtelenségben vagy szívritmuszavarokban szenvedő betegek béta-1a interferon kezelésének kezdeti szakaszában fokozott figyelemmel kell ellenőrizni a klinikai állapot esetleges romlását. A béta-1a interferon kezeléssel összefüggő influenzaszerű tünetekkel járó szindróma szívbetegség számára megterhelő lehet.

Az injekció beadásának helyén kialakuló necrosis

A Rebif alkalmazása során az injekció beadásának helyén necrosis kialakulásáról számoltak be (lásd 4.8 pont). Az injekció helyén kialakuló necrosis veszélyének csökkentése érdekében javasolt:

- aszeptikus injekciós technika alkalmazása,
- a beadás helyének változtatása minden alkalommal.

Időszakosan ellenőrizni kell a betegek öninjekciózási technikáját, különösen akkor, ha a beadást követően helyi reakciók alakulnak ki.

Ha a beteg a bőr folytonosságának megszakadását észleli, ami összefüggésben lehet duzzanattal, vagy az injekció helyének váladékozásával, a beteget figyelmeztetni kell arra, hogy konzultáljon kezelőorvosával a Rebif-kezelés folytatása előtt. Többszörös elváltozás esetén a Rebif alkalmazását azok teljes gyógyulásáig fel kell függeszteni. Egyetlen elváltozás esetén a kezelés folytatható, ha a necrosis nem túlságosan kiterjedt.

Májműködési zavar

A Rebiffel végzett klinikai vizsgálatokban gyakori volt a máj transzaminázok (különösen az ALT) szintjének tünetmentes emelkedése, és a betegek 1-3%-ában a máj transzaminázok értékének emelkedése a felső határérték több mint ötszöröse volt. Klinikai tünetek hiányában a szérum ALT-szintet a kezelést megelőzően, majd 1, 3 és 6 hónap múlva, illetve ezek után rendszeresen ellenőrizni kell. A Rebif dózisának csökkentését mérlegelni kell, ha az ALT-szint a felső határérték ötszöröse nő, és az enzimszint normalizálódása után fokozatosan lehet visszatérni az eredeti dózishoz. A Rebif-kezelést fokozott ellenőrzés mellett kell elkezdni olyan betegek esetén, akiknek anamnézisében jelentős májbetegség vagy klinikailag igazolt aktív májbetegség, alkoholabúzus, vagy megnövekedett szérum ALT (>2,5-szerese a normál értéknek) szerepel. Icterus vagy egyéb májműködési zavar esetén a Rebif-kezelést le kell állítani.

A Rebif, más béta-interferonhoz hasonlóan súlyos májkárosodást okozhat, beleértve az akut májelégtelenséget (lásd 4.8 pont). A súlyos májkárosodással járó esetek többsége a kezelés első hat hónapjában történt. A ritka, szimptomás májkárosodás kialakulásának a mechanizmusa nem ismert. Nem azonosítottak semmilyen kockázati tényezőt.

Vese- és húgyúti betegségek és tünetek

Nephrosis szindróma

Az interferon-béta készítmények alkalmazásával kapcsolatban különböző nephropathiákhoz, úgy mint kollabáló fokális szegmentális glomerulosclerosis (FSGS), „minimal change disease”-hez (MCD, minimális strukturális elváltozásokkal járó nephropathia), membranoproliferatív glomerulonephritishoz (MPGN) és membranózus glomerulopathiához (MGN) társuló nephrosis szindróma eseteiről számoltak be.

Az eseteket a kezelés különböző időpontjaiból jelentették, akár évek óta tartó interferon-béta-kezelés során is bekövetkezhettek. Ajánlott a korai panaszok és tünetek, mint az oedema, proteinuria és csökkent vesefunkció időszakos monitorozása, különösen az olyan betegeknél, akiknél magasabb a vesebetegség kockázata. A nephrosis szindróma azonnali kezelése szükséges, és a Rebif-kezelés felfüggesztését meg kell fontolni.

Laboratóriumi eltérések

Laboratóriumi értékek eltérései összefüggnek az interferon-kezeléssel. Ezeknek az általános előfordulása a Rebif 44 mikrogramm esetén kissé magasabb, mint a Rebif 22 mikrogramm esetén. Ezért a sclerosis multiplexben szenvedő betegek szokásos laboratóriumi vizsgálatain kívül a májenzimek monitorozása mellett a kvantitatív és a kvalitatív vérkép, valamint a trombocitaszám rendszeres ellenőrzése is javasolt a Rebif-kezelés alatt rendszeres időközönként, (1, 3 és 6 hónappal) a

kezelés megkezdése után és a továbbiakban a klinikai tünetek hiányában is rendszeresen. Ezeknek gyakoribbnak kell lenniük a Rebif 44 mikrogramm kezelés megkezdésekor.

Pajzsmirigy-betegségek

Rebif-fel kezelt betegeknél esetenként kialakulhat pajzsmirigy-rendellenesség vagy ezen állapot rosszabbodása. Ajánlott a pajzsmirigyfunkció ellenőrzése is a terápia megkezdése előtt, és ha rendellenes, 6-12 havonta ellenőrizni kell a terápia megkezdését követően. Ha a kezelés kezdetén a vizsgálat nem mutat eltérést, a rutin teszt ismétlése nem szükséges, de pajzsmirigy-diszfunkció klinikai tüneteinek jelentkezése esetén el kell végezni (lásd 4.8 pont).

Súlyos vese- vagy májelégtelenség és súlyos myelosuppressio

Súlyos máj- vagy vesebetegségben, továbbá súlyos myelosuppressio esetén béta-1a interferonnal történő kezeléskor körültekintően kell eljárni, és szoros monitorozásra van szükség.

Neutralizáló antitestek

A béta-1a interferonnal szemben neutralizáló antitestek képződhetnek. Az antitestek pontos előfordulási gyakorisága ez idáig bizonytalan. A klinikai adatok szerint 24-48 hónappal a Rebif 44 mikrogramm kezelés után a betegek 13-14%-ánál mutathatók ki béta-1a interferon elleni állandó szérumszintű antitestek. Az antitestek jelenléte bizonyítottan csökkenti a béta-1a interferonra adott farmakodinámiás választ (béta-2 mikroglobulin és neopterin). Bár az antitestképződés klinikai jelentősége nem ismert teljes mértékben, a neutralizáló antitestek kialakulása összefüggésben van a csökkent hatékonysággal a klinikai és MRI értékekre. Ha a beteg válasza a Rebif terápiára gyenge és neutralizáló antitestek alakultak ki, a kezelőorvosnak mérlegelnie kell a további Rebif-kezelésből származó előny/kockázat arányát.

A szérumszintű antitestek kimutatására alkalmazott különböző laboratóriumi eljárások, valamint az antitest-pozitivitás definíciójának különbözősége korlátozza az antigenitás összehasonlítását a különböző készítmények között.

A sclerosis multiplex egyéb formái

Kevés biztonságosságra és hatásosságára vonatkozó adat áll rendelkezésre nem ambuláns sclerosis multiplexes betegekről. A Rebifet primer progresszív sclerosis multiplexben szenvedő betegeknél még nem vizsgálták, ezért nem alkalmazható ezeknél a betegeknél.

Segédanyagok:

Nátriumtartalom

A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

Benzil-alkohol

A készítmény benzil-alkoholt tartalmaz. A benzil-alkohol allergiás reakciót okozhat.

A 3 évesnél fiatalabb betegeknél figyelemmel kell kísérni a légzőrendszeri tüneteket.

Fel kell hívni a terhes vagy szoptató betegek figyelmét a benzil-alkohol jelentette lehetséges kockázatokra (idővel felhalmozódhat és metabolikus acidózist okozhat). Máj- vagy vesekárosodásban szenvedő betegeknél csak körültekintéssel alkalmazható a benzil-alkohol jelentette lehetséges kockázatok miatt (idővel felhalmozódhat és metabolikus acidózist okozhat).

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A béta-1a interferonnal interakciós vizsgálatokat nem végeztek emberen.

Megállapították, hogy az interferonok emberben és állatban egyaránt csökkentik a májban a citokróm P-450 rendszer enzimeinek aktivitását. Ezért körültekintően kell eljárni, ha a Rebifet olyan gyógyszerrel adják egyidejűleg, amelynek szűk a terápiás indexe és metabolizmusa nagymértékben függ a máj citokróm P-450 rendszertől: pl. antiepileptikumok és az antidepresszánsok bizonyos csoportjai.

A Rebif és a kortikoszteroidok, valamint az adenokortikotrop hormon (ACTH) kölcsönhatásait nem tanulmányozták módszeresen. A klinikai vizsgálatok arra utalnak, hogy a sclerosis multiplexes betegek a relapszusok ideje alatt kaphatnak Rebifet és kortikoszteroidokat vagy ACTH-t.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

A regiszterekből és a forgalomba hozatalt követő tapasztalatokból rendelkezésre álló nagy mennyiségű adat (több mint 1000 terhességi vizsgálati eredmény) nem igazolta a jelentős veleszületett rendellenességek fokozott kockázatát a fogamzás előtti, illetve a terhesség első trimeszterében történt béta-interferon expozíciót követően. Ugyanakkor az első trimeszter alatti expozíció időtartama bizonytalan, mivel az adatokat akkor gyűjtötték, amikor a béta-interferon alkalmazása terhesség alatt ellenjavallt volt, és a kezelést nagy valószínűséggel megszakították, amikor a terhességet észlelték és/vagy igazolták. A második és harmadik trimeszter alatti expozícióval kapcsolatos tapasztalatok nagyon korlátozottak.

Állatkísérletes adatok alapján (lásd 5.3 pont) a spontán vetélés fokozott kockázata lehetséges. A béta-interferon-expozíción átesett terhes nőknél a spontán vetélés kockázata a jelenleg rendelkezésre álló adatok alapján nem értékelhető megfelelően, de az eddigi adatok nem utalnak fokozott kockázatra.

A Rebif alkalmazása terhesség alatt megfontolható, amennyiben klinikailag indokolt.

Szoptatás

A béta-1a interferon anyatejbe való átjutására vonatkozó korlátozott mennyiségű információ, valamint a béta-interferon kémiai/élettani jellemzői együttesen arra engednek következtetni, hogy az anyatejbe kiválasztódó béta-1a interferon mennyisége elhanyagolható. Az anyatejjel táplált csecsemőknél káros hatások nem várhatók.

A Rebif alkalmazható a szoptatás alatt.

Termékenység

A Rebif termékenységre gyakorolt hatásait nem vizsgálták.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A béta-1a interferon alkalmazásával összefüggő, központi idegrendszeri mellékhatások (pl. szédülés) befolyásolhatják a gépjárművezetéshez vagy a gépek kezeléséhez szükséges képességeket (lásd 4.8 pont).

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A Rebif-kezeléssel összefüggő leggyakoribb mellékhatás az influenzára hasonlító tünetegyüttes. Az influenzaszerű tünetek a kezelés elején a legszembetűnőbbek, majd a kezelés folytatásával gyakoriságuk csökken. A Rebiffel kezelt betegek kb. 70%-ánál tapasztaltak tipikus interferon influenzaszerű szindrómát a kezelés megkezdését követő első hat hónapban. Ezen kívül a betegek kb. 30%-a az injekció beadásának helyén elváltozásokat is tapasztal, főleg enyhe gyulladást vagy eritémát. A laboratóriumi paraméterek közül gyakran tünetmentesen emelkednek a májfunkciós értékek és csökken a fehérvérsejtszám.

A béta-1a interferon kezelés során észlelt mellékhatások többsége általában enyhe és reverzibilis, és dóziscsökkentésre jól reagál. Súlyos vagy folyamatosan fennálló mellékhatás esetén a Rebif dózisát az orvos belátása szerint csökkenteni kell vagy meg kell szakítani az adását.

A mellékhatások felsorolása

A felsorolt mellékhatásokat klinikai vizsgálatok során, továbbá a forgalomba hozatal utáni jelentések alapján azonosították (*csillag [*] jelöli, ha az adott mellékhatást a forgalomba hozatal utáni megfigyelések során jelentették*). Az alábbi meghatározások vonatkoznak a továbbiakban használt gyakorisági terminológiára: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\,000$), nem ismert gyakoriság (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek

Nagyon gyakori:	neutropenia, lymphopenia, leukopenia, thrombocytopenia, anaemia
Ritka:	thromboticus thrombocytopeniás purpurával/haemolyticus uraemiás szindrómával járó thromboticus microangiopathia* (a béta-interferon készítmények csoportjára vonatkozóan lásd 4.4 pont), pancytopenia*

Endokrin betegségek és tünetek

Nem gyakori:	pajzsmirigy-működészavar, leggyakrabban hypothyreosis vagy hyperthyreosis
--------------	---

Immunrendszeri betegségek és tünetek

Ritka:	anafilaxiás reakciók*
--------	-----------------------

Máj- és epebetegségek, illetve tünetek

Nagyon gyakori:	tünetmentes transzamináz-szint emelkedés
Gyakori:	a transzaminázok szintjének jelentős emelkedése
Nem gyakori:	hepatitis icterusszal vagy anélkül*
Ritka:	májelégtelenség* (lásd 4.4 pont), autoimmun hepatitis*

Pszichiátriai kórképek

Gyakori:	depresszió, álmatlanság
Ritka:	öngyilkossági kísérlet*

Idegrendszeri betegségek és tünetek

Nagyon gyakori:	fejfájás
Nem gyakori:	görcsrohamok*
Nem ismert gyakoriság:	transziens neurológiai tünetek (pl. hypaesthesia, izomgörcs, paraesthesia, járászavar, a vázizomrendszer merevsége), melyek a sclerosis multiplex kiújulását utánozhatják*

Szembetegségek és szemészeti tünetek

Nem gyakori: a retina érbetegségei (pl. retinopathia, vattatépésszerű (cotton wool) foltok, az arteria vagy vena retinae elzáródása)*

Érbetegségek és tünetek

Nem gyakori: thromboemboliás események*

Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek

Nem gyakori: dyspnoe*

Nem ismert gyakoriság: pulmonális artériás hipertónia* (Interferon tartalmú készítmények csoportjára vonatkozó általános megjelölés. Lásd alább a Pulmonális artériás hipertónia részt.)

Emésztőrendszeri betegségek és tünetek

Gyakori: hasmenés, hányás, hányinger

A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei

Gyakori: pruritus, kiütés, eritéma-szerű kiütés, maculo-papulosus kiütés, alopecia*

Nem gyakori: urticaria*

Ritka: Quincke-oedema (angiooedema)*, erythema multiforme*, erythema multiforme-szerű bőrreakciók*, Stevens-Johnson-szindróma*

A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei

Gyakori: myalgia, arthralgia

Ritka: gyógyszer által indukált lupus erythematosus*

Vese- és húgyúti betegségek és tünetek

Ritka: nephrosis szindróma*, glomerulosclerosis* (lásd 4.4 pont)

Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók

Nagyon gyakori: gyulladás vagy reakció az injekció beadása helyén, influenzaszerű tünetek

Gyakori: az injekció helye fájdalmas, fáradtság, merevség, láz

Nem gyakori: az injekció helyének nekrozisa, az injekció helyének beszűrődése, az injekció helyén kialakuló tályog, az injekció helyén kialakuló fertőzés*, fokozott izzadás*

Ritka: az injekció helyén kialakuló cellulitis*

Nem ismert gyakoriság: panniculitis (az injekció beadásának helyén jelentkezett)

Gyermekek és serdülők

Hivatalos klinikai vagy farmakokinetikai vizsgálatokat gyermekek vagy serdülők esetében nem végeztek. Korlátozott mennyiségű biztonságossági adat arra utal, hogy a heti háromszor alkalmazott 22 mikrogramm vagy 44 mikrogramm Rebif hasonló biztonságossági profillal rendelkezik (2-17 éves) gyermekek és serdülők esetén, mint felnőttek esetén.

Osztályhatások

Az interferonok adását kapcsolatba hozták anorexiával, szédüléssel, szorongással, arrythmiával, vazodilatációval és palpitációval, menorrhagiával és metrorrhagiával. Autoantitestek képződésének mértéke nőhet béta-1 a interferon kezelés során.

Pulmonális artériás hipertónia

A béta-interferon készítmények esetében pulmonális artériás hipertónia (PAH) eseteiről számoltak be. Az eseményekről különböző időpontokban számoltak be, akár több évvel a béta-interferon kezelés kezdetét követően.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

Túladagolás esetén a beteget megfigyelésre kórházba kell felvenni, és megfelelő, szupportív kezelésben kell részesíteni.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: immunstimulánsok, interferonok, ATC kód: L03AB07

Az interferonok az endogén glikoproteinek egy csoportja, amelyek immunmoduláns, antivirális és antiproliferatív hatással rendelkeznek.

A Rebif (béta-1a interferon) aminosavszekvenciája megegyezik a humán endogén béta-interferonéval. Emlős sejtekben (kínai aranyhőrcsög ováriumából származó sejtekben) termelik, így a természetes fehérjéhez hasonlóan glikolizált.

Az adagolás módjától függetlenül kifejezett farmakodinámiás változások észlelhetők a Rebif alkalmazásával összefüggésben. Egyszeri adag beadása után a 2-5A szintetáz intracelluláris és szérumban aktivitása, valamint a béta₂-mikroglobulin és a neopterin szérumban koncentrációja 24 órán belül nő, és 2 napon belül csökkenni kezd. Az intramuscularis és subcutan adás teljesen hasonló választ vált ki. Ugyanazt a subcutan adagot 48 óránként, 4 alkalommal ismételve a biológiai válasz fokozott marad, a tolerancia jeleinek kialakulása nélkül.

Egészséges önkéntes vizsgálati alanyoknál subcutan dózisok alkalmazása után a béta-1a interferon serkentette a biológiai válasz markereket (például 2',5'-OAS-aktivitás, neopterin és béta-2-mikroglobulin). Egyszeri subcutan injekciót követően a csúskonzentráció eléréséig eltelt idő 24-48 óra volt a neopterin, a béta-2 mikroglobulin és a 2',5'-OAS esetében, 12 óra az MX1 esetében, valamint 24 óra az OAS1 és OAS2 génexpresszió esetében. Ezen markerek többségénél hasonló magasságú és idejű csúcsokat figyeltek meg az első, illetve a hatodik alkalmazás után.

A Rebif pontos hatásmechanizmusát sclerosis multiplexben jelenleg is vizsgálják.

Sclerosis multiplexre utaló egyetlen klinikai esemény

Egy két éven át zajló, kontrollált klinikai vizsgálatot végeztek Rebiffel olyan betegek bevonásával, akiknél egyetlen, sclerosis multiplex miatti demielinizációra utaló klinikai esemény fordult elő. A vizsgálatba bevont betegeknek a T2-súlyozott MRI-felvételen legalább két klinikailag néma léziójuk volt, melyek mérete legalább 3 mm, és közülük legalább az egyik ovoid, vagy periventricularis vagy infratentorialis volt. Ki kellett zárni minden olyan egyéb betegséget, amely jobban magyarázhatta a beteg panaszait és tüneteit, mint a sclerosis multiplex.

A betegeket kettős vak módszerrel randomizálták a hetente háromszor adott 44 mikrogramm Rebiffel, a hetente egyszer adott 44 mikrogramm Rebiffel vagy placebóval kezelt csoportjába. Amennyiben a definitív sclerosis multiplexet igazoló második demielinizációs esemény is jelentkezett, a betegeket nyílt elrendezésű módszerrel átállították a Rebif hetente háromszor 44 mikrogrammos ajánlott adagolására, miközben megőrizték az eredeti randomizáció titkosságát.

A vizsgálatból származó hatásossági adatok, amelyeket a hetente háromszor adott 44 mikrogramm Rebif placeboval történő összehasonlításával kaptak, az alábbiak:

Paraméterek statisztikai adatai	Kezelés		A kezelések összehasonlítása: hetente háromszor adott Rebif 44 µg placebóhoz képest		
	Placebo (n=171)	Rebif 44 µg hh (n=171)	A kockázat csökkenése	Cox-féle arányos relatív hazárd [95%-os CI]	Log-rank- próbával kapott p-érték
McDonald-féle (2005) konverzió					
Események száma	144	106	51%	0,49 [0,38;0,64]	<0,001
Kaplan-Meier-becslés	85,8%	62,5%			
CDMS konverzió					
Események száma	60	33	52%	0,48 [0,31;0,73]	<0,001
Kaplan-Meier-becslés	37,5%	20,6%			
A CUA léziók átlaga betegenként, képalkotó eljárásonként a kettős vak periódus során					
A legkisebb négyzetek átlaga (SE)	2.59 (0.30)	0.50 (0.06)	81%	0.19 [0.14;0.26]*	<0.001

hh: hetente háromszor, CI: konfidencia-intervallum, CUA: kombinált egyedi

* Legkisebb négyzetek átlagának hányadosa [95%-os CI]

Jelenleg nem áll rendelkezésre jól megalapozott definíció a magas kockázatú beteg fogalmára, bár egy konzervatívabb megközelítés szerint az első felvételen legalább kilenc T2 hiperintenzív léziót, az első felvétel után egy hónappal végzett kontroll felvételeken pedig legalább egy új T2 vagy egy új Gd-t halmozó léziót kell ekként elfogadni. Mindenesetre a kezelés csak a magas kockázati csoportba tartozó betegeknél jöhet szóba.

Relapszusokkal és remissziókkal járó sclerosis multiplex

A Rebif biztonságosságát és hatásosságát relapszusokkal és remissziókkal járó sclerosis multiplexben szenvedő betegeken vizsgálták, akik hetente háromszor 11-44 mikrogramm (3-12 millió NE) dózist kaptak subcutan. Az engedélyezett adagoláskor a Rebif 44 mikrogramm bizonyítottan csökkentette a klinikai relapszusok incidenciáját (körülbelül 30%-kal 2 év alatt) és súlyosságát azoknál a betegeknél, akiknek a betegsége legalább kétszer fellángolt az elmúlt 2 évben és a kezelés kezdetén az EDSS 0-5,0 között volt. A rokkantság tekintetében progressziót mutató betegek aránya (mely rokkantsági progressziót az EDSS-ben 3 hónappal később megerősített, legalább 1 pontos növekedés alapján határozták meg) 39%-ról (placebo) 27%-ra csökkent (Rebif 44 mikrogramm alkalmazása esetén). 4 év után az exacerbációk gyakoriságának átlagos csökkenése 22%-os volt a Rebif 22 mikrogrammallyal kezelt és 29%-os a Rebif 44 mikrogrammallyal kezelt betegeknél ahhoz a csoporthoz képest, ahol a beteget 2 éven át placebóval, majd ezt követően két éven át Rebif 22 mikrogrammallyal vagy Rebif 44 mikrogrammallyal kezelték.

Másodlagos progresszív sclerosis multiplex

Egy 3 éves, másodlagos progresszív sclerosis multiplexben szenvedő betegeken végzett vizsgálatban (EDSS 3 – 6,5), ahol az elmúlt két évben nyilvánvalóan klinikailag előrehaladt a betegség és nem volt relapszus a megelőző 8 hétben, a Rebifnek nem volt szignifikáns hatása a rokkantság progressziójára, de a relapszusok gyakoriságát körülbelül 30%-kal csökkentette. A betegeket 2 alcsoportra osztva (aszerint, hogy voltak-e relapszusai vagy nem a kezelést megelőző két évben) a relapszus nélküli betegeknél nem volt hatással a rokkantságra, míg a relapszusos betegeknél a rokkantság progressziójának arányát a vizsgálat végére 70%-ról (placebo) 57%-ra csökkentette (Rebif 22 mikrogramm és 44 mikrogramm kombinációban). Ezek az eredmények utólagosan meghatározott (*post hoc*) beteg alcsoportból származnak, ezért azokat óvatosan kell értelmezni.

Elsődleges progresszív sclerosis multiplex

A Rebifet elsődleges progresszív sclerosis multiplexben nem vizsgálták, ezért ezeknél a betegeknél nem alkalmazzuk.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

Egészséges önkéntesekben intravénásan adva a béta-1a interferon hirtelen, multiexponenciális csökkenést mutatott dózisarányos szérumszintekkel. A subcutan és intramuscularisan adott Rebif az interferon bétához hasonló expozíciót mutat.

Eloszlás

A Rebif 22 és 44 mikrogrammos adagjának ismételt subcutan injekcióit követően a maximális szérumkoncentrációt jellemzően 8 óra elteltével figyelték meg, de ez nagyon változó volt.

Elimináció

Egészséges önkénteseknél ismételt subcutan adagok beadását követően a főbb farmakokinetikai paraméterek (AUC_{tau} és C_{max}) a 22 mikrogrammról 44 mikrogrammra történt dózisemeléssel arányosan emelkedtek. A becsült látszólagos felezési idő 50-60 óra, ami megfelel az ismételt adagok alkalmazása után észlelt akkumulációnak.

Metabolizmus

A béta-1a interferon főleg a májban és a vesében metabolizálódik és ürül ki.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételt adagolású dózistoxicitási és genotoxicitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

A Rebif karcinogenitását nem vizsgálták.

Egy majmokon végzett embrio/foetotoxikus hatást vizsgáló tanulmány során nem észleltek reprodukciós zavarokat. Más alfa- és béta-interferonokkal végzett állatkísérletekben a vetélés fokozott kockázatát jelentették. A béta-1a interferon férfi fertilitásra kifejtett hatásairól nincs adat.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

mannit
poloxamer 188
L-metionin
benzil-alkohol
nátrium-acetát
ecetsav a pH beállítására
nátrium-hidroxid a pH beállítására
injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

18 hónap.

Az első injekció beadását követően 28 napon belül fel kell használni.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2 °C-8 °C), a fagyasztórésztől távolabb tárolandó. Nem fagyasztható! A fénytől való védelem érdekében a patron az eredeti csomagolásban tárolandó.

A Rebif előretöltött patron tartalmazó eszköz (RebiSmart) az eszköz tárolódobozában, hűtőszekrényben (2 °C-8 °C) tárolandó.

Ambuláns felhasználás céljából a beteg kiveheti a hűtőszekrényből a Rebifet, és 25 °C-ot nem meghaladó hőmérsékleten egyetlen, legfeljebb 14 napig tartó időszakon át tárolhatja. Ezt követően a Rebifet vissza kell tenni a hűtőszekrénybe, és a lejáratí idő előtt fel kell használni.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

1,5 ml oldatos injekciót tartalmazó I-es típusú üvegből készült, dugattyúval (gumi) és halobutil dugós alumínium rollnizott kupakkal ellátott patron.

4 vagy 12 patron tartalmazó kiszerelés.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Az előretöltött patronban lévő injekciós oldat a RebiSmart elektronikus injekciós eszköz segítségével azonnali felhasználásra alkalmas. A patronnal ellátott eszköz tárolását lásd a 6.4 pontban.

Többadagos használatra. Csak a tiszta vagy enyhén opalizáló, lebegő részecskéket nem tartalmazó, a romlás látható jeleit nem mutató oldatot szabad beadni.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/98/063/009

EU/1/98/063/019

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 1998. május 4.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2008. május 4.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Rebif 22 mikrogramm oldatos injekció előretöltött tollban

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Egy előretöltött toll 22 mikrogramm (6 millió NE*) béta-1a interferont** tartalmaz 0,5 ml oldatban.

* Millió Nemzetközi Egység, cytopathiás hatás (CPE) bioassay-vel mérve, a gyár saját béta-1a interferon standardjával szemben, amely a jelenleg hatályos nemzetközi NIH szabványnak (GB-23-902-531) megfelelően kalibrált.

** Kínai hörcsög ovárium sejtekben (CHO-K1), rekombináns DNS technológiával előállítva.

Ismert hatású segédanyag: 2,5 mg benzil-alkoholt tartalmaz 0,5 ml-es adagonként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos injekció előretöltött tollban.

Tiszta vagy enyhén opalizáló oldat, melynek pH-értéke 3,5-4,5, ozmolaritása pedig 250-450 mOsm/l.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Rebif a relapszáló sclerosis multiplex kezelésére szolgál. A klinikai vizsgálatok során ezt 2 vagy több akut fellángolás jellemezte, amelyek a megelőző 2 éves időszakban jelentkeztek (lásd 5.1 pont).

A hatásosságát nem igazolták fennálló relapszus aktivitással nem járó másodlagos progresszív sclerosis multiplexben szenvedő betegek esetében (lásd 5.1 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

A kezelést a betegség kezelésében jártas orvos felügyelete alatt kell elkezdni.

A Rebif két hatáserősségben létezik: 22 mikrogramm és 44 mikrogramm.

Rebif-terápiát elkezdő betegek számára a Rebif 44 mikrogramm oldatos injekció patronos kiszerezésben RebiSmart elektronikus injekciós eszközzel használható. Ez lehetővé teszi az automatizált dózistitrálást, a beteg egyéni igényeihez igazítva, a kezelés első hónapjában. Az adag titrálását és az adag módosítását kizárólag a Rebif 44 mikrogramm oldatos injekció patronos kiszerezésben készítménnyel szabad végezni, amelyek kompatibilisek a RebiSmart elektronikus injekciós eszközzel.

Adagolás

A Rebif javasolt adagja 44 mikrogramm subcutan injekcióban, hetente háromszor. Az alacsonyabb dózisú, 22 mikrogrammos subcutan injekciót, amelyet szintén hetente háromszor kell adni, azok a betegek kapják, akik a kezelőorvos szerint nem tolerálják a magasabb dózist.

Az első Rebif-kezelés indításakor a dózist fokozatosan kell emelni, lehetővé téve a tachyphylaxia kialakulását, ami csökkenti a mellékhatások kialakulásának valószínűségét.

Gyermekek és serdülők

Hivatalos klinikai vagy farmakokinetikai vizsgálatokat gyermekek vagy serdülők esetében nem végeztek. Ugyanakkor egy retrospektív gyermekgyógyászati kohorszvizsgálat során biztonságossági adatokat gyűjtöttek a Rebif-fel kapcsolatban gyermekek (n = 52) és serdülők (n = 255) orvosi dokumentációjából. Ezen vizsgálat eredményei arra utalnak, hogy a heti háromszor subcutan alkalmazott 22 mikrogramm vagy 44 mikrogramm Rebif hasonló biztonságossági profillal rendelkezik (2-11 éves) gyermekek és (12-17 éves) serdülők, mint felnőttek esetén.

A Rebif biztonságosságát és hatásosságát 2 évesnél fiatalabb gyermekek esetében nem igazolták. A Rebifet nem szabad alkalmazni ebben a korcsoportban.

Az alkalmazás módja

A RebiDose subcutan injekció beadására szolgáló, felhasználásra kész előretöltött toll. Egyszeri felhasználásra való, és kizárólag a beteg és/vagy az őt ápoló személy megfelelő oktatását követően alkalmazható.

A Rebif RebiDose-zal történő alkalmazásakor a beteg tájékoztatóban található utasításokat kell követni.

A Rebif alkalmazásával összefüggő, influenzaszerű tünetek csökkentésére minden injekció beadása előtt és még további 24 órán át láz- és fájdalomcsillapító adása javasolt.

Jelenleg nem ismert, hogy a betegeket mennyi ideig kell kezelni. A 4 évnél hosszabb Rebif-kezelés biztonságossága és hatásossága nem bizonyított. A 4 éves Rebif-kezelés megkezdése után ajánlott a betegek állapotát két évente felülvizsgálni, és a kezelőorvosnak egyedileg kell mérlegelnie a hosszabb távú kezelés alkalmazását.

4.3 Ellenjavallatok

- A természetes vagy rekombináns béta-interferonnal vagy a készítmény 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.
- Fennálló súlyos depresszió és/vagy öngyilkossági szándék (lásd 4.4 és 4.8 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények nyomonkövethetőségének javítása érdekében, az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell feltüntetni.

Általános ajánlások

A betegeket tájékoztatni kell a béta-interferon kezelés leggyakrabban előforduló mellékhatásairól, többek között az influenzaszerű tünetekről (lásd 4.8 pont). Ezek a tünetek a kezelés kezdeti szakában a legkifejezettebbek, a terápia későbbi szakában ritkábban, ill. kevésbé súlyos formában jelentkeznek.

Thromboticus microangiopathia (TMA)

Thromboticus thrombocytopeniás purpura (TTP) vagy haemolyticus uraemiás szindróma (HUS) formájában jelentkező thromboticus microangiopathiát, köztük halálos kimenetellel járó eseteket is jelentettek béta-interferon készítményekkel kapcsolatban. Az eseményeket a kezelés különböző időpontjaiban jelentették, és előfordult, hogy ezek a béta-interferon-kezelés megkezdését követően több héttel vagy több évvel jelentkeztek. A korai klinikai jelek közé tartozik a thrombocytopenia, az újonnan kialakult magas vérnyomás, láz, központi idegrendszeri tünetek (pl. zavartság, paresis) és a károsodott vesefunkció. A TMA-ra utaló laboratóriumi eredmények közé tartozik a csökkent thrombocytaszám, a haemolysis miatt emelkedett szérum laktát-dehidrogenáz- (LDH-) szint és a

schistocyták (fragmentált erythrocyták) jelenléte a vérkenetben. A TMA klinikai jeleinek észlelése esetén a thrombocytaszám, a szérum-laktát-dehidrogenáz-szint, a vérkenet és a vesefunkció további ellenőrzése ajánlott. TMA diagnózisa esetén azonnali kezelés (a plazmacsere megfontolása) szükséges, illetve a Rebif-kezelés azonnali felfüggesztése javasolt.

Depresszió és öngyilkossággal kapcsolatos gondolatok

A Rebif különös óvatossággal adható azoknak a betegeknek, akiknél korábban depressziót állapítottak meg, vagy jelenleg is depresszióban szenvednek, különösen azoknak, akiknek a kórelőzményében öngyilkossági szándék is szerepel (lásd 4.3 pont). Ismeretes, hogy a depresszió és öngyilkossági készletet gyakrabban észlelhetők sclerosis multiplexben szenvedő betegekben, és az interferon-kezeléssel összefüggésben. A Rebiffel kezelt betegeket figyelmeztetni kell, hogy depressziós panaszok és/vagy öngyilkossági gondolatok jelentkezésekor haladéktalanul forduljanak kezelőorvosukhoz. A depresszióban szenvedő betegeket a Rebif alkalmazásának ideje alatt gondosan ellenőrizni, és megfelelően kezelni kell. A Rebif-kezelés abbahagyását mérlegelni kell (lásd 4.3 és 4.8 pont).

Görcsrohamokkal járó betegségek

A Rebif különös óvatossággal adandó azoknak a betegeknek, akiknek anamnézisében görcsrohamok szerepelnek, akiket antiepileptikumokkal kezelnek, különösen, ha epilepsziájukra a gyógyszeres kezelés nem hat megfelelően (lásd 4.5 és 4.8 pont).

Szívbetegség

Szívbetegségben, köztük anginában, pangásos szívelégtelenségben vagy szívritmuszavarokban szenvedő betegek béta-1a interferon kezelésének kezdeti szakaszában fokozott figyelemmel kell ellenőrizni a klinikai állapot esetleges romlását. A béta-1a interferon kezeléssel összefüggő influenzaszerű tünetekkel járó szindróma szívbeteg számára megterhelő lehet.

Az injekció beadásának helyén kialakuló necrosis

A Rebif alkalmazása során az injekció beadásának helyén necrosis kialakulásáról számoltak be (lásd 4.8 pont). Az injekció helyén kialakuló necrosis veszélyének csökkentése érdekében javasolt:

- aszeptikus injekciós technika alkalmazása,
- a beadás helyének váltogatása minden alkalommal.

Időszakosan ellenőrizni kell a betegek öninjekciózási technikáját, különösen akkor, ha a beadást követően helyi reakciók alakulnak ki.

Ha a beteg a bőr folytonosságának megszakadását észleli, ami összefüggésben lehet duzzanattal, vagy az injekció helyének váladékozással, a beteget figyelmeztetni kell arra, hogy konzultáljon kezelőorvosával a Rebif-kezelés folytatása előtt. Többszörös elváltozás esetén a Rebif alkalmazását azok teljes gyógyulásáig fel kell függeszteni. Egyetlen elváltozás esetén a kezelés folytatható, ha a necrosis nem túlságosan kiterjedt.

Májműködési zavar

A Rebiffel végzett klinikai vizsgálatokban gyakori volt a máj transzaminázok (különösen az ALT) szintjének tünetmentes emelkedése, és a betegek 1-3%-ában a máj transzaminázok értékének emelkedése a felső határérték több mint ötszöröse volt. Klinikai tünetek hiányában a szérum ALT-szintet a kezelést megelőzően, majd 1, 3 és 6 hónap múlva, illetve ezek után rendszeresen ellenőrizni kell. A Rebif dózisának csökkentését mérlegelni kell, ha az ALT-szint a felső határérték ötszörösére nő, és az enzimszint normalizálódása után fokozatosan lehet visszatérni az eredeti dózishoz. A Rebif-kezelést fokozott ellenőrzés mellett kell elkezdni olyan betegek esetén, akiknek anamnézisében jelentős májbetegség vagy klinikailag igazolt aktív májbetegség, alkoholabúzus, vagy megnövekedett szérum ALT (>2,5-szerese a normál értéknek) szerepel. Icterus vagy egyéb májműködési zavar esetén a Rebif-kezelést le kell állítani.

A Rebif, más béta-interferonhoz hasonlóan súlyos májkárosodást okozhat, beleértve az akut májelégtelenséget (lásd 4.8 pont). A súlyos májkárosodással járó esetek többsége a kezelés első hat hónapjában történt. A ritka, szimptomás májkárosodás kialakulásának a mechanizmusa nem ismert. Nem azonosítottak semmilyen kockázati tényezőt.

Vese- és húgyúti betegségek és tünetek

Nephrosis szindróma

Az interferon-béta készítmények alkalmazásával kapcsolatban különböző nephropathiákhoz, úgy mint kollabáló fokális szegmentális glomerulosclerosishoz (FSGS), „minimal change disease”-hez (MCD, minimális strukturális elváltozásokkal járó nephropathia), membranoproliferatív glomerulonephritishoz (MPGN) és membranózus glomerulopathiához (MGN) társuló nephrosis szindróma eseteiről számoltak be.

Az eseteket a kezelés különböző időpontjaiból jelentették, akár évek óta tartó interferon-béta-kezelés során is bekövetkezhetnek. Ajánlott a korai panaszok és tünetek, mint az oedema, proteinuria és csökkent vesefunkció időszakos monitorozása, különösen az olyan betegeknek, akiknél magasabb a vesebetegség kockázata. A nephrosis szindróma azonnali kezelése szükséges, és a Rebif-kezelés felfüggesztését meg kell fontolni.

Laboratóriumi eltérések

Laboratóriumi értékek eltérései összefüggnek az interferon-kezeléssel. Ezért a sclerosis multiplexben szenvedő betegek szokásos laboratóriumi vizsgálatain kívül, a májenzimek monitorozása mellett a kvantitatív és a kvalitatív vérkép, valamint a trombocitaszám rendszeres ellenőrzése is javasolt a Rebif-kezelés alatt rendszeres időközökben, (1, 3 és 6 hónappal) a kezelés megkezdése után és a továbbiakban klinikai tünetek hiányában is rendszeresen.

Pajzsmirigy-betegségek

Rebiffel kezelt betegeknek esetenként kialakulhat pajzsmirigy-rendellenesség vagy ezen állapot rosszabbodása. Ajánlott a pajzsmirigyfunkció ellenőrzése is a terápia megkezdése előtt, és ha rendellenes, 6-12 havonta ellenőrizni kell a terápia megkezdését követően. Ha a kezelés kezdetén a vizsgálat nem mutat eltérést, a rutin teszt ismétlése nem szükséges, de pajzsmirigy-diszfunkció klinikai tüneteinek jelentkezése esetén el kell végezni (lásd 4.8 pont).

Súlyos vese- vagy májelégtelenség és súlyos myelosuppressio

Súlyos máj- vagy vesebetegségben, továbbá súlyos myelosuppressio esetén béta-1a interferonnal történő kezeléskor körültekintően kell eljárni, és szoros monitorozásra van szükség.

Neutralizáló antitestek

A béta-1a interferonnal szemben szérumban neutralizáló antitestek képződhetnek. Az antitestek pontos előfordulási gyakorisága ez idáig bizonytalan. A klinikai adatok szerint 24-48 hónappal a Rebif 22 mikrogramm kezelés után a betegek 24%-ánál mutathatók ki béta-1a interferon elleni állandó szérumban antitestek. Az antitestek jelenléte bizonyítottan csökkenti a béta-1a interferonra adott farmakodinámiás választ (béta-2 mikroglobulin és neopterin). Bár az antitestképződés klinikai jelentősége nem ismert teljes mértékben, a neutralizáló antitestek kialakulása összefügg a csökkent hatékonysággal a klinikai és MRI értékekre. Ha a beteg válasza a Rebif terápiára gyenge és neutralizáló antitestek alakultak ki, a kezelőorvosnak mérlegelnie kell a további Rebif-kezelésből származó előny/kockázat arányát.

A szérumban antitestek kimutatására alkalmazott különböző laboratóriumi eljárások, valamint az antitest-pozitivitás definíciójának különbözősége korlátozza az antigenitás összehasonlítását a különböző készítmények között.

A sclerosis multiplex egyéb formái

Kevés biztonságosságra és hatásosságára vonatkozó adat áll rendelkezésre nem ambuláns sclerosis multiplexes betegekről. A Rebifet primer progresszív sclerosis multiplexben szenvedő betegeknél még nem vizsgálták, ezért nem alkalmazható ezeknél a betegeknél.

Segédanyagok:

Nátriumtartalom

A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

Benzil-alkohol

A készítmény benzil-alkoholt tartalmaz. A benzil-alkohol allergiás reakciót okozhat.

A 3 évesnél fiatalabb betegeknél figyelemmel kell kísérni a légzőrendszeri tüneteket.

Fel kell hívni a terhes vagy szoptató betegek figyelmét a benzil-alkohol jelentette lehetséges kockázatokra (idővel felhalmozódhat és metabolikus acidózist okozhat). Máj- vagy vesekárosodásban szenvedő betegeknél csak körültekintéssel alkalmazható a benzil-alkohol jelentette lehetséges kockázatok miatt (idővel felhalmozódhat és metabolikus acidózist okozhat).

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A béta-1a interferonnal interakciós vizsgálatokat nem végeztek emberen.

Megállapították, hogy az interferonok emberben és állatban egyaránt csökkentik a májban a citokróm P-450 rendszer enzimeinek aktivitását. Ezért körültekintően kell eljárni, ha a Rebifet olyan gyógyszerrel adják egyidejűleg, amelynek szűk a terápiás indexe és metabolizmusa nagymértékben függ a máj citokróm P-450 rendszertől: pl. antiepileptikumok és az antidepresszánsok bizonyos csoportjai.

A Rebif és a kortikoszteroidok, valamint az adenokortikotrop hormon (ACTH) kölcsönhatásait nem tanulmányozták módszeresen. A klinikai vizsgálatok arra utalnak, hogy a sclerosis multiplexes betegek a relapszusok ideje alatt kaphatnak Rebifet és kortikoszteroidokat vagy ACTH-t.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

A regiszterekből és a forgalomba hozatalt követő tapasztalatokból rendelkezésre álló nagy mennyiségű adat (több mint 1000 terhességi vizsgálati eredmény) nem igazolta a jelentős veleszületett rendellenességek fokozott kockázatát a fogamzás előtti, illetve a terhesség első trimeszterében történt béta-interferon expozíciót követően. Ugyanakkor az első trimeszter alatti expozíció időtartama bizonytalan, mivel az adatokat akkor gyűjtötték, amikor a béta-interferon alkalmazása terhesség alatt ellenjavallt volt, és a kezelést nagy valószínűséggel megszakították, amikor a terhességet észlelték és/vagy igazolták. A második és harmadik trimeszter alatti expozícióval kapcsolatos tapasztalatok nagyon korlátozottak.

Állatkísérletes adatok alapján (lásd 5.3 pont) a spontán vetélés fokozott kockázata lehetséges. A béta-interferon-expozíción átesett terhes nőknél a spontán vetélés kockázata a jelenleg rendelkezésre álló adatok alapján nem értékelhető megfelelően, de az eddigi adatok nem utalnak fokozott kockázatra.

A Rebif alkalmazása terhesség alatt megfontolható, amennyiben klinikailag indokolt.

Szoptatás

A béta-1a interferon anyatejbe való átjutására vonatkozó korlátozott mennyiségű információ, valamint a béta-interferon kémiai/élettani jellemzői együttesen arra engednek következtetni, hogy az anyatejbe kiválasztódó béta-1a interferon mennyisége elhanyagolható. Az anyatejjel táplált csecsemőknél káros hatások nem várhatók.

A Rebif alkalmazható a szoptatás alatt.

Termékenység

A Rebif termékenységre gyakorolt hatásait nem vizsgálták.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A béta-1a interferon alkalmazásával összefüggő, központi idegrendszeri mellékhatások (pl. szédülés) befolyásolhatják a gépjárművezetéshez vagy a gépek kezeléséhez szükséges képességeket (lásd 4.8 pont).

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A Rebif-kezeléssel összefüggő leggyakoribb mellékhatás az influenzára hasonlító tünetegyüttes. Az influenzaszerű tünetek a kezelés elején a legszembetűnőbbek, majd a kezelés folytatásával gyakoriságuk csökken. A Rebiffel kezelt betegek kb. 70%-ánál tapasztaltak tipikus interferon influenzaszerű szindrómát a kezelés megkezdését követő első hat hónapban. Ezen kívül a betegek kb. 30%-a az injekció beadásának helyén elváltozásokat is tapasztal, főleg enyhe gyulladást vagy eritémát. A laboratóriumi paraméterek közül gyakran tünetmentesen emelkednek a májfunkciós értékek és csökken a fehérvérsejtszám.

A béta-1a interferon kezelés során észlelt mellékhatások többsége általában enyhe és reverzibilis, és dóziscsökkentésre jól reagál. Súlyos vagy folyamatosan fennálló mellékhatás esetén a Rebif dózisát az orvos belátása szerint csökkenteni kell vagy meg kell szakítani az adását.

A mellékhatások felsorolása

A felsorolt mellékhatásokat klinikai vizsgálatok során, továbbá a forgalomba hozatal utáni jelentések alapján azonosították *(csillag [*] jelöli, ha az adott mellékhatást a forgalomba hozatal utáni megfigyelések során jelentették)*. Az alábbi meghatározások vonatkoznak a továbbiakban használt gyakorisági terminológiára: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\,000$), nem ismert gyakoriság (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek

Nagyon gyakori:	neutropenia, lymphopenia, leukopenia, thrombocytopenia, anaemia
Ritka:	thromboticus thrombocytopeniás purpurával/haemolyticus uraemiás szindrómával járó thromboticus microangiopathia* (a béta-interferon készítmények csoportjára vonatkozóan lásd 4.4 pont), pancytopenia*

Endokrin betegségek és tünetek

Nem gyakori:	pajzsmirigy-működészavar, leggyakrabban hypothyreosis vagy hyperthyreosis
--------------	---

Immunrendszeri betegségek és tünetek

Ritka: anafilaxiás reakciók*

Máj- és epebetegségek, illetve tünetek

Nagyon gyakori: tünetmentes transzamináz-szint emelkedés

Gyakori: a transzaminázok szintjének jelentős emelkedése

Nem gyakori: hepatitis icterusszal vagy anélkül*

Ritka: májelégtelenség* (lásd 4.4 pont), autoimmun hepatitis*

Pszichiátriai kórképek

Gyakori: depresszió, álmatlanság

Ritka: öngyilkossági kísérlet*

Idegrendszeri betegségek és tünetek

Nagyon gyakori: fejfájás

Nem gyakori: görcsrohamok*

Nem ismert gyakoriság: tranziens neurológiai tünetek (pl. hypaesthesia, izomgörcs, paraesthesia, járászavar, a vázizomrendszer merevsége), melyek a sclerosis multiplex kiújulását utánozhatják*

Szembetegségek és szemészeti tünetek

Nem gyakori: a retina érbetegségei (pl. retinopathia, vattatépésszerű (cotton wool) foltok, az arteria vagy vena retinae elzáródása)*

Érbetegségek és tünetek

Nem gyakori: thromboemboliás események*

Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek

Nem gyakori: dyspnoe*

Nem ismert gyakoriság: pulmonális artériás hipertónia* (Interferon tartalmú készítmények csoportjára vonatkozó általános megjelölés. Lásd alább a Pulmonális artériás hipertónia részt.)

Emésztőrendszeri betegségek és tünetek

Gyakori: hasmenés, hányás, hányinger

A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei

Gyakori: pruritus, kiütés, eritéma-szerű kiütés, maculo-papulosus kiütés, alopecia*

Nem gyakori: urticaria*

Ritka: Quincke-oedema (angiooedema)*, erythema multiforme*, erythema multiforme-szerű bőrreakciók*, Stevens-Johnson-szindróma*

A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei

Gyakori: myalgia, arthralgia

Ritka: gyógyszer által indukált lupus erythematosus*

Vese- és húgyúti betegségek és tünetek

Ritka: nephrosis szindróma*, glomerulosclerosis* (lásd 4.4 pont)

Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók

Nagyon gyakori: gyulladás vagy reakció az injekció beadása helyén, influenzaszerű tünetek

Gyakori: az injekció helye fájdalmas, fáradtság, merevség, láz

Nem gyakori: az injekció helyének nekrozisa, az injekció helyének beszűrődése, az injekció helyén kialakuló tályog, az injekció helyén kialakuló fertőzés*, fokozott izzadás*

Ritka: az injekció helyén kialakuló cellulitis*

Nem ismert gyakoriság: panniculitis (az injekció beadásának helyén jelentkezett)

Gyermekek és serdülők

Hivatalos klinikai vagy farmakokinetikai vizsgálatokat gyermekek vagy serdülők esetében nem végeztek. Korlátozott mennyiségű biztonságossági adat arra utal, hogy a heti háromszor alkalmazott 22 mikrogramm vagy 44 mikrogramm Rebif hasonló biztonságossági profillal rendelkezik (2-17 éves) gyermekek és serdülők esetén, mint felnőttek esetén.

Osztályhatások

Az interferonok adását kapcsolatba hozták anorexiával, szédüléssel, szorongással, arrythmiával, vazodilatációval és palpitációval, menorrhagiával és metrorrhagiával. Autoantitestek képződésének mértéke nőhet béta-1a interferon kezelés során.

Pulmonális artériás hipertónia

A béta-interferon készítmények esetében pulmonális artériás hipertónia (PAH) eseteiről számoltak be. Az eseményekről különböző időpontokban számoltak be, akár több évvel a béta-interferon kezelés kezdetét követően.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

Túlادagolás esetén a beteget megfigyelésre kórházba kell felvenni, és megfelelő, szupportív kezelésben kell részesíteni.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: immunstimulánsok, interferonok, ATC kód: L03AB07

Az interferonok az endogén glikoproteinek egy csoportja, amelyek immunmoduláns, antivirális és antiproliferatív hatással rendelkeznek.

A Rebif (béta-1a interferon) aminosavszekvenciája megegyezik a humán endogén béta-interferonéval. Emlős sejtekben (kínai aranyhörcsög ováriumából származó sejtekben) termelik, így a természetes fehérjéhez hasonlóan glikolizált.

Az adagolás módjától függetlenül kifejezett farmakodinámiás változások észlelhetők a Rebif alkalmazásával összefüggésben. Egyszeri adag beadása után a 2-5A szintetáz intracelluláris és szérumban aktivitása, valamint a béta₂-mikroglobulin és a neopterin szérumban koncentrációja 24 órán belül nő, és 2 napon belül csökkenni kezd. Az intramuscularis és subcutan adás teljesen hasonló választ vált ki. Ugyanazt a subcutan adagot 48 óránként, 4 alkalommal ismételve a biológiai válasz fokozott marad, a tolerancia jeleinek kialakulása nélkül.

Egészséges önkéntes vizsgálati alanyoknál subcutan dózisok alkalmazása után a béta-1a interferon serkentette a biológiai válasz markereket (például 2',5'-OAS-aktivitás, neopterin és béta-2-mikroglobulin). Egyszeri subcutan injekciót követően a csúskoncentráció eléréséig eltelt idő 24-48 óra volt a neopterin, a béta-2 mikroglobulin és a 2',5'-OAS esetében, 12 óra az MX1 esetében,

valamint 24 óra az OAS1 és OAS2 génexpresszió esetében. Ezen markerek többségénél hasonló magasságú és idejű csúcsokat figyeltek meg az első, illetve a hatodik alkalmazás után.

A Rebif pontos hatásmechanizmusát sclerosis multiplexben jelenleg is vizsgálják.

Relapszusokkal és remissziókkal járó sclerosis multiplex

A Rebif biztonságosságát és hatásosságát relapszusokkal és remissziókkal járó sclerosis multiplexben szenvedő betegeken vizsgálták, akik hetente háromszor 11-44 mikrogramm (3-12 millió NE) dózist kaptak subcutan. Az engedélyezett adagoláskor a Rebif 22 mikrogramm bizonyítottan csökkentette a klinikai relapszusok incidenciáját (körülbelül 30%-kal 2 év alatt) és súlyosságát azoknál a betegeknél, akiknek a betegsége legalább kétszer fellángolt az elmúlt 2 évben, és a kezelés kezdetén az EDSS 0-5,0 között volt. A rokkantság tekintetében progressziót mutató betegek aránya (mely rokkantsági progressziót az EDSS-ben 3 hónappal később megerősített, legalább 1 pontos növekedés alapján határozták meg) 39%-ról (placebo) 30%-ra csökkent (Rebif 22 mikrogramm alkalmazása esetén). 4 év után az exacerbációk gyakoriságának átlagos csökkenése 22%-os volt a Rebif 22 mikrogrammallyal kezelt és 29%-os a Rebif 44 mikrogrammallyal kezelt betegeknél ahhoz a csoporthoz képest, ahol a beteget 2 éven át placebóval, majd ezt követően két éven át Rebif 22 mikrogrammallyal vagy Rebif 44 mikrogrammallyal kezelték.

Másodlagos progresszív sclerosis multiplex

Egy 3 éves, másodlagos progresszív sclerosis multiplexben szenvedő betegeken végzett vizsgálatban (EDSS 3 – 6,5), ahol az elmúlt két évben nyilvánvalóan klinikailag előrehaladt a betegség és nem volt relapszus a megelőző 8 hétben, a Rebifnek nem volt szignifikáns hatása a rokkantság progressziójára, de a relapszusok gyakoriságát körülbelül 30%-kal csökkentette. A betegeket 2 alcsoportra osztva (aszerint, hogy voltak-e relapszusai vagy nem a kezelést megelőző két évben) a relapszus nélküli betegeknél nem volt hatással a rokkantságra, míg a relapszusos betegeknél a rokkantság progressziójának arányát a vizsgálat végére 70%-ról (placebo) 57%-ra csökkentette (Rebif 22 mikrogramm és 44 mikrogramm kombinációban). Ezek az eredmények utólagosan meghatározott (*post hoc*) beteg alcsoportból származnak, ezért azokat óvatosan kell értelmezni.

Elsődleges progresszív sclerosis multiplex

A Rebifet elsődleges progresszív sclerosis multiplexben nem vizsgálták, ezért ezeknél a betegeknél ne alkalmazzuk.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

Egészséges önkéntesekben intravénásan adva a béta-1a interferon hirtelen, multiexponenciális csökkenést mutatott dózisarányos szérumszintekkel. A subcutan és intramuscularisan adott Rebif az interferon bétához hasonló expozíciót mutat.

Eloszlás

A Rebif 22 és 44 mikrogrammos adagjának ismételt subcutan injekcióit követően a maximális szérumkoncentrációt jellemzően 8 óra elteltével figyelték meg, de ez nagyon változó volt.

Elimináció

Egészséges önkénteseknél ismételt subcutan adagok beadását követően a főbb farmakokinetikai paraméterek (AUC_{tau} és C_{max}) a 22 mikrogrammról 44 mikrogrammra történt dóziséveléssel arányosan emelkedtek. A becsült látszólagos felezési idő 50-60 óra, ami megfelel az ismételt adagok alkalmazása után észlelt akkumulációnak.

Metabolizmus

A béta-1a interferon főleg a májban és a vesében metabolizálódik és ürül ki.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételt adagolású dózistoxicitási és genotoxicitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

A Rebif karcinogenitását nem vizsgálták.

Egy majmokon végzett embrio/foetotoxikus hatást vizsgáló tanulmány során nem észleltek reprodukciós zavarokat. Más alfa- és béta-interferonokkal végzett állatkísérletekben a vetélés fokozott kockázatát jelentették. A béta-1a interferon férfi fertilitásra kifejtett hatásairól nincs adat.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

mannit
poloxamer 188
L-metionin
benzil-alkohol
nátrium-acetát
ecetsav a pH beállítására
nátrium-hidroxid a pH beállítására
injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

18 hónap.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2 °C-8 °C), a fagyasztórésztől távolabb tárolandó. Nem fagyasztható! A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

Ambuláns felhasználás céljából a beteg kiveheti a hűtőszekrényből a Rebifet, és 25 °C-ot nem meghaladó hőmérsékleten egyetlen, legfeljebb 14 napig tartó időszakon át tárolhatja. Ezt követően a Rebifet vissza kell tenni a hűtőszekrénybe, és a lejáratí idő előtt fel kell használni.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Rozsdamentes acél injekciós tűvel ellátott, 1 ml-es I-es típusú üvegfecskendő 0,5 ml oldattal. A fecskendő RebiDose elnevezésű eldobható toll-injektorba zárva található.

1, 3 vagy 12 db előretöltött tollat tartalmazó kiszerelés.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Az előretöltött tollban lévő injekciós oldat felhasználásra kész. A dobozban található betegájékoztató tartalmazza az összes használati és kezelési utasítást.

Kizárólag egyszeri használatra. Csak a tiszta vagy enyhén opalizáló, lebegő részecskéket nem tartalmazó, a romlás látható jeleit nem mutató oldatot szabad beadni.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/98/063/011

EU/1/98/063/012

EU/1/98/063/013

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 1998. május 4.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2008. május 4.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Rebif 44 mikrogramm oldatos injekció előretöltött tollban

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Egy előretöltött toll 44 mikrogramm (12 millió NE*) béta-1a interferont** tartalmaz 0,5 ml oldatban.

* Millió Nemzetközi Egység, cytopathiás hatás (CPE) bioassay-vel mérve, a gyár saját béta-1a interferon standardjával szemben, amely a jelenleg hatályos nemzetközi NIH szabványnak (GB-23-902-531) megfelelően kalibrált.

** Kínai hörcsög ovárium sejtekben (CHO-K1), rekombináns DNS technológiával előállítva.

Ismert hatású segédanyag: 2,5 mg benzil-alkoholt tartalmaz 0,5 ml-es adagonként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos injekció előretöltött tollban.

Tiszta vagy enyhén opalizáló oldat, melynek pH-értéke 3,5-4,5, ozmolaritása pedig 250-450 mOsm/l.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Rebif a következő betegek kezelésére szolgál:

- betegek, akiknél egyetlen demielinizációs esemény jelentkezett aktív gyulladásos folyamattal, ha az egyéb diagnózisokat kizárták, és ha megállapították, hogy a klinikailag definitív sclerosis multiplex kialakulásának esetükben nagy a kockázata (lásd 5.1 pont)
- relapszáló sclerosis multiplexben szenvedő betegek. A klinikai vizsgálatok során ezt 2 vagy több akut fellángolás jellemezte, amelyek a megelőző 2 éves időszakban jelentkeztek (lásd 5.1 pont).

A hatásosságát nem igazolták fennálló relapszus aktivitással nem járó másodlagos progresszív sclerosis multiplexben szenvedő betegek esetében (lásd 5.1 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

A kezelést a betegség kezelésében jártas orvos felügyelete alatt kell elkezdni.

A Rebif két hatáserősségben létezik: 22 mikrogramm és 44 mikrogramm.

Rebif-terápiát elkezdő betegek számára a Rebif 44 mikrogramm oldatos injekció patronos kiszerezésben RebiSmart elektronikus injekciós eszközzel használható. Ez lehetővé teszi az automatizált dózistitrálást, a beteg egyéni igényeihez igazítva, a kezelés első hónapjában.

Adagolás

A Rebif-kezelés első megkezdésekor a tachyphylaxia kialakulásának lehetővé tétele, és ezáltal a mellékhatások csökkentése érdekében javasolt 8,8 mikrogramm-os kezdőadag alkalmazása subcutan injekcióban, majd egy 4 hetes időszakban a dózis emelése a céldózisig, az alábbi ütemterv szerint:

Az alábbi táblázat az adag titrálásának lépéseit ismerteti, amelyet a RebiSmart elektronikus injekciós eszköz automatikusan követ.

	Javasolt titrálás (a végleges dózis %-a)	A Rebif 44 mikrogramm titrálási dózisa, hetente háromszor (hh)
1-2. hét	20%	hh 8,8 mikrogramm
3-4. hét	50%	hh 22 mikrogramm
5. hét és további hetek	100%	hh 44 mikrogramm

Az első demielinizációs esemény

Azoknak a betegeknek, akiknél az első demielinizációs esemény zajlott, 44 mikrogramm Rebifet kell adni hetente háromszor, subcutan injekció formájában.

Relapszáló sclerosis multiplex

A Rebif javasolt adagja 44 mikrogramm subcutan injekcióban, hetente háromszor. Az alacsonyabb dózisu, 22 mikrogrammos subcutan injekciót, amelyet szintén hetente háromszor kell adni, azok a betegek kapják, akik az orvos szerint nem tolerálják a magasabb dózist.

Gyermekek és serdülők

Hivatalos klinikai vagy farmakokinetikai vizsgálatokat gyermekek vagy serdülők esetében nem végeztek. Ugyanakkor egy retrospektív gyermekgyógyászati kohorszvizsgálat során biztonságossági adatokat gyűjtöttek a Rebif-fel kapcsolatban gyermekek (n = 52) és serdülők (n = 255) orvosi dokumentációjából. Ezen vizsgálat eredményei arra utalnak, hogy a heti háromszor subcutan alkalmazott 22 mikrogramm vagy 44 mikrogramm Rebif hasonló biztonságossági profillal rendelkezik (2-11 éves) gyermekek és (12-17 éves) serdülők, mint felnőttek esetén.

A Rebif biztonságosságát és hatásosságát 2 évesnél fiatalabb gyermekek esetében nem igazolták. A Rebifet nem szabad alkalmazni ebben a korcsoportban.

Az alkalmazás módja

A RebiDose subcutan injekció beadására szolgáló, felhasználásra kész előretöltött toll. Egyszeri felhasználásra való, és kizárólag a beteg és/vagy az őt ápoló személy megfelelő oktatását követően alkalmazható.

A Rebif RebiDose-zal történő alkalmazásakor a beteg tájékoztatásban található utasításokat kell követni.

A Rebif alkalmazásával összefüggő, influenzaszerű tünetek csökkentésére minden injekció beadása előtt és még további 24 órán át láz- és fájdalomcsillapító adása javasolt.

Jelenleg nem ismert, hogy a betegeket mennyi ideig kell kezelni. A 4 évnél hosszabb Rebif-kezelés biztonságossága és hatásossága nem bizonyított. A 4 éves Rebif-kezelés megkezdése után ajánlott a betegek állapotát két évente felülvizsgálni, és a kezelőorvosnak egyedileg kell mérlegelnie a hosszabb távú kezelés alkalmazását.

4.3 Ellenjavallatok

- A természetes vagy rekombináns béta-interferonnal vagy a készítmény 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.
- Fennálló súlyos depresszió és/vagy öngyilkossági szándék (lásd 4.4 és 4.8 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények nyomonkövethetőségének javítása érdekében, az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell feltüntetni.

Általános ajánlások

A betegeket tájékoztatni kell a béta-interferon kezelés leggyakrabban előforduló mellékhatásairól, többek között az influenzaszerű tünetekről (lásd 4.8 pont). Ezek a tünetek a kezelés kezdeti szakában a legkifejezettebbek, a terápia későbbi szakában ritkábban, ill. kevésbé súlyos formában jelentkeznek.

Thromboticus microangiopathia (TMA)

Thromboticus thrombocytopeniás purpura (TTP) vagy haemolyticus uraemiás szindróma (HUS) formájában jelentkező thromboticus microangiopathiát, köztük halálos kimenetellel járó eseteket is jelentettek béta-interferon készítményekkel kapcsolatban. Az eseményeket a kezelés különböző időpontjaiban jelentették, és előfordult, hogy ezek a béta-interferon-kezelés megkezdését követően több héttel vagy több évvel jelentkeztek. A korai klinikai jelek közé tartozik a thrombocytopenia, az újonnan kialakult magas vérnyomás, láz, központi idegrendszeri tünetek (pl. zavartság, paresis) és a károsodott vesefunkció. A TMA-ra utaló laboratóriumi eredmények közé tartozik a csökkent thrombocytaszám, a haemolysis miatt emelkedett szérum laktát-dehidrogenáz- (LDH-) szint és a schistocyták (fragmentált erythrocyták) jelenléte a vérkenetben. A TMA klinikai jeleinek észlelése esetén a thrombocytaszám, a szérum-laktát-dehidrogenáz-szint, a vérkenet és a vesefunkció további ellenőrzése ajánlott. TMA diagnózisa esetén azonnali kezelés (a plazmacsere megfontolása) szükséges, illetve a Rebif-kezelés azonnali felfüggesztése javasolt.

Depresszió és öngyilkossággal kapcsolatos gondolatok

A Rebif különös óvatossággal adható azoknak a betegeknek, akiknél korábban depressziót állapítottak meg, vagy jelenleg is depresszióban szenvednek, különösen azoknak, akiknek a kórelőzményében öngyilkossági szándék is szerepel (lásd 4.3 pont). Ismeretes, hogy a depresszió és öngyilkossági késztetés gyakrabban észlelhető sclerosis multiplexben szenvedő betegekben, és az interferon-kezeléssel összefüggésben. A Rebiffel kezelt betegeket figyelmeztetni kell, hogy depressziós panaszok és/vagy öngyilkossági gondolatok jelentkezésekor haladéktalanul forduljanak kezelőorvosukhoz. A depresszióban szenvedő betegeket a Rebif alkalmazásának ideje alatt gondosan ellenőrizni, és megfelelően kezelni kell. A Rebif-kezelés abbahagyását mérlegelni kell (lásd 4.3 és 4.8 pont).

Görcsrohamokkal járó betegségek

A Rebif különös óvatossággal adandó azoknak a betegeknek, akiknek anamnézisében görcsrohamok szerepelnek, akiket antiepileptikumokkal kezelnek, különösen, ha epilepsziájukra a gyógyszeres kezelés nem hat megfelelően (lásd 4.5 és 4.8 pont).

Szívbetegség

Szívbetegségben, köztük anginában, pangásos szívelégtelenségben vagy szívritmuszavarokban szenvedő betegek béta-1a interferon kezelésének kezdeti szakaszában fokozott figyelemmel kell ellenőrizni a klinikai állapot esetleges romlását. A béta-1a interferon kezeléssel összefüggő influenzaszerű tünetekkel járó szindróma szívbetegség számára megterhelő lehet.

Az injekció beadásának helyén kialakuló necrosis

A Rebif alkalmazása során az injekció beadásának helyén necrosis kialakulásáról számoltak be (lásd 4.8 pont). Az injekció helyén kialakuló necrosis veszélyének csökkentése érdekében javasolt:

- aszeptikus injekciós technika alkalmazása,
- a beadás helyének változtatása minden alkalommal.

Időszakosan ellenőrizni kell a betegek öninjekciózási technikáját, különösen akkor, ha a beadást követően helyi reakciók alakulnak ki.

Ha a beteg a bőr folytonosságának megszakadását észleli, ami összefüggésben lehet duzzanattal, vagy az injekció helyének váladékozásával, a beteget figyelmeztetni kell arra, hogy konzultáljon kezelőorvosával a Rebif-kezelés folytatása előtt. Többszörös elváltozás esetén a Rebif alkalmazását azok teljes gyógyulásáig fel kell függeszteni. Egyetlen elváltozás esetén a kezelés folytatható, ha a necrosis nem túlságosan kiterjedt.

Májműködési zavar

A Rebiffel végzett klinikai vizsgálatokban gyakori volt a máj transzaminázok (különösen az ALT) szintjének tünetmentes emelkedése, és a betegek 1-3%-ában a máj transzaminázok értékének emelkedése a felső határérték több mint ötszöröse volt. Klinikai tünetek hiányában a szérum ALT-szintet a kezelést megelőzően, majd 1, 3 és 6 hónap múlva, illetve ezek után rendszeresen ellenőrizni kell. A Rebif dózisának csökkentését mérlegelni kell, ha az ALT-szint a felső határérték ötszörösére nő, és az enzimszint normalizálódása után fokozatosan lehet visszatérni az eredeti dózishoz. A Rebif-kezelést fokozott ellenőrzés mellett kell elkezdeni olyan betegek esetén, akiknek anamnézisében jelentős májbetegség vagy klinikailag igazolt aktív májbetegség, alkoholabúzus, vagy megnövekedett szérum ALT (>2,5-szerese a normál értéknek) szerepel. Icterus vagy egyéb májműködési zavar esetén a Rebif-kezelést le kell állítani.

A Rebif, más béta-interferonhoz hasonlóan súlyos májkárosodást okozhat, beleértve az akut májelégtelenséget (lásd 4.8 pont). A súlyos májkárosodással járó esetek többsége a kezelés első hat hónapjában történt. A ritka, szimptomás májkárosodás kialakulásának a mechanizmusa nem ismert. Nem azonosítottak semmilyen kockázati tényezőt.

Vese- és húgyúti betegségek és tünetek

Nephrosis szindróma

Az interferon-béta készítmények alkalmazásával kapcsolatban különböző nephropathiákhoz, úgy mint kollabáló fokális szegmentális glomerulosclerosis (FSGS), „minimal change disease”-hez (MCD, minimális strukturális elváltozásokkal járó nephropathia), membranoproliferatív glomerulonephritishez (MPGN) és membranózus glomerulopathiához (MGN) társuló nephrosis szindróma eseteiről számoltak be.

Az eseteket a kezelés különböző időpontjaiból jelentették, akár évek óta tartó interferon-béta-kezelés során is bekövetkezhettek. Ajánlott a korai panaszok és tünetek, mint az oedema, proteinuria és csökkent vesefunkció időszakos monitorozása, különösen az olyan betegeknél, akiknél magasabb a vesebetegség kockázata. A nephrosis szindróma azonnali kezelése szükséges, és a Rebif-kezelés felfüggesztését meg kell fontolni.

Laboratóriumi eltérések

Laboratóriumi értékek eltérései összefüggnek az interferon-kezeléssel. Ezeknek az általános előfordulása a Rebif 44 mikrogramm esetén kissé magasabb, mint a Rebif 22 mikrogramm esetén. Ezért a sclerosis multiplexben szenvedő betegek szokásos laboratóriumi vizsgálatain kívül a májenzimek monitorozása mellett a kvantitatív és a kvalitatív vérkép, valamint a trombocitaszám rendszeres ellenőrzése is javasolt a Rebif-kezelés alatt rendszeres időközönként, (1, 3 és 6 hónappal) a

kezelés megkezdése után és a továbbiakban a klinikai tünetek hiányában is rendszeresen. Ezeknek gyakoribbnak kell lenniük a Rebif 44 mikrogramm kezelés megkezdésekor.

Pajzsmirigy-betegségek

Rebiffel kezelt betegeknél esetenként kialakulhat pajzsmirigy-rendellenesség vagy ezen állapot rosszabbodása. Ajánlott a pajzsmirigyfunkció ellenőrzése is a terápia megkezdése előtt, és ha rendellenes, 6-12 havonta ellenőrizni kell a terápia megkezdését követően. Ha a kezelés kezdetén a vizsgálat nem mutat eltérést, a rutin teszt ismétlése nem szükséges, de pajzsmirigy-diszfunkció klinikai tüneteinek jelentkezése esetén el kell végezni (lásd 4.8 pont).

Súlyos vese- vagy májelégtelenség és súlyos myelosuppressio

Súlyos máj- vagy vesebetegségben, továbbá súlyos myelosuppressio esetén béta-1a interferonnal történő kezeléskor körültekintően kell eljárni, és szoros monitorozásra van szükség.

Neutralizáló antitestek

A béta-1a interferonnal szemben neutralizáló antitestek képződhetnek. Az antitestek pontos előfordulási gyakorisága ez idáig bizonytalan. A klinikai adatok szerint 24-48 hónappal a Rebif 44 mikrogramm kezelés után a betegek 13-14%-ánál mutathatók ki béta-1a interferon elleni állandó szérumszintű antitestek. Az antitestek jelenléte bizonyítottan csökkenti a béta-1a interferonra adott farmakodinámiás választ (béta-2 mikroglobulin és neopterin). Bár az antitestképződés klinikai jelentősége nem ismert teljes mértékben, a neutralizáló antitestek kialakulása összefüggésben van a csökkent hatékonysággal a klinikai és MRI értékekre. Ha a beteg válasza a Rebif terápiára gyenge és neutralizáló antitestek alakultak ki, a kezelőorvosnak mérlegelnie kell a további Rebif-kezelésből származó előny/kockázat arányát.

A szérumszintű antitestek kimutatására alkalmazott különböző laboratóriumi eljárások, valamint az antitest-pozitivitás definíciójának különbözősége korlátozza az antigenitás összehasonlítását a különböző készítmények között.

A sclerosis multiplex egyéb formái

Kevés biztonságosságra és hatásosságára vonatkozó adat áll rendelkezésre nem ambuláns sclerosis multiplexes betegekről. A Rebifet primer progresszív sclerosis multiplexben szenvedő betegeknél még nem vizsgálták, ezért nem alkalmazható ezeknél a betegeknél.

Segédanyagok:

Nátriumtartalom

A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

Benzil-alkohol

A készítmény benzil-alkoholt tartalmaz. A benzil-alkohol allergiás reakciót okozhat.

A 3 évesnél fiatalabb betegeknél figyelemmel kell kísérni a légzőrendszeri tüneteket.

Fel kell hívni a terhes vagy szoptató betegek figyelmét a benzil-alkohol jelentette lehetséges kockázatokra (idővel felhalmozódhat és metabolikus acidózist okozhat). Máj- vagy vesekárosodásban szenvedő betegeknél csak körültekintéssel alkalmazható a benzil-alkohol jelentette lehetséges kockázatok miatt (idővel felhalmozódhat és metabolikus acidózist okozhat).

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A béta-1a interferonnal interakciós vizsgálatokat nem végeztek emberen.

Megállapították, hogy az interferonok emberben és állatban egyaránt csökkentik a májban a citokróm P-450 rendszer enzimeinek aktivitását. Ezért körültekintően kell eljárni, ha a Rebifet olyan gyógyszerrel adják egyidejűleg, amelynek szűk a terápiás indexe és metabolizmusa nagymértékben függ a máj citokróm P-450 rendszertől: pl. antiepileptikumok és az antidepresszánsok bizonyos csoportjai.

A Rebif és a kortikoszteroidok, valamint az adenokortikotrop hormon (ACTH) kölcsönhatásait nem tanulmányozták módszeresen. A klinikai vizsgálatok arra utalnak, hogy a sclerosis multiplexes betegek a relapszusok ideje alatt kaphatnak Rebifet és kortikoszteroidokat vagy ACTH-t.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

A regiszterekből és a forgalomba hozatalt követő tapasztalatokból rendelkezésre álló nagy mennyiségű adat (több mint 1000 terhességi vizsgálati eredmény) nem igazolta a jelentős veleszületett rendellenességek fokozott kockázatát a fogamzás előtti, illetve a terhesség első trimeszterében történt béta-interferon expozíciót követően. Ugyanakkor az első trimeszter alatti expozíció időtartama bizonytalan, mivel az adatokat akkor gyűjtötték, amikor a béta-interferon alkalmazása terhesség alatt ellenjavallt volt, és a kezelést nagy valószínűséggel megszakították, amikor a terhességet észlelték és/vagy igazolták. A második és harmadik trimeszter alatti expozícióval kapcsolatos tapasztalatok nagyon korlátozottak.

Állatkísérletes adatok alapján (lásd 5.3 pont) a spontán vetélés fokozott kockázata lehetséges. A béta-interferon-expozíción átesett terhes nőknél a spontán vetélés kockázata a jelenleg rendelkezésre álló adatok alapján nem értékelhető megfelelően, de az eddigi adatok nem utalnak fokozott kockázatra.

A Rebif alkalmazása terhesség alatt megfontolható, amennyiben klinikailag indokolt.

Szoptatás

A béta-1a interferon anyatejbe való átjutására vonatkozó korlátozott mennyiségű információ, valamint a béta-interferon kémiai/élettani jellemzői együttesen arra engednek következtetni, hogy az anyatejbe kiválasztódó béta-1a interferon mennyisége elhanyagolható. Az anyatejjel táplált csecsemőknél káros hatások nem várhatók.

A Rebif alkalmazható a szoptatás alatt.

Termékenység

A Rebif termékenységre gyakorolt hatásait nem vizsgálták.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A béta-1a interferon alkalmazásával összefüggő, központi idegrendszeri mellékhatások (pl. szédülés) befolyásolhatják a gépjárművezetéshez vagy a gépek kezeléséhez szükséges képességeket (lásd 4.8 pont).

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A Rebif-kezeléssel összefüggő leggyakoribb mellékhatás az influenzára hasonlító tünetegyüttes. Az influenzaszerű tünetek a kezelés elején a legszembetűnőbbek, majd a kezelés folytatásával gyakoriságuk csökken. A Rebiffel kezelt betegek kb. 70%-ánál tapasztaltak tipikus interferon influenzaszerű szindrómát a kezelés megkezdését követő első hat hónapban. Ezen kívül a betegek kb. 30%-a az injekció beadásának helyén elváltozásokat is tapasztal, főleg enyhe gyulladást vagy eritémát. A laboratóriumi paraméterek közül gyakran tünetmentesen emelkednek a májfunkciós értékek és csökken a fehérvérsejtszám.

A béta-1a interferon kezelés során észlelt mellékhatások többsége általában enyhe és reverzibilis, és dóziscsökkentésre jól reagál. Súlyos vagy folyamatosan fennálló mellékhatás esetén a Rebif dózisát az orvos belátása szerint csökkenteni kell vagy meg kell szakítani az adását.

A mellékhatások felsorolása

A felsorolt mellékhatásokat klinikai vizsgálatok során, továbbá a forgalomba hozatal utáni jelentések alapján azonosították (*csillag [*] jelöli, ha az adott mellékhatást a forgalomba hozatal utáni megfigyelések során jelentették*). Az alábbi meghatározások vonatkoznak a továbbiakban használt gyakorisági terminológiára: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\,000$), nem ismert gyakoriság (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek

Nagyon gyakori:	neutropenia, lymphopenia, leukopenia, thrombocytopenia, anaemia
Ritka:	thromboticus thrombocytopeniás purpurával/haemolyticus uraemiás szindrómával járó thromboticus microangiopathia* (a béta-interferon készítmények csoportjára vonatkozóan lásd 4.4 pont), pancytopenia*

Endokrin betegségek és tünetek

Nem gyakori:	pajzsmirigy-működészavar, leggyakrabban hypothyreosis vagy hyperthyreosis
--------------	---

Immunrendszeri betegségek és tünetek

Ritka:	anafilaxiás reakciók*
--------	-----------------------

Máj- és epebetegségek, illetve tünetek

Nagyon gyakori:	tünetmentes transzamináz-szint emelkedés
Gyakori:	a transzaminázok szintjének jelentős emelkedése
Nem gyakori:	hepatitis icterusszal vagy anélkül*
Ritka:	májelégtelenség* (lásd 4.4 pont), autoimmun hepatitis*

Pszichiátriai kórképek

Gyakori:	depresszió, álmatlanság
Ritka:	öngyilkossági kísérlet*

Idegrendszeri betegségek és tünetek

Nagyon gyakori:	fejfájás
Nem gyakori:	görcsrohamok*
Nem ismert gyakoriság:	tranzienst neurológiai tünetek (pl. hypaesthesia, izomgörcs, paraesthesia, járászavar, a vázizomrendszer merevsége), melyek a sclerosis multiplex kiújulását utánozhatják*

Szembetegségek és szemészeti tünetek

Nem gyakori: a retina érbetegségei (pl. retinopathia, vattatépésszerű (cotton wool) foltok, az arteria vagy vena retinae elzáródása)*

Érbetegségek és tünetek

Nem gyakori: thromboemboliás események*

Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek

Nem gyakori: dyspnoe*

Nem ismert gyakoriság: pulmonális artériás hipertónia* (Interferon tartalmú készítmények csoportjára vonatkozó általános megjelölés. Lásd alább a Pulmonális artériás hipertónia részt.)

Emésztőrendszeri betegségek és tünetek

Gyakori: hasmenés, hányás, hányinger

A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei

Gyakori: pruritus, kiütés, eritéma-szerű kiütés, maculo-papulosus kiütés, alopecia*

Nem gyakori: urticaria*

Ritka: Quincke-oedema (angiooedema)*, erythema multiforme*, erythema multiforme-szerű bőrreakciók*, Stevens-Johnson-szindróma*

A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei

Gyakori: myalgia, arthralgia

Ritka: gyógyszer által indukált lupus erythematosus*

Vese- és húgyúti betegségek és tünetek

Ritka: nephrosis szindróma*, glomerulosclerosis* (lásd 4.4 pont)

Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók

Nagyon gyakori: gyulladás vagy reakció az injekció beadása helyén, influenzaszerű tünetek

Gyakori: az injekció helye fájdalmas, fáradtság, merevség, láz

Nem gyakori: az injekció helyének nekrozisa, az injekció helyének beszűrődése, az injekció helyén kialakuló tályog, az injekció helyén kialakuló fertőzés*, fokozott izzadás*

Ritka: az injekció helyén kialakuló cellulitis*

Nem ismert gyakoriság: panniculitis (az injekció beadásának helyén jelentkezett)

Gyermekek és serdülők

Hivatalos klinikai vagy farmakokinetikai vizsgálatokat gyermekek vagy serdülők esetében nem végeztek. Korlátozott mennyiségű biztonságossági adat arra utal, hogy a heti háromszor alkalmazott 22 mikrogramm vagy 44 mikrogramm Rebif hasonló biztonságossági profillal rendelkezik (2-17 éves) gyermekek és serdülők esetén, mint felnőttek esetén.

Osztályhatások

Az interferonok adását kapcsolatba hozták anorexiával, szédüléssel, szorongással, arrythmiával, vazodilatációval és palpitációval, menorrhagiával és metrorrhagiával. Autoantitestek képződésének mértéke nőhet béta-1a interferon kezelés során.

Pulmonális artériás hipertónia

A béta-interferon készítmények esetében pulmonális artériás hipertónia (PAH) eseteiről számoltak be. Az eseményekről különböző időpontokban számoltak be, akár több évvel a béta-interferon kezelés kezdetét követően.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

Túlادagolás esetén a beteget megfigyelésre kórházba kell felvenni, és megfelelő, szupportív kezelésben kell részesíteni.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: immunstimulánsok, interferonok, ATC kód: L03AB07

Az interferonok az endogén glikoproteinek egy csoportja, amelyek immunmoduláns, antivirális és antiproliferatív hatással rendelkeznek.

A Rebif (béta-1a interferon) aminosavszekvenciája megegyezik a humán endogén béta-interferonéval. Emlős sejtekben (kínai aranyhőrcsög ováriumából származó sejtekben) termelik, így a természetes fehérjéhez hasonlóan glikolizált.

Az adagolás módjától függetlenül kifejezett farmakodinámiás változások észlelhetők a Rebif alkalmazásával összefüggésben. Egyszeri adag beadása után a 2-5A szintetáz intracelluláris és szérumban aktivitása, valamint a béta₂-mikroglobulin és a neopterin szérumban koncentrációja 24 órán belül nő, és 2 napon belül csökkenni kezd. Az intramuscularis és subcutan adás teljesen hasonló választ vált ki. Ugyanazt a subcutan adagot 48 óránként, 4 alkalommal ismételve a biológiai válasz fokozott marad, a tolerancia jeleinek kialakulása nélkül.

Egészséges önkéntes vizsgálati alanyoknál subcutan dózisok alkalmazása után a béta-1a interferon serkentette a biológiai válasz markereket (például 2',5'-OAS-aktivitás, neopterin és béta-2-mikroglobulin). Egyszeri subcutan injekciót követően a csúcskoncentráció eléréséig eltelt idő 24-48 óra volt a neopterin, a béta-2 mikroglobulin és a 2',5'-OAS esetében, 12 óra az MX1 esetében, valamint 24 óra az OAS1 és OAS2 génexpresszió esetében. Ezen markerek többségénél hasonló magasságú és idejű csúcsokat figyeltek meg az első, illetve a hatodik alkalmazás után.

A Rebif pontos hatásmechanizmusát sclerosis multiplexben jelenleg is vizsgálják.

Sclerosis multiplexre utaló egyetlen klinikai esemény

Egy két éven át zajló, kontrollált klinikai vizsgálatot végeztek Rebiffel olyan betegek bevonásával, akiknél egyetlen, sclerosis multiplex miatti demielinizációra utaló klinikai esemény fordult elő. A vizsgálatba bevont betegeknek a T2-súlyozott MRI-felvételén legalább két klinikailag néma léziójuk volt, melyek mérete legalább 3 mm, és közülük legalább az egyik ovoid, vagy periventricularis vagy infratentorialis volt. Ki kellett zárni minden olyan egyéb betegséget, amely jobban magyarázhatta a beteg panaszait és tüneteit, mint a sclerosis multiplex.

A betegeket kettős vak módszerrel randomizálták a hetente háromszor adott 44 mikrogramm Rebiffel, a hetente egyszer adott 44 mikrogramm Rebiffel vagy placebóval kezelt csoportjába. Amennyiben a definitív sclerosis multiplexet igazoló második demielinizációs esemény is jelentkezett, a betegeket nyílt elrendezésű módszerrel átállították a Rebif hetente háromszor 44 mikrogramm-os ajánlott adagolására, miközben megőrizték az eredeti randomizáció titkosságát.

A vizsgálatból származó hatásossági adatok, amelyeket a hetente háromszor adott 44 mikrogramm Rebif placebóval történő összehasonlításával kaptak, az alábbiak:

Paraméterek statisztikai adatai	Kezelés		A kezelések összehasonlítása: hetente háromszor adott Rebif 44 µg placebóhoz képest		
	Placebo (n=171)	Rebif 44 µg hh (n=171)	A kockázat csökkenése	Cox-féle arányos relatív hazard [95%-os CI]	Log-rank- próbával kapott p-érték
McDonald-féle (2005) konverzió					
Események száma	144	106	51%	0,49 [0,38;0,64]	<0,001
Kaplan-Meier-becslés	85,8%	62,5%			
CDMS konverzió					
Események száma	60	33	52%	0,48 [0,31;0,73]	<0,001
Kaplan-Meier-becslés	37,5%	20,6%			
A CUA léziók átlaga betegenként, képalkotó eljárásonként a kettős vak periódus során					
A legkisebb négyzetek átlaga (SE)	2.59 (0.30)	0.50 (0.06)	81%	0.19 [0.14;0.26]*	<0.001

hh: hetente háromszor, CI: konfidencia-intervallum, CUA: kombinált egyedi

* Legkisebb négyzetek átlagának hányadosa [95%-os CI]

Jelenleg nem áll rendelkezésre jól megalapozott definíció a magas kockázatú beteg fogalmára, bár egy konzervatívabb megközelítés szerint az első felvételen legalább kilenc T2 hiperintenzív léziót, az első felvétel után egy hónappal végzett kontroll felvételeken pedig legalább egy új T2 vagy egy új Gd-t halmozó léziót kell ekként elfogadni. Mindenesetre a kezelés csak a magas kockázati csoportba tartozó betegeknél jöhet szóba.

Relapszusokkal és remissziókkal járó sclerosis multiplex

A Rebif biztonságosságát és hatásosságát relapszusokkal és remissziókkal járó sclerosis multiplexben szenvedő betegeken vizsgálták, akik hetente háromszor 11-44 mikrogramm (3-12 millió NE) dózist kaptak subcutan. Az engedélyezett adagoláskor a Rebif 44 mikrogramm bizonyítottan csökkentette a klinikai relapszusok incidenciáját (körülbelül 30%-kal 2 év alatt) és súlyosságát azoknál a betegeknél, akiknek a betegsége legalább kétszer fellángolt az elmúlt 2 évben és a kezelés kezdetén az EDSS 0-5,0 között volt. A rokkantság tekintetében progressziót mutató betegek aránya (mely rokkantsági progresszió az EDSS-ben 3 hónappal később megerősített, legalább 1 pontos növekedés alapján határozták meg) 39%-ról (placebo) 27%-ra csökkent (Rebif 44 mikrogramm alkalmazása esetén). 4 év után az exacerbációk gyakoriságának átlagos csökkenése 22%-os volt a Rebif 22 mikrogrammallyal kezelt és 29%-os a Rebif 44 mikrogrammallyal kezelt betegeknél ahhoz a csoporthoz képest, ahol a beteget 2 éven át placebóval, majd ezt követően két éven át Rebif 22 mikrogrammallyal vagy Rebif 44 mikrogrammallyal kezelték.

Másodlagos progresszív sclerosis multiplex

Egy 3 éves, másodlagos progresszív sclerosis multiplexben szenvedő betegeken végzett vizsgálatban (EDSS 3 – 6,5), ahol az elmúlt két évben nyilvánvalóan klinikailag előrehaladt a betegség és nem volt relapszus a megelőző 8 hétben, a Rebifnek nem volt szignifikáns hatása a rokkantság progressziójára, de a relapszusok gyakoriságát körülbelül 30%-kal csökkentette. A betegeket 2 alcsoportra osztva (aszerint, hogy voltak-e relapszusai vagy nem a kezelést megelőző két évben) a relapszus nélküli betegeknél nem volt hatással a rokkantságra, míg a relapszusos betegeknél a rokkantság progressziójának arányát a vizsgálat végére 70%-ról (placebo) 57%-ra csökkentette (Rebif 22 mikrogramm és 44 mikrogramm kombinációban). Ezek az eredmények utólagosan meghatározott (*post hoc*) beteg alcsoportból származnak, ezért azokat óvatosan kell értelmezni.

Elsődleges progresszív sclerosis multiplex

A Rebifet elsődleges progresszív sclerosis multiplexben nem vizsgálták, ezért ezeknél a betegeknél nem alkalmazzuk.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

Egészséges önkéntesekben intravénásan adva a béta-1a interferon hirtelen, multiexponenciális csökkenést mutatott dózisarányos szérumszintekkel. A subcutan és intramuscularisan adott Rebif az interferon bétához hasonló expozíciót mutat.

Eloszlás

A Rebif 22 és 44 mikrogrammos adagjának ismételt subcutan injekcióit követően a maximális szérumkoncentrációt jellemzően 8 óra elteltével figyelték meg, de ez nagyon változó volt.

Elimináció

Egészséges önkénteseknél ismételt subcutan adagok beadását követően a főbb farmakokinetikai paraméterek (AUC_{tau} és C_{max}) a 22 mikrogrammról 44 mikrogrammra történt dózisémeléssel arányosan emelkedtek. A becsült látszólagos felezési idő 50-60 óra, ami megfelel az ismételt adagok alkalmazása után észlelt akkumulációnak.

Metabolizmus

A béta-1a interferon főleg a májban és a vesében metabolizálódik és ürül ki.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételt adagolású dózistoxicitási és genotoxicitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

A Rebif karcinogenitását nem vizsgálták.

Egy majmokon végzett embrio/foetotoxikus hatást vizsgáló tanulmány során nem észleltek reprodukciós zavarokat. Más alfa- és béta-interferonokkal végzett állatkísérletekben a vetélés fokozott kockázatát jelentették. A béta-1a interferon férfi fertilitásra kifejtett hatásairól nincs adat.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

mannit
poloxamer 188
L-metionin
benzil-alkohol
nátrium-acetát
ecetsav a pH beállítására
nátrium-hidroxid a pH beállítására
injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

18 hónap.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2 °C-8 °C), a fagyasztórésztől távolabb tárolandó. Nem fagyasztható! A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

Ambuláns felhasználás céljából a beteg kiveheti a hűtőszekrényből a Rebifet, és 25 °C-ot nem meghaladó hőmérsékleten egyetlen, legfeljebb 14 napig tartó időszakon át tárolhatja. Ezt követően a Rebifet vissza kell tenni a hűtőszekrénybe, és a lejáratí idő előtt fel kell használni.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Rozsdamentes acél injekciós tűvel ellátott, 1 ml-es I-es típusú üvegfecskendő 0,5 ml oldattal. A fecskendő RebiDose elnevezésű eldobható toll-injektorba zárva található.

1, 3 vagy 12 db előretöltött tollat tartalmazó kiszerelés.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Az előretöltött tollban lévő injekciós oldat felhasználásra kész. A dobozban található betegájékoztató tartalmazza az összes használati és kezelési utasítást.

Kizárólag egyszeri használatra. Csak a tiszta vagy enyhén opalizáló, lebegő részecskéket nem tartalmazó, a romlás látható jeleit nem mutató oldatot szabad beadni.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/98/063/014

EU/1/98/063/015

EU/1/98/063/016

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 1998. május 4.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2008. május 4.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓI ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓI ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A biológiai eredetű hatóanyag gyártóinak neve és címe

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

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

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

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

• **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

• **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK
1, 3, 12 VAGY 36 DB FECSEKENDŐ DOBOZBAN

1. A GYÓGYSZER NEVE

Rebif 22 mikrogramm oldatos injekció előretöltött fecsekendőben

béta-1a interferon

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Összetétel: Egy előretöltött fecsekendő (0,5 ml) 22 mikrogramm (6 millió NE) béta-1a interferont tartalmaz.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Mannit, poloxamer 188, L-metionin, benzil-alkohol, nátrium-acetát, ecetsav és nátrium-hidroxid a pH beállítására és injekcióhoz való víz.

További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció

1 db előretöltött fecsekendő
3 db előretöltött fecsekendő
12 db előretöltött fecsekendő
36 db előretöltött fecsekendő

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Bőr alá történő beadásra.

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Kizárólag egyszeri adag alkalmazására.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MEL Y SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénnytől való védelem érdekében a fecskendő az eredeti csomagolásban tárolandó. A beteg 25 °C-ot nem meghaladó hőmérsékleten egyetlen, legfeljebb 14 napig tartó időszakon át tárolhatja a Rebifet. Ezt követően a Rebifet vissza kell tenni a hűtőszekrénybe, és a lejáratí idő előtt fel kell használni.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/98/063/001	1 db előretöltött fecskendő
EU/1/98/063/002	3 db előretöltött fecskendő
EU/1/98/063/003	12 db előretöltött fecskendő
EU/1/98/063/020	36 db előretöltött fecskendő

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

rebif 22

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK ELŐRETÖLTÖTT FECSKENDŐ

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)
--

Rebif 22 µg oldatos injekció

béta-1a interferon
sc. alkalmazásra

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA
--

22 mikrogramm (6 millió NE) / 0,5 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Merck Europe B.V.

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK
1, 3, 12 VAGY 36 DB FECSEKENDŐ DOBOZBAN

1. A GYÓGYSZER NEVE

Rebif 44 mikrogramm oldatos injekció előretöltött fecsekendőben

béta-1a interferon

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Összetétel: Egy előretöltött fecsekendő (0,5 ml) 44 mikrogramm (12 millió NE) béta-1a interferont tartalmaz.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Mannit, poloxamer 188, L-metionin, benzil-alkohol, nátrium-acetát, ecetsav és nátrium-hidroxid a pH beállítására és injekcióhoz való víz.

További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció

1 db előretöltött fecsekendő
3 db előretöltött fecsekendő
12 db előretöltött fecsekendő
36 db előretöltött fecsekendő

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Bőr alá történő beadásra.

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Kizárólag egyszeri adag alkalmazására.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MEL Y SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénnytől való védelem érdekében a fecskendő az eredeti csomagolásban tárolandó. A beteg 25 °C-ot nem meghaladó hőmérsékleten egyetlen, legfeljebb 14 napig tartó időszakon át tárolhatja a Rebifet. Ezt követően a Rebifet vissza kell tenni a hűtőszekrénybe, és a lejáratí idő előtt fel kell használni.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/98/063/004	1 db előretöltött fecskendő
EU/1/98/063/005	3 db előretöltött fecskendő
EU/1/98/063/006	12 db előretöltött fecskendő
EU/1/98/063/021	36 db előretöltött fecskendő

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

rebif 44

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK ELŐRETÖLTÖTT FECSKENDŐ

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)
--

Rebif 44 µg oldatos injekció

béta-1a interferon
sc. alkalmazásra

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA
--

44 mikrogramm (12 millió NE) / 0,5 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Merck Europe B.V.

**A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK
4 VAGY 12 DB PATRON DOBOZBAN**

1. A GYÓGYSZER NEVE

Rebif 22 mikrogramm/0,5 ml oldatos injekció patronban

béta-1a interferon

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Összetétel: Egy patron 66 mikrogramm (18 millió NE) béta-1a interferont tartalmaz 1,5 ml oldatban.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Mannit, poloxamer 188, L-metionin, benzil-alkohol, nátrium-acetát, ecetsav és nátrium-hidroxid a pH beállítására és injekcióhoz való víz.

További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció

4 db patron

12 db patron

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Bőr alá történő beadásra.

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Többadagos alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

Az első injekció beadását követően 28 napon belül fel kell használni.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében a patron az eredeti csomagolásban tárolandó.

A Rebif patron tartalmazó eszköz az eszköz tárolódobozában, hűtőszekrényben (2 °C-8 °C) tárolandó.

A beteg 25 °C-ot nem meghaladó hőmérsékleten egyetlen, legfeljebb 14 napig tartó időszakon át tárolhatja a Rebifet. Ezt követően a Rebifet vissza kell tenni a hűtőszekrénybe, és a lejáratási idő előtt fel kell használni.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/98/063/008 4 db patron
EU/1/98/063/018 12 db patron

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

rebif 22/0,5

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK PATRON

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)
--

Rebif 22 µg/0,5 ml oldatos injekció

béta-1a interferon
sc. alkalmazásra

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA
--

66 mikrogramm (18 millió NE)/1,5 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Merck Europe B.V.

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK
4 VAGY 12 DB PATRON DOBOZBAN

1. A GYÓGYSZER NEVE

Rebif 44 mikrogramm/0,5 ml oldatos injekció patronban

béta-1a interferon

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Összetétel: Egy patron 132 mikrogramm (36 millió NE) béta-1a interferont tartalmaz 1,5 ml oldatban.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Mannit, poloxamer 188, L-metionin, benzil-alkohol, nátrium-acetát, ecetsav és nátrium-hidroxid a pH beállítására és injekcióhoz való víz.

További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció

4 db patron

12 db patron

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Bőr alá történő beadásra.

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Többadagos alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

Az első injekció beadását követően 28 napon belül fel kell használni.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében a patron az eredeti csomagolásban tárolandó.

A Rebif patron tartalmazó eszköz az eszköz tárolódobozában, hűtőszekrényben (2 °C-8 °C) tárolandó.

A beteg 25 °C-ot nem meghaladó hőmérsékleten egyetlen, legfeljebb 14 napig tartó időszakon át tárolhatja a Rebifet. Ezt követően a Rebifet vissza kell tenni a hűtőszekrénybe, és a lejáratí idő előtt fel kell használni.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/98/063/009 4 db patron

EU/1/98/063/019 12 db patron

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

rebif 44/0,5

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK PATRON

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)
--

Rebif 44 µg/0,5 ml oldatos injekció

béta-1a interferon
sc. alkalmazásra

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA
--

132 mikrogramm (36 millió NE)/1,5 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Merck Europe B.V.

**A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK
1, 3 VAGY 12 DB ELŐRETÖLTÖTT TOLL DOBOZBAN**

1. A GYÓGYSZER NEVE

Rebif 22 mikrogramm oldatos injekció előretöltött tollban

béta-1a interferon

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Összetétel: Egy előretöltött toll 22 mikrogramm (6 millió NE) béta-1a interferont tartalmaz 0,5 ml oldatban.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Mannit, poloxamer 188, L-metionin, benzil-alkohol, nátrium-acetát, ecetsav és nátrium-hidroxid a pH beállítására és injekcióhoz való víz.

További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció

1 db előretöltött toll. RebiDose.

3 db előretöltött toll. RebiDose.

12 db előretöltött toll. RebiDose.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Bőr alá történő beadásra.

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Kizárólag egyszeri adag alkalmazására.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MEL Y SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az előretöltött toll az eredeti csomagolásban tárolandó. A beteg 25 °C-ot nem meghaladó hőmérsékleten egyetlen, legfeljebb 14 napig tartó időszakon át tárolhatja a Rebifet. Ezt követően a Rebifet vissza kell tenni a hűtőszekrénybe, és a lejáratí idő előtt fel kell használni.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/98/063/011 1 db előretöltött toll
EU/1/98/063/012 3 db előretöltött toll
EU/1/98/063/013 12 db előretöltött toll

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

rebif 22

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK ELŐRETÖLTÖTT TOLL
--

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)
--

Rebif 22 µg oldatos injekció

béta-1a interferon
sc. alkalmazásra

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA
--

22 mikrogramm (6 millió NE) / 0,5 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Merck Europe B.V.

**A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK
1, 3 VAGY 12 DB ELŐRETÖLTÖTT TOLL DOBOZBAN**

1. A GYÓGYSZER NEVE

Rebif 44 mikrogramm oldatos injekció előretöltött tollban

béta-1a interferon

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Összetétel: Egy előretöltött toll 44 mikrogramm (12 millió NE) béta-1a interferont tartalmaz 0,5 ml oldatban.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Mannit, poloxamer 188, L-metionin, benzil-alkohol, nátrium-acetát, ecetsav és nátrium-hidroxid a pH beállítására és injekcióhoz való víz.

További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció

1 db előretöltött toll. RebiDose.

3 db előretöltött toll. RebiDose.

12 db előretöltött toll. RebiDose.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Bőr alá történő beadásra.

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

Kizárólag egyszeri adag alkalmazására.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MEL Y SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az előretöltött toll az eredeti csomagolásban tárolandó. A beteg 25 °C-ot nem meghaladó hőmérsékleten egyetlen, legfeljebb 14 napig tartó időszakon át tárolhatja a Rebifet. Ezt követően a Rebifet vissza kell tenni a hűtőszekrénybe, és a lejáratí idő előtt fel kell használni.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/98/063/014 1 db előretöltött toll
EU/1/98/063/015 3 db előretöltött toll
EU/1/98/063/016 12 db előretöltött toll

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

rebif 44

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK ELŐRETÖLTÖTT TOLL
--

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)
--

Rebif 44 µg oldatos injekció

béta-1a interferon
sc. alkalmazásra

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA
--

44 mikrogramm (12 millió NE) / 0,5 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Merck Europe B.V.

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

Rebif 22 mikrogramm oldatos injekció előretöltött fecskendőben béta-1a interferon

Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Rebif és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Rebif alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Rebifet?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Rebifet tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Rebif és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Rebif az úgynevezett interferonok családjába tartozik. Ezek olyan természetes anyagok, amelyek a sejtek között szállítanak üzeneteket. Az interferonokat a szervezet termeli, és alapvető szerepet játszanak az immunrendszer működésében. Nem teljesen ismert mechanizmusokon keresztül az interferonok csökkentik a központi idegrendszer szklerózis multiplex betegséggel összefüggő károsodását.

A Rebif nagymértékben tisztított, vízben oldódó fehérje, ami hasonló az emberi szervezetben képződő természetes béta-interferonhoz.

A Rebifet szklerózis multiplex betegségben szenvedő betegek kezelésére használják. Kimutatták, hogy csökkenti a visszaesések számát és súlyosságát, és lassítja a fogyatékosság előrehaladását.

2. Tudnivalók a Rebif alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a Rebifet

- ha allergiás a természetes vagy rekombináns béta-interferonra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére;
- ha éppen súlyos depresszióban szenved.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Rebif alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

- A Rebif kizárólag kezelőorvosa felügyelete mellett alkalmazható.
- A Rebif-kezelés megkezdése előtt olvassa el és tartsa be a „Hogyan kell alkalmazni a Rebifet” alatt leírtakat, hogy a lehető legkisebbre csökkentse az injekció beadásának helyén jelentkező nekrosis (a bőr folytonosságának megszakadása és szövetelhalás) előfordulásának kockázatát, melyet Rebiffel kezelt betegek esetén jelentettek. Kellemetlen helyi reakciók jelentkezésekor forduljon kezelőorvosához.
- A Rebif alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével, ha Ön allergiás (túlérzékeny) bármilyen egyéb gyógyszerre.
- A kezelése során a kiserekben vérrög keletkezhet. Ezek a vérrögök hatással lehetnek a veséire. Ez több héttel vagy több évvel a Rebif-kezelés megkezdése után is előfordulhat. Kezelőorvosa ellenőrizheti a vérnyomását, vérképét (vérlemezkeszámát) és a veseműködését.

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha az alábbi betegségek egyikében szenved:

- csontvelő megbetegedés,
- vesebetegség,
- májbetegség,
- szívbetegség,
- pajzsmirigybetegség,
- vagy ha volt már depressziós,
- vagy voltak korábban epilepsziás görcsei,

mert ilyen esetekben kezelőorvosa gondosan felügyeli a kezelését és ezen állapotok esetleges rosszabbodását.

Egyéb gyógyszerek és a Rebif

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben alkalmazott, valamint alkalmazni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Különösen fontos, hogy közölje kezelőorvosával, ha epilepszia elleni gyógyszert vagy depresszió elleni gyógyszert szed.

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Az anyatejjel táplált csecsemőknél káros hatások nem várhatók. A Rebif alkalmazható a szoptatás alatt.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az alapbetegsége, és a gyógykezelés is befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Kérje kezelőorvosa tanácsát, amennyiben érintett.

A Rebif nátriumot és benzil-alkoholt tartalmaz

A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

A készítmény 2,5 mg benzil-alkoholt tartalmaz adagonként. A benzil-alkohol allergiás reakciót okozhat.

Fiatal gyermekek esetében a benzil-alkoholt súlyos mellékhatások, beleértve légzési problémák (úgynevezett „zihálás szindróma”), kockázatával hozták összefüggésbe.

Ne alkalmazza fiatal gyermekeknél (3 éves kor alatt) egy hétnél hosszabb ideig, kivéve, ha kezelőorvosa vagy gyógyszerésze ezt javasolta.

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha máj- vagy vesebetegségben szenved, kérje ki kezelőorvosa vagy gyógyszerésze tanácsát. Erre azért van szükség, mert a nagy mennyiségben alkalmazott benzil-alkohol felhalmozódhat a testében és mellékhatásokat okozhat (úgynevezett „metabolikus acidózis”).

3. Hogyan kell alkalmazni a Rebifet?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát.

A Rebif alkalmazásának kezdetén az első 4 hétben javasolt a kezelést fokozatos adagemeléssel (úgynevezett „dózistitrálással”) indítani a mellékhatások csökkentése érdekében. A Rebif 44 mikrogrammos patronos kiszerezésben kapható, és a RebiSmart elektronikus injekciós eszközzel használható, ami automatikusan igazítja az adagot a kezelés első hónapjában.

Adagolás

A szokásos adag 44 mikrogramm (12 millió NE) hetente háromszor adva. Kezelőorvosa Önnek a 22 mikrogrammos (6 millió NE) alacsonyabb adagot írta fel hetente háromszor adva. Ez az alacsonyabb adag azon betegek számára javasolt, akik a magasabb adagot nem viselik jól.

A Rebifet hetente háromszor, és ha lehetséges:

- minden héten ugyanazon a három napon (legalább 48 óra különbséggel, pl. hétfőn, szerdán, pénteken),
 - a nap ugyanazon szakában (lehetőleg este)
- kell beadni.

Alkalmazása (2-17 éves) gyermekeknél és serdülőknél

Hivatalos klinikai vizsgálatokat gyermekekkel és serdülőkkel nem végeztek. Ugyanakkor néhány rendelkezésre álló klinikai adat arra utal, hogy a heti háromszor alkalmazott 22 mikrogramm vagy 44 mikrogramm Rebif gyermekek és serdülők esetén hasonló biztonságossági profillal rendelkezik, mint felnőtteknél.

Alkalmazása (2 évesnél fiatalabb) gyermekeknél

A Rebif alkalmazása 2 évesnél fiatalabb gyermekek számára nem ajánlott.

Az alkalmazás módja

A Rebif szubkután (bőr alá) adható injekció.

Az első injekció(ka)t megfelelő képzettségű egészségügyi szakember felügyelete mellett kell beadni. Megfelelő felkészítés után Ön, egyik családtagja, barátja vagy az Önről gondoskodó személy is alkalmazhatja a Rebif fecskendő a gyógyszer otthonában történő beadására. Megfelelő autoinjektorral is beadható.

A Rebif beadása előtt kérjük, olvassa el figyelmesen az alábbi útmutatót:

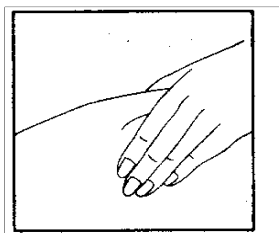
Ez a gyógyszer egyszeri használatra való. Csak tiszta vagy enyhén opalizáló, lebegő részecskéket nem tartalmazó, a romlás egyéb látható jeleit sem mutató oldatot szabad beadni.

Hogyan kell beadni a Rebifet?

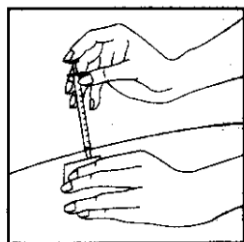


- Válassza ki az injekció beadásának helyét. Kezelőorvosa ismerteti Önnel az injekció beadásának lehetséges helyeit (megfelelő például a comb felső, és a has alsó része). A fecskendőt a ceruzához vagy célbadobó játéknálhoz hasonlóan fogja. Az injekció helyeit kísérvé figyelemmel, és mindig változtassa, így elkerülhető, hogy túlságosan gyakran injekciózza ugyanazt a területet, amivel minimálisra csökkenthető az injekció beadási helyén fellépő szövetelhalás.
FIGYELEM! Ne használjon olyan területet, ahol duzzanatokat, tömör csomókat, vagy fájdalmat észlel; beszélje meg kezelőorvosával vagy az egészségügyi személyzettel, ha bármi ilyen tapasztal.

- Alaposan mossa meg a kezét szappannal és vízzel.
- A műanyag csomagolás felszakításával vegye ki a Rebif fecskendőt a buborékcsomagolásból.
- Az injekciók beadása előtt alkoholos törlővel tisztítsa meg a bőrt az injekció helyén. Hagyja megszáradni a bőrt. Ha egy kis alkohol marad a bőrön, égő érzést okozhat.



- Óvatosan csípje össze a bőrt az injekció helyén (kicsit emelje meg).
- Támassza meg a csuklóját a bőrön, az injekció beadása helyének közelében, és gyors, határozott mozdulattal szúrja a tűt merőlegesen a bőrbe.



- Lassú, állandó nyomással fecskendezze be a gyógyszert (addig nyomja a dugattyút, amíg a fecskendő ki nem ürül).
- Szorítson vattacsomót az injekció helyére. Húzza ki a tűt a bőrből.

- Óvatosan masszírozza meg az injekció beadásának helyét száraz vattacsomóval vagy gézzel.
- Dobjon ki minden felhasznált eszközt; ha befejezte az injekció beadását, a fecskendőt azonnal helyezze megfelelő hulladékátroló tartályba.

Ha az előírtnál több Rebifet alkalmazott

Túladagolás esetén haladéktalanul forduljon kezelőorvosához.

Ha elfelejtette alkalmazni a Rebifet

Ha egy adagot elfelejtett beadni, folytassa a kezelést a következő, esedékes adaggal. Ne adjon be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

Ha idő előtt abbahagyja a Rebif alkalmazását

A Rebif hatása nem feltétlenül jelentkezik azonnal. Ezért ne hagyja abba az alkalmazását, hanem a kívánt eredmény elérése érdekében használja rendszeresen a Rebifet. Ha bizonytalan az előnyöket illetően, kérjük, forduljon kezelőorvosához.

Kezelőorvosa megkérdezése nélkül nem hagyhatja abba a kezelést.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Azonnal értesítse kezelőorvosát és függesse fel a Rebif alkalmazását, amennyiben az alábbi súlyos mellékhatások bármelyikét tapasztalja:

- **Súlyos allergiás (túlérzékenységi) reakciók.** Ha közvetlenül a Rebif beadását követően hirtelen nehézlégzést tapasztal, amely az arc, az ajkak, a nyelv vagy torok feldagadásával, csalánkiütéssel, az egész testre kiterjedő viszketéssel és gyengeség vagy ájulásérzéssel társul, azonnal értesítse kezelőorvosát vagy hívjon sürgős orvosi segítséget. Ezek a reakciók *ritkák* (1000 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet).
- Azonnal értesítse kezelőorvosát, ha az alábbi tüneteket tapasztalja, melyek **májkárosodásra** utalhatnak: sárgaság (a bőr vagy a szemfehérje besárgulása), az egész test viszketése, hányingerrel, hányással társuló étvágytalanság és könnyen kialakuló véraláfutások a bőrön. A súlyos májkárosodásnak más jelei is lehetnek, például koncentrációs nehézség, álmoság és zavartság.
- A **depresszió gyakori** (10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet) a szklerózis multiplexszel kezelt betegek esetében. Azonnal értesítse kezelőorvosát, ha **lehangolt** vagy **öngyilkossági gondolatai támadnak**.

Beszéljen kezelőorvosával, ha az alábbi mellékhatások bármelyikét észleli:

- **Influenzaszerű tünetek**, mint például fejfájás, láz, borzongás, izom- és ízületi fájdalmak, fáradtság és émelygés *nagyon gyakoriak* (10 betegből több mint 1 beteget érinthet). Ezek a tünetek általában enyhék, különösen a kezelés kezdeti szakaszában gyakoriak, és a kezelés folytatásával csökkennek. Ezeknek a tüneteknek csökkentésére kezelőorvosa javasolhatja, hogy minden Rebif adag előtt, majd az injekció beadása után további 24 órán át szedjen lázcsökkentő hatású fájdalomcsillapítót.
- **Az injekció beadásának helyén jelentkező reakciók**, köztük a bőrpír, duzzanat, elszíneződés, gyulladás, fájdalom és a bőr károsodása *nagyon gyakoriak*. Az injekció beadásának helyén kialakuló reakciók gyakorisága idővel rendszerint csökken. Az injekció beadásának helyén kialakuló szövetelhalás (nekrózis), tályog és csomó *nem gyakoriak* (100 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet). Az injekció beadásának helyén jelentkező reakciók kockázatának a lehető legkisebbre csökkentése érdekében olvassa el a „Figyelmeztetések és óvintézkedések” című részt. Az injekció beadásának helye fertőződhet (*nem gyakori*); a bőr duzzadtta, érzékennyé válhat, megkeményedhet és az egész terület nagyon fájdalmas lehet. Ha ezen tünetek bármelyikét tapasztalja, kérjen tanácsot kezelőorvosától.

- Bizonyos **laboratóriumi vizsgálati eredmények** megváltozhatnak. Ezeket a változásokat a betegek általában nem veszik észre (nem okoznak tüneteket), rendszerint visszafordíthatók és enyhék, és legtöbbször nem igényelnek különleges kezelést.
Csökkenhet a vörösvértestek, fehérvérsejtek vagy a vérlemezkék száma, akár egyenként (*nagyon gyakori*), vagy egyszerre (*ritka*). Ezen változásokból származó tünetek közé tartozhat a fáradékonyság, a fertőzésekkel szembeni védekezés csökkenése, véraláfutások és tisztázatlan okokból bekövetkező vérzés. A májfunkciós vizsgálatok eredményei megváltozhatnak (*nagyon gyakori*). Beszámoltak májgyulladásról (*nem gyakori*). Azonnal értesítse kezelőorvosát (lásd feljebb „Azonnal értesítse kezelőorvosát...” című részt), amennyiben májbetegségre utaló jeleket, például más tünetekkel, így hányingerrel, hányással, sárgasággal kísért étvágytalanságot észlel.
- A **pajzsmirigy működési zavara** *nem gyakori*. A pajzsmirigy működése lehet fokozott vagy elégtelen. A pajzsmirigy működésének ezen eltéréseit a betegek szinte sosem élik meg tünetként, azonban kezelőorvosa – amennyiben szükséges – kivizsgálást javasolhat.
- A **szklerózis multiplexben bekövetkező állapotrosszabbodáshoz hasonló tünetek (nem valódi állapotromlás)** (*gyakoriság nem ismert*): Lehetséges, hogy a Rebif-kezelés megkezdésekor olyan tüneteket észlel, melyek a szklerózis multiplexben bekövetkező állapotrosszabbodására hasonlítanak. Úgy érezheti például, hogy izmai túlságosan feszesek vagy nagyon gyengék, olyannyira, hogy megakadályozzák, hogy úgy mozogjon, ahogyan akar. Néhány esetben az ilyen tünetek a korábban leírt lázzal vagy influenzaszerű tünetekkel járnak együtt. Értesítse kezelőorvosát, amennyiben ezen mellékhatások bármelyikét tapasztalja.

Egyéb lehetséges mellékhatások közé tartoznak:

Nagyon gyakori (10 betegből több mint 1 beteget érinthet):

- fejfájás.

Gyakori (10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- álmatlanság (alvászavar);
- hasmenés, hányinger, hányás;
- viszketés, bőrkiütés;
- izom- és ízületi fájdalmak;
- fáradtság, láz, hidegrázás;
- hajhullás.

Nem gyakori (100 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- csalánkiütés;
- epilepsziás rohamok;
- májgyulladás (hepatitisz);
- nehézlégzés;
- vérrögök kialakulása, mint például mélyvénás trombózis;
- a szem ideghártyájának rendellenességei (a szemfenéken), mint például gyulladás vagy vérrögök, melyek következtében látásromlás alakulhat ki (látászavarok, látásvesztés);
- fokozott verejtékezés.

Ritka (1000 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- öngyilkossági kísérlet;
- súlyos bőrreakciók – egyesek a nyálkahártya érintettségével
- a kiserekben keletkezett vérrögök, melyek hatással lehetnek a veséire (trombotikus trombocitopénias purpura vagy hemolitikus urémiás szindróma). A tünetek között előfordulhat a véraláfutások gyakoribb megjelenése, vérzés, láz, rendkívüli gyengeség, fejfájás, szédülés vagy kábultság. Kezelőorvosa eltéréseket észlelhet vérképében és vesefunkciós értékeiben.

- gyógyszer által indukált lupusz eritematózus: olyan mellékhatás, amely a Rebif hosszú távú alkalmazása során fordul elő. A tünetek közé tartozhat az izomfájdalom, ízületi fájdalom és duzzanat, valamint a bőrkíütés. Ön egyéb tüneteket is tapasztalhat, úgy mint láz, fogyás és fáradtság. Ezek a tünetek általában a kezelés leállítása után egy-két héten belül megszűnnek.
- veseproblémák, köztük hegesedés, ami ronthatja a veseműködést. Amennyiben az alábbi tünetek közül néhány vagy mindegyik fellép Önnél, beszéljen kezelőorvosával, mert ezek lehetséges veseprobléma jelei lehetnek:
 - habos vizelet,
 - fáradékonyság,
 - duzzanat, különösen bokatáján és a szemhéjaknál, valamint súlygyarapodás.

Az alábbi mellékhatásokat béta-interferonnal kapcsolatban jelentették (gyakorisága nem ismert):

- szédülés;
- idegesség;
- étvágytalanság;
- értágulat és szívdobogásérzés;
- szabálytalan és/vagy megváltozott menstruációs vérzés.
- A pulmonális artériás hipertónia a tüdő ereinek súlyos szűkületével járó betegsége, amely magas vérnyomást eredményez a szívből a tüdőbe vért szállító erekben. Pulmonális artériás hipertóniát a kezelés során különböző időpontokban tapasztaltak, akár több évvel a Rebif-kezelés kezdetét követően.
- A bőr alatti zsírszövet gyulladása (panniculitis), amelytől a bőr megkeményedhet, és előfordulhat, hogy vörös, fájdalmas csomók vagy foltok alakulnak ki.

Csak akkor hagyja abba vagy változtassa meg a kezelést, ha kezelőorvosa erre utasítja.

Gyermekek és serdülők

A gyermekeknél és serdülőknél tapasztalt mellékhatások hasonlóak a felnőtteknél megfigyeltékhez.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Rebifet tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A címkén feltüntetett lejárati idő („Felhasználható:”, „Felh.:”) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert.

Hűtőszekrényben (2 °C-8 °C) tárolandó.

Nem fagyasztható! (A véletlen fagyasztás elkerülése érdekében a hűtőszekrény fagyasztó részétől távolabb kell tárolni.)

Ambuláns felhasználás céljából kiveheti a hűtőszekrényből a Rebifet, és 25 °C-ot nem meghaladó hőmérsékleten egyetlen, legfeljebb 14 napig tartó időszakon át tárolhatja. Ezt követően a Rebifet vissza kell tennie a hűtőszekrénybe, és a lejárati idő előtt fel kell használnia.

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

Ne alkalmazza ezt a gyógyszert, ha a bomlás látható jeleit észleli, pl. ha az oldat nem tiszta, vagy ha részecskéket tartalmaz.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Rebif?

- A készítmény hatóanyaga a béta-1a interferon. Egy fecskendő 22 mikrogrammot tartalmaz, ami 6 millió nemzetközi egységnyi (NE) béta-1a interferonnak felel meg.
- Egyéb összetevők: mannit, poloxamer 188, L-metionin, benzil-alkohol, nátrium-acetát, ecetsav, nátrium-hidroxid, injekcióhoz való víz.

Milyen a Rebif külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Rebif injekció oldatként, rögzített tűvel ellátott, öninjekciózásra alkalmas előretöltött fecskendőben kapható. A Rebif tiszta vagy enyhén opalizáló oldat. Az előretöltött fecskendő használatra kész és 0,5 ml oldatot tartalmaz.

A Rebif injekció 1, 3, 12, illetve 36 db előretöltött fecskendőt tartalmazó kiszerelésben kapható. Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Rebif 44 mikrogramm oldatos injekció előretöltött fecskendőben béta-1a interferon

Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Rebif és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Rebif alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Rebifet?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Rebifet tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Rebif és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Rebif az úgynevezett interferonok családjába tartozik. Ezek olyan természetes anyagok, amelyek a sejtek között szállítanak üzeneteket. Az interferonokat a szervezet termeli, és alapvető szerepet játszanak az immunrendszer működésében. Nem teljesen ismert mechanizmusokon keresztül az interferonok csökkentik a központi idegrendszer szklerózis multiplex betegséggel összefüggő károsodását.

A Rebif nagymértékben tisztított, vízben oldódó fehérje, ami hasonló az emberi szervezetben képződő természetes béta-interferonhoz.

A Rebifet szklerózis multiplex betegségben szenvedő betegek kezelésére használják. Kimutatták, hogy csökkenti a visszaesések számát és súlyosságát, és lassítja a fogyatékosság előrehaladását. Azoknál a betegeknél is engedélyezték az alkalmazását, akiknél egyetlen olyan klinikai esemény volt tapasztalható, amely valószínűleg a szklerózis multiplex első jele.

2. Tudnivalók a Rebif alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a Rebifet

- ha allergiás a természetes vagy rekombináns béta-interferonra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére;
- ha éppen súlyos depresszióban szenved.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Rebif alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

- A Rebif kizárólag kezelőorvosa felügyelete mellett alkalmazható.
- A Rebif-kezelés megkezdése előtt olvassa el és tartsa be a „Hogyan kell alkalmazni a Rebifet” alatt leírtakat, hogy a lehető legkisebbre csökkentse az injekció beadásának helyén jelentkező nekrosis (a bőr folytonosságának megszakadása és szövetelhalás) előfordulásának kockázatát, melyet Rebiffel kezelt betegek esetén jelentettek. Kellemetlen helyi reakciók jelentkezésekor forduljon kezelőorvosához.
- A Rebif alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével, ha Ön allergiás (túlérzékeny) bármilyen egyéb gyógyszerre.
- A kezelése során a kiserekben vérrög keletkezhet. Ezek a vérrögök hatással lehetnek a veséire. Ez több héttel vagy több évvel a Rebif-kezelés megkezdése után is előfordulhat. Kezelőorvosa ellenőrizheti a vérnyomását, véréképét (vérlemezkeszámát) és a veseműködését.

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha az alábbi betegségek egyikében szenved:

- csontvelő megbetegedés,
- vesebetegség,
- májbetegség,
- szívbetegség,
- pajzsmirigybetegség,
- vagy ha volt már depressziós,
- vagy voltak korábban epilepsziás görcsei,

mert ilyen esetekben kezelőorvosa gondosan felügyeli a kezelését és ezen állapotok esetleges rosszabbodását.

Egyéb gyógyszerek és a Rebif

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben alkalmazott, valamint alkalmazni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Különösen fontos, hogy közölje kezelőorvosával, ha epilepszia elleni gyógyszert vagy depresszió elleni gyógyszert szed.

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Az anyatejjel táplált csecsemőknél káros hatások nem várhatók. A Rebif alkalmazható a szoptatás alatt.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az alapbetegsége, és a gyógykezelés is befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Kérje kezelőorvosa tanácsát, amennyiben érintett.

A Rebif nátriumot és benzil-alkoholt tartalmaz

A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

A készítmény 2,5 mg benzil-alkoholt tartalmaz adagonként. A benzil-alkohol allergiás reakciót okozhat.

Fiatal gyermekek esetében a benzil-alkoholt súlyos mellékhatások, beleértve légzési problémák (úgynevezett „zihálás szindróma”), kockázatával hozták összefüggésbe.

Ne alkalmazza fiatal gyermekeknél (3 éves kor alatt) egy hétnél hosszabb ideig, kivéve, ha kezelőorvosa vagy gyógyszerésze ezt javasolta.

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha máj- vagy vesebetegségben szenved, kérje ki kezelőorvosa vagy gyógyszerésze tanácsát. Erre azért van szükség, mert a nagy mennyiségben alkalmazott benzil-alkohol felhalmozódhat a testében és mellékhatásokat okozhat (úgynevezett „metabolikus acidózis”).

3. Hogyan kell alkalmazni a Rebifet?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát.

A Rebif alkalmazásának kezdetén az első 4 hétben javasolt a kezelést fokozatos adagemeléssel (úgynevezett „dózistitrálással”) indítani a mellékhatások csökkentése érdekében. A Rebif 44 mikrogrammos patronos kiszerezésben kapható, és a RebiSmart elektronikus injekciós eszközzel használható, ami automatikusan igazítja az adagot a kezelés első hónapjában.

Adagolás

Azoknál a betegeknél, akiknél egyetlen klinikai esemény volt tapasztalható

A szokásos adag 44 mikrogramm (12 millió NE) hetente háromszor adva.

Szklerózis multiplexben szenvedő betegek

A szokásos adag 44 mikrogramm (12 millió NE) hetente háromszor adva.

A 22 mikrogrammos (6 millió NE) alacsonyabb adag hetente háromszor adva azon betegek számára javasolt, akik a magasabb adagot nem viselik jól.

A Rebifet hetente háromszor, és ha lehetséges:

- minden héten ugyanazon a három napon (legalább 48 óra különbséggel, pl. hétfőn, szerdán, pénteken),
 - a nap ugyanazon szakában (lehetőleg este)
- kell beadni.

Alkalmazása (2-17 éves) gyermekeknél és serdülőknél

Hivatalos klinikai vizsgálatokat gyermekekkel és serdülőkkel nem végeztek. Ugyanakkor néhány rendelkezésre álló klinikai adat arra utal, hogy a heti háromszor alkalmazott 22 mikrogramm vagy 44 mikrogramm Rebif gyermekek és serdülők esetén hasonló biztonságossági profillal rendelkezik, mint felnőtteknél.

Alkalmazása (2 évesnél fiatalabb) gyermekeknél

A Rebif alkalmazása 2 évesnél fiatalabb gyermekek számára nem ajánlott.

Az alkalmazás módja

A Rebif szubkután (bőr alá) adható injekció.

Az első injekció(ka)t megfelelő képzettségű egészségügyi szakember felügyelete mellett kell beadni. Megfelelő felkészítés után Ön, egyik családtagja, barátja vagy az Önről gondoskodó személy is alkalmazhatja a Rebif fecskendőt a gyógyszer otthonában történő beadására. Megfelelő autoinjektorral is beadható.

A Rebif beadása előtt kérjük, olvassa el figyelmesen az alábbi útmutatót:

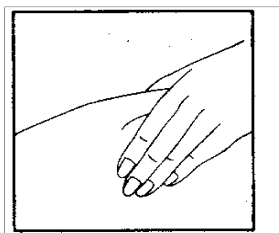
Ez a gyógyszer egyszeri használatra való. Csak tiszta vagy enyhén opalizáló, lebegő részecskéket nem tartalmazó, a romlás egyéb látható jeleit sem mutató oldatot szabad beadni.

Hogyan kell beadni a Rebifet?

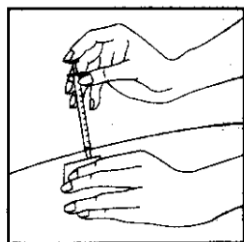


- Válassza ki az injekció beadásának helyét. Kezelőorvosa ismerteti Önnel az injekció beadásának lehetséges helyeit (megfelelő például a comb felső, és a has alsó része). A fecskendőt a ceruzához vagy célbadobó játéknálhoz hasonlóan fogja. Az injekció helyeit kísérje figyelemmel, és mindig változtassa, így elkerülhető, hogy túlságosan gyakran injekciózza ugyanazt a területet, amivel minimálisra csökkenthető az injekció beadási helyén fellépő szövetelhalás.
FIGYELEM! Ne használjon olyan területet, ahol duzzanatokat, tömör csomókat, vagy fájdalmat észlel; beszélje meg kezelőorvosával vagy az egészségügyi személyzettel, ha bármi ilyen tapasztal.

- Alaposan mossa meg a kezét szappannal és vízzel.
- A műanyag csomagolás felszakításával vegye ki a Rebif fecskendőt a buborékcsomagolásból.
- Az injekciók beadása előtt alkoholos törlővel tisztítsa meg a bőrt az injekció helyén. Hagyja megszáradni a bőrt. Ha egy kis alkohol marad a bőrön, égő érzést okozhat.



- Óvatosan csípje össze a bőrt az injekció helyén (kicsit emelje meg).
- Támassza meg a csuklóját a bőrön, az injekció beadása helyének közelében, és gyors, határozott mozdulattal szúrja a tűt merőlegesen a bőrbe.



- Lassú, állandó nyomással fecskendezze be a gyógyszert (addig nyomja a dugattyút, amíg a fecskendő ki nem ürül).
- Szorítson vattacsomót az injekció helyére. Húzza ki a tűt a bőrből.

- Óvatosan masszírozza meg az injekció beadásának helyét száraz vattacsomóval vagy gézzel.
- Dobjon ki minden felhasznált eszközt; ha befejezte az injekció beadását, a fecskendőt azonnal helyezze megfelelő hulladékátroló tartályba.

Ha az előírtnál több Rebifet alkalmazott

Túladagolás esetén haladéktalanul forduljon kezelőorvosához.

Ha elfelejtette alkalmazni a Rebifet

Ha egy adagot elfelejtett beadni, folytassa a kezelést a következő, esedékes adaggal. Ne adjon be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

Ha idő előtt abbahagyja a Rebif alkalmazását

A Rebif hatása nem feltétlenül jelentkezik azonnal. Ezért ne hagyja abba az alkalmazását, hanem a kívánt eredmény elérése érdekében használja rendszeresen a Rebifet. Ha bizonytalan az előnyöket illetően, kérjük, forduljon kezelőorvosához.

Kezelőorvosa megkérdezése nélkül nem hagyhatja abba a kezelést.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Azonnal értesítse kezelőorvosát és függesse fel a Rebif alkalmazását, amennyiben az alábbi súlyos mellékhatások bármelyikét tapasztalja:

- **Súlyos allergiás (túlérzékenységi) reakciók.** Ha közvetlenül a Rebif beadását követően hirtelen nehézlégzést tapasztal, amely az arc, az ajkak, a nyelv vagy torok feldagadásával, csalánkiütéssel, az egész testre kiterjedő viszketéssel és gyengeség vagy ájulásérzéssel társul, azonnal értesítse kezelőorvosát vagy hívjon sürgős orvosi segítséget. Ezek a reakciók *ritkák* (1000 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet).
- Azonnal értesítse kezelőorvosát, ha az alábbi tüneteket tapasztalja, melyek **májkárosodásra** utalhatnak: sárgaság (a bőr vagy a szemfehérje besárgulása), az egész test viszketése, hányingerrel, hányással társuló étvágytalanság és könnyen kialakuló véraláfutások a bőrön. A súlyos májkárosodásnak más jelei is lehetnek, például koncentrációs nehézség, álmoság és zavartság.
- A **depresszió gyakori** (10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet) a szklerózis multiplexszel kezelt betegek esetében. Azonnal értesítse kezelőorvosát, ha **lehangolt** vagy **öngyilkossági gondolatai támadnak**.

Beszéljen kezelőorvosával, ha az alábbi mellékhatások bármelyikét észleli:

- **Influenzaszerű tünetek**, mint például fejfájás, láz, borzongás, izom- és ízületi fájdalmak, fáradtság és émelygés *nagyon gyakoriak* (10 betegből több mint 1 beteget érinthet). Ezek a tünetek általában enyhék, különösen a kezelés kezdeti szakaszában gyakoriak, és a kezelés folytatásával csökkennek. Ezeknek a tüneteknek csökkentésére kezelőorvosa javasolhatja, hogy minden Rebif adag előtt, majd az injekció beadása után további 24 órán át szedjen lázcsökkentő hatású fájdalomcsillapítót.
- **Az injekció beadásának helyén jelentkező reakciók**, köztük a bőrpír, duzzanat, elszíneződés, gyulladás, fájdalom és a bőr károsodása *nagyon gyakoriak*. Az injekció beadásának helyén kialakuló reakciók gyakorisága idővel rendszerint csökken. Az injekció beadásának helyén kialakuló szövetelhalás (nekrózis), tályog és csomó *nem gyakoriak* (100 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet). Az injekció beadásának helyén jelentkező reakciók kockázatának a lehető legkisebbre csökkentése érdekében olvassa el a „Figyelmeztetések és óvintézkedések” című részt. Az injekció beadásának helye fertőződhet (*nem gyakori*); a bőr duzzadtta, érzékennyé válhat, megkeményedhet és az egész terület nagyon fájdalmas lehet. Ha ezen tünetek bármelyikét tapasztalja, kérjen tanácsot kezelőorvosától.

- Bizonyos **laboratóriumi vizsgálati eredmények** megváltozhatnak. Ezeket a változásokat a betegek általában nem veszik észre (nem okoznak tüneteket), rendszerint visszafordíthatók és enyhék, és legtöbbször nem igényelnek különleges kezelést.
Csökkenhet a vörösvértestek, fehérvérsejtek vagy a vérlemezkék száma, akár egyenként (*nagyon gyakori*), vagy egyszerre (*ritka*). Ezen változásokból származó tünetek közé tartozhat a fáradékonyság, a fertőzésekkel szembeni védekezés csökkenése, véraláfutások és tisztázatlan okokból bekövetkező vérzés. A májfunkciós vizsgálatok eredményei megváltozhatnak (*nagyon gyakori*). Beszámoltak májgyulladásról (*nem gyakori*). Azonnal értesítse kezelőorvosát (lásd feljebb „Azonnal értesítse kezelőorvosát...” című részt), amennyiben májbetegségre utaló jeleket, például más tünetekkel, így hányingerrel, hányással, sárgasággal kísért étvágytalanságot észlel.
- A **pajzsmirigy működési zavara** *nem gyakori*. A pajzsmirigy működése lehet fokozott vagy elégtelen. A pajzsmirigy működésének ezen eltéréseit a betegek szinte sosem élik meg tünetként, azonban kezelőorvosa – amennyiben szükséges – kivizsgálást javasolhat.
- A **szklerózis multiplexben bekövetkező állapotrosszabbodáshoz hasonló tünetek (nem valódi állapotromlás)** (*gyakoriság nem ismert*): Lehetséges, hogy a Rebif-kezelés megkezdésekor olyan tüneteket észlel, melyek a szklerózis multiplexben bekövetkező állapotrosszabbodására hasonlítanak. Úgy érezheti például, hogy izmai túlságosan feszesek vagy nagyon gyengék, olyannyira, hogy megakadályozzák, hogy úgy mozogjon, ahogyan akar. Néhány esetben az ilyen tünetek a korábban leírt lázzal vagy influenzaszerű tünetekkel járnak együtt. Értesítse kezelőorvosát, amennyiben ezen mellékhatások bármelyikét tapasztalja.

Egyéb lehetséges mellékhatások közé tartoznak:

Nagyon gyakori (10 betegből több mint 1 beteget érinthet):

- fejfájás.

Gyakori (10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- álmatlanság (alvászavar);
- hasmenés, hányinger, hányás;
- viszketés, bőrkiütés;
- izom- és ízületi fájdalmak;
- fáradtság, láz, hidegrázás;
- hajhullás.

Nem gyakori (100 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- csalánkiütés;
- epilepsziás rohamok;
- májgyulladás (hepatitisz);
- nehézlégzés;
- vérrögök kialakulása, mint például mélyvénás trombózis;
- a szem ideghártyájának rendellenességei (a szemfenéken), mint például gyulladás vagy vérrögök, melyek következtében látásromlás alakulhat ki (látászavarok, látásvesztés);
- fokozott verejtékezés.

Ritka (1000 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- öngyilkossági kísérlet;
- súlyos bőrreakciók – egyesek a nyálkahártya érintettségével
- a kiserekben keletkezett vérrögök, melyek hatással lehetnek a veséire (trombotikus trombocitopénias purpura vagy hemolitikus urémiás szindróma). A tünetek között előfordulhat a véraláfutások gyakoribb megjelenése, vérzés, láz, rendkívüli gyengeség, fejfájás, szédülés vagy kábultság. Kezelőorvosa eltéréseket észlelhet vérképében és vesefunkciós értékeiben.

- gyógyszer által indukált lupusz eritematózus: olyan mellékhatás, amely a Rebif hosszú távú alkalmazása során fordul elő. A tünetek közé tartozhat az izomfájdalom, ízületi fájdalom és duzzanat, valamint a bőrkiütés. Ön egyéb tüneteket is tapasztalhat, úgy mint láz, fogyás és fáradtság. Ezek a tünetek általában a kezelés leállítása után egy-két héten belül megszűnnek.
- veseproblémák, köztük hegesedés, ami ronthatja a veseműködést. Amennyiben az alábbi tünetek közül néhány vagy mindegyik fellép Önnél, beszéljen kezelőorvosával, mert ezek lehetséges veseprobléma jelei lehetnek:
 - habos vizelet,
 - fáradékonyság,
 - duzzanat, különösen bokatáján és a szemhéjaknál, valamint súlygyarapodás.

Az alábbi mellékhatásokat béta-interferonnal kapcsolatban jelentették (gyakorisága nem ismert):

- szédülés;
- idegesség;
- étvágytalanság;
- értágulat és szívdobogásérzés;
- szabálytalan és/vagy megváltozott menstruációs vérzés.
- A pulmonális artériás hipertónia a tüdő ereinek súlyos szűkületével járó betegsége, amely magas vérnyomást eredményez a szívből a tüdőbe vért szállító erekben. Pulmonális artériás hipertóniát a kezelés során különböző időpontokban tapasztaltak, akár több évvel a Rebif-kezelés kezdetét követően.
- A bőr alatti zsírszövet gyulladása (panniculitis), amelytől a bőr megkeményedhet, és előfordulhat, hogy vörös, fájdalmas csomók vagy foltok alakulnak ki.

Csak akkor hagyja abba vagy változtassa meg a kezelést, ha kezelőorvosa erre utasítja.

Gyermekek és serdülők

A gyermekeknél és serdülőknél tapasztalt mellékhatások hasonlóak a felnőtteknél megfigyeltékhez.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Rebifet tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A címkén feltüntetett lejárati idő („Felhasználható:”, „Felh.:”) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert.

Hűtőszekrényben (2 °C-8 °C) tárolandó.

Nem fagyasztható! (A véletlen fagyasztás elkerülése érdekében a hűtőszekrény fagyasztó részétől távolabb kell tárolni.)

Ambuláns felhasználás céljából kiveheti a hűtőszekrényből a Rebifet, és 25 °C-ot nem meghaladó hőmérsékleten egyetlen, legfeljebb 14 napig tartó időszakon át tárolhatja. Ezt követően a Rebifet vissza kell tennie a hűtőszekrénybe, és a lejárati idő előtt fel kell használnia.

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

Ne alkalmazza ezt a gyógyszert, ha a bomlás látható jeleit észleli, pl. ha az oldat nem tiszta, vagy ha részecskéket tartalmaz.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Rebif?

- A készítmény hatóanyaga a béta-1a interferon. Egy fecskendő 44 mikrogrammot tartalmaz, ami 12 millió nemzetközi egységnyi (NE) béta-1a interferonnak felel meg.
- Egyéb összetevők: mannit, poloxamer 188, L-metionin, benzil-alkohol, nátrium-acetát, ecetsav, nátrium-hidroxid, injekcióhoz való víz.

Milyen a Rebif külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Rebif injekció oldatként, rögzített tűvel ellátott, öninjekciózásra alkalmas előretöltött fecskendőben kapható. A Rebif tiszta vagy enyhén opalizáló oldat. Az előretöltött fecskendő használatra kész és 0,5 ml oldatot tartalmaz.

A Rebif injekció 1, 3, 12, illetve 36 db előretöltött fecskendőt tartalmazó kiszerelésben kapható. Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

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

A betegájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

Rebif 22 mikrogramm/0,5 ml oldatos injekció patronban béta-1a interferon

Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Rebif és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Rebif alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Rebifet?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Rebifet tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Rebif és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Rebif az úgynevezett interferonok családjába tartozik. Ezek olyan természetes anyagok, amelyek a sejtek között szállítanak üzeneteket. Az interferonokat a szervezet termeli, és alapvető szerepet játszanak az immunrendszer működésében. Nem teljesen ismert mechanizmusokon keresztül az interferonok csökkentik a központi idegrendszer szklerózis multiplex betegséggel összefüggő károsodását.

A Rebif nagymértékben tisztított, vízben oldódó fehérje, ami hasonló az emberi szervezetben képződő természetes béta-interferonhoz.

A Rebifet szklerózis multiplex betegségben szenvedő betegek kezelésére használják. Kimutatták, hogy csökkenti a visszaesések számát és súlyosságát, és lassítja a fogyatékosság előrehaladását.

2. Tudnivalók a Rebif alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a Rebifet

- ha allergiás a természetes vagy rekombináns béta-interferonra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére;
- ha éppen súlyos depresszióban szenved.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Rebif alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

- A Rebif kizárólag kezelőorvosa felügyelete mellett alkalmazható.
- A Rebif-kezelés megkezdése előtt olvassa el és tartsa be a „Hogyan kell alkalmazni a Rebifet” alatt leírtakat, hogy a lehető legkisebbre csökkentse az injekció beadásának helyén jelentkező nekrosis (a bőr folytonosságának megszakadása és szövetelhalás) előfordulásának kockázatát, melyet Rebiffel kezelt betegek esetén jelentettek. Kellemetlen helyi reakciók jelentkezésekor forduljon kezelőorvosához.
- A Rebif alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével, ha Ön allergiás (túlérzékeny) bármilyen egyéb gyógyszerre.
- A kezelése során a kiserekben vérrög keletkezhet. Ezek a vérrögök hatással lehetnek a veséire. Ez több héttel vagy több évvel a Rebif-kezelés megkezdése után is előfordulhat. Kezelőorvosa ellenőrizheti a vérnyomását, vérképét (vérlemezkeszámát) és a veseműködését.

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha az alábbi betegségek egyikében szenved:

- csontvelő megbetegedés,
- vesebetegség,
- májbetegség,
- szívbetegség,
- pajzsmirigybetegség,
- vagy ha volt már depressziós,
- vagy voltak korábban epilepsziás görcsei,

mert ilyen esetekben kezelőorvosa gondosan felügyeli a kezelését és ezen állapotok esetleges rosszabbodását.

Egyéb gyógyszerek és a Rebif

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben alkalmazott, valamint alkalmazni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Különösen fontos, hogy közölje kezelőorvosával, ha epilepszia elleni gyógyszert vagy depresszió elleni gyógyszert szed.

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Az anyatejjel táplált csecsemőknél káros hatások nem várhatók. A Rebif alkalmazható a szoptatás alatt.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az alapbetegsége, és a gyógykezelés is befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Kérje kezelőorvosa tanácsát, amennyiben érintett.

A Rebif nátriumot és benzil-alkoholt tartalmaz

A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

A készítmény 2,5 mg benzil-alkoholt tartalmaz adagonként. A benzil-alkohol allergiás reakciót okozhat.

Fiatal gyermekek esetében a benzil-alkoholt súlyos mellékhatások, beleértve légzési problémák (úgynevezett „zihálás szindróma”), kockázatával hozták összefüggésbe.

Ne alkalmazza fiatal gyermekeknél (3 éves kor alatt) egy hétnél hosszabb ideig, kivéve, ha kezelőorvosa vagy gyógyszerésze azt javasolta.

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha máj- vagy vesebetegségben szenved, kérje ki kezelőorvosa vagy gyógyszerésze tanácsát. Erre azért van szükség, mert a nagy mennyiségben alkalmazott benzil-alkohol felhalmozódhat a testében és mellékhatásokat okozhat (úgynevezett „metabolikus acidózis”).

3. Hogyan kell alkalmazni a Rebifet?

Ez a gyógyszer többadagos használatra való.

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát.

Adagolás

A szokásos adag 44 mikrogramm (12 millió NE) hetente háromszor adva. Kezelőorvosa Önnek a 22 mikrogrammos (6 millió NE) alacsonyabb adagot írta fel, hetente háromszor adva. Ez az alacsonyabb adag azon betegek számára javasolt, akik a magasabb adagot nem viselik jól.

A Rebifet hetente háromszor, és ha lehetséges:

- minden héten ugyanazon a három napon (legalább 48 óra különbséggel, pl. hétfőn, szerdán, pénteken),
 - a nap ugyanazon szakában (lehetőleg este)
- kell beadni.

Alkalmazása (2-17 éves) gyermekeknél és serdülőknél

Hivatalos klinikai vizsgálatokat gyermekekkel és serdülőkkel nem végeztek. Ugyanakkor néhány rendelkezésre álló klinikai adat arra utal, hogy a heti háromszor alkalmazott 22 mikrogramm vagy 44 mikrogramm Rebif gyermekek és serdülők esetén hasonló biztonságossági profillal rendelkezik, mint felnőtteknél.

Alkalmazása (2 évesnél fiatalabb) gyermekeknél

A Rebif alkalmazása 2 évesnél fiatalabb gyermekek számára nem ajánlott.

Az alkalmazás módja

- A Rebif szubkután (bőr alá) adható injekció.
- Az első injekció(ka)t megfelelő képzettségű egészségügyi szakember felügyelete mellett kell beadni. Megfelelő felkészítés után Ön, egyik családtagja, barátja vagy az Önről gondoskodó személy is alkalmazhatja a Rebif patront annak eszközével a gyógyszer otthonában történő beadására.
- A patron a RebiSmart elektronikus injekciós eszközzel használható.
- Az eszközhöz mellékelve van a teljes használati útmutató. Kérjük, gondosan kövesse ezt.
- A Rebif patronok használatáról szóló rövid útmutatója alább olvasható.

Mielőtt elkezdené

- Szappannal és vízzel alaposan mosson kezét.
- Szakítsa fel a műanyag burkolatot, és vegye ki a Rebif patront a buborékcsomagolásból.
- Ellenőrizze (amint kivette a gyógyszert a hűtőszekrényből), hogy a patron nem fagyott-e meg véletlenül a csomagolásban vagy az eszközben. Csak tiszta vagy enyhén opalizáló, lebegő részecskéket nem tartalmazó, a romlás egyéb látható jeleit sem mutató oldatot szabad beadni.
- Kövesse az eszközhöz mellékelt használati útmutatóban (Használati utasítás) a patronnak az eszközbe történő behelyezésére és az injekció beadására vonatkozó utasításait.

Hova kell beadni a Rebifet?



- Válassza ki az injekció beadásának helyét. Kezelőorvosa ismerteti Önnel az injekció beadásának lehetséges helyeit (megfelelő például a comb felső, és a has alsó része). Az injekció helyeit kísérje figyelemmel, és mindig változtassa, így elkerülhető, hogy túlságosan gyakran injekciózza ugyanazt a területet, amivel minimálisra csökkenthető az injekció beadási helyén fellépő szövetelhalás.
- FIGYELEM! Ne használjon olyan területet, ahol duzzanatokat, tömör csomókat, vagy fájdalmat észlel; beszélje meg kezelőorvosával vagy az egészségügyi személyzettel, ha bármi ilyen tapasztal.
- Az injekció beadása előtt alkoholos törlővel tisztítsa meg a bőrt az injekció helyén. Hagyja megszáradni a bőrt. Ha egy kis alkohol marad a bőrön, égő érzést okozhat.

Hogyan kell beadni a Rebifet?

- Kezelőorvosa is el fogja mondani Önnek, hogyan kell kiválasztani a pontos 22 mikrogrammos adagot. Kérjük, olvassa el az eszközhöz (RebiSmart) mellékelt használatra vonatkozó útmutatást is.

RebiSmart	• Kérjük, hogy az injekció beadása előtt győződjön meg róla, hogy az eszköz kijelzőjén látható adag megegyezik a felírt 22 mikrogrammos adaggal. • Helyezze a RebiSmart eszközt derékszögben (90°) a bőrre. • Nyomja le az injekciós gombot. Az injekció beadása alatt a gomb villog. • Várjon, amíg a fény kialszik. Ez jelzi az injekció beadásának befejeztét. • Távolítsa el a RebiSmart eszközt az injekció beadásának helyéről.
------------------	---

A Rebif RebiSmart eszközzel történő beadását követően

- Az eszközhöz mellékelt használati útmutatóban foglaltaknak megfelelően vegye le, és dobja ki a tűt.
- Óvatosan masszírozza meg az injekció beadásának helyét száraz vattacsomóval vagy gézzel.
- A Rebif patront tartalmazó eszköz tárolását az 5. részben (Hogyan kell a Rebifet tárolni?) olvasható utasítások szerint végezze.

Ha bármilyen további kérdése van, kérjük, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét, vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

Ha az előírtnál több Rebifet alkalmazott

Túladagolás esetén haladéktalanul forduljon kezelőorvosához.

Ha elfelejtette alkalmazni a Rebifet

Ha egy adagot elfelejtett beadni, folytassa a kezelést a következő, esedékes adaggal. Ne adjon be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

Ha idő előtt abbahagyja a Rebif alkalmazását

A Rebif hatása nem feltétlenül jelentkezik azonnal. Ezért ne hagyja abba az alkalmazását, hanem a kívánt eredmény elérése érdekében használja rendszeresen a Rebifet. Ha bizonytalan az előnyöket illetően, kérjük, forduljon kezelőorvosához.

Kezelőorvosa megkérdezése nélkül nem hagyhatja abba a kezelést.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Azonnal értesítse kezelőorvosát és függesse fel a Rebif alkalmazását, amennyiben az alábbi súlyos mellékhatások bármelyikét tapasztalja:

- **Súlyos allergiás (túlérzékenységi) reakciók.** Ha közvetlenül a Rebif beadását követően hirtelen nehézlégzést tapasztal, amely az arc, az ajkak, a nyelv vagy torok feldagadásával, csalánkiütéssel, az egész testre kiterjedő viszketéssel és gyengeség vagy ájulásérzéssel társul, azonnal értesítse kezelőorvosát vagy hívjon sürgős orvosi segítséget. Ezek a reakciók *ritkák* (1000 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet).
- Azonnal értesítse kezelőorvosát, ha az alábbi tüneteket tapasztalja, melyek **májkárosodásra** utalhatnak: sárgaság (a bőr vagy a szemfehérje besárgulása), az egész test viszketése, hányingerrel, hányással társuló étvágytalanság és könnyen kialakuló véraláfutások a bőrön. A súlyos májkárosodásnak más jelei is lehetnek, például koncentrációs nehézség, álmoság és zavartság.
- A **depresszió gyakori** (10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet) a szklerózis multiplexszel kezelt betegek esetében. Azonnal értesítse kezelőorvosát, ha **lehangolt** vagy **öngyilkossági gondolatai támadnak**.

Beszéljen kezelőorvosával, ha az alábbi mellékhatások bármelyikét észleli:

- **Influenzaszerű tünetek**, mint például fejfájás, láz, borzongás, izom- és ízületi fájdalom, fáradtság és émelygés *nagyon gyakoriak* (10 betegből több mint 1 beteget érinthet). Ezek a tünetek általában enyhék, különösen a kezelés kezdeti szakaszában gyakoriak, és a kezelés folytatásával csökkennek. Ezeknek a tüneteknek csökkentésére kezelőorvosa javasolhatja, hogy minden Rebif adag előtt, majd az injekció beadása után további 24 órán át szedjen lázcsökkentő hatású fájdalomcsillapítót.
- **Az injekció beadásának helyén jelentkező reakciók**, köztük a bőrpír, duzzanat, elszíneződés, gyulladás, fájdalom és a bőr károsodása *nagyon gyakoriak*. Az injekció beadásának helyén kialakuló reakciók gyakorisága idővel rendszerint csökken. Az injekció beadásának helyén kialakuló szövetelhalás (nekrózis), tályog és csomó *nem gyakoriak* (100 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet). Az injekció beadásának helyén jelentkező reakciók kockázatának a lehető legkisebbre csökkentése érdekében olvassa el a „Figyelmeztetések és óvintézkedések” című részt. Az injekció beadásának helye fertőződhet (*nem gyakori*); a bőr duzzadtá, érzékennyé válhat, megkeményedhet és az egész terület nagyon fájdalmas lehet. Ha ezen tünetek bármelyikét tapasztalja, kérjen tanácsot kezelőorvosától.
- Bizonyos **laboratóriumi vizsgálati eredmények** megváltozhatnak. Ezeket a változásokat a betegek általában nem veszik észre (nem okoznak tüneteket), rendszerint visszafordíthatók és enyhék, és legtöbbször nem igényelnek különleges kezelést. Csökkenhet a vörösvértestek, fehérvérsejtek vagy a vérlemezkék száma, akár egyenként (*nagyon gyakori*), vagy egyszerre (*ritka*). Ezen változásokból származó tünetek közé tartozhat a fáradékonyság, a fertőzésekkel szembeni védekezés csökkenése, véraláfutások és tisztázatlan okokból bekövetkező vérzés. A májfunkciós vizsgálatok eredményei megváltozhatnak (*nagyon gyakori*). Beszámoltak májgyulladásról (*nem gyakori*). Azonnal értesítse kezelőorvosát (lásd feljebb „Azonnal értesítse kezelőorvosát...” című részt), amennyiben májbetegségre utaló jeleket, például más tünetekkel, így hányingerrel, hányással, sárgasággal kísért étvágytalanságot észlel.

- **A pajzsmirigy működési zavara nem gyakori.** A pajzsmirigy működése lehet fokozott vagy elégtelen. A pajzsmirigy működésének ezen eltéréseit a betegek szinte sosem élik meg tünetként, azonban kezelőorvosa – amennyiben szükséges – kivizsgálást javasolhat.
- **A szklerózis multiplexben bekövetkező állapotrosszabbodáshoz hasonló tünetek (nem valódi állapotromlás) (gyakoriság nem ismert):** Lehetséges, hogy a Rebif-kezelés megkezdésekor olyan tüneteket észlel, melyek a szklerózis multiplexben bekövetkező állapotrosszabbodására hasonlítanak. Úgy érezheti például, hogy izmai túlságosan feszesek vagy nagyon gyengék, olyannyira, hogy megakadályozzák, hogy úgy mozogjon, ahogyan akar. Néhány esetben az ilyen tünetek a korábban leírt lázzal vagy influenzaszerű tünetekkel járnak együtt. Értesítse kezelőorvosát, amennyiben ezen mellékhatások bármelyikét tapasztalja.

Egyéb lehetséges mellékhatások közé tartoznak:

Nagyon gyakori (10 betegből több mint 1 beteget érinthet):

- fejfájás.

Gyakori (10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- álmatlanság (alvászavar);
- hasmenés, hányinger, hányás;
- viszketés, bőrkirritás;
- izom- és ízületi fájdalmak;
- fáradtság, láz, hidegrázás;
- hajhullás.

Nem gyakori (100 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- csalánkiütés;
- epilepsziás rohamok;
- májgyulladás (hepatitisz);
- nehézlégzés;
- vérrögök kialakulása, mint például mélyvénás trombózis;
- a szem ideghártyájának rendellenességei (a szemfenéken), mint például gyulladás vagy vérrögök, melyek következtében látásromlás alakulhat ki (látászavarok, látásvesztés);
- fokozott verejtékezés.

Ritka (1000 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- öngyilkossági kísérlet;
- súlyos bőrreakciók – egyesek a nyálkahártya érintettségével
- a kiserekben keletkezett vérrögök, melyek hatással lehetnek a veséire (trombotikus trombocitopénias purpura vagy hemolitikus urémiás szindróma). A tünetek között előfordulhat a véraláfutások gyakoribb megjelenése, vérzés, láz, rendkívüli gyengeség, fejfájás, szédülés vagy kábultság. Kezelőorvosa eltéréseket észlelhet vérképében és vesefunkciós értékeiben.
- gyógyszer által indukált lupusz eritematózus: olyan mellékhatás, amely a Rebif hosszú távú alkalmazása során fordul elő. A tünetek közé tartozhat az izomfájdalom, ízületi fájdalom és duzzanat, valamint a bőrkirritás. Ön egyéb tüneteket is tapasztalhat, úgy mint láz, fogyás és fáradtság. Ezek a tünetek általában a kezelés leállítása után egy-két héten belül megszűnnek.
- veseproblémák, köztük hegesedés, ami ronthatja a veseműködést. Amennyiben az alábbi tünetek közül néhány vagy mindegyik fellép Önnél, beszéljen kezelőorvosával, mert ezek lehetséges veseprobléma jelei lehetnek:
 - habos vizelet,
 - fáradékonyság,
 - duzzanat, különösen bokáin és a szemhéjaknál, valamint súlygyarapodás.

Az alábbi mellékhatásokat béta-interferonnal kapcsolatban jelentették (gyakorisága nem ismert):

- szédülés;

- idegesség;
- étvágytalanság;
- értágulat és szívdobogásérzés;
- szabálytalan és/vagy megváltozott menstruációs vérzés.
- A pulmonális artériás hipertónia a tüdő ereinek súlyos szűkületével járó betegsége, amely magas vérnyomást eredményez a szívből a tüdőbe vért szállító erekben. Pulmonális artériás hipertóniát a kezelés során különböző időpontokban tapasztaltak, akár több évvel a Rebif-kezelés kezdetét követően.
- A bőr alatti zsírszövet gyulladása (panniculitis), amelytől a bőr megkeményedhet, és előfordulhat, hogy vörös, fájdalmas csomók vagy foltok alakulnak ki.

Csak akkor hagyja abba vagy változtassa meg a kezelést, ha kezelőorvosa erre utasítja.

Gyermekek és serdülők

A gyermekeknél és serdülőknél tapasztalt mellékhatások hasonlóak a felnőtteknél megfigyeltékhez.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnek bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Rebifet tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A címkén feltüntetett lejárati idő („Felhasználható:”, „Felh.:”) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert.

Hűtőszekrényben (2°C-8°C) tárolandó.

Nem fagyasztható! (A véletlen fagyasztás elkerülése érdekében a hűtőszekrény fagyasztó részétől távolabb kell tárolni.)

Az első injekció beadását követően 28 napon belül fel kell használni.

A Rebif előretöltött patronát tartalmazó eszközök (RebiSmart) az eszköz tárolódobozában, hűtőszekrényben (2°C-8°C) tárolandók. Ambuláns felhasználás céljából kiveheti a hűtőszekrényből a Rebifet, és 25°C-ot nem meghaladó hőmérsékleten egyetlen, legfeljebb 14 napig tartó időszakon át tárolhatja. Ezt követően a Rebifet vissza kell tennie a hűtőszekrénybe, és a lejárati idő előtt fel kell használnia.

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

Ne alkalmazza ezt a gyógyszert, ha a bomlás látható jeleit észleli, pl. ha az oldat nem tiszta, vagy ha részecskéket tartalmaz.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Rebif?

- A készítmény hatóanyaga a béta-1a interferon. Egy patron 66 mikrogrammot tartalmaz, ami 18 millió nemzetközi egységnyi (NE) béta-1a interferonnak felel meg.
- Egyéb összetevők: mannit, poloxamer 188, L-metionin, benzil-alkohol, nátrium-acetát, ecetsav, nátrium-hidroxid, injekcióhoz való víz.

Milyen a Rebif külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

1,5 ml oldatot tartalmazó I-es típusú üvegből készült, dugattyúval (gumi) és halobutil dugós alumínium rollnizott kupakkal ellátott előretöltött patron. 4 vagy 12 patront tartalmazó kiserelés. Nem feltétlenül mindegyik kiserelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A patron a RebiSmart elektronikus injekciós eszközzel használható. Az eszköz külön kapható.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Rebif 44 mikrogramm/0,5 ml oldatos injekció patronban béta-1a interferon

Mielőtt elkezd alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Rebif és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Rebif alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Rebifet?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Rebifet tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Rebif és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Rebif az úgynevezett interferonok családjába tartozik. Ezek olyan természetes anyagok, amelyek a sejtek között szállítanak üzeneteket. Az interferonokat a szervezet termeli, és alapvető szerepet játszanak az immunrendszer működésében. Nem teljesen ismert mechanizmusokon keresztül az interferonok csökkentik a központi idegrendszer szklerózis multiplex betegséggel összefüggő károsodását.

A Rebif nagymértékben tisztított, vízben oldódó fehérje, ami hasonló az emberi szervezetben képződő természetes béta-interferonhoz.

A Rebifet szklerózis multiplex betegségben szenvedő betegek kezelésére használják. Kimutatták, hogy csökkenti a visszaesések számát és súlyosságát, és lassítja a fogyatékosság előrehaladását. Azoknál a betegeknél is engedélyezték az alkalmazását, akiknél egyetlen olyan klinikai esemény volt tapasztalható, amely valószínűleg a szklerózis multiplex első jele.

2. Tudnivalók a Rebif alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a Rebifet

- ha allergiás a természetes vagy rekombináns béta-interferonra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére;
- ha éppen súlyos depresszióban szenved.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Rebif alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

- A Rebif kizárólag kezelőorvosa felügyelete mellett alkalmazható.
- A Rebif-kezelés megkezdése előtt olvassa el és tartsa be a „Hogyan kell alkalmazni a Rebifet” alatt leírtakat, hogy a lehető legkisebbre csökkentse az injekció beadásának helyén jelentkező nekrosis (a bőr folytonosságának megszakadása és szövetelhalás) előfordulásának kockázatát, melyet Rebiffel kezelt betegek esetén jelentettek. Kellemetlen helyi reakciók jelentkezésekor forduljon kezelőorvosához.
- A Rebif alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével, ha Ön allergiás (túlérzékeny) bármilyen egyéb gyógyszerre.
- A kezelése során a kiserekben vérrög keletkezhet. Ezek a vérrögök hatással lehetnek a veséire. Ez több héttel vagy több évvel a Rebif-kezelés megkezdése után is előfordulhat. Kezelőorvosa ellenőrizheti a vérnyomását, véréképét (vérlemezkeszámát) és a veseműködését.

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha az alábbi betegségek egyikében szenved:

- csontvelő megbetegedés,
- vesebetegség,
- májbetegség,
- szívbetegség,
- pajzsmirigybetegség,
- vagy ha volt már depressziós,
- vagy voltak korábban epilepsziás görcsei,

mert ilyen esetekben kezelőorvosa gondosan felügyeli a kezelését és ezen állapotok esetleges rosszabbodását.

Egyéb gyógyszerek és a Rebif

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben alkalmazott, valamint alkalmazni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Különösen fontos, hogy közölje kezelőorvosával, ha epilepszia elleni gyógyszert vagy depresszió elleni gyógyszert szed.

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Az anyatejjel táplált csecsemőknél káros hatások nem várhatók. A Rebif alkalmazható a szoptatás alatt.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az alapbetegsége, és a gyógykezelés is befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Kérje kezelőorvosa tanácsát, amennyiben érintett.

A Rebif nátriumot és benzil-alkoholt tartalmaz

A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

A készítmény 2,5 mg benzil-alkoholt tartalmaz adagonként. A benzil-alkohol allergiás reakciót okozhat.

Fiatal gyermekek esetében a benzil-alkoholt súlyos mellékhatások, beleértve légzési problémák (úgynevezett „zihálás szindróma”), kockázatával hozták összefüggésbe.

Ne alkalmazza fiatal gyermekeknél (3 éves kor alatt) egy hétnél hosszabb ideig, kivéve, ha kezelőorvosa vagy gyógyszerésze azt javasolta.

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha máj- vagy vesebetegségben szenved, kérje ki kezelőorvosa vagy gyógyszerésze tanácsát. Erre azért van szükség, mert a nagy mennyiségben alkalmazott benzil-alkohol felhalmozódhat a testében és mellékhatásokat okozhat (úgynevezett „metabolikus acidózis”).

3. Hogyan kell alkalmazni a Rebifet?

Ez a gyógyszer többadagos használatra való.

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát.

A kezdeti adagolás:

A Rebif alkalmazásának kezdetén egy 4 hetes időszakban javasolt a kezelést fokozatos adagemeléssel (úgynevezett „dózistitralással”) indítani bizonyos mellékhatások csökkentése érdekében. Javaslat:

- Az első és második héten Rebif 8,8 mikrogramm kerüljön beadásra, hetente háromszor.
- A harmadik és negyedik héten Rebif 22 mikrogramm kerüljön beadásra, hetente háromszor.

Az ötödik héttől, miután befejeződött a kezdő időszak, a kezelés a kezelőorvosa által felírt szokásos adagolással folytatódik.

Szokásos adag

Azoknál a betegeknél, akiknél egyetlen klinikai esemény volt tapasztalható

A szokásos adag 44 mikrogramm (12 millió NE), hetente háromszor adva.

Szklerózis multiplexben szenvedő betegek

A szokásos adag 44 mikrogramm (12 millió NE) hetente háromszor adva.

A 22 mikrogrammos (6 millió NE) alacsonyabb adag hetente háromszor adva azon betegek számára javasolt, akik a magasabb adagot nem viselik jól.

A Rebifet hetente háromszor, és ha lehetséges:

- minden héten ugyanazon a három napon (legalább 48 óra különbséggel, pl. hétfőn, szerdán, pénteken),
 - a nap ugyanazon szakában (lehetőleg este)
- kell beadni.

Alkalmazása (2-17 éves) gyermekeknél és serdülőknél

Hivatalos klinikai vizsgálatokat gyermekekkel és serdülőkkel nem végeztek. Ugyanakkor néhány rendelkezésre álló klinikai adat arra utal, hogy a heti háromszor alkalmazott 22 mikrogramm vagy 44 mikrogramm Rebif gyermekek és serdülők esetén hasonló biztonságossági profillal rendelkezik, mint felnőtteknél.

Alkalmazása (2 évesnél fiatalabb) gyermekeknél

A Rebif alkalmazása 2 évesnél fiatalabb gyermekek számára nem ajánlott.

Az alkalmazás módja

- A Rebif szubkután (bőr alá) adható injekció.
- Az első injekció(ka)t megfelelő képzettségű egészségügyi szakember felügyelete mellett kell beadni. Megfelelő felkészítés után Ön, egyik családtagja, barátja vagy az Önről gondoskodó személy is alkalmazhatja a Rebif patronát annak eszközével a gyógyszer otthonában történő beadására.
- A patron a RebiSmart elektronikus injekciós eszközzel használható.
- Az eszközhöz mellékelve van a teljes használati útmutató. Kérjük, gondosan kövesse ezt.
- A Rebif patronok használatáról szóló rövid útmutatója alább olvasható.

Mielőtt elkezdene

- Szappannal és vízzel alaposan mosson kezét.
- Szakítsa fel a műanyag burkolatot, és vegye ki a Rebif patront a buboréksomagolásból.
- Ellenőrizze (amint kivette a gyógyszert a hűtőszekrényből), hogy a patron nem fagyott-e meg véletlenül a csomagolásban vagy az eszközben. Csak tiszta vagy enyhén opalizáló, lebegő részecskéket nem tartalmazó, a romlás egyéb látható jeleit sem mutató oldatot szabad beadni.
- Kövesse az eszközhöz mellékelt használati útmutatóban (Használati utasítás) a patronnak az eszközbe történő behelyezésére és az injekció beadására vonatkozó utasításait.

Hova kell beadni a Rebifet?



- Válassza ki az injekció beadásának helyét. Kezelőorvosa ismerteti Önnel az injekció beadásának lehetséges helyeit (megfelelő például a comb felső, és a has alsó része). Az injekció helyeit kísérje figyelemmel, és mindig változtassa, így elkerülhető, hogy túlságosan gyakran injekciózza ugyanazt a területet, amivel minimálisra csökkenthető az injekció beadási helyén fellépő szövetelhalás.
- FIGYELEM! Ne használjon olyan területet, ahol duzzanatokat, tömör csomókat, vagy fájdalmat észlel; beszélje meg kezelőorvosával vagy az egészségügyi személyzettel, ha bármi ilyen tapasztal.
- Az injekció beadása előtt alkoholos törlővel tisztítsa meg a bőrt az injekció helyén. Hagyja megszáradni a bőrt. Ha egy kis alkohol marad a bőrön, égő érzést okozhat.

Hogyan kell beadni a Rebifet?

- Kezelőorvosa is el fogja mondani Önnek, hogyan kell kiválasztani a pontos adagot. Kérjük, olvassa el az eszközhöz (RebiSmart) mellékelt használatra vonatkozó útmutatást is.

RebiSmart	• A RebiSmartot úgy programozták, hogy útmutatást adjon az egész kezdeti folyamat során, és automatikusan emelje az adagot a kezdeti időszakban. Akkor is utasítást ad, amikor patronot kell cserélnie. • Önnek vagy kezelőorvosának a RebiSmart menüjében kell kiválasztania a felírt adagot az adag pontos rögzítése érdekében. • Az „initiation/titration” (kezdés/titrálás) menüpont aktiválásához Önnek vagy kezelőorvosának először ki kell választania a 44 mikrogrammot, majd az „initiation/titration” (kezdés/titrálás) lehetőséget, válassza az „on” (bekapcsolás) gombot, és erősítse meg az „initiation/titration on” (kezdés/titrálás bekapcsolása) lehetőséget az „ok” megnyomásával. • Az eszköz biztosítja, hogy: ○ Az első és a második héten Rebif 8,8 mikrogramm injekció kerüljön beadásra hetente háromszor. ○ A harmadik és negyedik héten Rebif 22 mikrogramm injekció kerüljön beadásra hetente háromszor. • Az ötödik héttől kezdődően a RebiSmart automatikusan a szokásos adagolási rendre vált. Kérjük, hogy az injekció beadása előtt győződjön meg róla, hogy az eszköz kijelzőjén látható adag megegyezik a felírt 44 mikrogrammos adaggal. • Helyezze a RebiSmart eszközt derékszögben (90°) a bőrre. • Nyomja le az injekciós gombot. Az injekció beadása alatt a gomb villog. • Várjon, amíg a fény kialszik. Ez jelzi az injekció beadásának befejeztét. • Távolítsa el a RebiSmart eszközt az injekció beadásának helyéről.
------------------	---

A Rebif RebiSmart eszközzel történő beadását követően

- Az eszközhöz mellékelt használati útmutatóban foglaltaknak megfelelően vegye le, és dobja ki a tűt.
- Óvatosan masszírozza meg az injekció beadásának helyét száraz vattacsomóval vagy gézzel.

- A Rebif patront tartalmazó eszköz tárolását az 5. részben (Hogyan kell a Rebifet tárolni?) olvasható utasítások szerint végezze.

Ha bármilyen további kérdése van, kérjük, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét, vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

Ha az előírtnál több Rebifet alkalmazott

Túladagolás esetén haladéktalanul forduljon kezelőorvosához.

Ha elfelejtette alkalmazni a Rebifet

Ha egy adagot elfelejtett beadni, folytassa a kezelést a következő, esedékes adaggal. Ne adjon be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

Ha idő előtt abbahagyja a Rebif alkalmazását

A Rebif hatása nem feltétlenül jelentkezik azonnal. Ezért ne hagyja abba az alkalmazását, hanem a kívánt eredmény elérése érdekében használja rendszeresen a Rebifet. Ha bizonytalan az előnyöket illetően, kérjük, forduljon kezelőorvosához.

Kezelőorvosa megkérdezése nélkül nem hagyhatja abba a kezelést.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Azonnal értesítse kezelőorvosát és függesse fel a Rebif alkalmazását, amennyiben az alábbi súlyos mellékhatások bármelyikét tapasztalja:

- **Súlyos allergiás (túlérzékenységi) reakciók.** Ha közvetlenül a Rebif beadását követően hirtelen nehézlégzést tapasztal, amely az arc, az ajkak, a nyelv vagy torok feldagadásával, csalánkiütéssel, az egész testre kiterjedő viszketéssel és gyengeség vagy ájulásérzéssel társul, azonnal értesítse kezelőorvosát vagy hívjon sürgős orvosi segítséget. Ezek a reakciók *ritkák* (1000 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet).
- Azonnal értesítse kezelőorvosát, ha az alábbi tüneteket tapasztalja, melyek **májkárosodásra** utalhatnak: sárgaság (a bőr vagy a szemfehérje besárgulása), az egész test viszketése, hányingerrel, hányással társuló étvágytalanság és könnyen kialakuló véraláfutások a bőrön. A súlyos májkárosodásnak más jelei is lehetnek, például koncentrációs nehézség, álmoság és zavartság.
- A **depresszió gyakori** (10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet) a szklerózis multiplexszel kezelt betegek esetében. Azonnal értesítse kezelőorvosát, ha **lehangolt** vagy **öngyilkossági gondolatai támadnak**.

Beszéljen kezelőorvosával, ha az alábbi mellékhatások bármelyikét észleli:

- **Influenzaszerű tünetek**, mint például fejfájás, láz, borzongás, izom- és ízületi fájdalmak, fáradtság és émelygés *nagyon gyakoriak* (10 betegből több mint 1 beteget érinthet). Ezek a tünetek általában enyhék, különösen a kezelés kezdeti szakaszában gyakoriak, és a kezelés folytatásával csökkennek. Ezeknek a tüneteknek csökkentésére kezelőorvosa javasolhatja, hogy minden Rebif adag előtt, majd az injekció beadása után további 24 órán át szedjen lázcsökkentő hatású fájdalomcsillapítót.

- **Az injekció beadásának helyén jelentkező reakciók**, köztük a bőrpír, duzzanat, elszíneződés, gyulladás, fájdalom és a bőr károsodása *nagyon gyakoriak*. Az injekció beadásának helyén kialakuló reakciók gyakorisága idővel rendszerint csökken. Az injekció beadásának helyén kialakuló szövetelhalás (nekrozis), tályog és csomó *nem gyakoriak* (100 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet). Az injekció beadásának helyén jelentkező reakciók kockázatának a lehető legkisebbre csökkentése érdekében olvassa el a „Figyelmeztetések és óvintézkedések” című részt. Az injekció beadásának helye fertőződhet (*nem gyakori*); a bőr duzzadtá, érzékennyé válhat, megkeményedhet és az egész terület nagyon fájdalmas lehet. Ha ezen tünetek bármelyikét tapasztalja, kérjen tanácsot kezelőorvosától.
- Bizonyos **laboratóriumi vizsgálati eredmények** megváltozhatnak. Ezeket a változásokat a betegek általában nem veszik észre (nem okoznak tüneteket), rendszerint visszafordíthatók és enyhék, és legtöbbször nem igényelnek különleges kezelést. Csökkenhet a vörösvértestek, fehérvérsejtek vagy a vérlemezkék száma, akár egyenként (*nagyon gyakori*), vagy egyszerre (*ritka*). Ezen változásokból származó tünetek közé tartozhat a fáradékonyság, a fertőzésekkel szembeni védekezés csökkenése, véraláfutások és tisztázatlan okokból bekövetkező vérzés. A májfunkciós vizsgálatok eredményei megváltozhatnak (*nagyon gyakori*). Beszámoltak májgyulladásról (*nem gyakori*). Azonnal értesítse kezelőorvosát (lásd feljebb „Azonnal értesítse kezelőorvosát...” című részt), amennyiben májbetegsége utaló jeleket, például más tünetekkel, így hányingerrel, hányással, sárgasággal kísért étvágytalanságot észlel.
- **A pajzsmirigy működési zavara** *nem gyakori*. A pajzsmirigy működése lehet fokozott vagy elégtelen. A pajzsmirigy működésének ezen eltéréseit a betegek szinte sosem élik meg tünetként, azonban kezelőorvosa – amennyiben szükséges – kivizsgálást javasolhat.
- **A szklerózis multiplexben bekövetkező állapotrosszabbodáshoz hasonló tünetek (nem valódi állapotromlás)** (*gyakoriság nem ismert*): Lehetséges, hogy a Rebif-kezelés megkezdésekor olyan tüneteket észlel, melyek a szklerózis multiplexben bekövetkező állapotrosszabbodására hasonlítanak. Úgy érezheti például, hogy izmai túlságosan feszesek vagy nagyon gyengék, olyannyira, hogy megakadályozzák, hogy úgy mozogjon, ahogyan akar. Néhány esetben az ilyen tünetek a korábban leírt lázzal vagy influenzaszerű tünetekkel járnak együtt. Értesítse kezelőorvosát, amennyiben ezen mellékhatások bármelyikét tapasztalja.

Egyéb lehetséges mellékhatások közé tartoznak:

Nagyon gyakori (10 betegből több mint 1 beteget érinthet):

- fejfájás.

Gyakori (10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- álmatlanság (alvászavar);
- hasmenés, hányinger, hányás;
- viszketés, bőrkirritás;
- izom- és ízületi fájdalmak;
- fáradtság, láz, hidegrázás;
- hajhullás.

Nem gyakori (100 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- csalánkiütés;
- epilepsziás rohamok;
- májgyulladás (hepatitisz);
- nehézlégzés;
- vérrögök kialakulása, mint például mélyvénás trombózis;

- a szem ideghártyájának rendellenességei (a szemfenéken), mint például gyulladás vagy vérrögök, melyek következtében látásromlás alakulhat ki (látászavarok, látásvesztés);
- fokozott verejtékezés.

Ritka (1000 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- öngyilkossági kísérlet;
- súlyos bőrreakciók – egyesek a nyálkahártya érintettségével
- a kiserekben keletkezett vérrögök, melyek hatással lehetnek a veséire (trombotikus trombocitopénias purpura vagy hemolitikus urémiás szindróma). A tünetek között előfordulhat a vérálfutások gyakoribb megjelenése, vérzés, láz, rendkívüli gyengeség, fejfájás, szédülés vagy kábultság. Kezelőorvosa eltéréseket észlelhet vérképében és vesefunkciós értékeiben.
- gyógyszer által indukált lupusz eritematózus: olyan mellékhatás, amely a Rebif hosszú távú alkalmazása során fordul elő. A tünetek közé tartozhat az izomfájdalom, ízületi fájdalom és duzzanat, valamint a bőrkiütés. Ön egyéb tüneteket is tapasztalhat, úgy mint láz, fogyás és fáradtság. Ezek a tünetek általában a kezelés leállítását követően egy-két héten belül megszűnnek.
- veseproblémák, köztük hegesedés, ami ronthatja a veseműködést.
Amennyiben az alábbi tünetek közül néhány vagy mindegyik fellép Önnél, beszéljen kezelőorvosával, mert ezek lehetséges veseprobléma jelei lehetnek:
 - habos vizelet,
 - fáradékonyság,
 - duzzanat, különösen bokáin és a szemhéjaknál, valamint súlygyarapodás.

Az alábbi mellékhatásokat béta-interferonnal kapcsolatban jelentették (gyakorisága nem ismert):

- szédülés;
- idegesség;
- étvágytalanság;
- értágulat és szívdobogásérzés;
- szabálytalan és/vagy megváltozott menstruációs vérzés.
- A pulmonális artériás hipertónia a tüdő ereinek súlyos szűkületével járó betegsége, amely magas vérnyomást eredményez a szívből a tüdőbe vért szállító erekben. Pulmonális artériás hipertóniát a kezelés során különböző időpontokban tapasztaltak, akár több évvel a Rebif-kezelés kezdetét követően.
- A bőr alatti zsírszövet gyulladása (panniculitis), amelytől a bőr megkeményedhet, és előfordulhat, hogy vörös, fájdalmas csomók vagy foltok alakulnak ki.

Csak akkor hagyja abba vagy változtassa meg a kezelést, ha kezelőorvosa erre utasítja.

Gyermekek és serdülők

A gyermekeknél és serdülőknél tapasztalt mellékhatások hasonlóak a felnőtteknél megfigyeltékhez.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Rebifet tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A címkén feltüntetett lejárati idő („Felhasználható:”, „Felh.:”) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert.

Hűtőszekrényben (2°C-8°C) tárolandó.

Nem fagyasztható! (A véletlen fagyasztás elkerülése érdekében a hűtőszekrény fagyasztó részétől távolabb kell tárolni.)

Az első injekció beadását követően 28 napon belül fel kell használni.

A Rebif előretöltött patron tartalmazó eszközök (RebiSmart) az eszköz tárolódobozában, hűtőszekrényben (2°C-8°C) tárolandók. Ambuláns felhasználás céljából kiveheti a hűtőszekrényből a Rebifet, és 25°C-ot nem meghaladó hőmérsékleten egyetlen, legfeljebb 14 napig tartó időszakon át tárolhatja. Ezt követően a Rebifet vissza kell tennie a hűtőszekrénybe, és a lejáratí idő előtt fel kell használnia.

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

Ne alkalmazza ezt a gyógyszert, ha a bomlás látható jeleit észleli, pl. ha az oldat nem tiszta, vagy ha részecskéket tartalmaz.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Rebif?

- A készítmény hatóanyaga a béta-1a interferon. Egy patron 132 mikrogrammot tartalmaz, ami 36 millió nemzetközi egységnyi (NE) béta-1a interferonnak felel meg.
- Egyéb összetevők: mannit, poloxamer 188, L-metionin, benzil-alkohol, nátrium-acetát, ecetsav, nátrium-hidroxid, injekcióhoz való víz.

Milyen a Rebif külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

1,5 ml oldatot tartalmazó I-es típusú üvegből készült, dugattyúval (gumi) és halobutil dugós alumínium rollnizott kupakkal ellátott előretöltött patron. 4 vagy 12 patron tartalmazó kiszerelés. Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A patron a RebiSmart elektronikus injekciós eszközzel használható. Az eszköz külön kapható.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

A gyógyszeréről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Rebif 22 mikrogramm oldatos injekció előretöltött tollban béta-1a interferon

Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Rebif és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Rebif alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Rebifet?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Rebifet tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Rebif és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Rebif az úgynevezett interferonok családjába tartozik. Ezek olyan természetes anyagok, amelyek a sejtek között szállítanak üzeneteket. Az interferonokat a szervezet termeli, és alapvető szerepet játszanak az immunrendszer működésében. Nem teljesen ismert mechanizmusokon keresztül az interferonok csökkentik a központi idegrendszer szklerózis multiplex betegséggel összefüggő károsodását.

A Rebif nagymértékben tisztított, vízben oldódó fehérje, ami hasonló az emberi szervezetben képződő természetes béta-interferonhoz.

A Rebifet szklerózis multiplex betegségben szenvedő betegek kezelésére használják. Kimutatták, hogy csökkenti a visszaesések számát és súlyosságát, és lassítja a fogyatékosság előrehaladását.

2. Tudnivalók a Rebif alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a Rebifet

- ha allergiás a természetes vagy rekombináns béta-interferonra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére;
- ha éppen súlyos depresszióban szenved.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Rebif alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

- A Rebif kizárólag kezelőorvosa felügyelete mellett alkalmazható.
- A Rebif-kezelés megkezdése előtt figyelmesen olvassa el és kövesse a különálló ismertetőfüzetben mellékelt „RebiDose Használati Útmutató”-t, hogy a lehető legkisebbre csökkentse az injekció beadásának helyén jelentkező nekrosis (a bőr folytonosságának megszakadása és szövetelhalás) előfordulásának kockázatát, melyet Rebiffel kezelt betegek esetén jelentettek. Kellemetlen helyi reakciók jelentkezésekor forduljon kezelőorvosához.
- A Rebif alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével, ha Ön allergiás (túlérzékeny) bármilyen egyéb gyógyszerre.
- A kezelése során a kiserekben vérrög keletkezhet. Ezek a vérrögök hatással lehetnek a veséire. Ez több héttel vagy több évvel a Rebif-kezelés megkezdése után is előfordulhat. Kezelőorvosa ellenőrizheti a vérnyomását, vérképet (vérlemezkeszámát) és a veseműködését.

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha az alábbi betegségek egyikében szenved:

- csontvelő megbetegedés,
- vesebetegség,
- májbetegség,
- szívbetegség,
- pajzsmirigybetegség,
- vagy ha volt már depressziós,
- vagy voltak korábban epilepsziás görcsei,

mert ilyen esetekben kezelőorvosa gondosan felügyeli a kezelését és ezen állapotok esetleges rosszabbodását.

Egyéb gyógyszerek és a Rebif

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben alkalmazott, valamint alkalmazni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Különösen fontos, hogy közölje kezelőorvosával, ha epilepszia elleni gyógyszert vagy depresszió elleni gyógyszert szed.

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Az anyatejjel táplált csecsemőknél káros hatások nem várhatók. A Rebif alkalmazható a szoptatás alatt.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az alapbetegsége, és a gyógykezelés is befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Kérje kezelőorvosa tanácsát, amennyiben érintett.

A Rebif nátriumot és benzil-alkoholt tartalmaz

A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

A készítmény 2,5 mg benzil-alkoholt tartalmaz adagonként. A benzil-alkohol allergiás reakciót okozhat.

Fiatal gyermekek esetében a benzil-alkoholt súlyos mellékhatások, beleértve légzési problémák (úgynevezett „zihálás szindróma”), kockázatával hozták összefüggésbe.

Ne alkalmazza fiatal gyermekeknél (3 éves kor alatt) egy hétnél hosszabb ideig, kivéve, ha kezelőorvosa vagy gyógyszerésze azt javasolta.

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha máj- vagy vesebetegségben szenved, kérje ki kezelőorvosa vagy gyógyszerésze tanácsát. Erre azért van szükség, mert a nagy mennyiségben alkalmazott benzil-alkohol felhalmozódhat a testében és mellékhatásokat okozhat (úgynevezett „metabolikus acidózis”).

3. Hogyan kell alkalmazni a Rebifet?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát.

A Rebif alkalmazásának kezdetén az első 4 hétben javasolt a kezelést fokozatos adagemeléssel (úgynevezett „dózistitrálással”) indítani a mellékhatások csökkentése érdekében. A Rebif 44 mikrogrammos patronos kiszerezésben kapható, és a RebiSmart elektronikus injekciós eszközzel használható, ami automatikusan igazítja az adagot a kezelés első hónapjában.

Adagolás

A szokásos adag 44 mikrogramm (12 millió NE) hetente háromszor adva. Kezelőorvosa Önnek a 22 mikrogrammos (6 millió NE) alacsonyabb adagot írta fel, hetente háromszor adva. Ez az alacsonyabb adag azon betegek számára javasolt, akik a magasabb adagot nem viselik jól.

A Rebifet hetente háromszor, és ha lehetséges:

- minden héten ugyanazon a három napon (legalább 48 óra különbséggel, pl. hétfőn, szerdán, pénteken),
 - a nap ugyanazon szakában (lehetőleg este)
- kell beadni.

Alkalmazása (2-17 éves) gyermekeknél és serdülőknél

Hivatalos klinikai vizsgálatokat gyermekekkel és serdülőkkel nem végeztek. Ugyanakkor néhány rendelkezésre álló klinikai adat arra utal, hogy a heti háromszor alkalmazott 22 mikrogramm vagy 44 mikrogramm Rebif gyermekek és serdülők esetén hasonló biztonságossági profillal rendelkezik, mint felnőtteknél.

Alkalmazása (2 évesnél fiatalabb) gyermekeknél

A Rebif alkalmazása 2 évesnél fiatalabb gyermekek számára nem ajánlott.

Alkalmazás

- A Rebif injekciót bőr alá (szubkután) kell beadni egy „RebiDose” nevű előretöltött toll segítségével.
- Minden RebiDose csak egyszer használható.
- Az első injekció(ka)t megfelelő képzettségű egészségügyi szakember felügyelete mellett kell beadni. Megfelelő felkészítés után Ön, egyik családtagja, barátja vagy az Önről gondoskodó személy is alkalmazhatja a Rebif előretöltött tollat a gyógyszer otthonában történő beadására.
- Kérjük, az alkalmazást megelőzően olvassa el és kövesse a „RebiDose Használati Útmutató”-ját, melyet különállóan megtalál az ismertetőfüzetben.

Csak a tiszta vagy enyhén opalizáló, lebegő részecskéket nem tartalmazó, a romlás egyéb látható jeleit sem mutató oldatot szabad beadni.

Ha az előírtnál több Rebifet alkalmazott

Túladagolás esetén haladéktalanul forduljon kezelőorvosához.

Ha elfelejtette alkalmazni a Rebifet

Ha egy adagot elfelejtett beadni, folytassa a kezelést a következő, esedékes adaggal. Ne adjon be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

Ha idő előtt abbahagyja a Rebif alkalmazását

A Rebif hatása nem feltétlenül jelentkezik azonnal. Ezért ne hagyja abba az alkalmazását, hanem a kívánt eredmény elérése érdekében használja rendszeresen a Rebifet. Ha bizonytalan az előnyöket illetően, kérjük, forduljon kezelőorvosához.

Kezelőorvosa megkérdezése nélkül nem hagyhatja abba a kezelést.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Azonnal értesítse kezelőorvosát és függesse fel a Rebif alkalmazását, amennyiben az alábbi súlyos mellékhatások bármelyikét tapasztalja:

- **Súlyos allergiás (túlérzékenységi) reakciók.** Ha közvetlenül a Rebif beadását követően hirtelen nehézlégzést tapasztal, amely az arc, az ajkak, a nyelv vagy torok feldagadásával, csalánkiütéssel, az egész testre kiterjedő viszketéssel és gyengeség vagy ájulásérzéssel társul, azonnal értesítse kezelőorvosát vagy hívjon sürgős orvosi segítséget. Ezek a reakciók *ritkák* (1000 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet).
- Azonnal értesítse kezelőorvosát, ha az alábbi tüneteket tapasztalja, melyek **májkárosodásra** utalhatnak: sárgaság (a bőr vagy a szemfehérje besárgulása), az egész test viszketése, hányingerrel, hányással társuló étvágytalanság és könnyen kialakuló véraláfutások a bőrön. A súlyos májkárosodásnak más jelei is lehetnek, például koncentrációs nehézség, álmoság és zavartság.
- A **depresszió gyakori** (10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet a szklerózis multiplexszel kezelt betegek esetében. Azonnal értesítse kezelőorvosát, ha **lehangolt** vagy **öngyilkossági gondolatai támadnak**.

Beszéljen kezelőorvosával, ha az alábbi mellékhatások bármelyikét észleli:

- **Influenzaszerű tünetek**, mint például fejfájás, láz, borzongás, izom- és ízületi fájdalmak, fáradtság és émelygés *nagyon gyakoriak* (10 betegből több mint 1 beteget érinthet). Ezek a tünetek általában enyhék, különösen a kezelés kezdeti szakaszában gyakoriak, és a kezelés folytatásával csökkennek. Ezeknek a tüneteknek csökkentésére kezelőorvosa javasolhatja, hogy minden Rebif adag előtt, majd az injekció beadása után további 24 órán át szedjen lázcsökkentő hatású fájdalomcsillapítót.
- **Az injekció beadásának helyén jelentkező reakciók**, köztük a bőrpír, duzzanat, elszíneződés, gyulladás, fájdalom és a bőr károsodása *nagyon gyakoriak*. Az injekció beadásának helyén kialakuló reakciók gyakorisága idővel rendszerint csökken. Az injekció beadásának helyén kialakuló szövetelhalás (nekrózis), tályog és csomó *nem gyakoriak* (100 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet). Az injekció beadásának helyén jelentkező reakciók kockázatának a lehető legkisebbre csökkentése érdekében olvassa el a „Figyelmeztetések és óvintézkedések” című részt. Az injekció beadásának helye fertőződhet (*nem gyakori*); a bőr duzzadtá, érzékennyé válhat, megkeményedhet és az egész terület nagyon fájdalmas lehet. Ha ezen tünetek bármelyikét tapasztalja, kérjen tanácsot kezelőorvosától.

- Bizonyos **laboratóriumi vizsgálati eredmények** megváltozhatnak. Ezeket a változásokat a betegek általában nem veszik észre (nem okoznak tüneteket), rendszerint visszafordíthatók és enyhék, és legtöbbször nem igényelnek különleges kezelést.
Csökkenhet a vörösvértestek, fehérvérsejtek vagy a vérlemezkék száma, akár egyenként (*nagyon gyakori*), vagy egyszerre (*ritka*). Ezen változásokból származó tünetek közé tartozhat a fáradékonyság, a fertőzésekkel szembeni védekezés csökkenése, véraláfutások és tisztázatlan okokból bekövetkező vérzés. A májfunkciós vizsgálatok eredményei megváltozhatnak (*nagyon gyakori*). Beszámoltak májgyulladásról (*nem gyakori*). Azonnal értesítse kezelőorvosát (lásd feljebb „Azonnal értesítse kezelőorvosát...” című részt), amennyiben májbetegségre utaló jeleket, például más tünetekkel, így hányingerrel, hányással, sárgasággal kísért étvágytalanságot észlel.
- A **pajzsmirigy működési zavara** *nem gyakori*. A pajzsmirigy működése lehet fokozott vagy elégtelen. A pajzsmirigy működésének ezen eltéréseit a betegek szinte sosem élik meg tünetként, azonban kezelőorvosa – amennyiben szükséges – kivizsgálást javasolhat.
- A **szklerózis multiplexben bekövetkező állapotrosszabbodáshoz hasonló tünetek (nem valódi állapotromlás)** (*gyakoriság nem ismert*): Lehetséges, hogy a Rebif-kezelés megkezdésekor olyan tüneteket észlel, melyek a szklerózis multiplexben bekövetkező állapotrosszabbodására hasonlítanak. Úgy érezheti például, hogy izmai túlságosan feszesek vagy nagyon gyengék, olyannyira, hogy megakadályozzák, hogy úgy mozogjon, ahogyan akar. Néhány esetben az ilyen tünetek a korábban leírt lázzal vagy influenzaszerű tünetekkel járnak együtt. Értesítse kezelőorvosát, amennyiben ezen mellékhatások bármelyikét tapasztalja.

Egyéb lehetséges mellékhatások közé tartoznak:

Nagyon gyakori (10 betegből több mint 1 beteget érinthet):

- fejfájás.

Gyakori (10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- álmatlanság (alvászavar);
- hasmenés, hányinger, hányás;
- viszketés, bőrkiütés;
- izom- és ízületi fájdalmak;
- fáradtság, láz, hidegrázás;
- hajhullás.

Nem gyakori (100 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- csalánkiütés;
- epilepsziás rohamok;
- májgyulladás (hepatitisz);
- nehézlégzés;
- vérrögök kialakulása, mint például mélyvénás trombózis;
- a szem ideghártyájának rendellenességei (a szemfenéken), mint például gyulladás vagy vérrögök, melyek következtében látásromlás alakulhat ki (látászavarok, látásvesztés);
- fokozott verejtékezés.

Ritka (1000 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- öngyilkossági kísérlet;
- súlyos bőrreakciók – egyesek a nyálkahártya érintettségével
- a kiserekben keletkezett vérrögök, melyek hatással lehetnek a veséire (trombotikus trombocitopénias purpura vagy hemolitikus urémiás szindróma). A tünetek között előfordulhat a véraláfutások gyakoribb megjelenése, vérzés, láz, rendkívüli gyengeség, fejfájás, szédülés vagy kábultság. Kezelőorvosa eltéréseket észlelhet vérképében és vesefunkciós értékeiben.

- gyógyszer által indukált lupusz eritematózus: olyan mellékhatás, amely a Rebif hosszú távú alkalmazása során fordul elő. A tünetek közé tartozhat az izomfájdalom, ízületi fájdalom és duzzanat, valamint a bőrkiütés. Ön egyéb tüneteket is tapasztalhat, úgy mint láz, fogyás és fáradtság. Ezek a tünetek általában a kezelés leállítása után egy-két héten belül megszűnnek.
- veseproblémák, köztük hegesedés, ami ronthatja a veseműködést. Amennyiben az alábbi tünetek közül néhány vagy mindegyik fellép Önnél, beszéljen kezelőorvosával, mert ezek lehetséges veseprobléma jelei lehetnek:
 - habos vizelet,
 - fáradékonyság,
 - duzzanat, különösen bokatáján és a szemhéjaknál, valamint súlygyarapodás.

Az alábbi mellékhatásokat béta-interferonnal kapcsolatban jelentették (gyakorisága nem ismert):

- szédülés;
- idegesség;
- étvágytalanság;
- értágulat és szívdobogásérzés;
- szabálytalan és/vagy megváltozott menstruációs vérzés.
- A pulmonális artériás hipertónia a tüdő ereinek súlyos szűkületével járó betegsége, amely magas vérnyomást eredményez a szívből a tüdőbe vért szállító erekben. Pulmonális artériás hipertóniát a kezelés során különböző időpontokban tapasztaltak, akár több évvel a Rebif-kezelés kezdetét követően.
- A bőr alatti zsírszövet gyulladása (panniculitis), amelytől a bőr megkeményedhet, és előfordulhat, hogy vörös, fájdalmas csomók vagy foltok alakulnak ki.

Csak akkor hagyja abba vagy változtassa meg a kezelést, ha kezelőorvosa erre utasítja.

Gyermekek és serdülők

A gyermekeknél és serdülőknél tapasztalt mellékhatások hasonlóak a felnőtteknél megfigyeltékhez.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Rebifet tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A címkén feltüntetett lejárati idő („Felhasználható:”, „Felh.:”) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert.

Hűtőszekrényben (2°C-8°C) tárolandó.

Nem fagyasztható! (A véletlen fagyasztás elkerülése érdekében a hűtőszekrény fagyasztó részétől távolabb kell tárolni.)

Ambuláns felhasználás céljából kiveheti a hűtőszekrényből a Rebifet, és 25°C-ot nem meghaladó hőmérsékleten egyetlen, legfeljebb 14 napig tartó időszakon át tárolhatja. Ezt követően a Rebifet vissza kell tennie a hűtőszekrénybe, és a lejárati idő előtt fel kell használnia.

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

Ne alkalmazza ezt a gyógyszert, ha a bomlás látható jeleit észleli, pl. ha az oldat nem tiszta, vagy ha részecskéket tartalmaz.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Rebif?

- A készítmény hatóanyaga a béta-1a interferon. Egy előretöltött toll 22 mikrogrammot tartalmaz, ami 6 millió nemzetközi egységnyi (NE) béta-1a interferonnak felel meg.
- Egyéb összetevők: mannit, poloxamer 188, L-metionin, benzil-alkohol, nátrium-acetát, ecetsav, nátrium-hidroxid, injekcióhoz való víz.

Milyen a Rebif külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Rebif injekciós oldatként, öninjekciózásra alkalmas előretöltött tollban kapható. A Rebif tiszta vagy enyhén opalizáló oldat. Az előretöltött toll használatra kész és 0,5 ml oldatot tartalmaz.

A Rebif injekció 1, 3, ill. 12 db előretöltött tollat (RebiDose) tartalmazó kiszerelésben kapható. Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

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

A betegájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

RebiDose Használati Útmutató

HOGYAN KELL ALKALMAZNI A REBIF ELŐRETÖLTÖTT TOLLAT (RebiDose-t)?

- Ez a rész bemutatja, hogyan kell használni a RebiDose-t.
- A Rebif injekciót bőr alá kell beadni (szubkután).
- Minden RebiDose csak egyszer használható.
- Az első injekció(ka)t megfelelően képzett egészségügyi szakember felügyelete mellett kell beadni. Megfelelő felkészítés után Ön, egyik családtagja, barátja vagy az Önről gondoskodó személy is alkalmazhatja a RebiDose-t a gyógyszer otthonában történő beadására. Amennyiben kérdése van az injekciózással kapcsolatban, kérjük, segítségért forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez, vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- A RebiDose alkalmazása előtt figyelmesen olvassa el az összes alábbi utasítást.

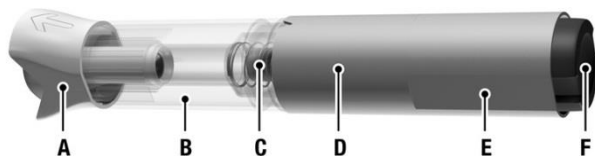
Szükséges eszközök

Öninjekciózáshoz az alábbi dolgok szükségesek:

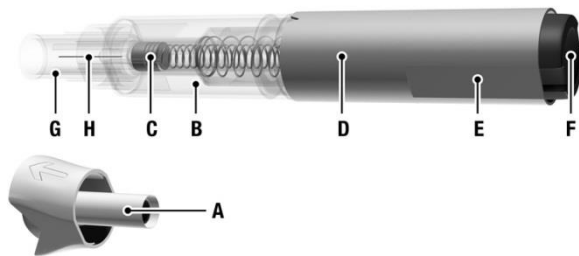
- egy új RebiDose
- alkoholos törlő vagy ehhez hasonló eszköz
- egy száraz vattacsomó vagy géz

Az alábbi képen látható, hogyan néz ki a RebiDose.

Injekciózás előtt



Injekciózás után



- A. Kupak
- B. Átlátszó ablak
- C. Dugattyú
- D. Címke
- E. Test
- F. Gomb
- G. Biztonsági védőhüvely
- H. Tű

Mielőtt elkezd alkalmazni

- Alaposan mossa meg a kezét szappannal és vízzel.
- A műanyag fedél felszakítása után vegye ki a RebiDose-t a buborékcsomagolásból.
- Az átlátszó ablakon keresztül ellenőrizze a Rebif küllemét. Tisztának vagy enyhén opalizálónak, részecskéktől mentesnek kell lennie, a romlás egyéb látható jelei nélkül. Amennyiben részecskék vannak benne vagy a romlás egyéb látható jelei mutatkoznak, ne használja, hanem kérjen segítséget kezelőorvosától, gyógyszerészétől, vagy a gondozását végző egészségügyi szakembertől.
- A RebiDose címkéjén vagy a külső dobozán ellenőrizze a lejárat időt (amit a „Felhasználható” felirat mutat). Ne alkalmazza RebiDose-t a lejárat időn túl.

Hova kell beadni a RebiDose-t



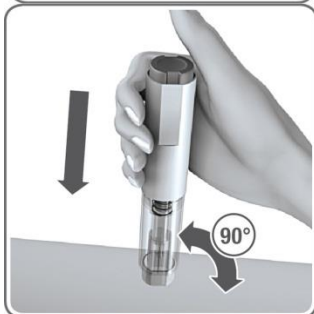
- Válassza ki az injekció beadásának a helyét. Kezelőorvosa ismerteti Önnel az injekció beadásának lehetséges helyeit (megfelelő például a comb felső, és a has alsó része).
- Az injekciók beadási helyeit jegyezze meg, és mindig változtassa azokat, így az injekció beadására nem kerül túl gyakran sor ugyanazon a területen. Ezáltal minimálisra csökkenthető az injekció beadási helyén fellépő bőrkárosodás (szövetelhalás) kockázata.
- FIGYELEM! Ne adja az injekciót olyan területre, ahol duzzanat vagy kemény csomók érezhetők vagy amelyek fájdalmas. Beszélje meg kezelőorvosával vagy az egészségügyi személyzettel, ha bármit észlel.

Hogyan kell beadni az injekciót a RebiDose-zal?

- **Ne** vegye le a kupakot, amíg készen nem áll az injekció beadására.
- Az injekció beadása előtt alkoholos törlővel tisztítsa meg a bőrt az injekció helyén. Hagyja megszáradni a bőrt. Ha egy kis alkohol marad a bőrön, az égő érzést okozhat.



- Fogja meg a RebiDose testét, és a másik kezével vegye le a kupakot.



- Tartsa a RebiDose-t az injekció beadásának helyére merőlegesen (90 fok). Nyomja a tollat, amíg ellenállást nem érez. Ez a művelet kioldja a gombot.



- Fejtsen ki kellő nyomást a bőrre, majd a hüvelykujjával nyomja le a gombot. Az injekció beadásának megkezdését egy kattanó hang jelzi, és a dugattyú elkezd mozogni. A gyógyszer teljes mennyiségének beadásához legalább 10 másodpercig nyomja a RebiDose-t a bőrre. Az injekció beadásának megkezdése után nem szükséges a hüvelykujjával lenyomva tartania a gombot.



- Vegye el a RebiDose-t az injekció beadásának helyéről. A biztonsági védőhüvely automatikusan körbeveszi a tűt, és rögzül a helyén, így megvédi Önt a tűtől.

Az injekció beadását követően



- Az átlátszó ablakon keresztül győződjön meg róla, hogy a dugattyú az ábra szerinti a toll alá vándorolt.
- Nézze meg, és ellenőrizze le, hogy nem maradt-e benne folyadék. Amennyiben folyadék maradt benne, akkor nem sikerült beadni a gyógyszer teljes mennyiségét, ezért segítséget kell kérjen kezelőorvosától vagy a gondozását végző egészségügyi szakembertől.

- Óvatosan masszírozza meg az injekció beadásának helyét száraz vattacsomóval vagy gézzel.
- **Ne** tegye vissza a tűvédő kupakot a használt RebiDose-ra, hiszen most már a biztonsági védőhüvely fedi a tűt. **Ne tegye az ujjait a biztonsági védőhüvelyhez!**
- A RebiDose egyszeri alkalmazásra való, és **soha** nem szabad újból felhasználni.
- Ha befejezte az injekció beadását, a RebiDose-t azonnal dobja ki. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogyan kell biztonságosan megsemmisíteni a RebiDose-t.

Ha bármilyen további kérdése van, kérjük, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét, vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

A jelen Használati utasítás utolsó felülvizsgálatának dátuma:

Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

Rebif 44 mikrogramm oldatos injekció előretöltött tollban béta-1a interferon

Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Rebif és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Rebif alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Rebifet?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Rebifet tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Rebif és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Rebif az úgynevezett interferonok családjába tartozik. Ezek olyan természetes anyagok, amelyek a sejtek között szállítanak üzeneteket. Az interferonokat a szervezet termeli, és alapvető szerepet játszanak az immunrendszer működésében. Nem teljesen ismert mechanizmusokon keresztül az interferonok csökkentik a központi idegrendszer szklerózis multiplex betegséggel összefüggő károsodását.

A Rebif nagymértékben tisztított, vízben oldódó fehérje, ami hasonló az emberi szervezetben képződő természetes béta-interferonhoz.

A Rebifet szklerózis multiplex betegségben szenvedő betegek kezelésére használják. Kimutatták, hogy csökkenti a visszaesések számát és súlyosságát, és lassítja a fogyatékosság előrehaladását. Azoknál a betegeknél is engedélyezték az alkalmazását, akiknél egyetlen olyan klinikai esemény volt tapasztalható, amely valószínűleg a szklerózis multiplex első jele.

2. Tudnivalók a Rebif alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a Rebifet

- ha allergiás a természetes vagy rekombináns béta-interferonra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére;
- ha éppen súlyos depresszióban szenved.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Rebif alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

- A Rebif kizárólag kezelőorvosa felügyelete mellett alkalmazható.
- A Rebif-kezelés megkezdése előtt figyelmesen olvassa el és kövesse a különálló ismertetőfüzetben mellékelt „RebiDose Használati Útmutató”-t, hogy a lehető legkisebbre csökkentse az injekció beadásának helyén jelentkező nekrosis (a bőr folytonosságának megszakadása és szövetelhalás) előfordulásának kockázatát, melyet Rebiffel kezelt betegek esetén jelentettek. Kellemetlen helyi reakciók jelentkezésekor forduljon kezelőorvosához.
- A Rebif alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével, ha Ön allergiás (túlérzékeny) bármilyen egyéb gyógyszerre.
- A kezelése során a kiserekben vérrög keletkezhet. Ezek a vérrögök hatással lehetnek a veséire. Ez több héttel vagy több évvel a Rebif-kezelés megkezdése után is előfordulhat. Kezelőorvosa ellenőrizheti a vérnyomását, vérképet (vérlemezkeszámát) és a veseműködését.

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha az alábbi betegségek egyikében szenved:

- csontvelő megbetegedés,
- vesebetegség,
- májbetegség,
- szívbetegség,
- pajzsmirigybetegség,
- vagy ha volt már depressziós,
- vagy voltak korábban epilepsziás görcsei,

mert ilyen esetekben kezelőorvosa gondosan felügyeli a kezelését és ezen állapotok esetleges rosszabbodását.

Egyéb gyógyszerek és a Rebif

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben alkalmazott, valamint alkalmazni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Különösen fontos, hogy közölje kezelőorvosával, ha epilepszia elleni gyógyszert vagy depresszió elleni gyógyszert szed.

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Az anyatejjel táplált csecsemőknél káros hatások nem várhatók. A Rebif alkalmazható a szoptatás alatt.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az alapbetegsége, és a gyógykezelés is befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Kérje kezelőorvosa tanácsát, amennyiben érintett.

A Rebif nátriumot és benzil-alkoholt tartalmaz

A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

A készítmény 2,5 mg benzil-alkoholt tartalmaz adagonként. A benzil-alkohol allergiás reakciót okozhat.

Fiatal gyermekek esetében a benzil-alkoholt súlyos mellékhatások, beleértve légzési problémák (úgynevezett „zihálás szindróma”), kockázatával hozták összefüggésbe.

Ne alkalmazza fiatal gyermekeknél (3 éves kor alatt) egy hétnél hosszabb ideig, kivéve, ha kezelőorvosa vagy gyógyszerésze azt javasolta.

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha máj- vagy vesebetegségben szenved, kérje ki kezelőorvosa vagy gyógyszerésze tanácsát. Erre azért van szükség, mert a nagy mennyiségben alkalmazott benzil-alkohol felhalmozódhat a testében és mellékhatásokat okozhat (úgynevezett „metabolikus acidózis”).

3. Hogyan kell alkalmazni a Rebifet?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát.

A Rebif alkalmazásának kezdetén az első 4 hétben javasolt a kezelést fokozatos adagemeléssel (úgynevezett „dózistitrálással”) indítani a mellékhatások csökkentése érdekében. A Rebif 44 mikrogrammos patronos kiszerezésben kapható, és a RebiSmart elektronikus injekciós eszközzel használható, ami automatikusan igazítja az adagot a kezelés első hónapjában.

Adag

Azoknál a betegeknél, akiknél egyetlen klinikai esemény volt tapasztalható

A szokásos adag 44 mikrogramm (12 millió NE) hetente háromszor adva.

Szklerózis multiplexben szenvedő betegek

A szokásos adag 44 mikrogramm (12 millió NE) hetente háromszor adva.

A 22 mikrogrammos (6 millió NE) alacsonyabb adag hetente háromszor adva azon betegek számára javasolt, akik a magasabb adagot nem viselik jól.

A Rebifet hetente háromszor, és ha lehetséges:

- minden héten ugyanazon a három napon (legalább 48 óra különbséggel, pl. hétfőn, szerdán, pénteken),
 - a nap ugyanazon szakában (lehetőleg este)
- kell beadni.

Alkalmazása (2-17 éves) gyermekeknél és serdülőknél

Hivatalos klinikai vizsgálatokat gyermekekkel és serdülőkkel nem végeztek. Ugyanakkor néhány rendelkezésre álló klinikai adat arra utal, hogy a heti háromszor alkalmazott 22 mikrogramm vagy 44 mikrogramm Rebif gyermekek és serdülők esetén hasonló biztonságossági profillal rendelkezik, mint felnőtteknél.

Alkalmazása (2 évesnél fiatalabb) gyermekeknél

A Rebif alkalmazása 2 évesnél fiatalabb gyermekek számára nem ajánlott.

Alkalmazás

- A Rebif injekciót bőr alá (szubkután) kell beadni egy „RebiDose” nevű előretöltött toll segítségével.
- Minden RebiDose csak egyszer használható.
- Az első injekció(ka)t megfelelő képzettségű egészségügyi szakember felügyelete mellett kell beadni. Megfelelő felkészítés után Ön, egyik családtagja, barátja vagy az Önről gondoskodó személy is alkalmazhatja a Rebif előretöltött tollat a gyógyszer otthonában történő beadására.
- Kérjük, az alkalmazást megelőzően olvassa el és kövesse a „RebiDose Használati Útmutató”-ját, melyet különállóan megtalál az ismertetőfüzetben.

Csak a tiszta vagy enyhén opalizáló, lebegő részecskéket nem tartalmazó, a romlás egyéb látható jeleit sem mutató oldatot szabad beadni.

Ha az előírtnál több Rebifet alkalmazott

Túladagolás esetén haladéktalanul forduljon kezelőorvosához.

Ha elfelejtette alkalmazni a Rebifet

Ha egy adagot elfelejtett beadni, folytassa a kezelést a következő, esedékes adaggal. Ne adjon be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

Ha idő előtt abbahagyja a Rebif alkalmazását

A Rebif hatása nem feltétlenül jelentkezik azonnal. Ezért ne hagyja abba az alkalmazását, hanem a kívánt eredmény elérése érdekében használja rendszeresen a Rebifet. Ha bizonytalan az előnyöket illetően, kérjük, forduljon kezelőorvosához.

Kezelőorvosa megkérdezése nélkül nem hagyhatja abba a kezelést.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Azonnal értesítse kezelőorvosát és függesse fel a Rebif alkalmazását, amennyiben az alábbi súlyos mellékhatások bármelyikét tapasztalja:

- **Súlyos allergiás (túlérzékenységi) reakciók.** Ha közvetlenül a Rebif beadását követően hirtelen nehézlégzést tapasztal, amely az arc, az ajkak, a nyelv vagy torok feldagadásával, csalánkiütéssel, az egész testre kiterjedő viszketéssel és gyengeség vagy ájulásérzéssel társul, azonnal értesítse kezelőorvosát vagy hívjon sürgős orvosi segítséget. Ezek a reakciók *ritkák* (1000 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet).
- Azonnal értesítse kezelőorvosát, ha az alábbi tüneteket tapasztalja, melyek **májkárosodásra** utalhatnak: sárgaság (a bőr vagy a szemfehérje besárgulása), az egész test viszketése, hányingerrel, hányással társuló étvágytalanság és könnyen kialakuló véraláfutások a bőrön. A súlyos májkárosodásnak más jelei is lehetnek, például koncentrációs nehézség, álmoság és zavartság.
- A **depresszió gyakori** (10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet a szklerózis multiplexszel kezelt betegek esetében. Azonnal értesítse kezelőorvosát, ha **lehangolt** vagy **öngyilkossági gondolatai támadnak**.

Beszéljen kezelőorvosával, ha az alábbi mellékhatások bármelyikét észleli:

- **Influenzaszerű tünetek**, mint például fejfájás, láz, borzongás, izom- és ízületi fájdalmak, fáradtság és émelygés *nagyon gyakoriak* (10 betegből több mint 1 beteget érinthet). Ezek a tünetek általában enyhék, különösen a kezelés kezdeti szakaszában gyakoriak, és a kezelés folytatásával csökkennek. Ezeknek a tüneteknek csökkentésére kezelőorvosa javasolhatja, hogy minden Rebif adag előtt, majd az injekció beadása után további 24 órán át szedjen lázcsökkentő hatású fájdalomcsillapítót.

- **Az injekció beadásának helyén jelentkező reakciók**, köztük a bőrpír, duzzanat, elszíneződés, gyulladás, fájdalom és a bőr károsodása *nagyon gyakoriak*.
Az injekció beadásának helyén kialakuló reakciók gyakorisága idővel rendszerint csökken.
Az injekció beadásának helyén kialakuló szövetelhalás (nekrozis), tályog és csomó *nem gyakoriak* (100 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet).
Az injekció beadásának helyén jelentkező reakciók kockázatának a lehető legkisebbre csökkentése érdekében olvassa el a „Figyelmeztetések és óvintézkedések” című részt.
Az injekció beadásának helye fertőződhet (*nem gyakori*); a bőr duzzadtá, érzékennyé válhat, megkeményedhet és az egész terület nagyon fájdalmas lehet. Ha ezen tünetek bármelyikét tapasztalja, kérjen tanácsot kezelőorvosától.
- Bizonyos **laboratóriumi vizsgálati eredmények** megváltozhatnak. Ezeket a változásokat a betegek általában nem veszik észre (nem okoznak tüneteket), rendszerint visszafordíthatók és enyhék, és legtöbbször nem igényelnek különleges kezelést.
Csökkenhet a vörösvértestek, fehérvérsejtek vagy a vérlemezkék száma, akár egyenként (*nagyon gyakori*), vagy egyszerre (*ritka*). Ezen változásokból származó tünetek közé tartozhat a fáradékonyság, a fertőzésekkel szembeni védekezés csökkenése, véraláfutások és tisztázatlan okokból bekövetkező vérzés. A májfunkciós vizsgálatok eredményei megváltozhatnak (*nagyon gyakori*). Beszámoltak májgyulladásról (*nem gyakori*). Azonnal értesítse kezelőorvosát (lásd feljebb „Azonnal értesítse kezelőorvosát...” című részt), amennyiben májbetegségre utaló jeleket, például más tünetekkel, így hányingerrel, hányással, sárgasággal kísért étvágytalanságot észlel.
- **A pajzsmirigy működési zavara** *nem gyakori*. A pajzsmirigy működése lehet fokozott vagy elégtelen. A pajzsmirigy működésének ezen eltéréseit a betegek szinte sosem élik meg tünetként, azonban kezelőorvosa – amennyiben szükséges – kivizsgálást javasolhat.
- **A szklerózis multiplexben bekövetkező állapotrosszabbodáshoz hasonló tünetek (nem valódi állapotromlás)** (*gyakoriság nem ismert*): Lehetséges, hogy a Rebif-kezelés megkezdésekor olyan tüneteket észlel, melyek a szklerózis multiplexben bekövetkező állapotrosszabbodására hasonlítanak. Úgy érezheti például, hogy izmai túlságosan feszesek vagy nagyon gyengék, olyannyira, hogy megakadályozzák, hogy úgy mozogjon, ahogyan akar. Néhány esetben az ilyen tünetek a korábban leírt lázzal vagy influenzaszerű tünetekkel járnak együtt. Értesítse kezelőorvosát, amennyiben ezen mellékhatások bármelyikét tapasztalja.

Egyéb lehetséges mellékhatások közé tartoznak:

Nagyon gyakori (10 betegből több mint 1 beteget érinthet):

- fejfájás.

Gyakori (10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- álmatlanság (alvászavar);
- hasmenés, hányinger, hányás;
- viszketés, bőrkirritás;
- izom- és ízületi fájdalmak;
- fáradtság, láz, hidegrázás;
- hajhullás.

Nem gyakori (100 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- csalánkiütés;
- epilepsziás rohamok;
- májgyulladás (hepatitisz);
- nehézlégzés;
- vérrögök kialakulása, mint például mélyvénás trombózis;
- a szem ideghártyájának rendellenességei (a szemfenéken), mint például gyulladás vagy vérrögök, melyek következtében látásromlás alakulhat ki (látászavarok, látásvesztés);

- fokozott verejtékezés.

Ritka (1000 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- öngyilkossági kísérlet;
- súlyos bőrreakciók – egyesek a nyálkahártya érintettségével
- a kiserekben keletkezett vérrögök, melyek hatással lehetnek a veséire (trombotikus trombocitopénias purpura vagy hemolitikus urémiás szindróma). A tünetek között előfordulhat a véraláfutások gyakoribb megjelenése, vérzés, láz, rendkívüli gyengeség, fejfájás, szédülés vagy kábultság. Kezelőorvosa eltéréseket észlelhet vérképében és vesefunkciós értékeiben.
- gyógyszer által indukált lupusz eritematózus: olyan mellékhatás, amely a Rebif hosszú távú alkalmazása során fordul elő. A tünetek közé tartozhat az izomfájdalom, ízületi fájdalom és duzzanat, valamint a bőrkiütés. Ön egyéb tüneteket is tapasztalhat, úgy mint láz, fogyás és fáradtság. Ezek a tünetek általában a kezelés leállítását követően egy-két héten belül megszűnnek.
- veseproblémák, köztük hegesedés, ami ronthatja a veseműködést. Amennyiben az alábbi tünetek közül néhány vagy mindegyik fellép Önnél, beszéljen kezelőorvosával, mert ezek lehetséges veseprobléma jelei lehetnek:
 - habos vizelet,
 - fáradékonyság,
 - duzzanat, különösen bokáin és a szemhéjaknál, valamint súlygyarapodás.

Az alábbi mellékhatásokat béta-interferonnal kapcsolatban jelentették (gyakorisága nem ismert):

- szédülés;
- idegesség;
- étvágytalanság;
- értágulat és szívdobogásérzés;
- szabálytalan és/vagy megváltozott menstruációs vérzés.
- A pulmonális artériás hipertónia a tüdő ereinek súlyos szűkületével járó betegsége, amely magas vérnyomást eredményez a szívből a tüdőbe vért szállító erekben. Pulmonális artériás hipertóniát a kezelés során különböző időpontokban tapasztaltak, akár több évvel a Rebif-kezelés kezdetét követően.
- A bőr alatti zsírszövet gyulladása (panniculitis), amelytől a bőr megkeményedhet, és előfordulhat, hogy vörös, fájdalmas csomók vagy foltok alakulnak ki.

Csak akkor hagyja abba vagy változtassa meg a kezelést, ha kezelőorvosa erre utasítja.

Gyermekek és serdülők

A gyermekeknél és serdülőknél tapasztalt mellékhatások hasonlóak a felnőtteknél megfigyeltetekhez.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Rebifet tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A címkén feltüntetett lejárati idő („Felhasználható:”, „Felh.:”) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert.

Hűtőszekrényben (2°C-8°C) tárolandó.

Nem fagyasztható! (A véletlen fagyasztás elkerülése érdekében a hűtőszekrény fagyasztó részétől távolabb kell tárolni.)

Ambuláns felhasználás céljából kiveheti a hűtőszekrényből a Rebifet, és 25°C-ot nem meghaladó hőmérsékleten egyetlen, legfeljebb 14 napig tartó időszakon át tárolhatja. Ezt követően a Rebifet vissza kell tennie a hűtőszekrénybe, és a lejáratási idő előtt fel kell használnia.

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

Ne alkalmazza ezt a gyógyszert, ha a bomlás látható jeleit észleli, pl. ha az oldat nem tiszta, vagy ha részecskéket tartalmaz.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Rebif?

- A készítmény hatóanyaga a béta-1a interferon. Egy előretöltött toll 44 mikrogrammot tartalmaz, ami 12 millió nemzetközi egységnyi (NE) béta-1a interferonnak felel meg.
- Egyéb összetevők: mannit, poloxamer 188, L-metionin, benzil-alkohol, nátrium-acetát, ecetsav, nátrium-hidroxid, injekcióhoz való víz.

Milyen a Rebif külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Rebif injekciós oldatként, öninjekciózásra alkalmas előretöltött tollban kapható. A Rebif tiszta vagy enyhén opalizáló oldat. Az előretöltött toll használatra kész és 0,5 ml oldatot tartalmaz.

A Rebif injekció 1, 3, ill. 12 db előretöltött tollat (RebiDose) tartalmazó kiszerezésben kapható. Nem feltétlenül mindegyik kiszerezés kerül kereskedelmi forgalomba. előretöltött tollat tartalmaz.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

Egyéb információforrások

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

RebiDose Használati Útmutató

HOGYAN KELL ALKALMAZNI A REBIF ELŐRETÖLTÖTT TOLLAT (RebiDose-t)?

- Ez a rész bemutatja, hogyan kell használni a RebiDose-t.
- A Rebif injekciót bőr alá kell beadni (szubkután).
- Minden RebiDose csak egyszer használható.
- Az első injekció(ka)t megfelelően képzett egészségügyi szakember felügyelete mellett kell beadni. Megfelelő felkészítés után Ön, egyik családtagja, barátja vagy az Önről gondoskodó személy is alkalmazhatja a RebiDose-t a gyógyszer otthonában történő beadására. Amennyiben kérdése van az injekciózással kapcsolatban, kérjük, segítségért forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez, vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- A RebiDose alkalmazása előtt figyelmesen olvassa el az összes alábbi utasítást.

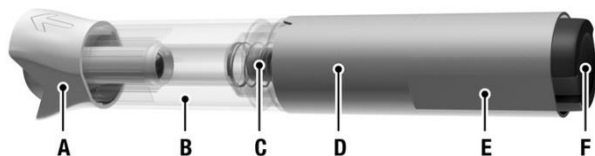
Szükséges eszközök

Öninjekciózáshoz az alábbi dolgok szükségesek:

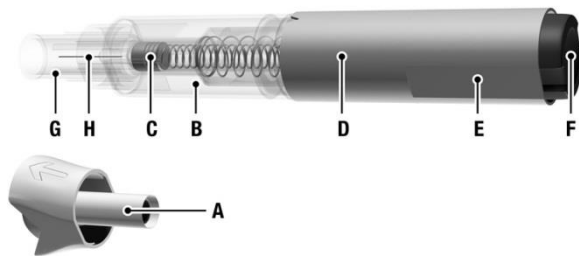
- egy új RebiDose
- alkoholos törlő vagy ehhez hasonló eszköz
- egy száraz vattacsomó vagy géz

Az alábbi képen látható, hogyan néz ki a RebiDose.

Injekciózás előtt



Injekciózás után



- A. Kupak
- B. Átlátszó ablak
- C. Dugattyú
- D. Címke
- E. Test
- F. Gomb
- G. Biztonsági védőhüvely
- H. Tű

Mielőtt elkezd alkalmazni

- Alaposan mossa meg a kezét szappannal és vízzel.
- A műanyag fedél felszakítása után vegye ki a RebiDose-t a buborékcsomagolásból.
- Az átlátszó ablakon keresztül ellenőrizze a Rebif küllemét. Tisztának vagy enyhén opalizálónak, részecskéktől mentesnek kell lennie, a romlás egyéb látható jelei nélkül. Amennyiben részecskék vannak benne vagy a romlás egyéb látható jelei mutatkoznak, ne használja, hanem kérjen segítséget kezelőorvosától, gyógyszerészétől, vagy a gondozását végző egészségügyi szakembertől.
- A RebiDose címkéjén vagy a külső dobozán ellenőrizze a lejárat időt (amit a „Felhasználható” felirat mutat). Ne alkalmazza RebiDose-t a lejárat időn túl.

Hova kell beadni a RebiDose-t



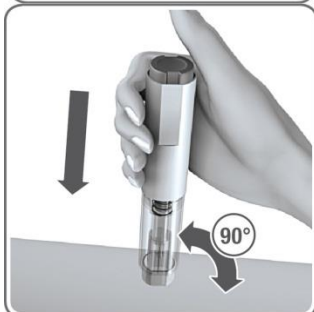
- Válassza ki az injekció beadásának a helyét. Kezelőorvosa ismerteti Önnel az injekció beadásának lehetséges helyeit (megfelelő például a comb felső, és a has alsó része).
- Az injekciók beadási helyeit jegyezze meg, és mindig változtassa azokat, így az injekció beadására nem kerül túl gyakran sor ugyanazon a területen. Ezáltal minimálisra csökkenthető az injekció beadási helyén fellépő bőrkárosodás (szövetelhalás) kockázata.
- FIGYELEM! Ne adja az injekciót olyan területre, ahol duzzanat vagy kemény csomók érezhetők vagy amelyek fájdalmas. Beszélje meg kezelőorvosával vagy az egészségügyi személyzettel, ha bármit észlel.

Hogyan kell beadni az injekciót a RebiDose-zal?

- **Ne** vegye le a kupakot, amíg készen nem áll az injekció beadására.
- Az injekció beadása előtt alkoholos törlővel tisztítsa meg a bőrt az injekció helyén. Hagyja megszáradni a bőrt. Ha egy kis alkohol marad a bőrön, az égő érzést okozhat.



- Fogja meg a RebiDose testét, és a másik kezével vegye le a kupakot.



- Tartsa a RebiDose-t az injekció beadásának helyére merőlegesen (90 fok). Nyomja a tollat, amíg ellenállást nem érez. Ez a művelet kioldja a gombot.



- Fejtsen ki kellő nyomást a bőrre, majd a hüvelykujjával nyomja le a gombot. Az injekció beadásának megkezdését egy kattanó hang jelzi, és a dugattyú elkezd mozogni. A gyógyszer teljes mennyiségének beadásához legalább 10 másodpercig nyomja a RebiDose-t a bőrre. Az injekció beadásának megkezdése után nem szükséges a hüvelykujjával lenyomva tartania a gombot.



- Vegye el a RebiDose-t az injekció beadásának helyéről. A biztonsági védőhüvely automatikusan körbeveszi a tűt, és rögzül a helyén, így megvédi Önt a tűtől.

Az injekció beadását követően



- Az átlátszó ablakon keresztül győződjön meg róla, hogy a dugattyú az ábra szerinti a toll alá vándorolt.
- Nézze meg, és ellenőrizze le, hogy nem maradt-e benne folyadék. Amennyiben folyadék maradt benne, akkor nem sikerült beadni a gyógyszer teljes mennyiségét, ezért segítséget kell kérjen kezelőorvosától vagy a gondozását végző egészségügyi szakembertől.

- Óvatosan masszírozza meg az injekció beadásának helyét száraz vattacsomóval vagy gézzel.
- **Ne** tegye vissza a tűvédő kupakot a használt RebiDose-ra, hiszen most már a biztonsági védőhüvely fedi a tűt. **Ne tegye az ujjait a biztonsági védőhüvelyhez!**
- A RebiDose egyszeri alkalmazásra való, és **soha** nem szabad újból felhasználni.
- Ha befejezte az injekció beadását, a RebiDose-t azonnal dobja ki. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogyan kell biztonságosan megsemmisíteni a RebiDose-t.

Ha bármilyen további kérdése van, kérjük, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét, vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

A jelen Használati utasítás utolsó felülvizsgálatának dátuma: