

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Rebif 22 míkrogrömm stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

2. INNIHALDSLÝSING

Hver áfyllt sprauta (0,5 ml) inniheldur 22 míkrogrömm (6 milljón a.e.*) af interferoni beta-1a**.

* Milljón alþjóðlegar einingar, ákvarðaðar með frumuskemmdaprófi (cytopathic effect (CPE) bioassay) samkvæmt interferon beta-1a staðli markaðsleyfishafans, sem hefur verið kvarðaður eftir nügildandi, alþjóðlegum NIH staðli (GB-23-902-531).

** framleitt með raðbrigða DNA erfðatækni í eggfrumum kínverskra hamstra (CHO-K1).

Hjálparefni með þekkta verkun: Inniheldur 2,5 mg af bensýlalkóhóli í hverjum 0,5 ml skammti. Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stungulyf, lausn í áfylltri sprautu.

Tær til mjólkurlituð lausn með pH 3,5 til 4,5 og osmósupéttni 250 til 450 mOsm/l.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Rebif er ætlað til meðferðar á heila- og mænusiggi (MS) með köstum.

Í klínískum rannsóknum var þessu lýst sem tveim eða fleiri bráðum versnunum á undanförunum tveim árum (sjá kafla 5.1).

Ekki hefur verið sýnt fram á verkun á sjúklinga með síversnandi form MS án kasta. Sjá kafla 5.1.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Hefja skal meðferð undir eftirliti læknis, sem hefur reynslu í meðhöndlun sjúkdómsins.

Rebif fæst í þremur styrkleikum: 8,8 míkrogrömm, 22 míkrogrömm og 44 míkrogrömm. Fyrir sjúklinga sem eru að hefja meðferð með Rebif, er hægt að fá Rebif 8,8 míkrogrömm og Rebif 22 míkrogrömm í pakningu sem svarar til þarfa sjúklingsins fyrsta mánuðinn.

Skammtar

Mælt er með 44 míkrogrömmum af Rebif þrisvar í viku undir húð. Mælt er með að gefa lægri skammt sem nemur 22 míkrogrömmum, einnig þrisvar í viku með inngjöf undir húð, sjúklingum sem ekki þola hærri skammta að mati sérfræðings.

Við upphaf meðferðar með Rebif á að stækka skammtinn smátt og smátt til að venja sjúklinginn við (tachyphylaxis) og minnka líkurnar á aukaverkunum. Aðlögunarpakkingin af Rebif inniheldur allt sem sjúklingurinn þarf á að halda fyrir fyrsta mánuð meðferðar.

Börn

Engar formlegar klínískar rannsóknir eða lyfjahvarfarannsóknir hafa verið framkvæmdar á börnum eða unglingum. Þó var í afturvirkri rannsókn á börnum safnað saman gögnum um öryggi Rebif úr sjúkraskrá barna (n=52) og unglinga (n=255). Niðurstöður rannsóknarinnar gefa til kynna að öryggisupplýsingar séu svipaðar fyrir börn (2 til 11 ára) og unglinga (12 til 17 ára) sem fá

Rebif 22 míkrogrömm eða 44 míkrogrömm undir húð þrisvar í viku og fram hefur komið hjá fullorðnum.

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun Rebif hjá börnum yngri en 2 ára. Ekki skal nota Rebif hjá þessum aldurshópi.

Lyfjagjöf

Rebif er gefið með inndælingu undir húð. Ráðlagt er að nota hitalækkandi verkjalyf fyrir inndælingu og næstu 24 klst. eftir hverja inndælingu til að draga úr einkennum sem líkjast influensu í tengslum við gjöf Rebif.

Enn sem komið er, er ekki vitað hve lengi meðferðin skal vara. Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun lengur en í fjögur ár. Ráðlegt er að endurmeta sjúklingana a.m.k. annað hvert ár í fjögur ár eftir upphaf meðferðar með Rebif og að lækni taki þá ákvörðun um áframhaldandi og lengri meðferð á einstaklingsgrundvelli.

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir náttúrulegu eða raðbrigða (recombinant) interferoni beta eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.
- Alvarlegt þunglyndi og/eða sjálfsvígshugleiðingar (sjá kafla 4.4 og 4.8).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

Almennar ráðleggingar

Kynna ber sjúklingum algengustu aukaverkanir tengdar interferon beta gjöf, þ.m.t. einkenni flensu heilkennis (flu-like syndrome) (sjá kafla 4.8). Þessi sjúkdómseinkenni eru alla jafna mest áberandi við upphaf meðferðar, en tíðni þeirra og alvarleiki minnka við áframhaldandi meðferð.

Segaöræðakvilli

Tilkynnt hefur verið um tilfelli segaöræðakvilla, sem kemur fram sem blóðflagnafæðarpurpuri með segamyndun eða þvageitrunarblóðlýsa, þ.m.t. banvæn tilfelli, við meðferð með interferón beta lyfjum. Tilkynnt var um tilvik á ýmsum tímapunktum meðferðar og þau geta komið fram allt frá nokkrum vikum til mörgum árum eftir að meðferð er hafin með interferón beta. Snemmbúin klínísk einkenni eru blóðflagnafæð, nýtilkominn háþrýstingur, hiti, einkenni frá miðtaugakerfi (t.d. ringlun, máttminnkun (paresis)) og skert nýrnastarfsemi. Rannsóknaniðurstöður sem benda til segaöræðakvilla eru blóðflagnafæð, hækkun á laktatdehýdrógenasa í sermi vegna blóðlýsu og rauðkornabrot (schistocytes) í blóðstroki. Ef klínísk einkenni segaöræðakvilla koma fram er því ráðlagt að gera frekari rannsóknir á magni blóðflagna, magni laktatdehýdrógenasa í sermi, blóðstroki og nýrnastarfsemi. Greining á segaöræðakvilla krefst tafarlausrar meðferðar (íhuga skal blóðvöskvaskipti) og mælt er með tafalausri stöðvun meðferðar með Rebif.

Þunglyndi og sjálfsvígshugsanir

Gæta skal varúðar, þegar Rebif er gefið sjúklingum, sem þjást eða hafa þjást af þunglyndi, einkum þeim sem áður hafa hugleitt sjálfsvíg (sjá kafla 4.3). Aukin tíðni þunglyndis og sjálfsvígshugleiðinga eru þekkt meðal MS sjúklinga og í tengslum við notkun interferons. Ráðleggja ber sjúklingum, sem meðhöndlaðir eru með Rebif, að tilkynna án tafar einkenni þunglyndis og sjálfsvígshugleiðinga, læknum, er ávísaði lyfinu. Fylgjast ber gaumgæfilega með sjúklingum, sem sýna einkenni

þunglyndis, meðan á meðferð með Rebif stendur og meðhöndla þá eins og nauðsyn krefur. Í því sambandi skal íhuga stöðvun meðferðar með Rebif (sjá kafla 4.3 og 4.8).

Flogaraskanir

Gæta skal varúðar þegar Rebif er gefið sjúklingum með sögu um flog og þeim sem eru í meðferð með flogaveikilyfjum, sérstaklega ef ekki næst viðunandi stjórnun á flogaveikinni með flogaveikilyfjum (sjá kafla 4.5 og 4.8).

Hjarta

Fylgjast ber vel með sjúklingum með hjartasjúkdóma, s.s. hjartaöng, hjartabilun (congestive heart failure) eða hjartsláttartruflanir, og athuga, hvort þeim versnar eftir að meðferð með interferoni beta-1a hefst. Flensulík einkenni í tengslum við interferon beta-1a meðferð geta reynst sjúklingum með hjartasjúkdóma erfið.

Drep á stungustað

Vart hefur orðið við drep (necrosis) á stungustað hjá sjúklingum, sem nota Rebif (sjá kafla 4.8). Til að minnka hættuna á slíkum vefjaskemmdum ætti að ráðleggja sjúklingum að:

- viðhafa smitgát við sprautun
- skipta um stungustað í hvert skipti

Fylgjast verður af og til með sjúklingum, sem meðhöndla sig sjálfir, sérstaklega ef vart hefur orðið óþæginda á stungustað.

Ef sjúklingurinn verður var við húðrof, sem tengja má bólgu eða vökvaútferð á stungustað, ber að ráðleggja sjúklingnum að ræða við lækinn sinn, áður en meðferð með Rebif er haldið áfram. Ef sjúklingurinn hefur fjölda sára, ætti að stöðva meðferð með Rebif, þar til þau hafa náð að gróa. Sjúklingar með einstaka sár geta haldið meðferðinni áfram að því tilskildu að drepjið sé ekki stórt.

Skert lifrarstarfsemi

Í klínískum rannsóknum á Rebif var einkennalaus hækkun á lifrartransamínösum (sérstaklega ALAT) algeng og hjá 1-3% af sjúklingum var hækkunin meira en 5 falt hæsta viðmiðunargildi (upper limit of normal, ULN). Þó klínísk einkenni séu ekki til staðar skal mæla ALAT gildi í sermi áður en meðferð er hafin og síðan eftir 1, 3 og 6 mánaða meðferð og reglulega eftir það. Íhuga skal að minnka Rebif skammtana ef ALAT-gildi fer 5 falt yfir hæsta viðmiðunargildi og auka síðan skammtinn smám saman þegar ensímgildin eru aftur orðin eðlileg. Gæta skal varúðar þegar meðferð er hafin hjá sjúklingum með sögu um alvarlega lifrarsjúkdóma, klínískt staðfestan lifrarsjúkdóm, misnotkun áfengis eða hækkuð ALAT gildi í sermi (>2,5 sinnum hæsta viðmiðunargildi). Hætta skal meðferð með Rebif ef gula eða önnur einkenni um lifrabilun koma í ljós.

Eins og á við um önnur beta interferon getur Rebif hugsanlega valdið alvarlegum lifrarskaða þ.m.t. bráðri lifrabilun (sjá kafla 4.8). Flest tilvik alvarlegs lifrarskaða komu fram á fyrstu 6 mánuðum meðferðar. Orsakir þessarar sjaldgæfu skerðingar á lifrarstarfsemi með einkennum eru ekki þekktar. Ekki hafa greinst neinir sérstakir áhættuþættir.

Nýru og þvægfæri

Nýrungaheilkenni

Tilkynnt hefur verið um tilvik nýrungaheilkennis með mismunandi undirliggjandi nýrnakvillum, þ. á m. samfallsafbrigði nýrungaheilkennis með staðbundnum og geirabundnum nýrahnoðrameinsemdum (collapsing focal segmental glomerulosclerosis, FSGS), nýrungaheilkenni með minniháttar nýrahnoðraafbrigði (minimal change disease, MCD), himnu- og fjölgunarnýrahnoðrabólgu (membranoproliferative glomerulonephritis, MPGN) og himnunýrahnoðrabólgu (membranous

glomerulopathy, MGN) meðan á meðferð með lyfjum sem innihalda interferón beta stendur. Tilkynnt var um þessi tilvik á mismunandi tímapunktum meðan á meðferð stóð og þau geta komið fram eftir nokkurra ára meðferð með interferón beta. Ráðlagt er að viðhafa reglulegt eftirlit með fyrstu ummerkjum og einkennum, t.d. bjúg, próteinmigu og skertri nýrnastarfsemi, einkum hjá sjúklingum sem eru í aukinni hættu á að fá nýrnasjúkdóm. Nýrungaheilkenni krefst tafarlausrar meðferðar og íhuga skal að hætta meðferð með Rebif.

Frávik á niðurstöðum rannsókna

Frávik á rannsóknarniðurstöðum eru tengdar notkun interferona. Auk þeirra venjubundnu rannsókna, sem framkvæmdar eru til að fylgjast með MS sjúklingum er því mælt með eftirliti með lifrarensímum og deilitalningu blóðkorna og blóðflagnatalningu með reglulegu millibili (1, 3 og 6 mánuðum) eftir að meðferð með Rebif er hafin og síðan reglulega eftir það þó klínísk einkenni séu ekki til staðar.

Skjaldkirtilsraskanir

Sjúklingar sem eru á Rebif meðferð geta í vissum tilfellum fengið ýmsa skjaldkirtilskvilla eða skjaldkirtilskvillar orðið verri. Mælt er með að prófa starfsemi skjaldkirtils áður en meðferð hefst og ef hún reynist óeðlileg þá skal endurtaka prófið á 6-12 mánaða fresti eftir að meðferð er hafin. Ef niðurstöður eru eðlilegar fyrir meðferð er ekki þörf á reglubundnu eftirliti en ef vart verður við klínísk einkenni um vanstarfsemi skjaldkirtils skal gera próf á starfsemi hans (sjá kafla 4.8)

Alvarleg nýrna- eða lifrabílan og alvarleg mergbæling

Gæta skal ýtrustu varúðar og fylgjast vel með, þegar sjúklingum með alvarlegar nýrna- eða lifrabílanir er gefið interferon beta-1a, svo og sjúklingum með alvarlega mergbælingu.

Hlutleysandi mótefni

Hlutleysandi mótefni (serum neutralising antibodies) geta myndast gegn interferóni beta-1a. Tíðni þeirra er óviss enn sem komið er. Klínískar upplýsingar benda til, að eftir 24 til 48 mánaða meðferð með Rebif 22 míkrogrömm myndi u.þ.b. 24% sjúklinga varanlegt mótefni gegn interferóni beta-1a. Sýnt hefur verið fram á, að mótefni geta dregið úr lyfhrifum (pharmacodynamic response) interferóns beta-1a (beta-2 míkroglóbúlín og neopterín). Þrátt fyrir að klínísk þýðing mótefnamyndunar sé ekki að fullu ljós, er myndun mótefna tengd minni virkni á klínískar og MRI breytur. Svári sjúklingur illa meðferð með Rebif og hafi hann mótefni, ætti lækningin að meta áhættu af notkun á móti ávinningi áður en meðferð er haldið áfram.

Notkun margvíslegra prófa til að greina mótefni í sermi og mismunandi skilgreiningar á því, hvenær einstaklingur er jákvæður, gera mönnum erfitt fyrir að bera saman mótefnasvörun (antigenicity) milli mismunandi lyfja.

Aðrar gerðir mænisiggs

Niðurstöður rannsókna um öryggi og verkun í sjúklingum sem ekki eru rólfærir eru mjög takmarkaðar. Rebif hefur ekki enn verið rannsakað hjá sjúklingum með snemmkomið síversnandi MS og ekki á að nota það fyrir þessa sjúklinga.

Hjálparefni

Natríuminnihald

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

Bensýlalkóhól

Lyfið inniheldur bensýlalkóhól. Bensýlalkóhól getur valdið ofnæmisviðbrögðum.

Hafa skal eftirlit með sjúklingum yngri en 3 ára m.t.t. einkenna frá öndunarfærum.

Gefa skal þunguðum konum og konur sem hafa barn á brjósti upplýsingar um hugsanlega áhættu af hjálparefninu bensýlalkóhóli, sem getur safnast upp í líkamanum og valdið blóðsýringu. Notið með varúð hjá sjúklingum með skerta lifrar- eða nýrnastarfsemi vegna hugsanlegrar áhættu af hjálparefninu bensýlalkóhóli, sem getur safnast upp í líkamanum og valdið blóðsýringu.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á milliverkunum við interferon beta-1a hjá mönnum.

Skýrt hefur verið frá því, að interferon minnki virkni sýtókróm P450 háðra lifrarensíma hjá mönnum og dýrum. Gæta skal varúðar, þegar Rebif er gefið samhliða lyfjum með þröngt lækningalegt svið og sem eru háð sýtókróm P450 kerfi lifrarinnar við útskilnað, t.d. flogaveikilyf og sumar tegundir þunglyndislyfja.

Milliverkandi áhrif Rebif við barkstera eða nýrilbarkarkveikju (ACTH) hafa ekki verið rannsökuð kerfisbundið. Klínískar rannsóknir benda til þess, að hægt sé að gefa MS sjúklingum í afturför Rebif og barkstera eða ACTH samtímis.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Umtalsverðar upplýsingar liggja fyrir um notkun lyfsins á meðgöngu (yfir 1.000 þunganir) úr meðgönguskrám og eftir markaðssetningu sem gefa ekki til kynna neina aukna hættu á meiriháttar fæðingargöllum í kjölfar útsetningar fyrir interferon beta fyrir getnað eða á fyrsta þriðjungi meðgöngu. Hins vegar er óvíst um tímalengd útsetningar á fyrsta þriðjungi meðgöngu, þar sem upplýsingum var safnað þegar notkun interferon beta var frábending á meðgöngu og að öllum líkindum var gert hlé á meðferð þegar þungunin var greind og/eða staðfest. Reynsla af útsetningu á öðrum og síðasta þriðjungi meðgöngu er afar takmörkuð.

Byggt á upplýsingum úr dýrarannsknum (sjá kafla 5.3), er hugsanlega aukin hættu á sjálfsprottnu fósturláti. Ekki er unnt að meta hættuna á sjálfsprottnu fósturláti hjá þunguðum konum sem eru útsettar fyrir interferon beta á fullnægjandi hátt byggt á fyrirliggjandi upplýsingum, en upplýsingarnar gefa þó ekki til kynna aukna hættu enn sem komið er.

Ef klínísk þörf er á notkun Rebif má íhuga notkun þess á meðgöngu.

Brjóstagjöf

Takmarkaðar upplýsingar sem liggja fyrir um það hvort interferon beta-1a berist í brjóstamjólk og efnafræðilegir/lífeðlisfræðilegir eiginleikar interferon beta, gefa til kynna að interferon beta-1a skiljist út í brjóstamjólk í óverulegu magni. Ekki er búist við neinum skaðlegum áhrifum á börn sem eru á brjósti.

Konur sem hafa barn á brjósti mega nota Rebif.

Frjósemi

Áhrif Rebif á frjósemi hafa ekki verið rannsökuð.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Einkenni frá miðtaugakerfi, tengd notkun á interferoni beta (t.d. sundl), gætu haft áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla (sjá kafla 4.8).

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggisupplýsingum

Inflúensulík einkenni eru algengustu aukaverkanirnar sem tengjast meðferð með Rebif. Oft eru einkenni sem líkjast inflúensu mest áberandi í upphafi meðferðar og tíðni þeirra lækkar þegar meðferð er haldið áfram. Um það bil 70% sjúklinga sem meðhöndlaðir eru með Rebif geta búist við að finna fyrir dæmigerðu interferon flensuheilkenni innan fyrstu sex mánaðanna frá því að meðferð hefst. Um það bil 30% sjúklinga munu einnig finna fyrir viðbrögðum á stungustað, einkum vægri bólgu eða roða. Einkennalaus hækkun á niðurstöðum lifraprófa og fækkun hvíttra blóðkorna eru einnig algengar.

Flestar aukaverkanir sem koma fram við notkun interferon beta-1a eru venjulega vægar og afturkræfar og svara vel skammtalækkun. Ef aukaverkanir eru alvarlegar eða viðvarandi má lækka skammtinn af Rebif tímabundið eða gera hlé á meðferðinni, skv. mati læknisins.

Listi yfir aukaverkanir

Vart varð við þær aukaverkanir sem hér koma fram í klínískum rannsóknum og í tilkynningum eftir markaðssetningu (*stjarna [*] táknar aukaverkanir sem vart varð við eftirlit eftir markaðssetningu*). Eftirfarandi skilgreiningar eiga við um tíðniorðaðforðann sem notast er við hér á eftir: mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Blóð og eitlar

Mjög algengar:	Daufkyrningafæð, eitilfrumnafæð, hvítkornafæð, blóðflagnafæð, blóðleysi
Mjög sjaldgæfar:	Segaöræðakvilli, þ. á m. blóðflagnafæðarpurpuri með segamyndun/þvageitrunarblóðlýsa * (varnaðarorð vegna interferón beta lyfja; sjá kafla 4.4), blóðfrumnafæð*

Innkirtlar

Sjaldgæfar:	Trufluð starfsemi skjaldkirtils, sem kemur oft fram sem of- eða vanstarfsemi
-------------	--

Ónæmiskerfi

Mjög sjaldgæfar:	Bráðafnæmisviðbrögð*
------------------	----------------------

Lifur og gall

Mjög algengar:	Hækkun amínó-transferasa án einkenna
Algengar:	Mikil hækkun amínótransferasa
Sjaldgæfar:	Lifrabólga með eða án gulu*
Mjög sjaldgæfar:	Lifrabilun* (sjá kafla 4.4), sjálfsónæmislifrabólga*

Geðræn vandamál

Algengar:	Þunglyndi, svefnleysi
Mjög sjaldgæfar:	Sjálfsvígstilraunir*

Taugakerfi

Mjög algengar:	Höfuðverkur
Sjaldgæfar:	Flog*
Tíðni ekki þekkt:	Skammvinn einkenni frá taugakerfi (þ.e. snertiskyns-minnkun, vöðvakrampi, náladofi, erfiðleikar við göngu, vöðvastífleiki) sem geta líkst versnun heila- og mænusiggs*

Augu

Sjaldgæfar: Æðaraskanir í sjónhimnu (t.d. sjónukvilli, mjúk vilsun (cotton wool spots), teppa í slagæð eða bláæð í sjónhimnu)*

Æðar

Sjaldgæfar: Segarekstilvik*

Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti

Sjaldgæfar: Mæði*

Tíðni ekki þekkt: Lungnaháþrýstingur* (áhrif tengd lyfjaflokki interferón lyfja, sjá lungnaháþrýsting hér neðar)

Meltingarfæri

Algengar: Niðurgangur, uppköst, ógleði

Húð og undirhúð

Algengar: Kláði, útbrot, roðalík útbrot, dröfnuörðu-útbrot, skalli*

Sjaldgæfar: Ofsakláði*

Mjög sjaldgæfar: Quincke bjúgur (ofsabjúgur)*, regnbogaroði*, viðbrögð í húð sem líkjast regnbogaroða*, Stevens-Johnson heilkenni*

Stoðkerfi og bandvefur

Algengar: Vöðvaverkir, liðverkir

Mjög sjaldgæfar: Rauðir úlfar af völdum lyfja*

Nýru og þvægfæri

Mjög sjaldgæfar: Nýrungaheilkenni*, nýrahnóðrahersli*(sjá kafla 4.4)

Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað

Mjög algengar: Bólga á stungustað, viðbrögð á stungustað, einkenni sem líkjast influensu

Algengar: Verkur á stungustað, þreyta, hrollur, hiti

Sjaldgæfar: Drep á stungustað, þykkildi á stungustað, kýli á stungustað, sýkingar á stungustað*, aukin svitamyndun*

Mjög sjaldgæfar: Húðbeðsbólga á stungustað*

Tíðni ekki þekkt: Panniculitis (kom fyrir á stungustað)

Börn

Engar formlegar klínískar rannsóknir eða lyfjahvarfarannsóknir hafa verið framkvæmdar á börnum eða unglingum. Takmörkuð gögn um öryggi gefa til kynna að öryggisupplýsingar séu svipaðar fyrir börn og unglinga (2 til 17 ára) sem fá Rebif 22 míkrogrömm eða 44 míkrogrömm þrisvar í viku og fram hefur komið hjá fullorðnum.

Áhrif lyfjaflokks

Gjöf interferona hefur verið tengd lystarleysi, svima, kvíða, hjartsláttartruflunum, æðavíkkun og hjartsláttarónotum, asatíðum (menorrhagia) og millitíðablæðingum.

Aukning í myndun sjálfsmótefna getur átt sér stað meðan á meðferð með interferoni beta stendur.

Lungnaháþrýstingur

Greint hefur verið frá tilvikum lungnaháþrýstings við notkun lyfja sem innihalda interferon beta. Greint var frá þessum tilvikum á ýmsum tímum þ.m.t. allt að nokkrum árum eftir að meðferð með interferón beta hófst.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Rétt er að leggja sjúklinga inn til athugunar og meðhöndla þá á viðeigandi hátt, ef ofskömmtnun hefur átt sér stað.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Ónæmisörvandi lyf, Interferon, ATC-flokkur: L03AB07

Interferon eru flokkur náttúrulegra glýkópróteina, sem gædd eru ónæmisstýrandi (immunomodulatory), veirudrepandi (antiviral) og frumubælandi (antiproliferative) eiginleikum.

Rebif (interferon beta-1a) hefur sömu amínósýruröð og innrænt beta interferoni manna. Það er framleitt í spendýrsfrumum (Chinese hamster ovary) og er því sykrað eins og náttúrulega próteinið.

Marktækar lyfhrifabreytingar (pharmacodynamic changes) eiga sér stað, hvernig sem Rebif er gefið. Eftir einn skammt eykst virkni 2-5A lígasa (synthetase), og sermisstyrkur beta₂-míkróglóbúlíns og neoptíns innan 24 klst. og minnkar aftur innan tveggja sólarhringa. Gildir þá einu, hvort lyfið er gefið í vöðva eða undir húð. Eftir endurtekna gjöf á tveggja sólarhringa fresti, fjórum sinnum, helst áður nefnd virkni há, án þess að vart verði við þol (tolerance).

Líffræðileg svörunarmerki (t.d., 2',5'-OAS starfsemi, neopterín og beta-2-míkróglóbúlín) eru virkjuð með interferóni beta-1a eftir gjöf undir húð hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum. Tími þar til hámarksstyrk var náð eftir staka inndælingu undir húð var 24 til 48 klst. fyrir neopterín, beta-2-míkróglóbúlín og 2'5'-OAS, 12 klst. fyrir MX1 og 24 klst. for OAS1 og OAS2 genatjáningu. Hámark af svipuðum styrk og tíma komu fram fyrir flest þessi merki eftir fyrstu og sjöttu gjöf.

Rannsóknir standa enn yfir á, hver er raunveruleg verkun Rebif í MS.

MS í afturför/rénun

Öryggi og verkun Rebif hafa verið prófuð hjá sjúklingum með MS í afturför/rénun í skömmtnum á bilinu 11 til 44 míkrógrömm (3.000.000-12.000.000 a.e.), gefnum undir húð þrisvar í viku. Sýnt hefur verið fram á, að Rebif 22 míkrógrömm, gefið í ráðlögðum skömmtnum, lækkar tíðni (u.þ.b. 30% á tveim árum) og alvarleika klínískra kasta hjá sjúklingum með a.m.k. tvær versnanir á undanförunum tveim árum og með EDSS 0-5,0 í upphafi. Hlutfall sjúklinga með framvindu fötlunar, skilgreint sem eins stigs aukning í EDSS staðfest þrem mánuðum síðar minnkaði frá 39% (lyfleysa) í 30% (Rebif 22 míkrógrömm). Á fjögurra ára tímabili lækkaði meðaltal versnunar 22% í sjúklingum sem voru meðhöndlaðir með Rebif 22 míkrógrömm og 29% í sjúklingum sem voru meðhöndlaðir með Rebif 44 míkrógrömm, hópur borinn saman við annan hóp sjúklinga sem voru meðhöndlaðir með lyfleysu í tvö ár og síðan annaðhvort Rebif 22 míkrógrömm eða Rebif 44 míkrógrömm í tvö ár.

Síðkomið síversnandi form MS

Í 3ja ára rannsókn á sjúklingum með síðkomið síversnandi form MS (EDSS 3-6,5) með merki um klíníska versnun á undanförunum tveim árum og sem höfðu ekki fengið köst á undanförunum 8 vikum, hafði Rebif engin merkjanleg áhrif á framgang fötlunar, en köstum fækkaði um 30%. Ef

sjúklingahópnum var skipt í 2 undirhópa (með eða án kasta yfir tveggja ára tímabil áður en rannsóknin hófst), var enginn munur á áhrif á fötlun sjúklinga án kasta og hjá sjúklingum með köst, hlutfall sjúklinga með framvindu fötlunar í lok rannsóknar, minnkað úr 70% (lyfleysa) í 57% (Rebif 22 míkrogrömm og 44 míkrogrömm saman). Að fenginni reynslu ætti þó að túlka þessar niðurstöður úr undirhóp sjúklinga með varúð.

Snemmkomið síversnandi MS

Rebif hefur enn ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með snemmkomið síversnandi MS og þessir sjúklingar ættu því ekki að nota lyfið.

5.2 Lyfjahlvörð

Frásög

Eftir að heilbrigðum sjálfbóðaliðum var gefið interferon beta-1a í æð, lækkaði þéttni þess samkvæmt fjölveldisfalli (multi-exponential) og magn í sermi var í réttu hlutfalli við gefinn skammt. Ekki skiptir máli, hvort Rebif er gefið undir húð eða í vöðva, aðgengi interferons beta er hið sama.

Dreifing

Eftir endurtekna inndælingar undir húð á 22 og 44 míkrogramma skömmtum af Rebif kom hámarksstyrkur yfirleitt fram eftir 8 klst, en það var afar breytilegt.

Brotthvarf

Eftir endurtekna gjöf undir húð hjá heilbrigðum sjálfbóðaliðum hækkuðu helstu lyfjahlvarfabreytur (AUC_{tau} og C_{max}) í réttu hlutfalli við hækkun skammts úr 22 míkrogrömmum í 44 míkrogrömm. Áætlað er að sýnilegur helmingunartími sé 50 til 60 klst., en það samræmist uppsöfnun sem fram kom eftir margar gjafir.

Umbrot

Interferon beta-1a er aðallega umbrotið og skilið út af lifur og nýrum.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta og eiturverkunum á erfðæfni.

Krabbameinsvaldandi áhrif (carcino genicity) Rebif hafa ekki verið rannsökuð.

Rannsóknir á eituráhrifum (toxicity) á fósturvísu/fóstur hjá öpum sýndu engar truflanir tengdar æxlun. Tilkynnt var um aukna hættu á fósturláti í dýrarrannsóknum á öðrum alfa og beta interferonum. Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif interferons beta-1a á frjósemi karla.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Mannitól

Póloxamer 188

L-metiónín

Bensýlalkóhól

Natríumasetat

Ediksýra til þess að stilla sýrustig (pH)

Natríumhýdroxíð til þess að stilla sýrustig (pH)

Vatn fyrir stungulyf.

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymslupól

18 mánuðir.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2°C-8°C), setjið það ekki nálægt frystihólfinu. Má ekki frjósa. Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

Ef nauðsynlegt er getur sjúklingurinn tekið Rebif úr kæli og geymt það við ekki hærri hita en 25°C í eitt stakt tímabil í allt að 14 daga. Rebif verður síðan að setja í kæli aftur og nota fyrir fyrningardagsetningu.

6.5 Gerð íláts og innihald

Eins ml sprauta úr gleri af gerð I með nál úr ryðfríu stáli, inniheldur 0,5 ml af lausn.

Rebif 22 míkrógrömm fæst í pakkningum með 1, 3, 12 eða 36 sprautum. Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Stungulyf, lausn í áfylltri sprautu tilbúið til notkunar. Einnig má gefa lyfið með hentugu sjálfvirku inndælingartæki.

Aðeins einnota. Einungis ætti að nota tæra til mjólkurlitaða lausn sem ekki inniheldur agnir og er án sjáanlegra merkja um skemmdir.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/98/063/001

EU/1/98/063/002

EU/1/98/063/003

EU/1/98/063/020

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 4. maí 1998

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 4. maí 2008

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

1. HEITI LYFS

Rebif 44 míkrogrömm stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

2. INNIHALDSLÝSING

Hver áfyllt sprauta (0,5 ml) inniheldur 44 míkrogrömm (12 milljón a.e.*) af interferoni beta-1a**.

* Milljón alþjóðlegar einingar ákvarðaðar með frumuskemmdaprófi (cytopathic effect (CPE) bioassay) samkvæmt interferon beta-1a staðli markaðsleyfishafans, sem hefur verið kvarðaður eftir nógildandi, alþjóðlegum NIH staðli (GB-23-902-531).

** framleitt með raðbrigða DNA erfðatækni í eggfrumum kínverskra hamstra (CHO-K1).

Hjálparefni með þekkta verkun: Inniheldur 2,5 mg af bensýlalkóhóli í hverjum 0,5 ml skammti. Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stungulyf, lausn í áfylltri sprautu.

Tær til mjólkurlituð lausn með pH 3,5 til 4,5 og osmósupéttni 250 til 450 mOsm/l.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Rebif er ætlað til meðferðar á

- sjúklingum með fyrsta tilvik afmýlingar og virkt bólguferli, ef aðrar sjúkdómsgreiningar hafa verið útilokaðar og ef álitid er að þeir eigi mikla hættu á að fá klínískt staðfest heila- og mænusigg (MS) (sjá kafla 5.1)
- sjúklingum með MS með köstum. Í klínískum rannsóknum var þessu lýst sem tveim eða fleiri bráðum versnunum á undanförunum tveim árum (sjá kafla 5.1).

Ekki hefur verið sýnt fram á verkun á sjúklinga með síversnandi form MS án kasta. Sjá kafla 5.1.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Hefja skal meðferð undir eftirliti læknis, sem hefur reynslu í meðhöndlun sjúkdómsins.

Rebif fæst í þremur styrkleikum: 8,8 míkrogrömm, 22 míkrogrömm og 44 míkrogrömm. Fyrir sjúklinga sem eru að hefja meðferð með Rebif, er hægt að fá Rebif 8,8 míkrogrömm og Rebif 22 míkrogrömm í pakkingu sem svarar til þarfa sjúklingsins fyrsta mánuðinn.

Skammtar

Við upphaf meðferðar með Rebif, til að venja sjúklinginn við (tachyphylaxis) og minnka líkurnar á aukaverkunum, er mælt með að sjúklingar fái fyrst 8,8 míkrogramma skammt undir húð og að skammtur sé aukinn í markskammtinn á 4 vikna tímabili, samkvæmt eftirfarandi áætlun:

	Ráðlög títrun (% af endanlegum skammti)	Títtraðir skammtar fyrir Rebif 44 míkrogrömm þrisvar í viku (þ.í.v.)
Vikur 1-2	20%	8,8 míkrogrömm þ.í.v.
Vikur 3-4	50%	22 míkrogrömm þ.í.v.
Vikur 5+	100%	44 míkrogrömm þ.í.v.

Fyrsta tilvik afmýlingar

Gefa skal sjúklingum við fyrsta tilvik afmýlingar 44 míkrogrömm af Rebif þrisvar í viku með inndælingu undir húð.

Heila- og mænusiqq (MS) með köstum

Mælt er með 44 míkrogrömmum af Rebif þrisvar í viku undir húð. Mælt er með að gefa lægri skammt sem nemur 22 míkrogrömmum, einnig þrisvar í viku með inngjöf undir húð, sjúklingum sem ekki þola hærri skammta að mati sérfræðings.

Börn

Engar formlegar klínískar rannsóknir eða lyfjahvarfarannsóknir hafa verið framkvæmdar á börnum eða unglingum. Þó var í afturvirkri rannsókn á börnum safnað saman gögnum um öryggi Rebif úr sjúkraskrárnáma barna (n=52) og unglínga (n=255). Niðurstöður rannsóknarinnar gefa til kynna að öryggisupplýsingar séu svipaðar fyrir börn (2 til 11 ára) og unglínga (12 til 17 ára) sem fá Rebif 22 míkrogrömm eða 44 míkrogrömm undir húð þrisvar í viku og fram hefur komið hjá fullorðnum.

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun Rebif hjá börnum yngri en 2 ára. Ekki skal nota Rebif hjá þessum aldurshópi.

Lyfjagjöf

Rebif er gefið með inndælingu undir húð. Ráðlagt er að nota hitalækkandi verkjalyf fyrir inndælingu og næstu 24 klst. eftir hverja inndælingu til að draga úr einkennum sem líkjast influensu í tengslum við gjöf Rebif.

Enn sem komið er, er ekki vitað hve lengi meðferðin skal vara. Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun lengur en í fjögur ár. Ráðlegt er að endurmeta sjúklingana a.m.k. annað hvert ár í fjögur ár eftir upphaf meðferðar með Rebif og að læknirinn taki þá ákvörðun um áframhaldandi og lengri meðferð á einstaklingsgrundvelli.

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir náttúrulegu eða raðbrigða (recombinant) interferoni beta eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.
- Alvarlegt þunglyndi og/eða sjálfsvígshugleiðingar (sjá kafla 4.4 og 4.8).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

Almennar ráðleggingar

Kynna ber sjúklingum algengustu aukaverkanir tengdar interferon beta gjöf, þ.m.t. einkenni flensu heilkennis (flu-like syndrome) (sjá kafla 4.8). Þessi sjúkdómseinkenni eru alla jafna mest áberandi við upphaf meðferðar, en tíðni þeirra og alvarleiki minnka við áframhaldandi meðferð.

Segaöræðakvilli

Tilkynnt hefur verið um tilfelli segaöræðakvilla, sem kemur fram sem blóðflagnafæðarpurpuri með segamyndun eða þvageitrunarblóðlýsa, þ.m.t. banvæn tilfelli, við meðferð með interferón beta lyfjum. Tilkynnt var um tilvik á ýmsum tímapunktum meðferðar og þau geta komið fram allt frá nokkrum vikum til mörgum árum eftir að meðferð er hafin með interferón beta. Snemmbúin klínísk einkenni eru

blóðflagnafæð, nýtilkominn háþrýstingur, hiti, einkenni frá miðtaugakerfi (t.d. ringlun, máttminnkun (paresis)) og skert nýrnastarfsemi. Rannsóknaniðurstöður sem benda til segaöræðakvilla eru blóðflagnafæð, hækkun á laktatdehýdrógenasa í sermi vegna blóðlýsu og rauðkornabrot (schistocytes) í blóðstroki. Ef klínísk einkenni segaöræðakvilla koma fram er því ráðlagt að gera frekari rannsóknir á magni blóðflagna, magni laktatdehýdrógenasa í sermi, blóðstroki og nýrnastarfsemi. Greining á segaöræðakvilla krefst tafarlausrar meðferðar (íhuga skal blóðvökvaskipti) og mælt er með tafarlausri stöðvun meðferðar með Rebif.

Punglyndi og sjálfsvígshugsanir

Gæta skal varúðar, þegar Rebif er gefið sjúklingum, sem þjást eða hafa þjást af punglyndi, einkum þeim sem áður hafa hugleitt sjálfsvíg (sjá kafla 4.3). Aukin tíðni punglyndis og sjálfvígshugleiðinga eru þekkt meðal MS sjúklinga og í tengslum við notkun interferons. Ráðleggja ber sjúklingum, sem meðhöndlaðir eru með Rebif, að tilkynna án tafar einkenni punglyndis og sjálfvígshugleiðinga, læknum, er ávísaði lyfinu. Fylgjast ber gaumgæfilega með sjúklingum, sem sýna einkenni punglyndis, meðan á meðferð með Rebif stendur og meðhöndla þá eins og nauðsyn krefur. Í því sambandi skal íhuga stöðvun meðferðar með Rebif (sjá kafla 4.3 og 4.8).

Flogaraskanir

Gæta skal varúðar þegar Rebif er gefið sjúklingum með sögu um flog og þeim sem eru í meðferð með flogaveikilyfjum, sérstaklega ef ekki næst viðunandi stjórnun á flogaveikinni með flogaveikilyfjum (sjá kafla 4.5 og 4.8).

Hjarta

Fylgjast ber vel með sjúklingum með hjartasjúkdóma, s.s. hjartaöng, hjartabilun (congestive heart failure) eða hjartsláttartruflanir, og athuga, hvort þeim versnar eftir að meðferð með interferoni beta-1a hefst. Flensulík einkenni í tengslum við interferon beta-1a meðferð geta reynst sjúklingum með hjartasjúkdóma erfið.

Drep á stungustað

Vart hefur orðið við drep (necrosis) á stungustað hjá sjúklingum, sem nota Rebif (sjá kafla 4.8). Til að minnka hættuna á slíkum vefjaskemmdum ætti að ráðleggja sjúklingum að:

- viðhafa smitgát við sprautun
- skipta um stungustað í hvert skipti

Fylgjast verður af og til með sjúklingum, sem meðhöndla sig sjálfir, sérstaklega ef vart hefur orðið óþæginda á stungustað.

Ef sjúklingurinn verður var við húðrof, sem tengja má bólgu eða vökvaútfærð á stungustað, ber að ráðleggja sjúklingnum að ræða við læknum sinn, áður en meðferð með Rebif er haldið áfram. Ef sjúklingurinn hefur fjölda sára, ætti að stöðva meðferð með Rebif, þar til þau hafa náð að gróa. Sjúklingar með einstaka sár geta haldið meðferðinni áfram að því tilskildu að drepjið sé ekki stórt.

Skert lifrarstarfsemi

Í klínískum rannsóknum á Rebif var einkennalaus hækkun á lifrartransamínösum (sérstaklega ALAT) algeng og hjá 1-3% af sjúklingum var hækkunin meira en 5 falt hæsta viðmiðunargildi (upper limit of normal, ULN). Þó klínísk einkenni séu ekki til staðar skal mæla ALAT gildi í sermi áður en meðferð er hafin og síðan eftir 1, 3 og 6 mánaða meðferð og reglulega eftir það. Íhuga skal að minnka Rebif skammtana ef ALAT-gildið fer 5 falt yfir hæsta viðmiðunargildi og auka síðan skammtinn smám saman þegar ensímgildin eru aftur orðin eðlileg. Gæta skal varúðar þegar meðferð er hafin hjá sjúklingum með sögu um alvarlega lifrarsjúkdóma, klínískt staðfestan lifrarsjúkdóm, misnotkun áfengis eða hækkun ALAT gildi í sermi ($>2,5$ sinnum hæsta viðmiðunargildi). Hætta skal meðferð með Rebif ef gula eða önnur einkenni um lifrabílu koma í ljós.

Eins og á við um önnur beta interferon getur Rebif hugsanlega valdið alvarlegum lifrarskaða þ.m.t. bráðri lifrabilun (sjá kafla 4.8). Flest tilvik alvarlegs lifrarskaða komu fram á fyrstu 6 mánuðum meðferðar. Orsakir þessarar sjaldgæfu skerðingar á lifrarstarfsemi með einkennum eru ekki þekktar. Ekki hafa greinst neinir sérstakir áhættuþættir.

Nýru og þvagfæri

Nýrungaheilkenni

Tilkynnt hefur verið um tilvik nýrungaheilkennis með mismunandi undirliggjandi nýrnakvillum, þ. á m. samfallsafbrigði nýrungaheilkennis með staðbundnum og geirabundnum nýrahnoðrameinsemdum (collapsing focal segmental glomerulosclerosis, FSGS), nýrungaheilkenni með minniháttar nýrahnoðraafbrigði (minimal change disease, MCD), himnu- og fjölgunarnýrahnoðrabólgu (membranoproliferative glomerulonephritis, MPGN) og himnunýrahnoðrabólgu (membranous glomerulopathy, MGN) meðan á meðferð með lyfjum sem innihalda interferón beta stendur. Tilkynnt var um þessi tilvik á mismunandi tímapunktum meðan á meðferð stóð og þau geta komið fram eftir nokkurra ára meðferð með interferón beta. Ráðlagt er að viðhafa reglulegt eftirlit með fyrstu ummerkjum og einkennum, t.d. bjúg, próteinmigu og skertri nýrnastarfsemi, einkum hjá sjúklingum sem eru í aukinni hættu á að fá nýrnasjúkdóm. Nýrungaheilkenni krefst tafarlausrar meðferðar og íhuga skal að hætta meðferð með Rebif.

Frávik á niðurstöðum rannsókna

Frávik á rannsóknarniðurstöðum eru tengdar notkun interferona. Heildartíðni þeirra er örlítið hærri með Rebif 44 míkrogrömm en Rebif 22 míkrogrömm. Auk þeirra venjubundnu rannsókna, sem framkvæmdar eru til að fylgjast með MS sjúklingum er því mælt með eftirliti með lifrarendur og deilitalningu blóðkorna og blóðflagnatalningu með reglulegu millibili (1, 3 og 6 mánuðum) eftir að meðferð með Rebif er hafin og síðan regulega eftir það þó klínísk einkenni séu ekki til staðar. Slíkar rannsóknir skal framkvæma oft, þegar meðferð með Rebif 44 míkrogrömm er hafin.

Skjaldkirtilsraskanir

Sjúklingar sem eru á Rebif meðferð geta í vissum tilfellum fengið ýmsa skjaldkirtilskvilla eða skjaldkirtilskvillar orðið verri. Mælt er með að prófa starfsemi skjaldkirtils áður en meðferð hefst og ef hún reynist óeðlileg þá skal endurtaka prófið á 6-12 mánaða fresti eftir að meðferð er hafin. Ef niðurstöður eru eðlilegar fyrir meðferð er ekki þörf á reglubundnu eftirliti en ef vart verður við klínísk einkenni um vanstarfsemi skjaldkirtils skal gera próf á starfsemi hans (sjá kafla 4.8)

Alvarleg nýrna- eða lifrabilun og alvarleg mergbæling

Gæta skal ýtrustu varúðar og fylgjast vel með, þegar sjúklingum með alvarlegar nýrna- eða lifrabilanir er gefið interferon beta-1a, svo og sjúklingum með alvarlega mergbælingu.

Hlutleysandi mótefni

Hlutleysandi mótefni (serum neutralising antibodies) geta myndast gegn interferóni beta-1a. Tíðni þeirra er óviss enn sem komið er. Klínískar upplýsingar benda til, að eftir 24 til 48 mánaða meðferð með Rebif 44 míkrogrömm myndi u.þ.b. 13-14% sjúklinga varanlegt mótefni gegn interferóni beta-1a. Sýnt hefur verið fram á, að mótefni geta dregið úr lyfhrifum (pharmacodynamic response) interferóns beta-1a (beta-2 míkroglóbúlín og neopterín). Þrátt fyrir að klínísk þýðing mótefnamyndunar sé ekki að fullu ljós, er myndun mótefna tengd minni virkni á klínískar og MRI breytur. Svári sjúklingur illa meðferð með Rebif og hafi hann mótefni, ætti lækningin að meta áhættu af notkun á móti ávinningi áður en meðferð er haldið áfram.

Notkun margvíslegra prófa til að greina mótefni í sermi og mismunandi skilgreiningar á því, hvenær einstaklingur er jákvæður, gera mönnum erfitt fyrir að bera saman mótefnasvörun (antigenicity) milli mismunandi lyfja.

Aðrar gerðir mænisiggs

Niðurstöður rannsókna um öryggi og verkun í sjúklingum sem ekki eru rólfærir eru mjög takmarkaðar. Rebif hefur ekki enn verið rannsakað hjá sjúklingum með snemmkomið síversnandi MS og ekki á að nota það fyrir þessa sjúklinga.

Hjálparefni

Natríuminnihald

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

Bensýlalkóhól

Lyfið inniheldur bensýlalkóhól. Bensýlalkóhól getur valdið ofnæmisviðbrögðum.

Hafa skal eftirlit með sjúklingum yngri en 3 ára m.t.t. einkenna frá öndunarfærum.

Gefa skal þunguðum konum og konur sem hafa barn á brjósti upplýsingar um hugsanlega áhættu af hjálparefninu bensýlalkóhóli, sem getur safnast upp í líkamanum og valdið blóðsýringu. Notið með varúð hjá sjúklingum með skerta lifrar- eða nýrnastarfsemi vegna hugsanlegrar áhættu af hjálparefninu bensýlalkóhóli, sem getur safnast upp í líkamanum og valdið blóðsýringu.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á milliverkunum við interferon beta-1a hjá mönnum.

Skýrt hefur verið frá því, að interferon minnki virkni sýtókróm P450 háðra lifrarensíma hjá mönnum og dýrum. Gæta skal varúðar, þegar Rebif er gefið samhliða lyfjum með þröngt lækningalegt svið og sem eru háð sýtókróm P450 kerfi lifrarinnar við útskilnað, t.d. flogaveikilyf og sumar tegundir þunglyndislyfja.

Milliverkandi áhrif Rebif við barkstera eða nýrilbarkarkveikju (ACTH) hafa ekki verið rannsökuð kerfisbundið. Klínískar rannsóknir benda til þess, að hægt sé að gefa MS sjúklingum í afturför Rebif og barkstera eða ACTH samtímis.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Umtalsverðar upplýsingar liggja fyrir um notkun lyfsins á meðgöngu (yfir 1.000 þunganir) úr meðgönguskrám og eftir markaðssetningu sem gefa ekki til kynna neina aukna hættu á meiriháttar fæðingargöllum í kjölfar útsetningar fyrir interferon beta fyrir getnað eða á fyrsta þriðjungi meðgöngu. Hins vegar er óvíst um tímalengd útsetningar á fyrsta þriðjungi meðgöngu, þar sem upplýsingum var safnað þegar notkun interferon beta var frábending á meðgöngu og að öllum líkindum var gert hlé á meðferð þegar þungunin var greind og/eða staðfest. Reynsla af útsetningu á öðrum og síðasta þriðjungi meðgöngu er afar takmörkuð.

Byggt á upplýsingum úr dýrarrannsóknum (sjá kafla 5.3), er hugsanlega aukin hættu á sjálfsprottu fósturláti. Ekki er unnt að meta hættuna á sjálfsprottu fósturláti hjá þunguðum konum sem eru útsettar fyrir interferon beta á fullnægjandi hátt byggt á fyrirliggjandi upplýsingum, en upplýsingarnar gefa þó ekki til kynna aukna hættu enn sem komið er.

Ef klínísk þörf er á notkun Rebif má íhuga notkun þess á meðgöngu.

Brjóstagjöf

Takmarkaðar upplýsingar sem liggja fyrir um það hvort interferon beta-1a berist í brjóstamjólk og efnafræðilegir/lífeðlisfræðilegir eiginleikar interferon beta, gefa til kynna að interferon beta-1a skiljist út í brjóstamjólk í óverulegu magni. Ekki er búist við neinum skaðlegum áhrifum á börn sem eru á brjósti.

Konur sem hafa barn á brjósti mega nota Rebif.

Frjósemi

Áhrif Rebif á frjósemi hafa ekki verið rannsökuð.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Einkenni frá miðtaugakerfi, tengd notkun á interferoni beta (t.d. sundl), gætu haft áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla (sjá kafla 4.8).

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggisupplýsingum

Inflúensulík einkenni eru algengustu aukaverkanirnar sem tengjast meðferð með Rebif. Oft eru einkenni sem líkjast inflúensu mest áberandi í upphafi meðferðar og tíðni þeirra lækkar þegar meðferð er haldið áfram. Um það bil 70% sjúklinga sem meðhöndlaðir eru með Rebif geta búist við að finna fyrir dæmigerðu interferon flensuheilkenni innan fyrstu sex mánaðanna frá því að meðferð hefst. Um það bil 30% sjúklinga munu einnig finna fyrir viðbrögðum á stungustað, einkum vægri bólgu eða roða. Einkennalaus hækkun á niðurstöðum lifrarprófa og fækkun hvíttra blóðkorna eru einnig algengar.

Flestar aukaverkanir sem koma fram við notkun interferon beta-1a eru venjulega vægar og afturkræfar og svara vel skammtalækkun. Ef aukaverkanir eru alvarlegar eða viðvarandi má lækka skammtinn af Rebif tímabundið eða gera hlé á meðferðinni, skv. mati læknisins.

Listi yfir aukaverkanir

Vart varð við þær aukaverkanir sem hér koma fram í klínískum rannsóknum og í tilkynningum eftir markaðssetningu (*stjarna [*] táknar aukaverkanir sem vart varð við eftirlit eftir markaðssetningu*). Eftirfarandi skilgreiningar eiga við um tíðniorðaforðann sem notast er við hér á eftir: mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Blóð og eitlar

Mjög algengar:	Daufkyrningafæð, eitilfrumnafæð, hvítkornafæð, blóðflagnafæð, blóðleysi
Mjög sjaldgæfar:	Segaöræðakvilli, þ. á m. blóðflagnafæðarpurpurí með segamyndun/þvageitrunarblóðlýsa * (varnaðarorð vegna interferón beta lyfja; sjá kafla 4.4), blóðfrumnafæð*

Innkirtlar

Sjaldgæfar:	Trufluð starfsemi skjaldkirtils, sem kemur oft fram sem of- eða vanstarfsemi
-------------	--

Ónæmiskerfi

Mjög sjaldgæfar:	Bráðaofnæmisviðbrögð*
------------------	-----------------------

Lifur og gall

Mjög algengar:	Hækkun amínó-transferasa án einkenna
Algengar:	Mikil hækkun amínótransferasa
Sjaldgæfar:	Lifrabólga með eða án gulu*
Mjög sjaldgæfar:	Lifrabíllun* (sjá kafla 4.4), sjálfsónæmislifrabólga*

Geðræn vandamál

Algengar:	Þunglyndi, svefnleysi
Mjög sjaldgæfar:	Sjálfsvígstilraunir*

Taugakerfi

Mjög algengar:	Höfuðverkur
Sjaldgæfar:	Flog*
Tíðni ekki þekkt:	Skammvinn einkenni frá taugakerfi (þ.e. snertiskyns-minnkun, vöðvakrampi, náladofi, erfiðleikar við göngu, vöðvastífleiki) sem geta líkst versnun heila- og mænusiggs*

Augu

Sjaldgæfar:	Æðaraskanir í sjónhimnu (t.d. sjónukvilli, mjúk vilsun (cotton wool spots), teppa í slagæð eða bláæð í sjónhimnu)*
-------------	--

Æðar

Sjaldgæfar:	Segarekstíllvik*
-------------	------------------

Öndunarferi, brjósthol og miðmæti

Sjaldgæfar:	Mæði*
Tíðni ekki þekkt:	Lungnaháþrýstingur* (áhrif tengd lyfjaflokki interferón lyfja, sjá lungnaháþrýsting hér neðar)

Meltingarferi

Algengar:	Niðurgangur, uppköst, ógleði
-----------	------------------------------

Húð og undirhúð

Algengar:	Kláði, útbrot, roðalík útbrot, dröfnuörðu-útbrot, skalli*
Sjaldgæfar:	Ofsakláði*
Mjög sjaldgæfar:	Quincke bjúgur (ofsabjúgur)*, regnbogaroði*, viðbrögð í húð sem líkjast regnbogaroða*, Stevens-Johnson heilkenni*

Stoðkerfi og bandvefur

Algengar:	Vöðvaverkir, liðverkir
Mjög sjaldgæfar:	Rauðir úlfar af völdum lyfja*

Nýru og þvagfæri

Mjög sjaldgæfar:	Nýrungaheilkenni*, nýrahnöðraherli*(sjá kafla 4.4)
------------------	--

Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað

Mjög algengar:	Bólga á stungustað, viðbrögð á stungustað, einkenni sem líkjast inflúensu
Algengar:	Verkur á stungustað, þreyta, hrollur, hiti
Sjaldgæfar:	Drep á stungustað, þykkildi á stungustað, kýli á stungustað, sýkingar á stungustað*, aukin svitamyndun*
Mjög sjaldgæfar:	Húðbeðsbólga á stungustað*
Tíðni ekki þekkt:	Panniculitis (kom fyrir á stungustað)

Börn

Engar formlegar klínískar rannsóknir eða lyfjahvarfarannsóknir hafa verið framkvæmdar á börnum eða unglingum. Takmörkuð gögn um öryggi gefa til kynna að öryggisupplýsingar séu svipaðar fyrir

börn og unglinga (2 til 17 ára) sem fá Rebif 22 míkrogrömm eða 44 míkrogrömm þrisvar í viku og fram hefur komið hjá fullorðnum.

Áhrif lyfjaflokks

Gjöf interferona hefur verið tengd lystarleysi, svima, kvíða, hjartsláttartruflunum, æðavíkkun og hjartsláttarónotum, asatíðum (menorrhagia) og millitíðablæðingum. Aukning í myndun sjálfsmótefta getur átt sér stað meðan á meðferð með interferoni beta stendur.

Lungnaháprýstingur

Greint hefur verið frá tilvikum lungnaháprýstings við notkun lyfja sem innihalda interferon beta. Greint var frá þessum tilvikum á ýmsum tímum þ.m.t. allt að nokkrum árum eftir að meðferð með interferón beta hófst.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Rétt er að leggja sjúklinga inn til athugunar og meðhöndla þá á viðeigandi hátt, ef ofskömmtnun hefur átt sér stað.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Ónæmisörvandi lyf, Interferon, ATC-flokkur: L03AB07

Interferon eru flokkur náttúrulegra glýkópróteina, sem gædd eru ónæmisstýrandi (immunomodulatory), veirudrepandi (antiviral) og frumubælandi (antiproliferative) eiginleikum.

Rebif (interferon beta-1a) hefur sömu amínósýruröð og innrænt beta interferoni manna. Það er framleitt í spendýrsfrumum (Chinese hamster ovary) og er því sykrað eins og náttúrulega próteinið.

Marktækar lyfhrifabreytingar (pharmacodynamic changes) eiga sér stað, hvernig sem Rebif er gefið. Eftir einn skammt eykst virkni 2-5A lígasa (synthetase), og sermisstyrkur beta₂-míkróglóbúlíns og neopteríns innan 24 klst. og minnkar aftur innan tveggja sólarhringa. Gildir þá einu, hvort lyfið er gefið í vöðva eða undir húð. Eftir endurtekna gjöf á tveggja sólarhringa fresti, fjórum sinnum, helst áður nefnd virkni há, án þess að vart verði við þol (tolerance).

Líffræðileg svörunarmerki (t.d., 2',5'-OAS starfsemi, neopterín og beta-2-míkróglóbúlín) eru virkjuð með interferóni beta-1a eftir gjöf undir húð hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum. Tími þar til hámarksstyrk var náð eftir staka inndælingu undir húð var 24 til 48 klst. fyrir neopterín, beta-2-míkróglóbúlín og 2'5'OAS, 12 klst. fyrir MX1 og 24 klst. for OAS1 og OAS2 genatjáningu. Hámörk af svipuðum styrk og tíma komu fram fyrir flest þessi merki eftir fyrstu og sjöttu gjöf.

Rannsóknir standa enn yfir á, hver er raunveruleg verkun Rebif í MS.

Fyrsta klíniska vísbending um MS

Ein 2ja ára klínísk samburðarrannsókn með Rebif var framkvæmd á sjúklingum með fyrstu klínísku vísbendingu um afmýlingu vegna MS. Sjúklingarnir sem tóku þátt í rannsókninni voru með að minnsta kosti tvær meinsemdir án klínískra einkenna skv. T2 við segulómun, minnst 3 mm að stærð og minnst eina þeirra egglaða, í hvíta hluta heilans eða neðantjalds (infratentorial). Útiloka þarf alla sjúkdóma aðra en MS sem gætu reynst líklegri útskýring á einkennum sjúklings.

Sjúklingum var slembiraðað á tvíblindan hátt til að fá ýmist Rebif 44 míkrogrömm þrisvar í viku, Rebif 44 míkrogrömm einu sinni í viku eða lyfleysu. Ef önnur afmýling átti sér stað og staðfesti þar með örugglega MS var skipt yfir í opna meðferð með ráðlögðum skömmtum sem nemur Rebif 44 míkrogrömmum þrisvar í viku, en blindun var viðhaldið hvað varðar upphaflega slembiröðun.

Verkunarniðurstöður úr rannsókninni varðandi Rebif 44 míkrogrömmum þrisvar í viku, samanborið við lyfleysu, eru sem hér segir:

Breytuflokkun	Meðferð		Samanburður á meðferð Rebif 44 µg þ.í.v. samanborið við lyfleysu		
	Lyfleysa (n=171)	Rebif 44 µg þ.í.v. (n=171)	Áhættu- minnkun	Cox áhættuhlutfall [95% CI]	Log-sæti p-gildi
McDonald (2005) umreikningur					
Fjöldi tilvika	144	106	51%	0,49 [0,38;0,64]	<0,001
KM mat	85,8%	62,5%			
Umreikningur tíma fram að staðfestu MS					
Fjöldi tilvika	60	33	52%	0,48 [0,31;0,73]	<0,001
KM mat	37,5%	20,6%			
Meðalfjöldi allra CUA meinsemda á hvern sjúkling við hverja segulómun meðan á tvíblindu tímabili stóð					
Meðaltal minnstu fervika (staðalskekkja)	2,59 (0,30)	0,50 (0,06)	81%	0,19 [0,14;0,26]*	<0,001
þ.í.v.: þrisvar í viku, CI: öryggisbil, CUA: samanlagður fjöldi allra virkra * Meðaltal minnstu fervika [95% CI]					

Eins og stendur liggur ekki fyrir nein viðurkennd skilgreining á því hvaða sjúklingar eru í miklum áhættuhóp, en hefðbundna aðferðin er að samþykkja að lágmarki níu T2 segulskærar meinsemdir við fyrstu segulómun og að lágmarki eina nýja T2 meinsemd eða eina nýja meinsemd sem hleður gadólínium við eftirfylgnissegulómun, minnst 1 mánuði eftir fyrstu segulómun. Aðeins skal íhuga meðferð fyrir sjúklinga sem teljast vera í miklum áhættuhópi.

MS í afturför/rénun

Öryggi og verkun Rebif hafa verið prófuð hjá sjúklingum með MS í afturför/rénun í skömmtum á bilinu 11 til 44 míkrogrömm (3.000.000-12.000.000 a.e.), gefnum undir húð þrisvar í viku. Sýnt hefur verið fram á, að Rebif 44 míkrogrömm, gefið í ráðlögðum skömmtum, lækkar tíðni (u.þ.b. 30% á tveim árum) og alvarleika klínískra kasta hjá sjúklingum með a.m.k. tvær versnanir á undanförunum tveim árum og með EDSS 0-5,0 í upphafi. Hlutfall sjúklinga með framvindu fötlunar, skilgreint sem eins stigs aukning í EDSS staðfest þrem mánuðum síðar, minnkaði frá 39% (lyfleysa) í 27% (Rebif 44 míkrogrömm). Á fjögurra ára tímabili lækkaði meðaltal versnunar 22% í sjúklingum sem voru meðhöndlaðir með Rebif 22 míkrogrömm og 29% í sjúklingum sem voru meðhöndlaðir með Rebif 44 míkrogrömm, hópur borinn saman við annan hóp sjúklinga sem voru meðhöndlaðir með lyfleysu í tvö ár og síðan annaðhvort Rebif 22 míkrogrömm eða Rebif 44 míkrogrömm í tvö ár.

Síðkomið síversnandi form MS

Í 3ja ára rannsókn á sjúklingum með síðkomið síversnandi form MS (EDSS 3-6,5) með merki um klíniska versnun á undanförunum tveim árum og sem höfðu ekki fengið köst á undanförunum 8 vikum, hafði Rebif engin merkjanleg áhrif á framgang fötlunar, en köstum fækkaði um 30%. Ef sjúklingahópnum var skipt í 2 undirhópa (með eða án kasta yfir tveggja ára tímabil áður en rannsóknin hófst), var enginn munur á áhrif á fötlun sjúklinga án kasta og hjá sjúklingum með köst, hlutfall sjúklinga með framvindu fötlunar í lok rannsóknar, minnkað úr 70% (lyfleysa) í 57% (Rebif 22 míkrogrömm og 44 míkrogrömm saman). Að fenginni reynslu ætti þó að túlka þessar niðurstöður úr undirhóp sjúklinga með varúð.

Snemmkomið síversnandi MS

Rebif hefur enn ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með snemmkomið síversnandi MS og þessir sjúklingar ættu því ekki að nota lyfið.

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Eftir að heilbrigðum sjálfboðaliðum var gefið interferon beta-1a í æð, lækkaði þéttni þess samkvæmt fjölveldisfalli (multi-exponential) og magn í sermi var í réttu hlutfalli við gefinn skammt. Ekki skiptir máli, hvort Rebif er gefið undir húð eða í vöðva, aðgengi interferons beta er hið sama.

Dreifing

Eftir endurtekna inndælingar undir húð á 22 og 44 míkrogramma skömmtum af Rebif kom hámarksstyrkur yfirleitt fram eftir 8 klst, en það var afar breytilegt.

Brotthvarf

Eftir endurtekna gjöf undir húð hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum hækkuðu helstu lyfjahvarfabreytur (AUC_{tau} og C_{max}) í réttu hlutfalli við hækun skammts úr 22 míkrogrömmum í 44 míkrogrömm. Áætlað er að sýnilegur helmingunartími sé 50 til 60 klst., en það samræmist uppsöfnun sem fram kom eftir margar gjafir.

Umbrot

Interferon beta-1a er aðallega umbrotið og skilið út af lifur og nýrum.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta og eiturverkunum á erfðaeefni.

Krabbameinsvaldandi áhrif (carcino genicity) Rebif hafa ekki verið rannsökuð.

Rannsóknir á eituráhrifum (toxicity) á fósturvísu/fóstur hjá öpum sýndu engar truflanir tengdar æxlun. Tilkynnt var um aukna hættu á fósturláti í dýrarrannsóknum á öðrum alfa og beta interferonum. Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif interferons beta-1a á frjósemi karla.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Mannitól
Póloxamer 188
L-metiónín
Bensýlalkóhól

Natríumasetat
Ediksýra til þess að stilla sýrustig (pH)
Natríumhýdroxíð til þess að stilla sýrustig (pH)
Vatn fyrir stungulyf.

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

18 mánuðir.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2°C-8°C), setjið það ekki nálægt frystihólfinu. Má ekki frjósa. Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

Ef nauðsynlegt er getur sjúklingurinn tekið Rebif úr kæli og geymt það við ekki hærri hita en 25°C í eitt stakt tímabil í allt að 14 daga. Rebif verður síðan að setja í kæli aftur og nota fyrir fyrningardagsetningu.

6.5 Gerð íláts og innihald

Eins ml sprauta úr gleri af gerð I með nál úr ryðfríu stáli, inniheldur 0,5 ml af lausn.

Rebif 44 míkrógrömm fæst í pakkningum með 1, 3, 12 eða 36 sprautum.
Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Stungulyf, lausn í áfylltri sprautu tilbúið til notkunar. Einnig má gefa lyfið með hentugu sjálfvirku inndælingartæki.

Aðeins einnota. Einungis ætti að nota tæra til mjólkurlitaða lausn sem ekki inniheldur agnir og er án sjáanlegra merkja um skemmdir.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 4. maí 1998

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 4. maí 2008

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

1. HEITI LYFS

Rebif 8,8 míkrogrömm stungulyf, lausn í áfylltri sprautu
Rebif 22 míkrogrömm stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

2. INNIHALDSLÝSING

Hver áfyllt sprauta (0,2 ml) inniheldur 8,8 míkrogrömm (2,4 milljón a.e.*) af interferoni beta-1a**.

* Milljón alþjóðlegar einingar ákvarðaðar með frumuskemmdaprófi (cytopathic effect (CPE) bioassay) samkvæmt interferon beta-1a staðli markaðsleyfishafans, sem hefur verið kvarðaður eftir nógildandi, alþjóðlegum NIH staðli (GB-23-902-531).

** framleitt með raðbrigða DNA erfðatækni í eggfrumum kínerskra hamstra (CHO-K1).

Hjálparefni með þekkta verkun: Inniheldur 1,0 mg af bensýlalkóhóli í hverjum 0,2 ml skammti. Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

Hver áfyllt sprauta (0,5 ml) inniheldur 22 míkrogrömm (6 milljón a.e.*) af interferoni beta-1a**.

* Milljón alþjóðlegar einingar ákvarðaðar með frumuskemmdaprófi (cytopathic effect (CPE) bioassay) samkvæmt interferon beta-1a staðli markaðsleyfishafans, sem hefur verið kvarðaður eftir nógildandi, alþjóðlegum NIH staðli (GB-23-902-531).

** framleitt með raðbrigða DNA erfðatækni í eggfrumum kínerskra hamstra (CHO-K1).

Hjálparefni með þekkta verkun: Inniheldur 2,5 mg af bensýlalkóhóli í hverjum 0,5 ml skammti. Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stungulyf, lausn í áfylltri sprautu.

Tær til mjólkurlituð lausn með pH 3,5 til 4,5 og osmósupéttni 250 til 450 mOsm/l.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Rebif er ætlað til meðferðar á

- sjúklingum með fyrsta tilvik afmýlingar og virkt bólguferli, ef aðrar sjúkdómsgreiningar hafa verið útilokaðar og ef álitid er að þeir eigi mikla hættu á að fá klínískt staðfest heila- og mænisigg (MS) (sjá kafla 5.1)
- sjúklingum með MS með köstum. Í klínískum rannsóknum var þessu lýst sem tveim eða fleiri bráðum versnunum á undanförunum tveim árum (sjá kafla 5.1).

Ekki hefur verið sýnt fram á verkun á sjúklinga með síversnandi form MS án kasta. Sjá kafla 5.1.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Hefja skal meðferð undir eftirliti læknis, sem hefur reynslu í meðhöndlun sjúkdómsins.

Skammtar

Aðlögunarpakkningin af Rebif inniheldur allt sem sjúklingurinn þarf á að halda fyrir fyrsta mánuð meðferðar. Við upphaf meðferðar með Rebif, til að venja sjúklinginn við (tachyphylaxis) og minnka

líkurnar á aukaverkunum, er mælt með að sjúklingar fái fyrst 8,8 míkrogramma skammt undir húð og að skammtur sé aukinn í markskammtinn á 4 vikna tímabili, samkvæmt eftirfarandi áætlun:

	Ráðlög títrun (% af endanlegum skammti)	Títtraðir skammtar fyrir Rebif 44 míkrogrömm þrisvar í viku (þ.í.v.)
Vikur 1-2	20%	8,8 míkrogrömm þ.í.v.
Vikur 3-4	50%	22 míkrogrömm þ.í.v.
Vikur 5+	100%	44 míkrogrömm þ.í.v.

Börn

Engar formlegar klínískar rannsóknir eða lyfjahvarfarannsóknir hafa verið framkvæmdar á börnum eða unglingum. Þó var í afturvirkri rannsókn á börnum safnað saman gögnum um öryggi Rebif úr sjúkraskrárn barna (n=52) og unglinga (n=255). Niðurstöður rannsóknarinnar gefa til kynna að öryggisupplýsingar séu svipaðar fyrir börn (2 til 11 ára) og unglinga (12 til 17 ára) sem fá Rebif 22 míkrogrömm eða 44 míkrogrömm undir húð þrisvar í viku og fram hefur komið hjá fullorðnum.

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun Rebif hjá börnum yngri en 2 ára. Ekki skal nota Rebif hjá þessum aldurshópi.

Lyfjagjöf

Rebif er gefið með inndælingu undir húð. Ráðlagt er að nota hitalækkandi verkjalyf fyrir inndælingu og næstu 24 klst. eftir hverja inndælingu til að draga úr einkennum sem líkjast influensu í tengslum við gjöf Rebif.

Enn sem komið er, er ekki vitað hve lengi meðferðin skal vara. Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun lengur en í fjögur ár. Ráðlegt er að endurmeta sjúklingana a.m.k. annað hvert ár í fjögur ár eftir upphaf meðferðar með Rebif og að lækinn taki þá ákvörðun um áframhaldandi og lengri meðferð á einstaklingsgrundvelli.

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir náttúrulegu eða raðbrigða (recombinant) interferoni beta eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.
- Alvarlegt þunglyndi og/eða sjálfsvígshugleiðingar (sjá kafla 4.4 og 4.8).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

Almennar ráðleggingar

Kynna ber sjúklingum algengustu aukaverkanir tengdar interferon beta gjöf, þ.m.t. einkenni flensu heilkennis (flu-like syndrome) (sjá kafla 4.8). Þessi sjúkdómseinkenni eru alla jafna mest áberandi við upphaf meðferðar, en tíðni þeirra og alvarleiki minnka við áframhaldandi meðferð.

Segaöræðakvilli

Tilkynnt hefur verið um tilfelli segaöræðakvilla, sem kemur fram sem blóðflagnafæðarpurpuri með segamyndun eða þvageitrunarblóðlýsa, þ.m.t. banvæn tilfelli, við meðferð með interferón beta lyfjum. Tilkynnt var um tilvik á ýmsum tímapunktum meðferðar og þau geta komið fram allt frá nokkrum vikum til mörgum árum eftir að meðferð er hafin með interferón beta. Snemmbúin klínísk einkenni eru

blóðflagnafæð, nýtilkominn háþrýstingur, hiti, einkenni frá miðtaugakerfi (t.d. ringlun, máttminnkun (paresis)) og skert nýrnastarfsemi. Rannsóknaniðurstöður sem benda til segaöræðakvilla eru blóðflagnafæð, hækkun á laktatdehýdrógenasa í sermi vegna blóðlýsu og rauðkornabrot (schistocytes) í blóðstroki. Ef klínísk einkenni segaöræðakvilla koma fram er því ráðlagt að gera frekari rannsóknir á magni blóðflagna, magni laktatdehýdrógenasa í sermi, blóðstroki og nýrnastarfsemi. Greining á segaöræðakvilla krefst tafarlausrar meðferðar (íhuga skal blóðvökvaskipti) og mælt er með tafarlausri stöðvun meðferðar með Rebif.

Punglyndi og sjálfsvígshugsanir

Gæta skal varúðar, þegar Rebif er gefið sjúklingum, sem þjást eða hafa þjást af punglyndi, einkum þeim sem áður hafa hugleitt sjálfsvíg (sjá kafla 4.3). Aukin tíðni punglyndis og sjálfvígshugleiðinga eru þekkt meðal MS sjúklinga og í tengslum við notkun interferons. Ráðleggja ber sjúklingum, sem meðhöndlaðir eru með Rebif, að tilkynna án tafar einkenni punglyndis og sjálfvígshugleiðinga, lækninum, er ávísaði lyfinu. Fylgjast ber gaumgæfilega með sjúklingum, sem sýna einkenni punglyndis, meðan á meðferð með Rebif stendur og meðhöndla þá eins og nauðsyn krefur. Í því sambandi skal íhuga stöðvun meðferðar með Rebif (sjá kafla 4.3 og 4.8).

Flogaraskanir

Gæta skal varúðar þegar Rebif er gefið sjúklingum með sögu um flog og þeim sem eru í meðferð með flogaveikilyfjum, sérstaklega ef ekki næst viðunandi stjórnun á flogaveikinni með flogaveikilyfjum (sjá kafla 4.5 og 4.8).

Hjarta

Fylgjast ber vel með sjúklingum með hjartasjúkdóma, s.s. hjartaöng, hjartabilun (congestive heart failure) eða hjartsláttartruflanir, og athuga, hvort þeim versnar eftir að meðferð með interferoni beta-1a hefst. Flensulík einkenni í tengslum við interferon beta-1a meðferð geta reynst sjúklingum með hjartasjúkdóma erfið.

Drep á stungustað

Vart hefur orðið við drep (necrosis) á stungustað hjá sjúklingum, sem nota Rebif (sjá kafla 4.8). Til að minnka hættuna á slíkum vefjaskemmdum ætti að ráðleggja sjúklingum að:

- viðhafa smitgát við sprautun
- skipta um stungustað í hvert skipti

Fylgjast verður af og til með sjúklingum, sem meðhöndla sig sjálfir, sérstaklega ef vart hefur orðið óþæginda á stungustað.

Ef sjúklingurinn verður var við húðrof, sem tengja má bólgu eða vökvaútfærð á stungustað, ber að ráðleggja sjúklingnum að ræða við lækinn sinn, áður en meðferð með Rebif er haldið áfram. Ef sjúklingurinn hefur fjölda sára, ætti að stöðva meðferð með Rebif, þar til þau hafa náð að gróa. Sjúklingar með einstaka sár geta haldið meðferðinni áfram að því tilskildu að drepjið sé ekki stórt.

Skert lifrarstarfsemi

Í klínískum rannsóknum á Rebif var einkennalaus hækkun á lifrartransamínösum (sérstaklega ALAT) algeng og hjá 1-3% af sjúklingum var hækkunin meira en 5 falt hæsta viðmiðunargildi (upper limit of normal, ULN). Þó klínísk einkenni séu ekki til staðar skal mæla ALAT gildi í sermi áður en meðferð er hafin og síðan eftir 1, 3 og 6 mánaða meðferð og reglulega eftir það. Íhuga skal að minnka Rebif skammtana ef ALAT-gildi fer 5 falt yfir hæsta viðmiðunargildi og auka síðan skammtinn smám saman þegar ensímgildin eru aftur orðin eðlileg. Gæta skal varúðar þegar meðferð er hafin hjá sjúklingum með sögu um alvarlega lifrarsjúkdóma, klínískt staðfestan lifrarsjúkdóm, misnotkun áfengis eða hækkun ALAT gildi í sermi ($>2,5$ sinnum hæsta viðmiðunargildi). Hætta skal meðferð með Rebif ef gula eða önnur einkenni um lifrabílu koma í ljós.

Eins og á við um önnur beta interferon getur Rebif hugsanlega valdið alvarlegum lifrarskaða þ.m.t. bráðri lifrabilun (sjá kafla 4.8). Flest tilvik alvarlegs lifrarskaða komu fram á fyrstu 6 mánuðum meðferðar. Orsakir þessarar sjaldgæfu skerðingar á lifrarstarfsemi með einkennum eru ekki þekktar. Ekki hafa greinst neinir sérstakir áhættuþættir.

Nýru og þvagfæri

Nýrungaheilkenni

Tilkynnt hefur verið um tilvik nýrungaheilkennis með mismunandi undirliggjandi nýrnakvillum, þ. á m. samfallsafbrigði nýrungaheilkennis með staðbundnum og geirabundnum nýrahnóðrameinsemdum (collapsing focal segmental glomerulosclerosis, FSGS), nýrungaheilkenni með minniháttar nýrahnóðraafbrigði (minimal change disease, MCD), himnu- og fjölgunarnýrahnóðrabólgu (membranoproliferative glomerulonephritis, MPGN) og himnunýrahnóðrabólgu (membranous glomerulopathy, MGN) meðan á meðferð með lyfjum sem innihalda interferón beta stendur. Tilkynnt var um þessi tilvik á mismunandi tímapunktum meðan á meðferð stóð og þau geta komið fram eftir nokkurra ára meðferð með interferón beta. Ráðlagt er að viðhafa reglulegt eftirlit með fyrstu ummerkjum og einkennum, t.d. þjúg, próteinmigu og skertri nýrnastarfsemi, einkum hjá sjúklingum sem eru í aukinni hættu á að fá nýrnasjúkdóm. Nýrungaheilkenni krefst tafarlausrar meðferðar og íhuga skal að hætta meðferð með Rebif.

Frávik á niðurstöðum rannsókna

Frávik á rannsóknarniðurstöðum eru tengdar notkun interferona. Auk þeirra venjubundnu rannsókna, sem framkvæmdar eru til að fylgjast með MS sjúklingum er því mælt með eftirliti með lifrareinsímum og deilitalningu blóðkorna og blóðflagnatalningu með reglulegu millibili (1, 3 og 6 mánuðum) eftir að meðferð með Rebif er hafin og síðan reglulega eftir það þó klínísk einkenni séu ekki til staðar.

Skjaldkirtilsraskanir

Sjúklingar sem eru á Rebif meðferð geta í vissum tilfellum fengið ýmsa skjaldkirtilskvilla eða skjaldkirtilskvillar orðið verri. Mælt er með að prófa starfsemi skjaldkirtils áður en meðferð hefst og ef hún reynist óeðlileg þá skal endurtaka prófið á 6-12 mánaða fresti eftir að meðferð er hafin. Ef niðurstöður eru eðlilegar fyrir meðferð er ekki þörf á reglubundnu eftirliti en ef vart verður við klínísk einkenni um vanstarfsemi skjaldkirtils skal gera próf á starfsemi hans (sjá kafla 4.8)

Alvarleg nýrna- eða lifrabilun og alvarleg mergbæling

Gæta skal ýtrustu varúðar og fylgjast vel með, þegar sjúklingum með alvarlegar nýrna- eða lifrabílanir er gefið interferon beta-1a, svo og sjúklingum með alvarlega mergbælingu.

Hlutleysandi mótefni

Hlutleysandi mótefni (serum neutralising antibodies) geta myndast gegn interferoni beta-1a. Tíðni þeirra er óviss enn sem komið er. Klínískar upplýsingar benda til, að eftir 24 til 48 mánaða meðferð með Rebif 22 míkrogrömm myndi u.þ.b. 24% sjúklinga varanlegt mótefni gegn interferoni beta-1a. Sýnt hefur verið fram á, að mótefni geta dregið úr lyfhrifum (pharmacodynamic response) interferons beta-1a (beta-2 míkroglóbúlín og neopterín). Þrátt fyrir að klínísk þýðing mótefnamyndunar sé ekki að fullu ljós, er myndun mótefna tengd minni virkni á klínískar og MRI breytur. Svári sjúklingur illa meðferð með Rebif og hafi hann mótefni, ætti læknirinn að meta áhættu af notkun á móti ávinningi áður en meðferð er haldið áfram.

Notkun margvíslegra prófa til að greina mótefni í sermi og mismunandi skilgreiningar á því, hvenær einstaklingur er jákvæður, gera mönnum erfitt fyrir að bera saman mótefnasvörum (antigenicity) milli mismunandi lyfja.

Aðrar gerðir mænisiggs

Niðurstöður rannsókna um öryggi og verkun í sjúklingum sem ekki eru rólfærir eru mjög takmarkaðar. Rebif hefur ekki enn verið rannsakað hjá sjúklingum með snemmkomið síversnandi MS og ekki á að nota það fyrir þessa sjúklinga.

Hjálparefni

Natríuminnihald

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

Bensýlalkóhól

Lyfið inniheldur bensýlalkóhól. Bensýlalkóhól getur valdið ofnæmisviðbrögðum.

Hafa skal eftirlit með sjúklingum yngri en 3 ára m.t.t. einkenna frá öndunarfærum.

Gefa skal þunguðum konum og konur sem hafa barn á brjósti upplýsingar um hugsanlega áhættu af hjálparefninu bensýlalkóhóli, sem getur safnast upp í líkamanum og valdið blóðsýringu. Notið með varúð hjá sjúklingum með skerta lifrar- eða nýrnastarfsemi vegna hugsanlegrar áhættu af hjálparefninu bensýlalkóhóli, sem getur safnast upp í líkamanum og valdið blóðsýringu.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á milliverkunum við interferon beta-1a hjá mönnum.

Skýrt hefur verið frá því, að interferon minnki virkni sýtókróm P450 háðra lifrarensíma hjá mönnum og dýrum. Gæta skal varúðar, þegar Rebif er gefið samhliða lyfjum með þröngt lækningalegt svið og sem eru háð sýtókróm P450 kerfi lifrarinnar við útskilnað, t.d. flogaveikilyf og sumar tegundir þunglyndislyfja.

Milliverkandi áhrif Rebif við barkstera eða nýrilbarkarkveikju (ACTH) hafa ekki verið rannsökuð kerfisbundið. Klínískar rannsóknir benda til þess, að hægt sé að gefa MS sjúklingum í afturför Rebif og barkstera eða ACTH samtímis.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Umtalsverðar upplýsingar liggja fyrir um notkun lyfsins á meðgöngu (yfir 1.000 þunganir) úr meðgönguskrám og eftir markaðssetningu sem gefa ekki til kynna neina aukna hættu á meiriháttar fæðingargöllum í kjölfar útsetningar fyrir interferon beta fyrir getnað eða á fyrsta þriðjungi meðgöngu. Hins vegar er óvíst um tímalengd útsetningar á fyrsta þriðjungi meðgöngu, þar sem upplýsingum var safnað þegar notkun interferon beta var frábending á meðgöngu og að öllum líkindum var gert hlé á meðferð þegar þungunin var greind og/eða staðfest. Reynsla af útsetningu á öðrum og síðasta þriðjungi meðgöngu er afar takmörkuð.

Byggt á upplýsingum úr dýrarrannsóknum (sjá kafla 5.3), er hugsanlega augin hættu á sjálfsprottnu fósturláti. Ekki er unnt að meta hættuna á sjálfsprottnu fósturláti hjá þunguðum konum sem eru útsettar fyrir interferon beta á fullnægjandi hátt byggt á fyrirbyggjandi upplýsingum, en upplýsingarnar gefa þó ekki til kynna aukna hættu enn sem komið er.

Ef klínísk þörf er á notkun Rebif má íhuga notkun þess á meðgöngu.

Brjóstagjöf

Takmarkaðar upplýsingar sem liggja fyrir um það hvort interferon beta-1a berist í brjóstamjólk og efnafræðilegir/lífeðlisfræðilegir eiginleikar interferon beta, gefa til kynna að interferon beta-1a skiljist út í brjóstamjólk í óverulegu magni. Ekki er búið við neinum skaðlegum áhrifum á börn sem eru á brjósti.

Konur sem hafa barn á brjósti mega nota Rebif.

Frjósemi

Áhrif Rebif á frjósemi hafa ekki verið rannsökuð.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Einkenni frá miðtaugakerfi, tengd notkun á interferoni beta (t.d. sundl), gætu haft áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla (sjá kafla 4.8).

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggisupplýsingum

Inflúensulík einkenni eru algengustu aukaverkanirnar sem tengjast meðferð með Rebif. Oft eru einkenni sem líkjast inflúensu mest áberandi í upphafi meðferðar og tíðni þeirra lækkar þegar meðferð er haldið áfram. Um það bil 70% sjúklinga sem meðhöndlaðir eru með Rebif geta búið við að finna fyrir dæmigerðu interferon flensuheilkenni innan fyrstu sex mánaðanna frá því að meðferð hefst. Um það bil 30% sjúklinga munu einnig finna fyrir viðbrögðum á stungustað, einkum vægri bólgu eða roða. Einkennalaus hækkun á niðurstöðum lifrarprófa og fækkun hvíttra blóðkorna eru einnig algengar.

Flestar aukaverkanir sem koma fram við notkun interferon beta-1a eru venjulega vægar og afturkræfar og svara vel skammtalækkun. Ef aukaverkanir eru alvarlegar eða viðvarandi má lækka skammtinn af Rebif tímabundið eða gera hlé á meðferðinni, skv. mati læknisins.

Listi yfir aukaverkanir

Vart varð við þær aukaverkanir sem hér koma fram í klínískum rannsóknum og í tilkynningum eftir markaðssetningu (*stjarna [*] táknar aukaverkanir sem vart varð við eftirlit eftir markaðssetningu*). Eftirfarandi skilgreiningar eiga við um tíðniorðaförðann sem notast er við hér á eftir: mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Blóð og eitlar

Mjög algengar:	Daufkyrningafæð, eitilfrumnafæð, hvítkornafæð, blóðflagnafæð, blóðleysi
Mjög sjaldgæfar:	Segaöræðakvilli, þ. á m. blóðflagnafæðarpurpuri með segamyndun/þvageitrunarblóðlýsa * (varnaðarorð vegna interferón beta lyfja; sjá kafla 4.4), blóðfrumnafæð*

Innkirtlar

Sjaldgæfar:	Trufluð starfsemi skjaldkirtils, sem kemur oft fram sem of- eða vanstarfsemi
-------------	--

Ónæmiskerfi

Mjög sjaldgæfar:	Bráðaofnæmisviðbrögð*
------------------	-----------------------

Lifur og gall

Mjög algengar:	Hækkun amínó-transferasa án einkenna
Algengar:	Mikil hækkun amínótransferasa
Sjaldgæfar:	Lifrabólga með eða án gulu*
Mjög sjaldgæfar:	Lifrabíllun* (sjá kafla 4.4), sjálfsónæmislifrabólga*

Geðræn vandamál

Algengar:	Þunglyndi, svefnleysi
Mjög sjaldgæfar:	Sjálfsvígstilraunir*

Taugakerfi

Mjög algengar:	Höfuðverkur
Sjaldgæfar:	Flog*
Tíðni ekki þekkt:	Skammvinn einkenni frá taugakerfi (þ.e. snertiskyns-minnkun, vöðvakrampi, náladofi, erfiðleikar við göngu, vöðvastífleiki) sem geta líkst versnun heila- og mænusiggs*

Augu

Sjaldgæfar:	Æðaraskanir í sjónhimnu (t.d. sjónukvilli, mjúk vilsun (cotton wool spots), teppa í slagæð eða bláæð í sjónhimnu)*
-------------	--

Æðar

Sjaldgæfar:	Segarekstíllvik*
-------------	------------------

Öndunarferi, brjósthol og miðmæti

Sjaldgæfar:	Mæði*
Tíðni ekki þekkt:	Lungnaháþrýstingur* (áhrif tengd lyfjaflokki interferón lyfja, sjá lungnaháþrýsting hér neðar)

Meltingarferi

Algengar:	Niðurgangur, uppköst, ógleði
-----------	------------------------------

Húð og undirhúð

Algengar:	Kláði, útbrot, roðalík útbrot, dröfnuörðu-útbrot, skalli*
Sjaldgæfar:	Ofsakláði*
Mjög sjaldgæfar:	Quincke bjúgur (ofsabjúgur)*, regnbogaroði*, viðbrögð í húð sem líkjast regnbogaroða*, Stevens-Johnson heilkenni*

Stoðkerfi og bandvefur

Algengar:	Vöðvaverkir, liðverkir
Mjög sjaldgæfar:	Rauðir úlfar af völdum lyfja*

Nýru og þvagferi

Mjög sjaldgæfar:	Nýrungaheilkenni*, nýrahnöðraherli*(sjá kafla 4.4)
------------------	--

Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað

Mjög algengar:	Bólga á stungustað, viðbrögð á stungustað, einkenni sem líkjast influensu
Algengar:	Verkur á stungustað, þreyta, hrollur, hiti
Sjaldgæfar:	Drep á stungustað, þykkildi á stungustað, kýli á stungustað, sýkingar á stungustað*, aukin svitamyndun*
Mjög sjaldgæfar:	Húðbeðsbólga á stungustað*
Tíðni ekki þekkt:	Panniculitis (kom fyrir á stungustað)

Börn

Engar formlegar klínískar rannsóknir eða lyfjahvarfarannsóknir hafa verið framkvæmdar á börnum eða unglingum. Takmörkuð gögn um öryggi gefa til kynna að öryggisupplýsingar séu svipaðar fyrir

börn og unglinga (2 til 17 ára) sem fá Rebif 22 míkrogrömm eða 44 míkrogrömm þrisvar í viku og fram hefur komið hjá fullorðnum.

Áhrif lyfjaflokks

Gjöf interferona hefur verið tengd lysterleysi, svima, kvíða, hjartsláttartruflunum, æðavíkkun og hjartsláttarónotum, asatíðum (menorrhagia) og millitíðablæðingum. Aukning í myndun sjálfsmótefna getur átt sér stað meðan á meðferð með interferoni beta stendur.

Lungnaháprýstingur

Greint hefur verið frá tilvikum lungnaháprýstings við notkun lyfja sem innihalda interferon beta. Greint var frá þessum tilvikum á ýmsum tímum þ.m.t. allt að nokkrum árum eftir að meðferð með interferón beta hófst.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Rétt er að leggja sjúklinga inn til athugunar og meðhöndla þá á viðeigandi hátt, ef ofskömmtnun hefur átt sér stað.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Ónæmisörvandi lyf, Interferon, ATC-flokkur: L03AB07

Interferon eru flokkur náttúrulegra glýkópróteina, sem gædd eru ónæmisstýrandi (immunomodulatory), veirudrepandi (antiviral) og frumubælandi (antiproliferative) eiginleikum.

Rebif (interferon beta-1a) hefur sömu amínósýruröð og innrænt beta interferoni manna. Það er framleitt í spendýrsfrumum (Chinese hamster ovary) og er því sykrað eins og náttúrulega próteinið.

Marktækar lyfhrifabreytingar (pharmacodynamic changes) eiga sér stað, hvernig sem Rebif er gefið. Eftir einn skammt eykst virkni 2-5A lígasa (synthetase), og sermisstyrkur beta₂-míkróglóbúlíns og neopteríns innan 24 klst. og minnkar aftur innan tveggja sólarhringa. Gildir þá einu, hvort lyfið er gefið í vöðva eða undir húð. Eftir endurtekna gjöf á tveggja sólarhringa fresti, fjórum sinnum, helst áður nefnd virkni há, án þess að vart verði við þol (tolerance).

Líffræðileg svörunarmerki (t.d., 2',5'-OAS starfsemi, neopterín og beta-2-míkróglóbúlín) eru virkjuð með interferóni beta-1a eftir gjöf undir húð hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum. Tími þar til hámarksstyrk var náð eftir staka inndælingu undir húð var 24 til 48 klst. fyrir neopterín, beta-2-míkróglóbúlín og 2'5'OAS, 12 klst. fyrir MX1 og 24 klst. for OAS1 og OAS2 genatjáningu. Hámörk af svipuðum styrk og tíma komu fram fyrir flest þessi merki eftir fyrstu og sjöttu gjöf.

Rannsóknir standa enn yfir á, hver er raunveruleg verkun Rebif í MS.

Fyrsta klínísku vísbending um MS

Ein 2ja ára klínísk samburðarrannsókn með Rebif var framkvæmd á sjúklingum með fyrstu klínísku vísbendingu um afmýlingu vegna MS. Sjúklingarnir sem tóku þátt í rannsókninni voru með að minnsta kosti tvær meinsemdir án klínískra einkenna skv. T2 við segulómun, minnst 3 mm að stærð og minnst eina þeirra egglaða, í hvíta hluta heilans eða neðantjalds (infratentorial). Útiloka þarf alla sjúkdóma aðra en MS sem gætu reynst líklegri útskýring á einkennum sjúklings.

Sjúklingum var slembiraðað á tvíblindan hátt til að fá ýmist Rebif 44 míkrogrömm þrisvar í viku, Rebif 44 míkrogrömm einu sinni í viku eða lyfleysu. Ef önnur afmýling átti sér stað og staðfesti þar með örugglega MS var skipt yfir í opna meðferð með ráðlögðum skömmtum sem nemur Rebif 44 míkrogrömmum þrisvar í viku, en blindun var viðhaldið hvað varðar upphaflega slembiröðun.

Verkunarniðurstöður úr rannsókninni varðandi Rebif 44 míkrogrömmum þrisvar í viku, samanborið við lyfleysu, eru sem hér segir:

Breytuflokkun	Meðferð		Samanburður á meðferð Rebif 44 µg þ.í.v. samanborið við lyfleysu		
	Lyfleysa (n=171)	Rebif 44 µg þ.í.v. (n=171)	Áhættu- minnkun	Cox áhættuhlutfall [95% CI]	Log-sæti p-gildi
McDonald (2005) umreikningur					
Fjöldi tilvika	144	106	51%	0,49 [0,38;0,64]	<0,001
KM mat	85,8%	62,5%			
Umreikningur tíma fram að staðfestu MS					
Fjöldi tilvika	60	33	52%	0,48 [0,31;0,73]	<0,001
KM mat	37,5%	20,6%			
Meðalfjöldi allra CUA meinsemda á hvern sjúkling við hverja segulómun meðan á tvíblindu tímabili stóð					
Meðaltal minnstu fervika (staðalskekkja)	2,59 (0,30)	0,50 (0,06)	81%	0,19 [0,14;0,26]*	<0,001
þ.í.v.: þrisvar í viku, CI: öryggisbil, CUA: samanlagður fjöldi allra virkra * Meðaltal minnstu fervika [95% CI]					

Eins og stendur liggur ekki fyrir nein viðurkennd skilgreining á því hvaða sjúklingar eru í miklum áhættuhóp, en hefðbundna aðferðin er að samþykkja að lágmarki níu T2 segulskærar meinsemdir við fyrstu segulómun og að lágmarki eina nýja T2 meinsemd eða eina nýja meinsemd sem hleður gadólínium við eftirfylgnissegulómun, minnst 1 mánuði eftir fyrstu segulómun. Aðeins skal íhuga meðferð fyrir sjúklinga sem teljast vera í miklum áhættuhópi.

MS í afturför/rénun

Öryggi og verkun Rebif hafa verið prófuð hjá sjúklingum með MS í afturför/rénun í skömmtum á bilinu 11 til 44 míkrogrömm (3.000.000-12.000.000 a.e.), gefnum undir húð þrisvar í viku. Sýnt hefur verið fram á, að Rebif 22 míkrogrömm, gefið í ráðlögðum skömmtum, lækkar tíðni (u.þ.b. 30% á tveim árum) og alvarleika klínískra kasta hjá sjúklingum með a.m.k. tvær versnanir á undanförunum tveim árum og með EDSS 0-5,0 í upphafi. Hlutfall sjúklinga með framvindu fötlunar, skilgreint sem eins stigs aukning í EDSS staðfest þrem mánuðum síðar minnkaði frá 39% (lyfleysa) í 30% (Rebif 22 míkrogrömm). Á fjögurra ára tímabili lækkaði meðaltal versnunar 22% í sjúklingum sem voru meðhöndlaðir með Rebif 22 míkrogrömm og 29% í sjúklingum sem voru meðhöndlaðir með Rebif 44 míkrogrömm, hópur borinn saman við annan hóp sjúklinga sem voru meðhöndlaðir með lyfleysu í tvö ár og síðan annaðhvort Rebif 22 míkrogrömm eða Rebif 44 míkrogrömm í tvö ár.

Síðkomið síversnandi form MS

Í 3ja ára rannsókn á sjúklingum með síðkomið síversnandi form MS (EDSS 3-6,5) með merki um klíniska versnun á undanförunum tveim árum og sem höfðu ekki fengið köst á undanförunum 8 vikum, hafði Rebif engin merkjanleg áhrif á framgang fötlunar, en köstum fækkaði um 30%. Ef sjúklingahópnum var skipt í 2 undirhópa (með eða án kasta yfir tveggja ára tímabil áður en rannsóknin hófst), var enginn munur á áhrif á fötlun sjúklinga án kasta og hjá sjúklingum með köst, hlutfall sjúklinga með framvindu fötlunar í lok rannsóknar, minnkað úr 70% (lyfleysa) í 57% (Rebif 22 míkrogrömm og 44 míkrogrömm saman). Að fenginni reynslu ætti þó að túlka þessar niðurstöður úr undirhóp sjúklinga með varúð.

Snemmkomið síversnandi MS

Rebif hefur enn ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með snemmkomið síversnandi MS og þessir sjúklingar ættu því ekki að nota lyfið.

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Eftir að heilbrigðum sjálfboðaliðum var gefið interferon beta-1a í æð, lækkaði þéttni þess samkvæmt fjölveldisfalli (multi-exponential) og magn í sermi var í réttu hlutfalli við gefinn skammt. Ekki skiptir máli, hvort Rebif er gefið undir húð eða í vöðva, aðgengi interferons beta er hið sama.

Dreifing

Eftir endurtekna inndælingar undir húð á 22 og 44 míkrogramma skömmtum af Rebif kom hámarksstyrkur yfirleitt fram eftir 8 klst, en það var afar breytilegt.

Brotthvarf

Eftir endurtekna gjöf undir húð hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum hækkuðu helstu lyfjahvarfabreytur (AUC_{tau} og C_{max}) í réttu hlutfalli við hækun skammts úr 22 míkrogrömmum í 44 míkrogrömm. Áætlað er að sýnilegur helmingunartími sé 50 til 60 klst., en það samræmist uppsöfnun sem fram kom eftir margar gjafir.

Umbrot

Interferon beta-1a er aðallega umbrotið og skilið út af lifur og nýrum.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta og eiturverkunum á erfðaeefni.

Krabbameinsvaldandi áhrif (carcino genicity) Rebif hafa ekki verið rannsökuð.

Rannsóknir á eituráhrifum (toxicity) á fósturvísu/fóstur hjá öpum sýndu engar truflanir tengdar æxlun. Tilkynnt var um aukna hættu á fósturláti í dýrarrannsóknum á öðrum alfa og beta interferonum. Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif interferons beta-1a á frjósemi karla.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Mannitól
Póloxamer 188
L-metiónín
Bensýlalkóhól

Natríumasetat
Ediksýra til þess að stilla sýrustig (pH)
Natríumhýdroxíð til þess að stilla sýrustig (pH)
Vatn fyrir stungulyf.

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

18 mánuðir.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2°C-8°C), setjið það ekki nálægt frystihólfinu. Má ekki frjósa. Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

Ef nauðsynlegt er getur sjúklingurinn tekið Rebif úr kæli og geymt það við ekki hærri hita en 25°C í eitt stakt tímabil í allt að 14 daga. Rebif verður síðan að setja í kæli aftur og nota fyrir fyrningardagsetningu.

6.5 Gerð íláts og innihald

Fyrir sjúklinga sem eru að hefja meðferð með Rebif, er hægt að fá Rebif 8,8 míkrogrömm og Rebif 22 míkrogrömm í aðlögunarpakkningu. Pakkningin inniheldur 6 staka skammta með 0,2 ml af Rebif 8,8 míkrogrömmum, stungulyfi, lausn, í 1 ml sprautu úr gleri af gerð I með nál úr ryðfríu stáli og 6 staka skammta með 0,5 ml af Rebif 22 míkrogrömmum, stungulyfi, lausn í 1 ml sprautu úr gleri af gerð I með nál úr ryðfríu stáli.

Þessi pakking svarar til þarfa hvers sjúklings sem er að hefja meðferð fyrsta mánuðinn.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Stungulyf, lausn í áfylltri sprautu tilbúið til notkunar. Einnig má gefa lyfið með hentugu sjálfvirku inndælingartæki.

Aðeins einnota. Einungis ætti að nota tæra til mjólkurlitaða lausn sem ekki inniheldur agnir og er án sjáanlegra merkja um skemmdir.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/98/063/007

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 4. maí 1998

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 4. maí 2008

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

1. HEITI LYFS

Rebif 22 mÍkrógrömm/0,5 ml stungulyf, lausn í rÖrlykju

2. INNIHALDSLÝSING

Hver áfyllt rÖrlykja inniheldur 66 mÍkrógrömm (18 milljón a.e.*) af interferoni beta-1a** í 1,5 ml lausn, sem jafngildir 44 mÍkrógrömm/ml.

* Milljón alþjóðlegar einingar, ákvarðaðar með frumuskemmdaprófi (cytopathic effect (CPE) bioassay) samkvæmt interferon beta-1a staðli markaðsleyfishafans, sem hefur verið kvarðaður eftir núgildandi, alþjóðlegum NIH staðli (GB-23-902-531).

** framleitt með raðbrigða DNA erfðatækni í eggfrumum kínverskra hamstra (CHO-K1).

Hjálparefni með þekkta verkun: Inniheldur 2,5 mg af bensýlalkóhóli í hverjum 0,5 ml skammti. Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stungulyf, lausn í rÖrlykju.

Tær til mjólkurlituð lausn með pH 3,7-4,1 og osmósuþéttni 250 til 450 mOsm/l.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Rebif er ætlað til meðferðar á heila- og mænusiggi (MS) með köstum.

Í klínískum rannsóknum var þessu lýst sem tveim eða fleiri bráðum versnunum á undanförunum tveim árum (sjá kafla 5.1).

Ekki hefur verið sýnt fram á verkun á sjúklinga með síversnandi form MS án kasta. Sjá kafla 5.1.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Hefja skal meðferð undir eftirliti læknis, sem hefur reynslu í meðhöndlun sjúkdómsins.

Skammtar

Mælt er með 44 mÍkrógrömmum af Rebif þrisvar í viku undir húð. Mælt er með að gefa lægri skammt sem nemur 22 mÍkrógrömmum, einnig þrisvar í viku með inngjöf undir húð, sjúklingum sem ekki þola hærri skammta að mati sérfræðings.

Við upphaf meðferðar með Rebif á að stækka skammtinn smátt og smátt til að venja sjúklinginn við (tachyphylaxis) og minnka líkurnar á aukaverkunum. Aðlögunarpakkningin af Rebif inniheldur allt sem sjúklingurinn þarf á að halda fyrir fyrsta mánuð meðferðar.

Börn

Engar formlegar klínískar rannsóknir eða lyfjahvarfarannsóknir hafa verið framkvæmdar á börnum eða unglingum. Þó var í afturvirkri rannsókn á börnum safnað saman gögnum um öryggi Rebif úr sjúkraskrárn barna (n=52) og unglinga (n=255). Niðurstöður rannsóknarinnar gefa til kynna að öryggisupplýsingar séu svipaðar fyrir börn (2 til 11 ára) og unglinga (12 til 17 ára) sem fá Rebif 22 mÍkrógrömm eða 44 mÍkrógrömm undir húð þrisvar í viku og fram hefur komið hjá fullorðnum.

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun Rebif hjá börnum yngri en 2 ára. Ekki skal nota Rebif hjá þessum aldurshópi.

Lyfjagjöf

Rebif stungulyf, lausn í rörlykju til notkunar undir húð er ætlað sem fjölskammta ásamt RebiSmart rafræna inndælingartækinu í kjölfar nægilegrar þjálfunar sjúklings og/eða umsjónarmanns.

Við lyfjagjöf skal fara eftir leiðbeiningunum sem koma fram í fylgiseðlinum og í viðkomandi leiðbeiningahandbók (notkunarleiðbeiningum) sem fylgir með RebiSmart.

Ráðlagt er að nota hitalækkandi verkjalyf fyrir inndælingu og næstu 24 klst. eftir hverja inndælingu til að draga úr einkennum sem líkjast influensu í tengslum við gjöf Rebif.

Enn sem komið er, er ekki vitað hve lengi meðferðin skal vara. Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun lengur en í fjögur ár. Ráðlegt er að endurmeta sjúklingana a.m.k. annað hvert ár í fjögur ár eftir upphaf meðferðar með Rebif og að lækniinn taki þá ákvörðun um áframhaldandi og lengri meðferð á einstaklingsgrundvelli.

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir náttúrulegu eða raðbrigða (recombinant) interferoni beta eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.
- Alvarlegt þunglyndi og/eða sjálfsvígshugleiðingar (sjá kafla 4.4 og 4.8).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

Almennar ráðleggingar

Kynna ber sjúklingum algengustu aukaverkanir tengdar interferon beta gjöf, þ.m.t. einkenni flensu heilkennis (flu-like syndrome) (sjá kafla 4.8). Þessi sjúkdómseinkenni eru alla jafna mest áberandi við upphaf meðferðar, en tíðni þeirra og alvarleiki minnka við áframhaldandi meðferð.

Segaöræðakvilli

Tilkynnt hefur verið um tilfelli segaöræðakvilla, sem kemur fram sem blóðflagnafæðarpurpuri með segamyndun eða þvageitrunarblóðlýsa, þ.m.t. banvæn tilfelli, við meðferð með interferón beta lyfjum. Tilkynnt var um tilvik á ýmsum tímapunktum meðferðar og þau geta komið fram allt frá nokkrum vikum til mörgum árum eftir að meðferð er hafin með interferón beta. Snemmbúin klínísk einkenni eru blóðflagnafæð, nýtilkominn háþrýstingur, hiti, einkenni frá miðtaugakerfi (t.d. ringlun, máttminnkun (paresis)) og skert nýrnastarfsemi. Rannsóknaniðurstöður sem benda til segaöræðakvilla eru blóðflagnafæð, hækkun á laktatdehýdrógenasa í sermi vegna blóðlýsu og rauðkornabrot (schistocytes) í blóðstroki. Ef klínísk einkenni segaöræðakvilla koma fram er því ráðlagt að gera frekari rannsóknir á magni blóðflagna, magni laktatdehýdrógenasa í sermi, blóðstroki og nýrnastarfsemi. Greining á segaöræðakvilla krefst tafarlausrar meðferðar (íhuga skal blóðvökvaskipti) og mælt er með tafarlausri stöðvun meðferðar með Rebif.

Þunglyndi og sjálfsvígshugsanir

Gæta skal varúðar, þegar Rebif er gefið sjúklingum, sem þjást eða hafa þjást af þunglyndi, einkum þeim sem áður hafa hugleitt sjálfsvíg (sjá kafla 4.3). Aukin tíðni þunglyndis og sjálfsvígshugleiðinga eru þekkt meðal MS sjúklinga og í tengslum við notkun interferons. Ráðleggja ber sjúklingum, sem

meðhöndlaðir eru með Rebif, að tilkynna án tafar einkenni þunglyndis og sjálfvígshugleiðinga, læknum, er ávísaði lyfinu. Fylgjast ber gaumgæfilega með sjúklingum, sem sýna einkenni þunglyndis, meðan á meðferð með Rebif stendur og meðhöndla þá eins og nauðsyn krefur. Í því sambandi ætti að íhuga stöðvun meðferðar með Rebif (sjá kafla 4.3 og 4.8).

Flogaraskanir

Gæta skal varúðar þegar Rebif er gefið sjúklingum með sögu um flog og þeim sem eru í meðferð með flogaveikilyfjum, sérstaklega ef ekki næst viðunandi stjórnun á flogaveikinni með flogaveikilyfjum (sjá kafla 4.5 og 4.8).

Hjarta

Fylgjast ber vel með sjúklingum með hjartasjúkdóma, s.s. hjartaöng, hjartabilun (congestive heart failure) eða hjartsláttartruflanir, og athuga, hvort þeim versnar eftir að meðferð með interferoni beta-1a hefst. Flensulík einkenni í tengslum við interferon beta-1a meðferð geta reynst sjúklingum með hjartasjúkdóma erfið.

Drep á stungustað

Vart hefur orðið við drep (necrosis) á stungustað hjá sjúklingum, sem nota Rebif (sjá kafla 4.8). Til að minnka hættuna á slíkum vefjaskemmdum ætti að ráðleggja sjúklingum að:

- viðhafa smitgát við sprautun
- skipta um stungustað í hvert skipti

Fylgjast verður af og til með sjúklingum, sem meðhöndla sig sjálfir, sérstaklega ef vart hefur orðið óþæginda á stungustað.

Ef sjúklingurinn verður var við húðrof, sem tengja má bólgu eða vökvaútferð á stungustað, ber að ráðleggja sjúklingnum að ræða við læknum sinn, áður en meðferð með Rebif er haldið áfram. Ef sjúklingurinn hefur fjölda sára, ætti að stöðva meðferð með Rebif, þar til þau hafa náð að gróa. Sjúklingar með einstaka sár geta haldið meðferðinni áfram að því tilskildu að drepni sé ekki stórt.

Skert lifrarstarfsemi

Í klínískum rannsóknum á Rebif var einkennalaus hækkun á lifrartransamínösum (sérstaklega ALAT) algeng og hjá 1-3% af sjúklingum var hækkunin meira en 5 falt hæsta viðmiðunargildi (upper limit of normal, ULN). Þó klínísk einkenni séu ekki til staðar skal mæla ALAT gildi í sermi áður en meðferð er hafin og síðan eftir 1, 3 og 6 mánaða meðferð og reglulega eftir það. Íhuga skal að minnka Rebif skammtana ef ALAT-gildið fer 5 falt yfir hæsta viðmiðunargildi og auka síðan skammtinn smám saman þegar ensímgildin eru aftur orðin eðlileg. Gæta skal varúðar þegar meðferð er hafin hjá sjúklingum með sögu um alvarlega lifrarsjúkdóma, klínískt staðfestan lifrarsjúkdóm, misnotkun áfengis eða hækkuð ALAT gildi í sermi (>2,5 sinnum hæsta viðmiðunargildi). Hætta skal meðferð með Rebif ef gula eða önnur einkenni um lifrabilun koma í ljós.

Eins og á við um önnur beta interferon getur Rebif hugsanlega valdið alvarlegum lifrarskaða þ.m.t. bráðri lifrabilun (sjá kafla 4.8). Flest tilvik alvarlegs lifrarskaða komu fram á fyrstu 6 mánuðum meðferðar. Orsakir þessarar sjaldgæfu skerðingar á lifrarstarfsemi með einkennum eru ekki þekktar. Ekki hafa greinst neinir sérstakir áhættuþættir.

Nýru og þvagfæri

Nýrungaheilkenni

Tilkynnt hefur verið um tilvik nýrungaheilkennis með mismunandi undirliggjandi nýrnakvillum, þ. á m. samfallsafbrigði nýrungaheilkennis með staðbundnum og geirabundnum nýrahnóðrameinsemdum (collapsing focal segmental glomerulosclerosis, FSGS), nýrungaheilkenni með minniháttar

nýrahnoðraafbrigði (minimal change disease, MCD), himnu- og fjölgunarnýrahnoðrabólgu (membranoproliferative glomerulonephritis, MPGN) og himnunýrahnoðrabólgu (membranous glomerulopathy, MGN) meðan á meðferð með lyfjum sem innihalda interferón beta stendur. Tilkynnt var um þessi tilvik á mismunandi tímapunktum meðan á meðferð stóð og þau geta komið fram eftir nokkurra ára meðferð með interferón beta. Ráðlagt er að viðhafa reglulegt eftirlit með fyrstu ummerkjum og einkennum, t.d. bjúg, próteinmigu og skertri nýrnastarfsemi, einkum hjá sjúklingum sem eru í aukinni hættu á að fá nýrnasjúkdóm. Nýrungaheilkenni krefst tafarlausrar meðferðar og íhuga skal að hætta meðferð með Rebif.

Frávik á niðurstöðum rannsókna

Frávik á rannsóknarniðurstöðum eru tengdar notkun interferona. Auk þeirra venjubundnu rannsókna, sem framkvæmdar eru til að fylgjast með MS sjúklingum er því mælt með eftirliti með lifrarensímum og deilitalningu blóðkorna og blóðflagnatalningu með reglulegu millibili (1, 3 og 6 mánuðum) eftir að meðferð með Rebif er hafin og síðan reglulega eftir það þó klínísk einkenni séu ekki til staðar.

Skjaldkirtilsraskanir

Sjúklingar sem eru á Rebif meðferð geta í vissum tilfellum fengið ýmsa skjaldkirtilskvilla eða skjaldkirtilskvillar orðið verri. Mælt er með að prófa starfsemi skjaldkirtils áður en meðferð hefst og ef hún reynist óeðlileg þá skal endurtaka prófið á 6-12 mánaða fresti eftir að meðferð er hafin. Ef niðurstöður eru eðlilegar fyrir meðferð er ekki þörf á reglubundnu eftirliti en ef vart verður við klínísk einkenni um vanstarfsemi skjaldkirtils skal gera próf á starfsemi hans (sjá kafla 4.8)

Alvarleg nýrna- eða lifrabíun og alvarleg mergbæling

Gæta skal ýtrustu varúðar og fylgjast vel með, þegar sjúklingum með alvarlegar nýrna- eða lifrabíunir er gefið interferon beta-1a, svo og sjúklingum með alvarlega mergbælingu.

Hlutleysandi mótefni

Hlutleysandi mótefni (serum neutralising antibodies) geta myndast gegn interferóni beta-1a. Tíðni þeirra er óviss enn sem komið er. Klínískar upplýsingar benda til, að eftir 24 til 48 mánaða meðferð með Rebif 22 míkrogrömm myndi u.þ.b. 24% sjúklinga varanlegt mótefni gegn interferóni beta-1a. Sýnt hefur verið fram á, að mótefni geta dregið úr lyfhrifum (pharmacodynamic response) interferóns beta-1a (beta-2 míkroglóbúlín og neopterín). Þrátt fyrir að klínísk þýðing mótefnamyndunar sé ekki að fullu ljós, er myndun mótefna tengd minni virkni á klínískar og MRI breytur. Svári sjúklingur illa meðferð með Rebif og hafi hann mótefni, ætti læknirinn að meta áhættu af notkun á móti ávinningi áður en meðferð er haldið áfram.

Notkun margvíslegra prófa til að greina mótefni í sermi og mismunandi skilgreiningar á því, hvenær einstaklingur er jákvæður, gera mönnum erfitt fyrir að bera saman mótefnasvörum (antigenicity) milli mismunandi lyfja.

Aðrar gerðir mænisiggs

Niðurstöður rannsókna um öryggi og verkun í sjúklingum sem ekki eru rólfærir eru mjög takmarkaðar. Rebif hefur ekki enn verið rannsakað hjá sjúklingum með snemmkomið síversnandi MS og ekki á að nota það fyrir þessa sjúklinga.

Hjálparefni

Natríuminnihald

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

Bensýlalkóhól

Lyfið inniheldur bensýlalkóhól. Bensýlalkóhól getur valdið ofnæmisviðbrögðum.

Hafa skal eftirlit með sjúklingum yngri en 3 ára m.t.t. einkenna frá öndunarfærum.

Gefa skal þunguðum konum og konur sem hafa barn á brjósti upplýsingar um hugsanlega áhættu af hjálparefninu bensýlalkóhóli, sem getur safnast upp í líkamanum og valdið blóðsýringu. Notið með varúð hjá sjúklingum með skerta lifrar- eða nýrnastarfsemi vegna hugsanlegrar áhættu af hjálparefninu bensýlalkóhóli, sem getur safnast upp í líkamanum og valdið blóðsýringu.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á milliverkunum við interferon beta-1a hjá mönnum.

Skýrt hefur verið frá því, að interferon minnki virkni sýtókróm P450 háðra lifrarensíma hjá mönnum og dýrum. Gæta skal varúðar, þegar Rebif er gefið samhliða lyfjum með þröngt lækningalegt svið og sem eru háð sýtókróm P450 kerfi lifrarinnar við útskilnað, t.d. flogaveikilyf og sumar tegundir þunglyndislyfja.

Milliverkandi áhrif Rebif við barkstera eða nýrilbarkarkveikju (ACTH) hafa ekki verið rannsökuð kerfisbundið. Klínískar rannsóknir benda til þess, að hægt sé að gefa MS sjúklingum í afturför Rebif og barkstera eða ACTH samtímis.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Umtalsverðar upplýsingar liggja fyrir um notkun lyfsins á meðgöngu (yfir 1.000 þunganir) úr meðgönguskrám og eftir markaðssetningu sem gefa ekki til kynna neina aukna hættu á meiriháttar fæðingargöllum í kjölfar útsetningar fyrir interferon beta fyrir getnað eða á fyrsta þriðjungi meðgöngu. Hins vegar er óvíst um tímalengd útsetningar á fyrsta þriðjungi meðgöngu, þar sem upplýsingum var safnað þegar notkun interferon beta var frábending á meðgöngu og að öllum líkindum var gert hlé á meðferð þegar þungunin var greind og/eða staðfest. Reynsla af útsetningu á öðrum og síðasta þriðjungi meðgöngu er afar takmörkuð.

Byggt á upplýsingum úr dýrarannsóknum (sjá kafla 5.3), er hugsanlega aukin hættu á sjálfsprottu fósturláti. Ekki er unnt að meta hættuna á sjálfsprottu fósturláti hjá þunguðum konum sem eru útsettar fyrir interferon beta á fullnægjandi hátt byggt á fyrirliggjandi upplýsingum, en upplýsingarnar gefa þó ekki til kynna aukna hættu enn sem komið er.

Ef klínísk þörf er á notkun Rebif má íhuga notkun þess á meðgöngu.

Brjóstagjöf

Takmarkaðar upplýsingar sem liggja fyrir um það hvort interferon beta-1a berist í brjóstamjólk og efnafræðilegir/lífeðlisfræðilegir eiginleikar interferon beta, gefa til kynna að interferon beta-1a skiljist út í brjóstamjólk í óverulegu magni. Ekki er búist við neinum skaðlegum áhrifum á börn sem eru á brjósti.

Konur sem hafa barn á brjósti mega nota Rebif.

Frjósemi

Áhrif Rebif á frjósemi hafa ekki verið rannsökuð.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Einkenni frá miðtaugakerfi, tengd notkun á interferoni beta (t.d. sundl), gætu haft áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla (sjá kafla 4.8).

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggisupplýsingum

Inflúensulík einkenni eru algengustu aukaverkanirnar sem tengjast meðferð með Rebif. Oft eru einkenni sem líkjast inflúensu mest áberandi í upphafi meðferðar og tíðni þeirra lækkar þegar meðferð er haldið áfram. Um það bil 70% sjúklinga sem meðhöndlaðir eru með Rebif geta búist við að finna fyrir dæmigerðu interferon flensuheilkenni innan fyrstu sex mánaðanna frá því að meðferð hefst. Um það bil 30% sjúklinga munu einnig finna fyrir viðbrögðum á stungustað, einkum vægri bólgu eða roða. Einkennalaus hækkun á niðurstöðum lifraprófa og fækkun hvíttra blóðkorna eru einnig algengar.

Flestar aukaverkanir sem koma fram við notkun interferon beta-1a eru venjulega vægar og afturkræfar og svara vel skammtalækkun. Ef aukaverkanir eru alvarlegar eða viðvarandi má lækka skammtinn af Rebif tímabundið eða gera hlé á meðferðinni, skv. mati læknisins.

Listi yfir aukaverkanir

Vart varð við þær aukaverkanir sem hér koma fram í klínískum rannsóknum og í tilkynningum eftir markaðssetningu (*stjarna [*] táknar aukaverkanir sem vart varð við eftirlit eftir markaðssetningu*). Eftirfarandi skilgreiningar eiga við um tíðniorðaförðann sem notast er við hér á eftir: mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Blóð og eitlar

Mjög algengar:	Daufkyrningafæð, eitilfrumnafæð, hvítkornafæð, blóðflagnafæð, blóðleysi
Mjög sjaldgæfar:	Segaöræðakvilli, þ. á m. blóðflagnafæðarpurpuri með segamyndun/þvageitrunarblóðlýsa * (varnaðarorð vegna interferón beta lyfja; sjá kafla 4.4), blóðfrumnafæð*

Innkirtlar

Sjaldgæfar:	Trufluð starfsemi skjaldkirtils, sem kemur oft fram sem of- eða vanstarfsemi
-------------	--

Ónæmiskerfi

Mjög sjaldgæfar:	Bráðaofnæmisviðbrögð*
------------------	-----------------------

Lifur og gall

Mjög algengar:	Hækkun amínó-transferasa án einkenna
Algengar:	Mikil hækkun amínótransferasa
Sjaldgæfar:	Lifrabólga með eða án gulu*
Mjög sjaldgæfar:	Lifrabilun* (sjá kafla 4.4), sjálfsónæmislifrabólga*

Geðræn vandamál

Algengar:	Þunglyndi, svefnleysi
Mjög sjaldgæfar:	Sjálfsvígstilraunir*

Taugakerfi

Mjög algengar:	Höfuðverkur
Sjaldgæfar:	Flog*
Tíðni ekki þekkt:	Skammvinn einkenni frá taugakerfi (þ.e. snertiskyns-minnkun, vöðvakrampi, náladofi, erfiðleikar við göngu, vöðvastífleiki) sem geta líkst versnun heila- og mænusiggs*

Augu

Sjaldgæfar: Æðaraskanir í sjónhimnu (t.d. sjónukvilli, mjúk vilsun (cotton wool spots), teppa í slagæð eða bláæð í sjónhimnu)*

Æðar

Sjaldgæfar: Segarekstilvik*

Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti

Sjaldgæfar: Mæði*

Tíðni ekki þekkt: Lungnaháþrýstingur* (áhrif tengd lyfjaflokki interferón lyfja, sjá lungnaháþrýsting hér neðar)

Meltingarfæri

Algengar: Niðurgangur, uppköst, ógleði

Húð og undirhúð

Algengar: Kláði, útbrot, roðalík útbrot, dröfnuörðu-útbrot, skalli*

Sjaldgæfar: Ofsakláði*

Mjög sjaldgæfar: Quincke bjúgur (ofsabjúgur)*, regnbogaroði*, viðbrögð í húð sem líkjast regnbogaroða*, Stevens-Johnson heilkenni*

Stoðkerfi og bandvefur

Algengar: Vöðvaverkir, liðverkir

Mjög sjaldgæfar: Rauðir úlfar af völdum lyfja*

Nýru og þvagfæri

Mjög sjaldgæfar: Nýrungaheilkenni*, nýrahnóðrahersli*(sjá kafla 4.4)

Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað

Mjög algengar: Bólga á stungustað, viðbrögð á stungustað, einkenni sem líkjast influensu

Algengar: Verkur á stungustað, þreyta, hrollur, hiti

Sjaldgæfar: Drep á stungustað, þykkildi á stungustað, kýli á stungustað, sýkingar á stungustað*, aukin svitamyndun*

Mjög sjaldgæfar: Húðbeðsbólga á stungustað*

Tíðni ekki þekkt: Panniculitis (kom fyrir á stungustað)

Börn

Engar formlegar klínískar rannsóknir eða lyfjahvarfarannsóknir hafa verið framkvæmdar á börnum eða unglingum. Takmörkuð gögn um öryggi gefa til kynna að öryggisupplýsingar séu svipaðar fyrir börn og unglinga (2 til 17 ára) sem fá Rebif 22 míkrogrömm eða 44 míkrogrömm þrisvar í viku og fram hefur komið hjá fullorðnum.

Áhrif lyfjaflokks

Gjöf interferona hefur verið tengd lystarleysi, svima, kvíða, hjartsláttartruflunum, æðavíkkun og hjartsláttarónotum, asatíðum (menorrhagia) og millitíðablaðingum.

Aukning í myndun sjálfsmótefna getur átt sér stað meðan á meðferð með interferoni beta stendur.

Lungnaháþrýstingur

Greint hefur verið frá tilvikum lungnaháþrýstings við notkun lyfja sem innihalda interferon beta.

Greint var frá þessum tilvikum á ýmsum tímum þ.m.t. allt að nokkrum árum eftir að meðferð með interferón beta hófst.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Rétt er að leggja sjúklinga inn til athugunar og meðhöndla þá á viðeigandi hátt, ef ofskömmtnun hefur átt sér stað.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Ónæmisörvandi lyf, Interferon, ATC-flokkur: L03AB07

Interferon eru flokkur náttúrulegra glýkópróteina, sem gædd eru ónæmisstýrandi (immunomodulatory), veirudrepandi (antiviral) og frumubælandi (antiproliferative) eiginleikum.

Rebif (interferon beta-1a) hefur sömu amínósýruröð og innrænt beta interferoni manna. Það er framleitt í spendýrsfrumum (Chinese hamster ovary) og er því sykrað eins og náttúrulega próteinið.

Marktækar lyfhrifabreytingar (pharmacodynamic changes) eiga sér stað, hvernig sem Rebif er gefið. Eftir einn skammt eykst virkni 2-5A lígasa (synthetase), og sermisstyrkur beta₂-míkróglóbúlíns og neoptíns innan 24 klst. og minnkar aftur innan tveggja sólarhringa. Gildir þá einu, hvort lyfið er gefið í vöðva eða undir húð. Eftir endurtekna gjöf á tveggja sólarhringa fresti, fjórum sinnum, helst áður nefnd virkni há, án þess að vart verði við þol (tolerance).

Líffræðileg svörunarmerki (t.d., 2',5'-OAS starfsemi, neopterín og beta-2-míkróglóbúlín) eru virkjuð með interferóni beta-1a eftir gjöf undir húð hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum. Tími þar til hámarksstyrk var náð eftir staka inndælingu undir húð var 24 til 48 klst. fyrir neopterín, beta-2-míkróglóbúlín og 2'5'-OAS, 12 klst. fyrir MX1 og 24 klst. for OAS1 og OAS2 genatjáningu. Hámörk af svipuðum styrk og tíma komu fram fyrir flest þessi merki eftir fyrstu og sjöttu gjöf.

Rannsóknir standa enn yfir á, hver er raunveruleg verkun Rebif í MS.

MS í afturför/rénun

Öryggi og verkun Rebif hafa verið prófuð hjá sjúklingum með MS í afturför/rénun í skömmtnum á bilinu 11 til 44 míkrógrömm (3.000.000-12.000.000 a.e.), gefnum undir húð þrisvar í viku. Sýnt hefur verið fram á, að Rebif 22 míkrógrömm, gefið í ráðlögðum skömmtnum, lækkar tíðni (u.þ.b. 30% á tveim árum) og alvarleika klínískra kasta hjá sjúklingum með a.m.k. tvær versnanir á undanförunum tveim árum og með EDSS 0-5,0 í upphafi. Hlutfall sjúklinga með framvindu fötlunar, skilgreint sem eins stigs aukning í EDSS staðfest þrem mánuðum síðar minnkaði frá 39% (lyfleysa) í 30% (Rebif 22 míkrógrömm). Á fjögurra ára tímabili lækkaði meðaltal versnunar 22% í sjúklingum sem voru meðhöndlaðir með Rebif 22 míkrógrömm og 29% í sjúklingum sem voru meðhöndlaðir með Rebif 44 míkrógrömm, hópur borinn saman við annan hóp sjúklinga sem voru meðhöndlaðir með lyfleysu í tvö ár og síðan annaðhvort Rebif 22 míkrógrömm eða Rebif 44 míkrógrömm í tvö ár.

Síðkomið síversnandi form MS

Í 3ja ára rannsókn á sjúklingum með síðkomið síversnandi form MS (EDSS 3-6,5) með merki um klíníska versnun á undanförunum tveim árum og sem höfðu ekki fengið köst á undanförunum 8 vikum, hafði Rebif engin merkjanleg áhrif á framgang fötlunar, en köstum fækkaði um 30%. Ef

sjúklingahópnum var skipt í 2 undirhópa (með eða án kasta yfir tveggja ára tímabil áður en rannsóknin hófst), var enginn munur á áhrif á fötlun sjúklinga án kasta og hjá sjúklingum með köst, hlutfall sjúklinga með framvindu fötlunar í lok rannsóknar, minnkað úr 70% (lyfleysa) í 57% (Rebif 22 míkrogrömm og 44 míkrogrömm saman). Að fenginni reynslu ætti þó að túlka þessar niðurstöður úr undirhóp sjúklinga með varúð.

Snemmkomið síversnandi MS

Rebif hefur enn ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með snemmkomið síversnandi MS og þessir sjúklingar ættu því ekki að nota lyfið.

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Eftir að heilbrigðum sjálfbóðaliðum var gefið interferon beta-1a í æð, lækkaði þéttni þess samkvæmt fjölveldisfalli (multi-exponential) og magn í sermi var í réttu hlutfalli við gefinn skammt. Ekki skiptir máli, hvort Rebif er gefið undir húð eða í vöðva, aðgengi interferons beta er hið sama.

Dreifing

Eftir endurtekna inndælingar undir húð á 22 og 44 míkrogramma skömmtum af Rebif kom hámarksstyrkur yfirleitt fram eftir 8 klst, en það var afar breytilegt.

Brotthvarf

Eftir endurtekna gjöf undir húð hjá heilbrigðum sjálfbóðaliðum hækkuðu helstu lyfjahvarfabreytur (AUC_{tau} og C_{max}) í réttu hlutfalli við hækkun skammts úr 22 míkrogrömmum í 44 míkrogrömm. Áætlað er að sýnilegur helmingunartími sé 50 til 60 klst., en það samræmist uppsöfnun sem fram kom eftir margar gjafir.

Umbrot

Interferon beta-1a er aðallega umbrotið og skilið út af lifur og nýrum.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta og eiturverkunum á erfðæfni.

Krabbameinsvaldandi áhrif (carcino genicity) Rebif hafa ekki verið rannsökuð.

Rannsóknir á eituráhrifum (toxicity) á fósturvísu/fóstur hjá öpum sýndu engar truflanir tengdar æxlun. Tilkynnt var um aukna hættu á fósturláti í dýrarannsóknum á öðrum alfa og beta interferonum. Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif interferons beta-1a á frjósemi karla.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Mannitól

Póloxamer 188

L-metiónín

Bensýlalkóhól

Natríumasetat

Ediksýra til þess að stilla sýrustig (pH)

Natríumhýdroxíð til þess að stilla sýrustig (pH)

Vatn fyrir stungulyf.

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

18 mánuðir.

Notið innan 28 daga eftir fyrstu inndælingu.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2°C-8°C), setjið það ekki nálægt frystihólfinu. Má ekki frjósa. Geymið rörlykjuna í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

Geyma skal tækið (RebiSmart) með áfylltri rörlykju af Rebif í geymsluöskju tækisins í kæli (2°C-8°C).

Ef nauðsynlegt er getur sjúklingurinn tekið Rebif úr kæli og geymt það við ekki hærri hita en 25°C í eitt stakt tímabil í allt að 14 daga. Rebif verður síðan að setja í kæli aftur og nota fyrir fyrningardagsetningu.

6.5 Gerð íláts og innihald

Rörlykjur (gler af gerð 1) með bullutappa (gúmmí) og þrýstiloki (ál og halóbútýl gúmmí) sem innihalda 1,5 ml stungulyf, lausn.

Pakkningastærð með 4 eða 12 rörlykjum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Stungulyf, lausn í áfylltri rörlykju er tilbúið til notkunar með RebiSmart rafræna inndælingartækinu. Sjá upplýsingar um geymslu tækisins með rörlykjunni í kafla 6.4.

Fjölnota. Einungis ætti að nota tæra til mjólkurlitaða lausn sem ekki inniheldur agnir og er án sjáanlegra merkja um skemmdir.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/98/063/008

EU/1/98/063/018

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 4. maí 1998

Nýjasta dagsetning síðustu endurnýjunar markaðsleyfis: 4. maí 2008

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

1. HEITI LYFS

Rebif 44 míkrogrömm/0,5 ml stungulyf, lausn í rörlykju

2. INNIHALDSLÝSING

Hver áfyllt rörlykja inniheldur 132 míkrogrömm (36 milljón a.e.*) af interferoni beta-1a** í 1,5 ml lausn, sem jafngildir 88 míkrogrömm/ml.

* Milljón alþjóðlegar einingar ákvarðaðar með frumuskemmdaprófi (cytopathic effect (CPE) bioassay) samkvæmt interferon beta-1a staðli markaðsleyfishafans, sem hefur verið kvarðaður eftir nógildandi, alþjóðlegum NIH staðli (GB-23-902-531).

** framleitt með raðbrigða DNA erfðatækni í eggfrumum kínverskra hamstra (CHO-K1).

Hjálparefni með þekkta verkun: Inniheldur 2,5 mg af bensýlalkóhóli í hverjum 0,5 ml skammti. Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stungulyf, lausn í rörlykju.

Tær til mjólkurlituð lausn með pH 3,7-4,1 og osmósuþéttni 250 til 450 mOsm/l.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Rebif er ætlað til meðferðar á

- sjúklingum með fyrsta tilvik afmýlingar og virkt bólguferli, ef aðrar sjúkdómsgreiningar hafa verið útilokaðar og ef álitid er að þeir eigi mikla hættu á að fá klínískt staðfest heila- og mænusigg (MS) (sjá kafla 5.1)
- sjúklingum með MS með köstum. Í klínískum rannsóknum var þessu lýst sem tveim eða fleiri bráðum versnunum á undanförunum tveim árum (sjá kafla 5.1).

Ekki hefur verið sýnt fram á verkun á sjúklinga með síversnandi form MS án kasta. Sjá kafla 5.1.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Hefja skal meðferð undir eftirliti læknis, sem hefur reynslu í meðhöndlun sjúkdómsins.

Fyrir sjúklinga sem eru að hefja meðferð með Rebif, er hægt að fá Rebif 8,8 míkrogrömm og Rebif 22 míkrogrömm í pakkningu sem svarar til þarfa sjúklingsins fyrsta mánuðinn.

Skammtar

Við upphaf meðferðar með Rebif, til að venja sjúklinginn við (tachyphylaxis) og minnka líkurnar á aukaverkunum, er mælt með að sjúklingar fái fyrst 8,8 míkrogramma skammt undir húð og að skammtur sé aukinn í markskammtinn á 4 vikna tímabili, samkvæmt eftirfarandi áætlun:

	Ráðlög títrun (% af endanlegum skammti)	Títtraðir skammtar fyrir Rebif 44 míkrogrömm þrisvar í viku (þ.í.v.)
Vikur 1-2	20%	8,8 míkrogrömm þ.í.v.
Vikur 3-4	50%	22 míkrogrömm þ.í.v.
Vikur 5+	100%	44 míkrogrömm þ.í.v.

Fyrsta tilvik afmýlingar

Gefa skal sjúklingum við fyrsta tilvik afmýlingar 44 míkrogrömm af Rebif þrisvar í viku með inndælingu undir húð.

Heila- og mænusiqq (MS) með köstum

Mælt er með 44 míkrogrömmum af Rebif þrisvar í viku undir húð. Mælt er með að gefa lægri skammt sem nemur 22 míkrogrömmum, einnig þrisvar í viku með inngjöf undir húð, sjúklingum sem ekki þola hærri skammta að mati sérfræðings.

Börn

Engar formlegar klínískar rannsóknir eða lyfjahvarfarannsóknir hafa verið framkvæmdar á börnum eða unglingum. Þó var í afturvirkri rannsókn á börnum safnað saman gögnum um öryggi Rebif úr sjúkraskrá barna (n=52) og unglinga (n=255). Niðurstöður rannsóknarinnar gefa til kynna að öryggisupplýsingar séu svipaðar fyrir börn (2 til 11 ára) og unglinga (12 til 17 ára) sem fá Rebif 22 míkrogrömm eða 44 míkrogrömm undir húð þrisvar í viku og fram hefur komið hjá fullorðnum.

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun Rebif hjá börnum yngri en 2 ára. Ekki skal nota Rebif hjá þessum aldurshópi.

Lyfjagjöf

Rebif stungulyf, lausn í rörlykju til notkunar undir húð er ætlað sem fjölskammta ásamt RebiSmart rafræna inndælingartækinu í kjölfar nægilegrar þjálfunar sjúklings og/eða umsjónarmanns.

Við lyfjagjöf skal fara eftir leiðbeiningunum sem koma fram í fylgiseðlinum og í viðkomandi leiðbeiningahandbók (notkunarleiðbeiningum) sem fylgir með RebiSmart.

Ráðlagt er að nota hitalækkandi verkjalyf fyrir inndælingu og næstu 24 klst. eftir hverja inndælingu til að draga úr einkennum sem líkjast influensu í tengslum við gjöf Rebif.

Enn sem komið er, er ekki vitað hve lengi meðferðin skal vara. Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun lengur en í fjögur ár. Ráðlegt er að endurmeta sjúklingana a.m.k. annað hvert ár í fjögur ár eftir upphaf meðferðar með Rebif og að lækinn taki þá ákvörðun um áframhaldandi og lengri meðferð á einstaklingsgrundvelli.

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir náttúrulegu eða raðbrigða (recombinant) interferoni beta eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.
- Alvarlegt þunglyndi og/eða sjálfsvígshugleiðingar (sjá kafla 4.4 og 4.8).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

Almennar ráðleggingar

Kynna ber sjúklingum algengustu aukaverkanir tengdar interferon beta gjöf, þ.m.t. einkenni flensu heilkennis (flu-like syndrome) (sjá kafla 4.8). Þessi sjúkdómseinkenni eru alla jafna mest áberandi við upphaf meðferðar, en tíðni þeirra og alvarleiki minnka við áframhaldandi meðferð.

Segaöræðakvilli

Tilkynnt hefur verið um tilfelli segaöræðakvilla, sem kemur fram sem blóðflagnafæðarpurpuri með segamyndun eða þvageitrunarblóðlýsa, þ.m.t. banvæn tilfelli, við meðferð með interferón beta lyfjum. Tilkynnt var um tilvik á ýmsum tímapunktum meðferðar og þau geta komið fram allt frá nokkrum vikum til mörgum árum eftir að meðferð er hafin með interferón beta. Snemmbúin klínísk einkenni eru blóðflagnafæð, nýtilkominn háþrýstingur, hiti, einkenni frá miðtaugakerfi (t.d. ringlun, máttminnkun (paresis)) og skert nýrnastarfsemi. Rannsóknaniðurstöður sem benda til segaöræðakvilla eru blóðflagnafæð, hækkun á laktatdehýdrógenasa í sermi vegna blóðlýsu og rauðkornabrot (schistocytes) í blóðstroki. Ef klínísk einkenni segaöræðakvilla koma fram er því ráðlagt að gera frekari rannsóknir á magni blóðflagna, magni laktatdehýdrógenasa í sermi, blóðstroki og nýrnastarfsemi. Greining á segaöræðakvilla krefst tafarlausrar meðferðar (íhuga skal blóðvökvaskipti) og mælt er með tafarlausri stöðvun meðferðar með Rebif.

Þunglyndi og sjálfsvígshugsanir

Gæta skal varúðar, þegar Rebif er gefið sjúklingum, sem þjást eða hafa þjást af þunglyndi, einkum þeim sem áður hafa hugleitt sjálfsvíg (sjá kafla 4.3). Aukin tíðni þunglyndis og sjálfsvígshugleiðinga eru þekkt meðal MS sjúklinga og í tengslum við notkun interferons. Ráðleggja ber sjúklingum, sem meðhöndlaðir eru með Rebif, að tilkynna án tafar einkenni þunglyndis og sjálfsvígshugleiðinga, læknum, er ávísaði lyfinu. Fylgjast ber gaumgæfilega með sjúklingum, sem sýna einkenni þunglyndis, meðan á meðferð með Rebif stendur og meðhöndla þá eins og nauðsyn krefur. Í því sambandi ætti að íhuga stöðvun meðferðar með Rebif (sjá kafla 4.3 og 4.8).

Flogaraskanir

Gæta skal varúðar þegar Rebif er gefið sjúklingum með sögu um flog og þeim sem eru í meðferð með flogaveikilyfjum, sérstaklega ef ekki næst viðunandi stjórnun á flogaveikinni með flogaveikilyfjum (sjá kafla 4.5 og 4.8).

Hjarta

Fylgjast ber vel með sjúklingum með hjartasjúkdóma, s.s. hjartaöng, hjartabilun (congestive heart failure) eða hjartsláttartruflanir, og athuga, hvort þeim versnar eftir að meðferð með interferóni beta-1a hefst. Flensulík einkenni í tengslum við interferon beta-1a meðferð geta reynst sjúklingum með hjartasjúkdóma erfið.

Drep á stungustað

Vart hefur orðið við drep (necrosis) á stungustað hjá sjúklingum, sem nota Rebif (sjá kafla 4.8). Til að minnka hættuna á slíkum vefjaskemmdum ætti að ráðleggja sjúklingum að:

- viðhafa smitgát við sprautun
- skipta um stungustað í hvert skipti

Fylgjast verður af og til með sjúklingum, sem meðhöndla sig sjálfir, sérstaklega ef vart hefur orðið óþæginda á stungustað.

Ef sjúklingurinn verður var við húðrof, sem tengja má bólgu eða vökvaútfærð á stungustað, ber að ráðleggja sjúklingnum að ræða við læknum sinn, áður en meðferð með Rebif er haldið áfram. Ef sjúklingurinn hefur fjölda sára, ætti að stöðva meðferð með Rebif, þar til þau hafa náð að gróa. Sjúklingar með einstaka sár geta haldið meðferðinni áfram að því tilskildu að drepði sé ekki stórt.

Skert lifrarstarfsemi

Í klínískum rannsóknum á Rebif var einkennalaus hækkun á lifrartransamínösum (sérstaklega ALAT) algeng og hjá 1-3% af sjúklingum var hækkunin meira en 5 falt hæsta viðmiðunargildi (upper limit of normal, ULN). Þó klínísk einkenni séu ekki til staðar skal mæla ALAT gildi í sermi áður en meðferð er hafin og síðan eftir 1, 3 og 6 mánaða meðferð og reglulega eftir það. Íhuga skal að minnka Rebif skammtana ef ALAT-gildið fer 5 falt yfir hæsta viðmiðunargildi og auka síðan skammtinn smám saman þegar ensímgildin eru aftur orðin eðlileg. Gæta skal varúðar þegar meðferð er hafin hjá sjúklingum með sögu um alvarlega lifrarsjúkdóma, klínískt staðfestan lifrarsjúkdóm, misnotkun áfengis eða hækkuð ALAT gildi í sermi ($>2,5$ sinnum hæsta viðmiðunargildi). Hætta skal meðferð með Rebif ef gula eða önnur einkenni um lifrabilun koma í ljós.

Eins og á við um önnur beta interferon getur Rebif hugsanlega valdið alvarlegum lifrarskaða þ.m.t. bráðri lifrabilun (sjá kafla 4.8). Flest tilvik alvarlegs lifrarskaða komu fram á fyrstu 6 mánuðum meðferðar. Orsakir þessarar sjaldgæfu skerðingar á lifrarstarfsemi með einkennum eru ekki þekktar. Ekki hafa greinst neinir sérstakir áhættuþættir.

Nýru og þvagfæri

Nýrungaheilkenni

Tilkynnt hefur verið um tilvik nýrungaheilkennis með mismunandi undirliggjandi nýrnakvillum, þ. á m. samfallsafbrigði nýrungaheilkennis með staðbundnum og geirabundnum nýrahnoðrameinsemdum (collapsing focal segmental glomerulosclerosis, FSGS), nýrungaheilkenni með minniháttar nýrahnoðraafbrigði (minimal change disease, MCD), himnu- og fjölgunarnýrahnoðrabólgu (membranoproliferative glomerulonephritis, MPGN) og himnunýrahnoðrabólgu (membranous glomerulopathy, MGN) meðan á meðferð með lyfjum sem innihalda interferón beta stendur. Tilkynnt var um þessi tilvik á mismunandi tímupunktum meðan á meðferð stóð og þau geta komið fram eftir nokkurra ára meðferð með interferón beta. Ráðlagt er að viðhafa reglulegt eftirlit með fyrstu ummerkjum og einkennum, t.d. bjúg, próteinmigu og skertri nýrnastarfsemi, einkum hjá sjúklingum sem eru í aukinni hættu á að fá nýrnasjúkdóm. Nýrungaheilkenni krefst tafarlausrar meðferðar og íhuga skal að hætta meðferð með Rebif.

Frávik á niðurstöðum rannsókna

Frávik á rannsóknarniðurstöðum eru tengdar notkun interferona. Heildartíðni þeirra er örlítið hærri með Rebif 44 míkrogrömm en Rebif 22 míkrogrömm. Auk þeirra venjubundnu rannsókna, sem framkvæmdar eru til að fylgjast með MS sjúklingum er því mælt með eftirliti með lifrarentímum og deilitalningu blóðkorna og blóðflagnatalningu með reglulegu millibili (1, 3 og 6 mánuðum) eftir að meðferð með Rebif er hafin og síðan reglulega eftir það þó klínísk einkenni séu ekki til staðar. Slíkar rannsóknir skal framkvæma oft, þegar meðferð með Rebif 44 míkrogrömm er hafin.

Skjaldkirtilsraskanir

Sjúklingar sem eru á Rebif meðferð geta í vissum tilfellum fengið ýmsa skjaldkirtilskvilla eða skjaldkirtilskvillar orðið verri. Mælt er með að prófa starfsemi skjaldkirtils áður en meðferð hefst og ef hún reynist óeðlileg þá skal endurtaka prófið á 6-12 mánaða fresti eftir að meðferð er hafin. Ef niðurstöður eru eðlilegar fyrir meðferð er ekki þörf á reglubundnu eftirliti en ef vart verður við klínísk einkenni um vanstarfsemi skjaldkirtils skal gera próf á starfsemi hans (sjá kafla 4.8)

Alvarleg nýrna- eða lifrabilun og alvarleg mergbæling

Gæta skal ýtrustu varúðar og fylgjast vel með, þegar sjúklingum með alvarlegar nýrna- eða lifrabílanir er gefið interferon beta-1a, svo og sjúklingum með alvarlega mergbælingu.

Hlutleysandi mótefni

Hlutleysandi mótefni (serum neutralising antibodies) geta myndast gegn interferoni beta-1a. Tíðni þeirra er óviss enn sem komið er. Klínískar upplýsingar benda til, að eftir 24 til 48 mánaða meðferð með Rebif 44 míkrogrömm myndi u.þ.b. 13-14% sjúklinga varanlegt mótefni gegn interferoni beta-1a. Sýnt hefur verið fram á, að mótefni geta dregið úr lyfhrifum (pharmacodynamic response) interferons beta-1a (beta-2 míkroglóbúlín og neopterín). Þrátt fyrir að klínísk þýðing mótefnamyndunar sé ekki að fullu ljós, er myndun mótefna tengd minni virkni á klínískar og MRI breytur. Svari sjúklingur illa meðferð með Rebif og hafi hann mótefni, ætti læknirinn að meta áhættu af notkun á móti ávinningi áður en meðferð er haldið áfram.

Notkun margvíslegra prófa til að greina mótefni í sermi og mismunandi skilgreiningar á því, hvenær einstaklingur er jákvæður, gera mönnum erfitt fyrir að bera saman mótefnasvörun (antigenicity) milli mismunandi lyfja.

Aðrar gerðir mænisiggs

Niðurstöður rannsókna um öryggi og verkun í sjúklingum sem ekki eru rólfærir eru mjög takmarkaðar. Rebif hefur ekki enn verið rannsakað hjá sjúklingum með snemmkomið síversnandi MS og ekki á að nota það fyrir þessa sjúklinga.

Hjálparefni

Natríuminnihald

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

Bensýlalkóhól

Lyfið inniheldur bensýlalkóhól. Bensýlalkóhól getur valdið ofnæmisviðbrögðum.

Hafa skal eftirlit með sjúklingum yngri en 3 ára m.t.t. einkenna frá öndunarfærum.

Gefa skal þunguðum konum og konur sem hafa barn á brjósti upplýsingar um hugsanlega áhættu af hjálparefninu bensýlalkóhóli, sem getur safnast upp í líkamanum og valdið blóðsýringu. Notið með varúð hjá sjúklingum með skerta lifrar- eða nýrnastarfsemi vegna hugsanlegrar áhættu af hjálparefninu bensýlalkóhóli, sem getur safnast upp í líkamanum og valdið blóðsýringu.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á milliverkunum við interferon beta-1a hjá mönnum.

Skýrt hefur verið frá því, að interferon minnki virkni sýtókróm P450 háðra lifrarensíma hjá mönnum og dýrum. Gæta skal varúðar, þegar Rebif er gefið samhliða lyfjum með þröngt lækningalegt svið og sem eru háð sýtókróm P450 kerfi lifrarinnar við útskilnað, t.d. flogaveikilyf og sumar tegundir þunglyndislyfja.

Milliverkandi áhrif Rebif við barkstera eða nýrilbarkarkveikju (ACTH) hafa ekki verið rannsökuð kerfisbundið. Klínískar rannsóknir benda til þess, að hægt sé að gefa MS sjúklingum í afturför Rebif og barkstera eða ACTH samtímis.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Umtalsverðar upplýsingar liggja fyrir um notkun lyfsins á meðgöngu (yfir 1.000 þunganir) úr meðgönguskrám og eftir markaðssetningu sem gefa ekki til kynna neina aukna hættu á meiriháttar fæðingargöllum í kjölfar útsetningar fyrir interferon beta fyrir getnað eða á fyrsta þriðjungi meðgöngu. Hins vegar er óvíst um tímalengd útsetningar á fyrsta þriðjungi meðgöngu, þar sem upplýsingum var safnað þegar notkun interferon beta var frábending á meðgöngu og að öllum líkindum var gert hlé á meðferð þegar þungunin var greind og/eða staðfest. Reynsla af útsetningu á öðrum og síðasta þriðjungi meðgöngu er afar takmörkuð.

Byggt á upplýsingum úr dýrarannsóknnum (sjá kafla 5.3), er hugsanlega augin hættu á sjálfsprottnu fósturláti. Ekki er unnt að meta hættuna á sjálfsprottnu fósturláti hjá þunguðum konum sem eru útsettar fyrir interferon beta á fullnægjandi hátt byggt á fyrirliggjandi upplýsingum, en upplýsingarnar gefa þó ekki til kynna aukna hættu enn sem komið er.

Ef klínísk þörf er á notkun Rebif má íhuga notkun þess á meðgöngu.

Brjóstagjöf

Takmarkaðar upplýsingar sem liggja fyrir um það hvort interferon beta-1a berist í brjóstamjólk og efnafræðilegir/lífeðlisfræðilegir eiginleikar interferon beta, gefa til kynna að interferon beta-1a skiljist út í brjóstamjólk í óverulegu magni. Ekki er búist við neinum skaðlegum áhrifum á börn sem eru á brjósti.

Konur sem hafa barn á brjósti mega nota Rebif.

Frjósemi

Áhrif Rebif á frjósemi hafa ekki verið rannsökuð.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Einkenni frá miðtaugakerfi, tengd notkun á interferoni beta (t.d. sundl), gætu haft áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla (sjá kafla 4.8).

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggisupplýsingum

Inflúensulík einkenni eru algengustu aukaverkanirnar sem tengjast meðferð með Rebif. Oft eru einkenni sem líkjast inflúensu mest áberandi í upphafi meðferðar og tíðni þeirra lækkar þegar meðferð er haldið áfram. Um það bil 70% sjúklinga sem meðhöndlaðir eru með Rebif geta búist við að finna fyrir dæmigerðu interferon flensuheilkenni innan fyrstu sex mánaðanna frá því að meðferð hefst. Um það bil 30% sjúklinga munu einnig finna fyrir viðbrögðum á stungustað, einkum vægri bólgu eða roða. Einkennalaus hækkun á niðurstöðum lifrarprófa og fækkun hvítra blóðkorna eru einnig algengar.

Flestar aukaverkanir sem koma fram við notkun interferon beta-1a eru venjulega vægar og afturkræfar og svara vel skammtalækkun. Ef aukaverkanir eru alvarlegar eða viðvarandi má lækka skammtinn af Rebif tímabundið eða gera hlé á meðferðinni, skv. mati læknisins.

Listi yfir aukaverkanir

Vart varð við þær aukaverkanir sem hér koma fram í klínískum rannsóknum og í tilkynningum eftir markaðssetningu (*stjarna [*] táknar aukaverkanir sem vart varð við eftirlit eftir markaðssetningu*). Eftirfarandi skilgreiningar eiga við um tíðniorðaforðann sem notast er við hér á eftir: mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Blóð og eitlar

Mjög algengar: Daufkyrningafæð, eitilfrumnafæð, hvítkornafæð, blóðflagnafæð, blóðleysi
Mjög sjaldgæfar: Segaðræðakvilli, þ. á m. blóðflagnafæðarpurpuri með segamyndun/þvageitrunarblóðlýsa * (varnaðarorð vegna interferón beta lyfja; sjá kafla 4.4), blóðfrumnafæð*

Innkirtlar

Sjaldgæfar: Trufluð starfsemi skjaldkirtils, sem kemur oft fram sem of- eða vanstarfsemi

Ónæmiskerfi

Mjög sjaldgæfar: Bráðafnæmisviðbrögð*

Lifur og gall

Mjög algengar: Hækkun amínó-transferasa án einkenna
Algengar: Mikil hækkun amínótransferasa
Sjaldgæfar: Lifrabólga með eða án gulu*
Mjög sjaldgæfar: Lifrabilun* (sjá kafla 4.4), sjálfsónæmislifrabólga*

Geðræn vandamál

Algengar: Þunglyndi, svefnleysi
Mjög sjaldgæfar: Sjálfsvígstilraunir*

Taugakerfi

Mjög algengar: Höfuðverkur
Sjaldgæfar: Flog*
Tíðni ekki þekkt: Skammvinn einkenni frá taugakerfi (þ.e. snertiskyns-minnkun, vöðvakrampi, náladofi, erfiðleikar við göngu, vöðvastífleiki) sem geta líkst versnun heila- og mænusiggs*

Augu

Sjaldgæfar: Æðaraskanir í sjónhimnu (t.d. sjónukvilli, mjúk vilsun (cotton wool spots), teppa í slagæð eða bláæð í sjónhimnu)*

Æðar

Sjaldgæfar: Segarekstilvik*

Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti

Sjaldgæfar: Mæði*
Tíðni ekki þekkt: Lungnaháþrýstingur* (áhrif tengd lyfjaflokki interferón lyfja, sjá lungnaháþrýsting hér neðar)

Meltingarfæri

Algengar: Niðurgangur, uppköst, ógleði

Húð og undirhúð

Algengar:	Kláði, útbrot, roðalík útbrot, dröfnuörðu-útbrot, skallli*
Sjaldgæfar:	Ofsakláði*
Mjög sjaldgæfar:	Quincke bjúgur (ofsabjúgur)*, regnbogaroði*, viðbrögð í húð sem líkjast regnbogaroða*, Stevens-Johnson heilkenni*

Stoðkerfi og bandvefur

Algengar:	Vöðvaverkir, liðverkir
Mjög sjaldgæfar:	Rauðir úlfar af völdum lyfja*

Nýru og þvagfæri

Mjög sjaldgæfar:	Nýrungaheilkenni*, nýrahnoðrahersli*(sjá kafla 4.4)
------------------	---

Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað

Mjög algengar:	Bólga á stungustað, viðbrögð á stungustað, einkenni sem líkjast influensu
Algengar:	Verkur á stungustað, þreyta, hrollur, hiti
Sjaldgæfar:	Drep á stungustað, þykkildi á stungustað, kýli á stungustað, sýkingar á stungustað*, aukin svitamyndun*
Mjög sjaldgæfar:	Húðbeðsbólga á stungustað*
Tíðni ekki þekkt:	Panniculitis (kom fyrir á stungustað)

Börn

Engar formlegar klínískar rannsóknir eða lyfjahvarfarannsóknir hafa verið framkvæmdar á börnum eða unglingum. Takmörkuð gögn um öryggi gefa til kynna að öryggisupplýsingar séu svipaðar fyrir börn og unglinga (2 til 17 ára) sem fá Rebif 22 mikrógrömm eða 44 mikrógrömm þrisvar í viku og fram hefur komið hjá fullorðnum.

Áhrif lyfjaflokks

Gjöf interferona hefur verið tengd lysterleysi, svima, kvíða, hjartsláttartruflunum, æðavíkkun og hjartsláttarónotum, asatíðum (menorrhagia) og millitíðablæðingum. Aukning í myndun sjálfsmótefna getur átt sér stað meðan á meðferð með interferoni beta stendur.

Lungnaháþrýstingur

Greint hefur verið frá tilvikum lungnaháþrýstings við notkun lyfja sem innihalda interferon beta. Greint var frá þessum tilvikum á ýmsum tímum þ.m.t. allt að nokkrum árum eftir að meðferð með interferón beta hófst.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Rétt er að leggja sjúklinga inn til athugunar og meðhöndla þá á viðeigandi hátt, ef ofskömmun hefur átt sér stað.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Ónæmisörvandi lyf, Interferon, ATC-flokkur: L03AB07

Interferon eru flokkur náttúrulegra glýkópróteina, sem gædd eru ónæmisstýrandi (immunomodulatory), veirudrepandi (antiviral) og frumubælandi (antiproliferative) eiginleikum.

Rebif (interferon beta-1a) hefur sömu amínósýruröð og innrænt beta interferoni manna. Það er framleitt í spendýrsfrumum (Chinese hamster ovary) og er því sykrað eins og náttúrliga próteinið.

Marktækar lyfhrifabreytingar (pharmacodynamic changes) eiga sér stað, hvernig sem Rebif er gefið. Eftir einn skammt eykst virkni 2-5A lígasa (synthetase), og sermisstyrkur beta₂-míkróglóbúlíns og neoptríns innan 24 klst. og minnkar aftur innan tveggja sólarhringa. Gildir þá einu, hvort lyfið er gefið í vöðva eða undir húð. Eftir endurtekna gjöf á tveggja sólarhringa fresti, fjórum sinnum, helst áður nefnd virkni há, án þess að vart verði við þol (tolerance).

Líffræðileg svörunarmerki (t.d., 2',5'-OAS starfsemi, neopterín og beta-2-míkróglóbúlín) eru virkjuð með interferóni beta-1a eftir gjöf undir húð hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum. Tími þar til hámarksstyrk var náð eftir staka inndælingu undir húð var 24 til 48 klst. fyrir neopterín, beta-2-míkróglóbúlín og 2'5'-OAS, 12 klst. fyrir MX1 og 24 klst. for OAS1 og OAS2 genatjáningu. Hámarksstyrk af svipuðum styrk og tíma komu fram fyrir flest þessi merki eftir fyrstu og sjöttu gjöf.

Rannsóknir standa enn yfir á, hver er raunveruleg verkun Rebif í MS.

Fyrsta klínísk vísbending um MS

Ein 2ja ára klínísk samanburðarrannsókn með Rebif var framkvæmd á sjúklingum með fyrstu klínísku vísbendingu um afmýlingu vegna MS. Sjúklingarnir sem tóku þátt í rannsókninni voru með að minnsta kosti tvær meinsemdir án klínískra einkenna skv. T2 við segulómun, minnst 3 mm að stærð og minnst eina þeirra eggla, í hvíta hluta heilans eða neðantjalds (infratentorial). Útiloka þarf alla sjúkdóma aðra en MS sem gætu reynst líklegri útskýring á einkennum sjúklings.

Sjúklingum var slembiraðað á tvíblindan hátt til að fá ýmist Rebif 44 míkrógrömm þrisvar í viku, Rebif 44 míkrógrömm einu sinni í viku eða lyfleysu. Ef önnur afmýling átti sér stað og staðfesti þar með örugglega MS var skipt yfir í opna meðferð með ráðlögðum skömmtum sem nemur Rebif 44 míkrógrömmum þrisvar í viku, en blindun var viðhaldið hvað varðar upphaflega slembiröðun.

Verkunarniðurstöður úr rannsókninni varðandi Rebif 44 míkrogrömmum þrisvar í viku, samanborið við lyfleysu, eru sem hér segir:

Breytuflokkun	Meðferð		Samanburður á meðferð		
	Lyfleysa (n=171)	Rebif 44 µg þ.í.v. (n=171)	Rebif 44 µg þ.í.v. samanborið við lyfleysu		
			Áhættu-minnkun	Cox áhættuhlutfall [95% CI]	Log-sæti p-gildi
McDonald (2005) umreikningur					
Fjöldi tilvika	144	106	51%	0,49 [0,38;0,64]	<0,001
KM mat	85,8%	62,5%			
Umreikningur tíma fram að staðfestu MS					
Fjöldi tilvika	60	33	52%	0,48 [0,31;0,73]	<0,001
KM mat	37,5%	20,6%			
Meðalfjöldi allra CUA meinsemda á hvern sjúkling við hverja segulómun meðan á tvíblindu tímabili stóð					
Meðaltal minnstu fervika (staðalskekkja)	2,59 (0,30)	0,50 (0,06)	81%	0,19 [0,14;0,26]*	<0,001
þ.í.v.: þrisvar í viku, CI: öryggisbil, CUA: samanlagður fjöldi allra virkra * Meðaltal minnstu fervika [95% CI]					

Eins og stendur liggur ekki fyrir nein viðurkennd skilgreining á því hvaða sjúklingar eru í miklum áhættuhóp, en hefðbundna aðferðin er að samþykkja að lágmarki níu T2 segulskærar meinsemdir við fyrstu segulómun og að lágmarki eina nýja T2 meinsemd eða eina nýja meinsemd sem hleður gadólínium við eftirfylgnisegulómun, minnst 1 mánuði eftir fyrstu segulómun. Aðeins skal íhuga meðferð fyrir sjúklinga sem teljast vera í miklum áhættuhópi.

MS í afturför/rénun

Öryggi og verkun Rebif hafa verið prófuð hjá sjúklingum með MS í afturför/rénun í skömmtum á bilinu 11 til 44 míkrogrömm (3.000.000-12.000.000 a.e.), gefnum undir húð þrisvar í viku. Sýnt hefur verið fram á, að Rebif 44 míkrogrömm, gefið í ráðlögðum skömmtum, lækkar tíðni (u.þ.b. 30% á tveim árum) og alvarleika klínískra kasta hjá sjúklingum með a.m.k. tvær versnanir á undanförunum tveim árum og með EDSS 0-5,0 í upphafi. Hlutfall sjúklinga með framvindu fötlunar, skilgreint sem eins stigs aukning í EDSS staðfest þrem mánuðum síðar, minnkaði frá 39% (lyfleysa) í 27% (Rebif 44 míkrogrömm). Á fjögurra ára tímabili lækkaði meðaltal versnunar 22% í sjúklingum sem voru meðhöndlaðir með Rebif 22 míkrogrömm og 29% í sjúklingum sem voru meðhöndlaðir með Rebif 44 míkrogrömm, hópur borinn saman við annan hóp sjúklinga sem voru meðhöndlaðir með lyfleysu í tvö ár og síðan annaðhvort Rebif 22 míkrogrömm eða Rebif 44 míkrogrömm í tvö ár.

Síðkomið síversnandi form MS

Í 3ja ára rannsókn á sjúklingum með síðkomið síversnandi form MS (EDSS 3-6,5) með merki um klíníska versnun á undanförunum tveim árum og sem höfðu ekki fengið köst á undanförunum 8 vikum, hafði Rebif engin merkjanleg áhrif á framgang fötlunar, en köstum fækkaði um 30%. Ef sjúklingahópnum var skipt í 2 undirhópa (með eða án kasta yfir tveggja ára tímabil áður en rannsóknin hófst), var enginn munur á áhrif á fötlun sjúklinga án kasta og hjá sjúklingum með köst, hlutfall sjúklinga með framvindu fötlunar í lok rannsóknar, minnkað úr 70% (lyfleysa) í 57% (Rebif 22 míkrogrömm og 44 míkrogrömm saman). Að fenginni reynslu ætti þó að túlka þessar niðurstöður úr undirhóp sjúklinga með varúð.

Snemmkomið síversnandi MS

Rebif hefur enn ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með snemmkomið síversnandi MS og þessir sjúklingar ættu því ekki að nota lyfið.

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Eftir að heilbrigðum sjálfboðaliðum var gefið interferon beta-1a í æð, lækkaði þéttni þess samkvæmt fjölveldisfalli (multi-exponential) og magn í sermi var í réttu hlutfalli við gefinn skammt. Ekki skiptir máli, hvort Rebif er gefið undir húð eða í vöðva, aðgengi interferons beta er hið sama.

Dreifing

Eftir endurtekna inndælingar undir húð á 22 og 44 míkrógramma skömmtum af Rebif kom hámarksstyrkur yfirleitt fram eftir 8 klst, en það var afar breytilegt.

Brotthvarf

Eftir endurtekna gjöf undir húð hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum hækkuðu helstu lyfjahvarfabreytur (AUC_{tau} og C_{max}) í réttu hlutfalli við hækkun skammts úr 22 míkrógrömmum í 44 míkrógrömm. Áætlað er að sýnilegur helmingunartími sé 50 til 60 klst., en það samræmist uppsöfnun sem fram kom eftir margar gjafir.

Umbrot

Interferon beta-1a er aðallega umbrotið og skilið út af lifur og nýrum.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta og eiturverkunum á erfðaefni.

Krabbameinsvaldandi áhrif (carcino genicity) Rebif hafa ekki verið rannsökuð.

Rannsóknir á eituráhrifum (toxicity) á fósturvísa/fóstur hjá öpum sýndu engar truflanir tengdar æxlun. Tilkynnt var um aukna hættu á fósturláti í dýrarrannsóknum á öðrum alfa og beta interferonum. Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif interferons beta-1a á frjósemi karla.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Mannitól

Póloxamer 188

L-metiónín

Bensýlalkóhól

Natríumasetat

Ediksýra til þess að stilla sýrustig (pH)

Natríumhýdroxíð til þess að stilla sýrustig (pH)

Vatn fyrir stungulyf.

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymslupól

18 mánuðir.

Notið innan 28 daga eftir fyrstu inndælingu.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2°C-8°C), setjið það ekki nálægt frystihólfinu. Má ekki frjósa. Geymið rörlykjuna í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

Geyma skal tækið (RebiSmart) með áfylltri rörlykju af Rebif í geymsluöskju tækisins í kæli (2°C-8°C).

Ef nauðsynlegt er getur sjúklingurinn tekið Rebif úr kæli og geymt það við ekki hærri hita en 25°C í eitt stakt tímabil í allt að 14 daga. Rebif verður síðan að setja í kæli aftur og nota fyrir fyrningardagsetningu.

6.5 Gerð íláts og innihald

Rörlykjur (gler af gerð 1) með bullutappa (gúmmí) og þrýstiloki (ál og halóbútýl gúmmí) sem innihalda 1,5 ml stungulyf, lausn.

Pakkningastærð með 4 eða 12 rörlykjum.
Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Stungulyf, lausn í áfylltri rörlykju er tilbúið til notkunar með RebiSmart rafræna inndælingartækinu. Sjá upplýsingar um geymslu tækisins með rörlykjunni í kafla 6.4.

Fjölnota. Einungis ætti að nota tæra til mjólkurlitaða lausn sem ekki inniheldur agnir og er án sjáanlegra merkja um skemmdir.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 4. maí 1998
Nýjasta dagsetning síðustu endurnýjunar markaðsleyfis: 4. maí 2008

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

1. HEITI LYFS

Rebif 8,8 míkrogrömm/0,1 ml stungulyf, lausn í rörlykju
Rebif 22 míkrogrömm/0,25 ml stungulyf, lausn í rörlykju

2. INNIHALDSLÝSING

Hver áfyllt rörlykja inniheldur 132 míkrogrömm (36 milljón a.e.*) af interferoni beta-1a** í 1,5 ml lausn, sem jafngildir 88 míkrogrömm/ml.

* Milljón alþjóðlegar einingar ákvarðaðar með frumuskemmdaprófi (cytopathic effect (CPE) bioassay) samkvæmt interferon beta-1a staðli markaðsleyfishafans, sem hefur verið kvarðaður eftir núgildandi, alþjóðlegum NIH staðli (GB-23-902-531).

** framleitt með raðbrigða DNA erfðatækni í eggfrumum kínerskra hamstra (CHO-K1).

Hjálparefni með þekkta verkun: Inniheldur 0,5 mg af bensýlalkóhóli í hverjum 0,1 ml skammti og 1,25 mg af bensýlalkóhóli í hverjum 0,25 ml skammti.
Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stungulyf, lausn í rörlykju.

Tær til mjólkurlituð lausn með pH 3,7-4,1 og osmósuþéttni 250 til 450 mOsm/l.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Rebif er ætlað til meðferðar á

- sjúklingum með fyrsta tilvik afmýlingar og virkt bólguferli, ef aðrar sjúkdómsgreiningar hafa verið útilokaðar og ef álitid er að þeir eigi mikla hættu á að fá klínískt staðfest heila- og mænisigg (MS) (sjá kafla 5.1)
- sjúklingum með MS með köstum. Í klínískum rannsóknum var þessu lýst sem tveim eða fleiri bráðum versnunum á undanförunum tveim árum (sjá kafla 5.1).

Ekki hefur verið sýnt fram á verkun á sjúklinga með síversnandi form MS án kasta. Sjá kafla 5.1.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Hefja skal meðferð undir eftirliti læknis, sem hefur reynslu í meðhöndlun sjúkdómsins.

Skammtar

Aðlögunarpakkningin af Rebif inniheldur allt sem sjúklingurinn þarf á að halda fyrir fyrsta mánuð meðferðar. Við upphaf meðferðar með Rebif, til að venja sjúklinginn við (tachyphylaxis) og minnka líkurnar á aukaverkunum, er mælt með að sjúklingar fái fyrst 8,8 míkrogramma skammt undir húð og að skammtur sé aukinn í markskammtinn á 4 vikna tímabili, samkvæmt eftirfarandi áætlun:

	Ráðlög títrun (% af endanlegum skammti)	Títtraðir skammtar fyrir Rebif 44 míkrogrömm þrisvar í viku (þ.í.v.)
Vikur 1-2	20%	8,8 míkrogrömm þ.í.v.
Vikur 3-4	50%	22 míkrogrömm þ.í.v.
Vikur 5+	100%	44 míkrogrömm þ.í.v.

Börn

Engar formlegar klínískar rannsóknir eða lyfjahvarfarannsóknir hafa verið framkvæmdar á börnum eða unglingum. Þó var í afturvirkri rannsókn á börnum safnað saman gögnum um öryggi Rebif úr sjúkraskrá barna (n=52) og unglinga (n=255). Niðurstöður rannsóknarinnar gefa til kynna að öryggisupplýsingar séu svipaðar fyrir börn (2 til 11 ára) og unglinga (12 til 17 ára) sem fá Rebif 22 míkrogrömm eða 44 míkrogrömm undir húð þrisvar í viku og fram hefur komið hjá fullorðnum.

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun Rebif hjá börnum yngri en 2 ára. Ekki skal nota Rebif hjá þessum aldurshópi.

Lyfjagjöf

Rebif stungulyf, lausn í rörlykju til notkunar undir húð er ætlað sem fjölskammta ásamt RebiSmart rafræna inndælingartækinu í kjölfar nægilegrar þjálfunar sjúklings og/eða umsjónarmanns.

Við lyfjagjöf skal fara eftir leiðbeiningunum sem koma fram í fylgiseðlinum og í viðkomandi leiðbeiningahandbók (notkunarleiðbeiningum) sem fylgir með RebiSmart.

Ráðlagt er að nota hitalækkandi verkjalyf fyrir inndælingu og næstu 24 klst. eftir hverja inndælingu til að draga úr einkennum sem líkjast influensu í tengslum við gjöf Rebif.

Enn sem komið er, er ekki vitað hve lengi meðferðin skal vara. Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun lengur en í fjögur ár. Ráðlegt er að endurmeta sjúklingana a.m.k. annað hvert ár í fjögur ár eftir upphaf meðferðar með Rebif og að lækni taki þá ákvörðun um áframhaldandi og lengri meðferð á einstaklingsgrundvelli.

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir náttúrulegu eða raðbrigða (recombinant) interferoni beta eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.
- Alvarlegt þunglyndi og/eða sjálfsvígshugleiðingar (sjá kafla 4.4 og 4.8).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

Almennar ráðleggingar

Kynna ber sjúklingum algengustu aukaverkanir tengdar interferon beta gjöf, þ.m.t. einkenni flensu heilkennis (flu-like syndrome) (sjá kafla 4.8). Þessi sjúkdómseinkenni eru alla jafna mest áberandi við upphaf meðferðar, en tíðni þeirra og alvarleiki minnka við áframhaldandi meðferð.

Segaöræðakvilli

Tilkynnt hefur verið um tilfelli segaöræðakvilla, sem kemur fram sem blóðflagnafæðarpurpuri með segamyndun eða þvageitrunarblóðlýsa, þ.m.t. banvæn tilfelli, við meðferð með interferón beta lyfjum.

Tilkynnt var um tilvik á ýmsum tímamörum meðferðar og þau geta komið fram allt frá nokkrum vikum til mörgum árum eftir að meðferð er hafin með interferón beta. Snemmbúin klínísk einkenni eru blóðflagnafæð, nýtilkominn háþrýstingur, hiti, einkenni frá miðtaugakerfi (t.d. ringlun, máttminnkun (paresis)) og skert nýrnastarfsemi. Rannsóknaniðurstöður sem benda til segaöræðakvilla eru blóðflagnafæð, hækkun á laktatdehýdrógenasa í sermi vegna blóðlýsu og rauðkornabrot (schistocytes) í blóðstroki. Ef klínísk einkenni segaöræðakvilla koma fram er því ráðlagt að gera frekari rannsóknir á magni blóðflagna, magni laktatdehýdrógenasa í sermi, blóðstroki og nýrnastarfsemi. Greining á segaöræðakvilla krefst tafarlausrar meðferðar (íhuga skal blóðvökvaskipti) og mælt er með tafalausri stöðvun meðferðar með Rebif.

Þunglyndi og sjálfsvígshugsanir

Gæta skal varúðar, þegar Rebif er gefið sjúklingum, sem þjást eða hafa þjást af þunglyndi, einkum þeim sem áður hafa hugleitt sjálfsvíg (sjá kafla 4.3). Aukin tíðni þunglyndis og sjálfsvígshugleiðinga eru þekkt meðal MS sjúklinga og í tengslum við notkun interferóns. Ráðleggja ber sjúklingum, sem meðhöndlaðir eru með Rebif, að tilkynna án tafar einkenni þunglyndis og sjálfsvígshugleiðinga, læknum, er ávísaði lyfinu. Fylgjast ber gaumgæfilega með sjúklingum, sem sýna einkenni þunglyndis, meðan á meðferð með Rebif stendur og meðhöndla þá eins og nauðsyn krefur. Í því sambandi ætti að íhuga stöðvun meðferðar með Rebif (sjá kafla 4.3 og 4.8).

Flogaraskanir

Gæta skal varúðar þegar Rebif er gefið sjúklingum með sögu um flog og þeim sem eru í meðferð með flogaveikilyfjum, sérstaklega ef ekki næst viðunandi stjórnun á flogaveikinni með flogaveikilyfjum (sjá kafla 4.5 og 4.8).

Hjarta

Fylgjast ber vel með sjúklingum með hjartasjúkdóma, s.s. hjartaöng, hjartabilun (congestive heart failure) eða hjartsláttartruflanir, og athuga, hvort þeim versnar eftir að meðferð með interferóni beta-1a hefst. Flensulík einkenni í tengslum við interferón beta-1a meðferð geta reynst sjúklingum með hjartasjúkdóma erfið.

Drep á stungustað

Vart hefur orðið við drep (necrosis) á stungustað hjá sjúklingum, sem nota Rebif (sjá kafla 4.8). Til að minnka hættuna á slíkum vefjaskemmdum ætti að ráðleggja sjúklingum að:

- viðhafa smitgát við sprautun
- skipta um stungustað í hvert skipti

Fylgjast verður af og til með sjúklingum, sem meðhöndla sig sjálfir, sérstaklega ef vart hefur orðið óþæginda á stungustað.

Ef sjúklingurinn verður var við húðrof, sem tengja má bólgu eða vökvautferð á stungustað, ber að ráðleggja sjúklingnum að ræða við læknum sinn, áður en meðferð með Rebif er haldið áfram. Ef sjúklingurinn hefur fjölda sára, ætti að stöðva meðferð með Rebif, þar til þau hafa náð að gróa. Sjúklingar með einstaka sár geta haldið meðferðinni áfram að því tilskildu að drepjið sé ekki stórt.

Skert lifrarstarfsemi

Í klínískum rannsóknum á Rebif var einkennalaus hækkun á lifrartransamínösum (sérstaklega ALAT) algeng og hjá 1-3% af sjúklingum var hækkunin meira en 5 falt hæsta viðmiðunargildi (upper limit of normal, ULN). Þó klínísk einkenni séu ekki til staðar skal mæla ALAT gildi í sermi áður en meðferð er hafin og síðan eftir 1, 3 og 6 mánaða meðferð og reglulega eftir það. Íhuga skal að minnka Rebif skammtana ef ALAT-gildi fer 5 falt yfir hæsta viðmiðunargildi og auka síðan skammtinn smám saman þegar ensímgildin eru aftur orðin eðlileg. Gæta skal varúðar þegar meðferð er hafin hjá sjúklingum með sögu um alvarlega lifrarsjúkdóma, klínískt staðfestan lifrarsjúkdóm, misnotkun

áfengis eða hækkuð ALAT gildi í sermi ($>2,5$ sinnum hæsta viðmiðunargildi). Hætta skal meðferð með Rebif ef gula eða önnur einkenni um lifrabilun koma í ljós.

Eins og á við um önnur beta interferon getur Rebif hugsanlega valdið alvarlegum lifrarskaða þ.m.t. bráðri lifrabilun (sjá kafla 4.8). Flest tilvik alvarlegs lifrarskaða komu fram á fyrstu 6 mánuðum meðferðar. Orsakir þessarar sjaldgæfu skerðingar á lifrarstarfsemi með einkennum eru ekki þekktar. Ekki hafa greinst neinir sérstakir áhættuþættir.

Nýru og þvagfæri

Nýrungaheilkenni

Tilkynnt hefur verið um tilvik nýrungaheilkennis með mismunandi undirliggjandi nýrnakvillum, þ. á m. samfallsafbrigði nýrungaheilkennis með staðbundnum og geirabundnum nýrahnoðrameinsemdum (collapsing focal segmental glomerulosclerosis, FSGS), nýrungaheilkenni með minniháttar nýrahnoðraafbrigði (minimal change disease, MCD), himnu- og fjölgunarnýrahnoðrabólgu (membranoproliferative glomerulonephritis, MPGN) og himnunýrahnoðrabólgu (membranous glomerulopathy, MGN) meðan á meðferð með lyfjum sem innihalda interferón beta stendur. Tilkynnt var um þessi tilvik á mismunandi tímapunktum meðan á meðferð stóð og þau geta komið fram eftir nokkurra ára meðferð með interferón beta. Ráðlagt er að viðhafa reglulegt eftirlit með fyrstu ummerkjum og einkennum, t.d. bjúg, próteinmigu og skertri nýrnastarfsemi, einkum hjá sjúklingum sem eru í aukinni hættu á að fá nýrnasjúkdóm. Nýrungaheilkenni krefst tafarlausrar meðferðar og íhuga skal að hætta meðferð með Rebif.

Frávik á niðurstöðum rannsókna

Frávik á rannsóknarniðurstöðum eru tengdar notkun interferona. Auk þeirra venjubundnu rannsókna, sem framkvæmdar eru til að fylgjast með MS sjúklingum er því mælt með eftirliti með lifrarendisímum og deilitalningu blóðkorna og blóðflagnatalningu með reglulegu millibili (1, 3 og 6 mánuðum) eftir að meðferð með Rebif er hafin og síðan reglulega eftir það þó klínísk einkenni séu ekki til staðar.

Skjaldkirtilsraskanir

Sjúklingar sem eru á Rebif meðferð geta í vissum tilfellum fengið ýmsa skjaldkirtilskvilla eða skjaldkirtilskvillar orðið verri. Mælt er með að prófa starfsemi skjaldkirtils áður en meðferð hefst og ef hún reynist óeðlileg þá skal endurtaka prófið á 6-12 mánaða fresti eftir að meðferð er hafin. Ef niðurstöður eru eðlilegar fyrir meðferð er ekki þörf á reglubundnu eftirliti en ef vart verður við klínísk einkenni um vanstarfsemi skjaldkirtils skal gera próf á starfsemi hans (sjá kafla 4.8)

Alvarleg nýrna- eða lifrabilun og alvarleg mergbæling

Gæta skal ýtrustu varúðar og fylgjast vel með, þegar sjúklingum með alvarlegar nýrna- eða lifrabílanir er gefið interferon beta-1a, svo og sjúklingum með alvarlega mergbælingu.

Hlutleysandi mótefni

Hlutleysandi mótefni (serum neutralising antibodies) geta myndast gegn interferoni beta-1a. Tíðni þeirra er óviss enn sem komið er. Klínískar upplýsingar benda til, að eftir 24 til 48 mánaða meðferð með Rebif 22 míkrogrömm myndi u.þ.b. 24% sjúklinga varanlegt mótefni gegn interferoni beta-1a. Sýnt hefur verið fram á, að mótefni geta dregið úr lyfhrifum (pharmacodynamic response) interferons beta-1a (beta-2 míkroglóbúlín og neopterín). Þrátt fyrir að klínísk þýðing mótefnamyndunar sé ekki að fullu ljós, er myndun mótefna tengd minni virkni á klínískar og MRI breytur. Svári sjúklingur illa meðferð með Rebif og hafi hann mótefni, ætti lækningin að meta áhættu af notkun á móti ávinningi áður en meðferð er haldið áfram.

Notkun margvíslegra prófa til að greina mótefni í sermi og mismunandi skilgreiningar á því, hvenær einstaklingur er jákvæður, gera mönnum erfitt fyrir að bera saman mótefnasvörun (antigenicity) milli mismunandi lyfja.

Aðrar gerðir mænisiggs

Niðurstöður rannsókna um öryggi og verkun í sjúklingum sem ekki eru rólfærir eru mjög takmarkaðar. Rebif hefur ekki enn verið rannsakað hjá sjúklingum með snemmkomið síversnandi MS og ekki á að nota það fyrir þessa sjúklinga.

Hjálparefni

Natríuminnihald

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

Bensýlalkóhól

Lyfið inniheldur bensýlalkóhól. Bensýlalkóhól getur valdið ofnæmisviðbrögðum.

Hafa skal eftirlit með sjúklingum yngri en 3 ára m.t.t. einkenna frá öndunarfærum.

Gefa skal þunguðum konum og konur sem hafa barn á brjósti upplýsingar um hugsanlega áhættu af hjálparefninu bensýlalkóhóli, sem getur safnast upp í líkamanum og valdið blóðsýringu. Notið með varúð hjá sjúklingum með skerta lifrar- eða nýrnastarfsemi vegna hugsanlegrar áhættu af hjálparefninu bensýlalkóhóli, sem getur safnast upp í líkamanum og valdið blóðsýringu.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á milliverkunum við interferon beta-1a hjá mönnum.

Skýrt hefur verið frá því, að interferon minnki virkni sýtókróm P450 háðra lifrarensíma hjá mönnum og dýrum. Gæta skal varúðar, þegar Rebif er gefið samhliða lyfjum með þröngt lækningalegt svið og sem eru háð sýtókróm P450 kerfi lifrarinnar við útskilnað, t.d. flogaveikilyf og sumar tegundir þunglyndislyfja.

Milliverkandi áhrif Rebif við barkstera eða nýrillbarkarkveikju (ACTH) hafa ekki verið rannsökuð kerfisbundið. Klínískar rannsóknir benda til þess, að hægt sé að gefa MS sjúklingum í afturför Rebif og barkstera eða ACTH samtímis.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Umtalsverðar upplýsingar liggja fyrir um notkun lyfsins á meðgöngu (yfir 1.000 þunganir) úr meðgönguskrám og eftir markaðssetningu sem gefa ekki til kynna neina aukna hættu á meiriháttar fæðingargöllum í kjölfar útsetningar fyrir interferon beta fyrir getnað eða á fyrsta þriðjungi meðgöngu. Hins vegar er óvíst um tímalengd útsetningar á fyrsta þriðjungi meðgöngu, þar sem upplýsingum var safnað þegar notkun interferon beta var frábending á meðgöngu og að öllum líkindum var gert hlé á meðferð þegar þungunin var greind og/eða staðfest. Reynsla af útsetningu á öðrum og síðasta þriðjungi meðgöngu er afar takmörkuð.

Byggt á upplýsingum úr dýrarrannsóknum (sjá kafla 5.3), er hugsanlega aukin hættu á sjálfsprottu fósturláti. Ekki er unnt að meta hættuna á sjálfsprottu fósturláti hjá þunguðum konum sem eru útsettar fyrir interferon beta á fullnægjandi hátt byggt á fyrirliggjandi upplýsingum, en upplýsingarnar gefa þó ekki til kynna aukna hættu enn sem komið er.

Ef klínísk þörf er á notkun Rebif má íhuga notkun þess á meðgöngu.

Brjóstagjöf

Takmarkaðar upplýsingar sem liggja fyrir um það hvort interferon beta-1a berist í brjóstamjólk og efnafræðilegir/lífeðlisfræðilegir eiginleikar interferon beta, gefa til kynna að interferon beta-1a skiljist út í brjóstamjólk í óverulegu magni. Ekki er búist við neinum skaðlegum áhrifum á börn sem eru á brjósti.

Konur sem hafa barn á brjósti mega nota Rebif.

Frjósemi

Áhrif Rebif á frjósemi hafa ekki verið rannsökuð.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Einkenni frá miðtaugakerfi, tengd notkun á interferoni beta (t.d. sundl), gætu haft áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla (sjá kafla 4.8).

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggisupplýsingum

Inflúensulík einkenni eru algengustu aukaverkanirnar sem tengjast meðferð með Rebif. Oft eru einkenni sem líkjast inflúensu mest áberandi í upphafi meðferðar og tíðni þeirra lækkar þegar meðferð er haldið áfram. Um það bil 70% sjúklinga sem meðhöndlaðir eru með Rebif geta búist við að finna fyrir dæmigerðu interferon flensuheilkenni innan fyrstu sex mánaðanna frá því að meðferð hefst. Um það bil 30% sjúklinga munu einnig finna fyrir viðbrögðum á stungustað, einkum vægri bólgu eða roða. Einkennalaus hækkun á niðurstöðum lifrarprófa og fækkun hvíttra blóðkorna eru einnig algengar.

Flestar aukaverkanir sem koma fram við notkun interferon beta-1a eru venjulega vægar og afturkræfar og svara vel skammtalækkun. Ef aukaverkanir eru alvarlegar eða viðvarandi má lækka skammtinn af Rebif tímabundið eða gera hlé á meðferðinni, skv. mati læknisins.

Listi yfir aukaverkanir

Vart varð við þær aukaverkanir sem hér koma fram í klínískum rannsóknum og í tilkynningum eftir markaðssetningu (*stjarna [*] táknar aukaverkanir sem vart varð við eftirlit eftir markaðssetningu*). Eftirfarandi skilgreiningar eiga við um tíðniorðaforðann sem notast er við hér á eftir: mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Blóð og eitlar

Mjög algengar:	Daufkyrningafæð, eitelfrumnafæð, hvítkornafæð, blóðflagnafæð, blóðleysi
Mjög sjaldgæfar:	Segaöræðakvilli, þ. á m. blóðflagnafæðarpurpurí með segamyndun/þvageitrunarblóðlýsa * (varnaðarorð vegna interferón beta lyfja; sjá kafla 4.4), blóðfrumnafæð*

Innkirtlar

Sjaldgæfar:	Trufluð starfsemi skjaldkirtils, sem kemur oft fram sem of- eða vanstarfsemi
-------------	--

Ónæmiskerfi

Mjög sjaldgæfar:	Bráðaofnæmisviðbrögð*
------------------	-----------------------

Lifur og gall

Mjög algengar:	Hækkun amínó-transferasa án einkenna
Algengar:	Mikil hækkun amínótransferasa
Sjaldgæfar:	Lifrabólga með eða án gulu*
Mjög sjaldgæfar:	Lifrabíllun* (sjá kafla 4.4), sjálfsónæmislifrabólga*

Geðræn vandamál

Algengar:	Þunglyndi, svefnleysi
Mjög sjaldgæfar:	Sjálfsvígstilraunir*

Taugakerfi

Mjög algengar:	Höfuðverkur
Sjaldgæfar:	Flog*
Tíðni ekki þekkt:	Skammvinn einkenni frá taugakerfi (þ.e. snertiskyns-minnkun, vöðvakrampi, náladofi, erfiðleikar við göngu, vöðvastífleiki) sem geta líkst versnun heila- og mænusiggs*

Augu

Sjaldgæfar:	Æðaraskanir í sjónhimnu (t.d. sjónukvilli, mjúk vilsun (cotton wool spots), teppa í slagæð eða bláæð í sjónhimnu)*
-------------	--

Æðar

Sjaldgæfar:	Segarekstíllvik*
-------------	------------------

Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti

Sjaldgæfar:	Mæði*
Tíðni ekki þekkt:	Lungnaháþrýstingur* (áhrif tengd lyfjaflokki interferón lyfja, sjá lungnaháþrýsting hér neðar)

Meltingarfæri

Algengar:	Niðurgangur, uppköst, ógleði
-----------	------------------------------

Húð og undirhúð

Algengar:	Kláði, útbrot, roðalík útbrot, dröfnuörðu-útbrot, skalli*
Sjaldgæfar:	Ofsakláði*
Mjög sjaldgæfar:	Quincke bjúgur (ofsabjúgur)*, regnbogaroði*, viðbrögð í húð sem líkjast regnbogaroða*, Stevens-Johnson heilkenni*

Stoðkerfi og bandvefur

Algengar:	Vöðvaverkir, liðverkir
Mjög sjaldgæfar:	Rauðir úlfar af völdum lyfja*

Nýru og þvagfæri

Mjög sjaldgæfar:	Nýrungaheilkenni*, nýrahnöðrahersli*(sjá kafla 4.4)
------------------	---

Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað

Mjög algengar:	Bólga á stungustað, viðbrögð á stungustað, einkenni sem líkjast influensu
Algengar:	Verkur á stungustað, þreyta, hrollur, hiti
Sjaldgæfar:	Drep á stungustað, þykkildi á stungustað, kýli á stungustað, sýkingar á stungustað*, aukin svitamyndun*
Mjög sjaldgæfar:	Húðbeðsbólga á stungustað*
Tíðni ekki þekkt:	Panniculitis (kom fyrir á stungustað)

Börn

Engar formlegar klínískar rannsóknir eða lyfjahvarfarannsóknir hafa verið framkvæmdar á börnum eða unglingum. Takmörkuð gögn um öryggi gefa til kynna að öryggisupplýsingar séu svipaðar fyrir

börn og unglinga (2 til 17 ára) sem fá Rebif 22 míkrogrömm eða 44 míkrogrömm þrisvar í viku og fram hefur komið hjá fullorðnum.

Áhrif lyfjaflokks

Gjöf interferona hefur verið tengd lystarleysi, svima, kvíða, hjartsláttartruflunum, æðavíkkun og hjartsláttarónotum, asatíðum (menorrhagia) og millitíðablæðingum. Aukning í myndun sjálfsmótefna getur átt sér stað meðan á meðferð með interferoni beta stendur.

Lungnaháprýstingur

Greint hefur verið frá tilvikum lungnaháprýstings við notkun lyfja sem innihalda interferon beta. Greint var frá þessum tilvikum á ýmsum tímum þ.m.t. allt að nokkrum árum eftir að meðferð með interferón beta hófst.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Rétt er að leggja sjúklinga inn til athugunar og meðhöndla þá á viðeigandi hátt, ef ofskömmtnun hefur átt sér stað.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Ónæmisörvandi lyf, Interferon, ATC-flokkur: L03AB07

Interferon eru flokkur náttúrulegra glýkópróteina, sem gædd eru ónæmisstýrandi (immunomodulatory), veirudrepandi (antiviral) og frumubælandi (antiproliferative) eiginleikum.

Rebif (interferon beta-1a) hefur sömu amínósýruröð og innrænt beta interferoni manna. Það er framleitt í spendýrsfrumum (Chinese hamster ovary) og er því sykrað eins og náttúrulega próteinið.

Marktækar lyfhrifabreytingar (pharmacodynamic changes) eiga sér stað, hvernig sem Rebif er gefið. Eftir einn skammt eykst virkni 2-5A lígasa (synthetase), og sermisstyrkur beta₂-míkróglóbúlíns og neopteríns innan 24 klst. og minnkar aftur innan tveggja sólarhringa. Gildir þá einu, hvort lyfið er gefið í vöðva eða undir húð. Eftir endurtekna gjöf á tveggja sólarhringa fresti, fjórum sinnum, helst áður nefnd virkni há, án þess að vart verði við þol (tolerance).

Líffræðileg svörunarmerki (t.d., 2',5'-OAS starfsemi, neopterín og beta-2-míkróglóbúlín) eru virkjuð með interferóni beta-1a eftir gjöf undir húð hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum. Tími þar til hámarksstyrk var náð eftir staka inndælingu undir húð var 24 til 48 klst. fyrir neopterín, beta-2-míkróglóbúlín og 2'5'OAS, 12 klst. fyrir MX1 og 24 klst. for OAS1 og OAS2 genatjáningu. Hámörk af svipuðum styrk og tíma komu fram fyrir flest þessi merki eftir fyrstu og sjöttu gjöf.

Rannsóknir standa enn yfir á, hver er raunveruleg verkun Rebif í MS.

Fyrsta klíníská vísbending um MS

Ein 2ja ára klínísk samburðarrannsókn með Rebif var framkvæmd á sjúklingum með fyrstu klínísku vísbendingu um afmýlingu vegna MS. Sjúklingarnir sem tóku þátt í rannsókninni voru með að minnsta kosti tvær meinsemdir án klínískra einkenna skv. T2 við segulómun, minnst 3 mm að stærð og minnst eina þeirra egglaða, í hvíta hluta heilans eða neðantjalds (infratentorial). Útiloka þarf alla sjúkdóma aðra en MS sem gætu reynst líklegri útskýring á einkennum sjúklings.

Sjúklingum var slembiraðað á tvíblindan hátt til að fá ýmist Rebif 44 míkrogrömm þrisvar í viku, Rebif 44 míkrogrömm einu sinni í viku eða lyfleysu. Ef önnur afmýling átti sér stað og staðfesti þar með örugglega MS var skipt yfir í opna meðferð með ráðlögðum skömmtum sem nemur Rebif 44 míkrogrömmum þrisvar í viku, en blindun var viðhaldið hvað varðar upphaflega slembiröðun.

Verkunarniðurstöður úr rannsókninni varðandi Rebif 44 míkrogrömmum þrisvar í viku, samanborið við lyfleysu, eru sem hér segir:

Breytuflokkun	Meðferð		Samanburður á meðferð Rebif 44 µg þ.í.v. samanborið við lyfleysu		
	Lyfleysa (n=171)	Rebif 44 µg þ.í.v. (n=171)	Áhættu- minnkun	Cox áhættuhlutfall [95% CI]	Log-sæti p-gildi
McDonald (2005) umreikningur					
Fjöldi tilvika	144	106	51%	0,49 [0,38;0,64]	<0,001
KM mat	85,8%	62,5%			
Umreikningur tíma fram að staðfestu MS					
Fjöldi tilvika	60	33	52%	0,48 [0,31;0,73]	<0,001
KM mat	37,5%	20,6%			
Meðalfjöldi allra CUA meinsemda á hvern sjúkling við hverja segulómun meðan á tvíblindu tímabili stóð					
Meðaltal minnstu fervika (staðalskekkja)	2,59 (0,30)	0,50 (0,06)	81%	0,19 [0,14;0,26]*	<0,001
þ.í.v.: þrisvar í viku, CI: öryggisbil, CUA: samanlagður fjöldi allra virkra * Meðaltal minnstu fervika [95% CI]					

Eins og stendur liggur ekki fyrir nein viðurkennd skilgreining á því hvaða sjúklingar eru í miklum áhættuhóp, en hefðbundna aðferðin er að samþykkja að lágmarki níu T2 segulskærar meinsemdir við fyrstu segulómun og að lágmarki eina nýja T2 meinsemd eða eina nýja meinsemd sem hleður gadólínium við eftirfylgnissegulómun, minnst 1 mánuði eftir fyrstu segulómun. Aðeins skal íhuga meðferð fyrir sjúklinga sem teljast vera í miklum áhættuhópi.

MS í afturför/rénun

Öryggi og verkun Rebif hafa verið prófuð hjá sjúklingum með MS í afturför/rénun í skömmtum á bilinu 11 til 44 míkrogrömm (3.000.000-12.000.000 a.e.), gefnum undir húð þrisvar í viku. Sýnt hefur verið fram á, að Rebif 22 míkrogrömm, gefið í ráðlögðum skömmtum, lækkar tíðni (u.þ.b. 30% á tveim árum) og alvarleika klínískra kasta hjá sjúklingum með a.m.k. tvær versnanir á undanförunum tveim árum og með EDSS 0-5,0 í upphafi. Hlutfall sjúklinga með framvindu fötlunar, skilgreint sem eins stigs aukning í EDSS staðfest þrem mánuðum síðar minnkaði frá 39% (lyfleysa) í 30% (Rebif 22 míkrogrömm). Á fjögurra ára tímabili lækkaði meðaltal versnunar 22% í sjúklingum sem voru meðhöndlaðir með Rebif 22 míkrogrömm og 29% í sjúklingum sem voru meðhöndlaðir með Rebif 44 míkrogrömm, hópur borinn saman við annan hóp sjúklinga sem voru meðhöndlaðir með lyfleysu í tvö ár og síðan annaðhvort Rebif 22 míkrogrömm eða Rebif 44 míkrogrömm í tvö ár.

Síðkomið síversnandi form MS

Í 3ja ára rannsókn á sjúklingum með síðkomið síversnandi form MS (EDSS 3-6,5) með merki um klíniska versnun á undanförunum tveim árum og sem höfðu ekki fengið köst á undanförunum 8 vikum, hafði Rebif engin merkjanleg áhrif á framgang fötlunar, en köstum fækkaði um 30%. Ef sjúklingahópnum var skipt í 2 undirhópa (með eða án kasta yfir tveggja ára tímabil áður en rannsóknin hófst), var enginn munur á áhrif á fötlun sjúklinga án kasta og hjá sjúklingum með köst, hlutfall sjúklinga með framvindu fötlunar í lok rannsóknar, minnkað úr 70% (lyfleysa) í 57% (Rebif 22 míkrogrömm og 44 míkrogrömm saman). Að fenginni reynslu ætti þó að túlka þessar niðurstöður úr undirhóp sjúklinga með varúð.

Snemmkomið síversnandi MS

Rebif hefur enn ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með snemmkomið síversnandi MS og þessir sjúklingar ættu því ekki að nota lyfið.

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Eftir að heilbrigðum sjálfboðaliðum var gefið interferon beta-1a í æð, lækkaði þéttni þess samkvæmt fjölveldisfalli (multi-exponential) og magn í sermi var í réttu hlutfalli við gefinn skammt. Ekki skiptir máli, hvort Rebif er gefið undir húð eða í vöðva, aðgengi interferons beta er hið sama.

Dreifing

Eftir endurtekna inndælingar undir húð á 22 og 44 míkrogramma skömmtum af Rebif kom hámarksstyrkur yfirleitt fram eftir 8 klst, en það var afar breytilegt.

Brotthvarf

Eftir endurtekna gjöf undir húð hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum hækkuðu helstu lyfjahvarfabreytur (AUC_{tau} og C_{max}) í réttu hlutfalli við hækun skammts úr 22 míkrogrömmum í 44 míkrogrömm. Áætlað er að sýnilegur helmingunartími sé 50 til 60 klst., en það samræmist uppsöfnun sem fram kom eftir margar gjafir.

Umbrot

Interferon beta-1a er aðallega umbrotið og skilið út af lifur og nýrum.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta og eiturverkunum á erfðaeefni.

Krabbameinsvaldandi áhrif (carcino genicity) Rebif hafa ekki verið rannsökuð.

Rannsóknir á eituráhrifum (toxicity) á fósturvísu/fóstur hjá öpum sýndu engar truflanir tengdar æxlun. Tilkynnt var um aukna hættu á fósturláti í dýrarrannsóknum á öðrum alfa og beta interferonum. Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif interferons beta-1a á frjósemi karla.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Mannitól
Póloxamer 188
L-metiónín
Bensýlalkóhól

Natríumasetat
Ediksýra til þess að stilla sýrustig (pH)
Natríumhýdroxíð til þess að stilla sýrustig (pH)
Vatn fyrir stungulyf.

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

18 mánuðir.
Notið innan 28 daga eftir fyrstu inndælingu.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2°C-8°C), setjið það ekki nálægt frystihólfinu. Má ekki frjósa. Geymið rörlykjuna í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

Geyma skal tækið (RebiSmart) með áfylltri rörlykju af Rebif í geymsluöskju tækisins í kæli (2°C-8°C).

Ef nauðsynlegt er getur sjúklingurinn tekið Rebif úr kæli og geymt það við ekki hærri hita en 25°C í eitt stakt tímabil í allt að 14 daga. Rebif verður síðan að setja í kæli aftur og nota fyrir fyrningardagsetningu.

6.5 Gerð íláts og innihald

Rörlykjur (gler af gerð 1) með bullutappa (gúmmí) og þrýstiloki (ál og halóbútýl gúmmí) sem innihalda 1,5 ml stungulyf, lausn.

Pakkningastærð með 2 rörlykjum.
Þessi pakkning svarar til þarfa sjúklings sem er að hefja meðferð fyrsta mánuðinn.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Stungulyf, lausn í áfylltri rörlykju er tilbúið til notkunar með RebiSmart rafræna inndælingartækinu. Sjá upplýsingar um geymslu tækisins með rörlykjunni í kafla 6.4.

Fjölnota. Einungis ætti að nota tæra til mjólkurlitaða lausn sem ekki inniheldur agnir og er án sjáanlegra merkja um skemmdir.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/98/063/010

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 4. maí 1998

Nýjasta dagsetning síðustu endurnýjunar markaðsleyfis: 4. maí 2008

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

1. HEITI LYFS

Rebif 22 míkrogrömm stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna

2. INNIHALDSLÝSING

Hver áfylltur lyfjapenni inniheldur 22 míkrogrömm (6 milljón a.e.*) af interferoni beta-1a** í 0,5 ml lausn.

* Milljón alþjóðlegar einingar, ákvarðaðar með frumuskemmdaprófi (cytopathic effect (CPE) bioassay) samkvæmt interferon beta-1a staðli markaðsleyfishafans, sem hefur verið kvarðaður eftir núgildandi, alþjóðlegum NIH staðli (GB-23-902-531).

** framleitt með raðbrigða DNA erfðatækni í eggfrumum kínerskra hamstra (CHO-K1).

Hjálparefni með þekkta verkun: Inniheldur 2,5 mg af bensýlalkóhóli í hverjum 0,5 ml skammti. Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna.

Tær til mjólkurlituð lausn með pH 3,5 til 4,5 og osmósupéttni 250 til 450 mOsm/l.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Rebif er ætlað til meðferðar á heila- og mænusiggi (MS) með köstum.

Í klínískum rannsóknum var þessu lýst sem tveim eða fleiri bráðum versnunum á undanförunum tveim árum (sjá kafla 5.1).

Ekki hefur verið sýnt fram á verkun á sjúklinga með síversnandi form MS án kasta. Sjá kafla 5.1.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Hefja skal meðferð undir eftirliti læknis, sem hefur reynslu í meðhöndlun sjúkdómsins.

Rebif fæst í þremur styrkleikum: 8,8 míkrogrömm, 22 míkrogrömm og 44 míkrogrömm. Fyrir sjúklinga sem eru að hefja meðferð með Rebif, er hægt að fá Rebif 8,8 míkrogrömm og Rebif 22 míkrogrömm í pakkingu sem svarar til þarfa sjúklingsins fyrsta mánuðinn.

Skammtar

Mælt er með 44 míkrogrömmum af Rebif þrisvar í viku undir húð. Mælt er með að gefa lægri skammt sem nemur 22 míkrogrömmum, einnig þrisvar í viku með inngjöf undir húð, sjúklingum sem ekki þola hærri skammta að mati sérfræðings.

Við upphaf meðferðar með Rebif á að stækka skammtinn smátt og smátt til að venja sjúklinginn við (tachyphylaxis) og minnka líkurnar á aukaverkunum. Aðlögunarpakkingin af Rebif inniheldur allt sem sjúklingurinn þarf á að halda fyrir fyrsta mánuð meðferðar.

Börn

Engar formlegar klínískar rannsóknir eða lyfjahvarfarannsóknir hafa verið framkvæmdar á börnum eða unglingum. Þó var í afturvirkri rannsókn á börnum safnað saman gögnum um öryggi Rebif úr sjúkraskrá barna (n=52) og unglinga (n=255). Niðurstöður rannsóknarinnar gefa til kynna að

öryggisupplýsingar séu svipaðar fyrir börn (2 til 11 ára) og unglunga (12 til 17 ára) sem fá Rebif 22 míkrogrömm eða 44 míkrogrömm undir húð þrisvar í viku og fram hefur komið hjá fullorðnum.

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun Rebif hjá börnum yngri en 2 ára. Ekki skal nota Rebif hjá þessum aldurshópi.

Lyfjagjöf

RebiDose er áfylltur lyfjapenni tilbúinn til inndælingar undir húð. Hann er einnota og skal aðeins nota í kjölfar nægilegrar þjálfunar sjúklings og/eða umsjónarmanns.

Við gjöf Rebif með RebiDose skal fara eftir leiðbeiningunum sem koma fram í fylgiseðlinum.

Ráðlagt er að nota hitalækkandi verkjalyf fyrir inndælingu og næstu 24 klst. eftir hverja inndælingu til að draga úr einkennum sem líkjast influensu í tengslum við gjöf Rebif.

Enn sem komið er, er ekki vitað hve lengi meðferðin skal vara. Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun lengur en í fjögur ár. Ráðlegt er að endurmeta sjúklingana a.m.k. annað hvert ár í fjögur ár eftir upphaf meðferðar með Rebif og að lækinn taki þá ákvörðun um áframhaldandi og lengri meðferð á einstaklingsgrundvelli.

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir náttúrulegu eða raðbrigða (recombinant) interferoni beta eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.
- Alvarlegt þunglyndi og/eða sjálfsvígshugleiðingar (sjá kafla 4.4 og 4.8).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

Almennar ráðleggingar

Kynna ber sjúklingum algengustu aukaverkanir tengdar interferon beta gjöf, þ.m.t. einkenni flensu heilkennis (flu-like syndrome) (sjá kafla 4.8). Þessi sjúkdómseinkenni eru alla jafna mest áberandi við upphaf meðferðar, en tíðni þeirra og alvarleiki minnka við áframhaldandi meðferð.

Segaöræðakvilli

Tilkynnt hefur verið um tilfelli segaöræðakvilla, sem kemur fram sem blóðflagnafæðarpurpuri með segamyndun eða þvageitrunarblóðlýsa, þ.m.t. banvæn tilfelli, við meðferð með interferón beta lyfjum. Tilkynnt var um tilvik á ýmsum tímapunktum meðferðar og þau geta komið fram allt frá nokkrum vikum til mörgum árum eftir að meðferð er hafin með interferón beta. Snemmbúin klínísk einkenni eru blóðflagnafæð, nýtilkominn háþrýstingur, hiti, einkenni frá miðtaugakerfi (t.d. ringlun, máttminnkun (paresis)) og skert nýrnastarfsemi. Rannsóknaniðurstöður sem benda til segaöræðakvilla eru blóðflagnafæð, hækkun á laktatdehýdrógenasa í sermi vegna blóðlýsu og rauðkornabrot (schistocytes) í blóðstroki. Ef klínísk einkenni segaöræðakvilla koma fram er því ráðlagt að gera frekari rannsóknir á magni blóðflagna, magni laktatdehýdrógenasa í sermi, blóðstroki og nýrnastarfsemi. Greining á segaöræðakvilla krefst tafarlausrar meðferðar (íhuga skal blóðvöskvasipti) og mælt er með tafarlausri stöðvun meðferðar með Rebif.

Þunglyndi og sjálfsvígshugsanir

Gæta skal varúðar, þegar Rebif er gefið sjúklingum, sem þjást eða hafa þjást af þunglyndi, einkum þeim sem áður hafa hugleitt sjálfsvíg (sjá kafla 4.3). Aukin tíðni þunglyndis og sjálfsvígshugleiðinga eru þekkt meðal MS sjúklinga og í tengslum við notkun interferons. Ráðleggja ber sjúklingum, sem meðhöndlaðir eru með Rebif, að tilkynna án tafar einkenni þunglyndis og sjálfsvígshugleiðinga, læknum, er ávísaði lyfinu. Fylgjast ber gaumgæfilega með sjúklingum, sem sýna einkenni þunglyndis, meðan á meðferð með Rebif stendur og meðhöndla þá eins og nauðsyn krefur. Í því sambandi ætti að íhuga stöðvun meðferðar með Rebif (sjá kafla 4.3 og 4.8).

Flogaraskanir

Gæta skal varúðar þegar Rebif er gefið sjúklingum með sögu um flog og þeim sem eru í meðferð með flogaveikilyfjum, sérstaklega ef ekki næst viðunandi stjórnun á flogaveikinni með flogaveikilyfjum (sjá kafla 4.5 og 4.8).

Hjarta

Fylgjast ber vel með sjúklingum með hjartasjúkdóma, s.s. hjartaöng, hjartabilun (congestive heart failure) eða hjartsláttartruflanir, og athuga, hvort þeim versnar eftir að meðferð með interferoni beta-1a hefst. Flensulík einkenni í tengslum við interferon beta-1a meðferð geta reynst sjúklingum með hjartasjúkdóma erfið.

Drep á stungustað

Vart hefur orðið við drep (necrosis) á stungustað hjá sjúklingum, sem nota Rebif (sjá kafla 4.8). Til að minnka hættuna á slíkum vefjaskemmdum ætti að ráðleggja sjúklingum að:

- viðhafa smitgát við sprautun
- skipta um stungustað í hvert skipti

Fylgjast verður af og til með sjúklingum, sem meðhöndla sig sjálfir, sérstaklega ef vart hefur orðið óþæginda á stungustað.

Ef sjúklingurinn verður var við húðrof, sem tengja má bólgu eða vökvaútfærð á stungustað, ber að ráðleggja sjúklingnum að ræða við læknum sinn, áður en meðferð með Rebif er haldið áfram. Ef sjúklingurinn hefur fjölda sára, ætti að stöðva meðferð með Rebif, þar til þau hafa náð að gróa. Sjúklingar með einstaka sár geta haldið meðferðinni áfram að því tilskildu að drepjið sé ekki stórt.

Skert lifrarstarfsemi

Í klínískum rannsóknum á Rebif var einkennalaus hækkun á lifrartransamínösum (sérstaklega ALAT) algeng og hjá 1-3% af sjúklingum var hækkunin meira en 5 falt hæsta viðmiðunargildi (upper limit of normal, ULN). Þó klínísk einkenni séu ekki til staðar skal mæla ALAT gildi í sermi áður en meðferð er hafin og síðan eftir 1, 3 og 6 mánaða meðferð og reglulega eftir það. Íhuga skal að minnka Rebif skammtana ef ALAT-gildið fer 5 falt yfir hæsta viðmiðunargildi og auka síðan skammtinn smám saman þegar ensímgildin eru aftur orðin eðlileg. Gæta skal varúðar þegar meðferð er hafin hjá sjúklingum með sögu um alvarlega lifrarsjúkdóma, klínískt staðfestan lifrarsjúkdóm, misnotkun áfengis eða hækkuð ALAT gildi í sermi ($>2,5$ sinnum hæsta viðmiðunargildi). Hætta skal meðferð með Rebif ef gula eða önnur einkenni um lifrabilun koma í ljós.

Eins og á við um önnur beta interferon getur Rebif hugsanlega valdið alvarlegum lifrarskaða þ.m.t. bráðri lifrabilun (sjá kafla 4.8). Flest tilvik alvarlegs lifrarskaða komu fram á fyrstu 6 mánuðum meðferðar. Orsakir þessarar sjaldgæfu skerðingar á lifrarstarfsemi með einkennum eru ekki þekktar. Ekki hafa greinst neinir sérstakir áhættuþættir.

Nýru og þvaggfæri

Nýrungaheilkenni

Tilkynnt hefur verið um tilvik nýrungaheilkennis með mismunandi undirliggjandi nýrnakvillum, þ. á m. samfallsafbrigði nýrungaheilkennis með staðbundnum og geirabundnum nýrahnoðrameinsemdum (collapsing focal segmental glomerulosclerosis, FSGS), nýrungaheilkenni með minniháttar nýrahnoðraafbrigði (minimal change disease, MCD), himnu- og fjölgunarnýrahnoðrabólgu (membranoproliferative glomerulonephritis, MPGN) og himnunýrahnoðrabólgu (membranous glomerulopathy, MGN) meðan á meðferð með lyfjum sem innihalda interferón beta stendur. Tilkynnt var um þessi tilvik á mismunandi tímapunktum meðan á meðferð stóð og þau geta komið fram eftir nokkurra ára meðferð með interferón beta. Ráðlagt er að viðhafa reglulegt eftirlit með fyrstu ummerkjum og einkennum, t.d. bjúg, próteinmigu og skertri nýrnastarfsemi, einkum hjá sjúklingum sem eru í aukinni hættu á að fá nýrnasjúkdóm. Nýrungaheilkenni krefst tafarlausrar meðferðar og íhuga skal að hætta meðferð með Rebif.

Frávik á niðurstöðum rannsókna

Frávik á rannsóknarniðurstöðum eru tengdar notkun interferona. Auk þeirra venjubundnu rannsókna, sem framkvæmdar eru til að fylgjast með MS sjúklingum er því mælt með eftirliti með lifrareinsímum og deilitalningu blóðkorna og blóðflagnatalningu með reglulegu millibili (1, 3 og 6 mánuðum) eftir að meðferð með Rebif er hafin og síðan reglulega eftir það þó klínísk einkenni séu ekki til staðar.

Skjaldkirtilsraskanir

Sjúklingar sem eru á Rebif meðferð geta í vissum tilfellum fengið ýmsa skjaldkirtilskvilla eða skjaldkirtilskvillar orðið verri. Mælt er með að prófa starfsemi skjaldkirtils áður en meðferð hefst og ef hún reynist óeðlileg þá skal endurtaka prófið á 6-12 mánaða fresti eftir að meðferð er hafin. Ef niðurstöður eru eðlilegar fyrir meðferð er ekki þörf á reglubundnu eftirliti en ef vart verður við klínísk einkenni um vanstarfsemi skjaldkirtils skal gera próf á starfsemi hans (sjá kafla 4.8)

Alvarleg nýrna- eða lifrabilun og alvarleg mergbæling

Gæta skal ýtrustu varúðar og fylgjast vel með, þegar sjúklingum með alvarlegar nýrna- eða lifrabílanir er gefið interferon beta-1a, svo og sjúklingum með alvarlega mergbælingu.

Hlutleysandi mótefni

Hlutleysandi mótefni (serum neutralising antibodies) geta myndast gegn interferoni beta-1a. Tíðni þeirra er óviss enn sem komið er. Klínískar upplýsingar benda til, að eftir 24 til 48 mánaða meðferð með Rebif 22 míkrogrömm myndi u.þ.b. 24% sjúklinga varanlegt mótefni gegn interferoni beta-1a. Sýnt hefur verið fram á, að mótefni geta dregið úr lyfhrifum (pharmacodynamic response) interferons beta-1a (beta-2 míkroglóbúlín og neopterín). Þrátt fyrir að klínísk þýðing mótefnamyndunar sé ekki að fullu ljós, er myndun mótefna tengd minni virkni á klínískar og MRI breytur. Svari sjúklingur illa meðferð með Rebif og hafi hann mótefni, ætti læknirinn að meta áhættu af notkun á móti ávinningi áður en meðferð er haldið áfram.

Notkun margvíslegra prófa til að greina mótefni í sermi og mismunandi skilgreiningar á því, hvenær einstaklingur er jákvæður, gera mönnum erfitt fyrir að bera saman mótefnasvörun (antigenicity) milli mismunandi lyfja.

Aðrar gerðir mænisiggs

Niðurstöður rannsókna um öryggi og verkun í sjúklingum sem ekki eru rólfærir eru mjög takmarkaðar. Rebif hefur ekki enn verið rannsakað hjá sjúklingum með snemmkomið síversnandi MS og ekki á að nota það fyrir þessa sjúklinga.

Hjálparefni

Natríuminnihald

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

Bensýlalkóhól

Lyfið inniheldur bensýlalkóhól. Bensýlalkóhól getur valdið ofnæmisviðbrögðum.

Hafa skal eftirlit með sjúklingum yngri en 3 ára m.t.t. einkenna frá öndunarfærum.

Gefa skal þunguðum konum og konur sem hafa barn á brjósti upplýsingar um hugsanlega áhættu af hjálparefninu bensýlalkóhóli, sem getur safnast upp í líkamanum og valdið blóðsýringu. Notið með varúð hjá sjúklingum með skerta lifrar- eða nýrnastarfsemi vegna hugsanlegrar áhættu af hjálparefninu bensýlalkóhóli, sem getur safnast upp í líkamanum og valdið blóðsýringu.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á milliverkunum við interferon beta-1a hjá mönnum.

Skýrt hefur verið frá því, að interferon minnki virkni sýtókróm P450 háðra lifrarensíma hjá mönnum og dýrum. Gæta skal varúðar, þegar Rebif er gefið samhliða lyfjum með þröngt lækningalegt svið og sem eru háð sýtókróm P450 kerfi lifrarinnar við útskilnað, t.d. flogaveikilyf og sumar tegundir þunglyndislyfja.

Milliverkandi áhrif Rebif við barkstera eða nýrilbarkarkveikju (ACTH) hafa ekki verið rannsökuð kerfisbundið. Klínískar rannsóknir benda til þess, að hægt sé að gefa MS sjúklingum í afturför Rebif og barkstera eða ACTH samtímis.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Umtalsverðar upplýsingar liggja fyrir um notkun lyfsins á meðgöngu (yfir 1.000 þunganir) úr meðgönguskrám og eftir markaðssetningu sem gefa ekki til kynna neina aukna hættu á meiriháttar fæðingargöllum í kjölfar útsetningar fyrir interferon beta fyrir getnað eða á fyrsta þriðjungi meðgöngu. Hins vegar er óvíst um tímalengd útsetningar á fyrsta þriðjungi meðgöngu, þar sem upplýsingum var safnað þegar notkun interferon beta var frábending á meðgöngu og að öllum líkindum var gert hlé á meðferð þegar þungunin var greind og/eða staðfest. Reynsla af útsetningu á öðrum og síðasta þriðjungi meðgöngu er afar takmörkuð.

Byggt á upplýsingum úr dýrarannsóknum (sjá kafla 5.3), er hugsanlega aukið hættu á sjálfsprottu fósturláti. Ekki er unnt að meta hættuna á sjálfsprottu fósturláti hjá þunguðum konum sem eru útsettar fyrir interferon beta á fullnægjandi hátt byggt á fyrirliggjandi upplýsingum, en upplýsingarnar gefa þó ekki til kynna aukna hættu enn sem komið er.

Ef klínísk þörf er á notkun Rebif má íhuga notkun þess á meðgöngu.

Brjóstagjöf

Takmarkaðar upplýsingar sem liggja fyrir um það hvort interferon beta-1a berist í brjóstamjólk og efnafræðilegir/lífeðlisfræðilegir eiginleikar interferon beta, gefa til kynna að interferon beta-1a skiljist út í brjóstamjólk í óverulegu magni. Ekki er búist við neinum skaðlegum áhrifum á börn sem eru á brjósti.

Konur sem hafa barn á brjósti mega nota Rebif.

Frjósemi

Áhrif Rebif á frjósemi hafa ekki verið rannsökuð.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Einkenni frá miðtaugakerfi, tengd notkun á interferóni beta (t.d. sundl), gætu haft áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla (sjá kafla 4.8).

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggisupplýsingum

Inflúensulík einkenni eru algengustu aukaverkanirnar sem tengjast meðferð með Rebif. Oft eru einkenni sem líkjast inflúensu mest áberandi í upphafi meðferðar og tíðni þeirra lækkar þegar meðferð er haldið áfram. Um það bil 70% sjúklinga sem meðhöndlaðir eru með Rebif geta búist við að finna fyrir dæmigerðu interferón flensuheilkenni innan fyrstu sex mánaðanna frá því að meðferð hefst. Um það bil 30% sjúklinga munu einnig finna fyrir viðbrögðum á stungustað, einkum vægri bólgu eða roða. Einkennalaus hækkun á niðurstöðum lifrarprófa og fækkun hvíttra blóðkorna eru einnig algengar.

Flestar aukaverkanir sem koma fram við notkun interferón beta-1a eru venjulega vægar og afturkræfar og svara vel skammtalækkun. Ef aukaverkanir eru alvarlegar eða viðvarandi má lækka skammtinn af Rebif tímabundið eða gera hlé á meðferðinni, skv. mati læknisins.

Listi yfir aukaverkanir

Vart varð við þær aukaverkanir sem hér koma fram í klínískum rannsóknum og í tilkynningum eftir markaðssetningu (*stjarna [*] táknar aukaverkanir sem vart varð við eftirlit eftir markaðssetningu*). Eftirfarandi skilgreiningar eiga við um tíðniorðaförðann sem notast er við hér á eftir: mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Blóð og eitlar

Mjög algengar:	Daufkyrningafæð, eitilfrumnafæð, hvítornafæð, blóðflagnafæð, blóðleysi
Mjög sjaldgæfar:	Segaöræðakvilli, þ. á m. blóðflagnafæðarpurpurí með segamyndun/þvageitrunarblóðlýsa * (varnaðarorð vegna interferón beta lyfja; sjá kafla 4.4), blóðfrumnafæð*

Innkirtlar

Sjaldgæfar:	Trufluð starfsemi skjaldkirtils, sem kemur oft fram sem of- eða vanstarfsemi
-------------	--

Ónæmiskerfi

Mjög sjaldgæfar:	Bráðaofnæmisviðbrögð*
------------------	-----------------------

Lifur og gall

Mjög algengar:	Hækkun amínó-transferasa án einkenna
Algengar:	Mikil hækkun amínótransferasa
Sjaldgæfar:	Lifrabólga með eða án gulu*
Mjög sjaldgæfar:	Lifrabíln* (sjá kafla 4.4), sjálfsonæmislifrabólga*

Geðræn vandamál

Algengar:	Þunglyndi, svefnleysi
Mjög sjaldgæfar:	Sjálfsvígstilraunir*

Taugakerfi

Mjög algengar:	Höfuðverkur
Sjaldgæfar:	Flog*
Tíðni ekki þekkt:	Skammvinn einkenni frá taugakerfi (þ.e. snertiskyns-minnkun, vöðvakrampi, náladofi, erfiðleikar við göngu, vöðvastífleiki) sem geta líkst versnun heila- og mænusiggs*

Augu

Sjaldgæfar:	Æðaraskanir í sjónhimnu (t.d. sjónukvilli, mjúk vilsun (cotton wool spots), teppa í slagæð eða bláæð í sjónhimnu)*
-------------	--

Æðar

Sjaldgæfar:	Segarekstilvik*
-------------	-----------------

Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti

Sjaldgæfar:	Mæði*
Tíðni ekki þekkt:	Lungnaháþrýstingur* (áhrif tengd lyfjaflokki interferón lyfja, sjá lungnaháþrýsting hér neðar)

Meltingarfæri

Algengar:	Niðurgangur, uppköst, ógleði
-----------	------------------------------

Húð og undirhúð

Algengar:	Kláði, útbrot, roðalík útbrot, dröfnuörðu-útbrot, skalli*
Sjaldgæfar:	Ofsakláði*
Mjög sjaldgæfar:	Quincke bjúgur (ofsabjúgur)*, regnbogaroði*, viðbrögð í húð sem líkjast regnbogaroða*, Stevens-Johnson heilkenni*

Stoðkerfi og bandvefur

Algengar:	Vöðvaverkir, liðverkir
Mjög sjaldgæfar:	Rauðir úlfar af völdum lyfja*

Nýru og þvagfæri

Mjög sjaldgæfar:	Nýrungaheilkenni*, nýrahnöðrahersli*(sjá kafla 4.4)
------------------	---

Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað

Mjög algengar:	Bólga á stungustað, viðbrögð á stungustað, einkenni sem líkjast influensu
Algengar:	Verkur á stungustað, þreyta, hrollur, hiti
Sjaldgæfar:	Drep á stungustað, þykkildi á stungustað, kýli á stungustað, sýkingar á stungustað*, aukin svitamyndun*
Mjög sjaldgæfar:	Húðbeðsbólga á stungustað*
Tíðni ekki þekkt:	Panniculitis (kom fyrir á stungustað)

Börn

Engar formlegar klínískar rannsóknir eða lyfjahvarfarannsóknir hafa verið framkvæmdar á börnum eða unglingum. Takmörkuð gögn um öryggi gefa til kynna að öryggisupplýsingar séu svipaðar fyrir börn og unglinga (2 til 17 ára) sem fá Rebif 22 míkrogrömm eða 44 míkrogrömm þrisvar í viku og fram hefur komið hjá fullorðnum.

Áhrif lyfjaflokks

Gjöf interferona hefur verið tengd lysterleysi, svima, kvíða, hjartsláttartruflunum, æðavíkkun og hjartsláttarónotum, asatíðum (menorrhagia) og millitíðablæðingum. Aukning í myndun sjálfsmótefna getur átt sér stað meðan á meðferð með interferoni beta stendur.

Lungnaháprýstingur

Greint hefur verið frá tilvikum lungnaháprýstings við notkun lyfja sem innihalda interferon beta. Greint var frá þessum tilvikum á ýmsum tímum þ.m.t. allt að nokkrum árum eftir að meðferð með interferón beta hófst.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Rétt er að leggja sjúklinga inn til athugunar og meðhöndla þá á viðeigandi hátt, ef ofskömmtnun hefur átt sér stað.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Ónæmisörvandi lyf, Interferon, ATC-flokkur: L03AB07

Interferon eru flokkur náttúrulegra glýkópróteina, sem gædd eru ónæmisstýrandi (immunomodulatory), veirudrepandi (antiviral) og frumubælandi (antiproliferative) eiginleikum.

Rebif (interferon beta-1a) hefur sömu amínósýruröð og innrænt beta interferoni manna. Það er framleitt í spendýrsfrumum (Chinese hamster ovary) og er því sykrað eins og náttúrliga próteinið.

Marktækar lyfhrifabreytingar (pharmacodynamic changes) eiga sér stað, hvernig sem Rebif er gefið. Eftir einn skammt eykst virkni 2-5A lígasa (synthetase), og sermisstyrkur beta₂-míkróglóbúlíns og neoptíns innan 24 klst. og minnkar aftur innan tveggja sólarhringa. Gildir þá einu, hvort lyfið er gefið í vöðva eða undir húð. Eftir endurtekna gjöf á tveggja sólarhringa fresti, fjórum sinnum, helst áður nefnd virkni há, án þess að vart verði við þol (tolerance).

Líffræðileg svörunarmerki (t.d., 2',5'-OAS starfsemi, neopterín og beta-2-míkróglóbúlín) eru virkjuð með interferóni beta-1a eftir gjöf undir húð hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum. Tími þar til hámarksstyrk var náð eftir staka inndælingu undir húð var 24 til 48 klst. fyrir neopterín, beta-2-míkróglóbúlín og 2'5'-OAS, 12 klst. fyrir MX1 og 24 klst. for OAS1 og OAS2 genatjáningu. Hámarks af svipuðum styrk og tíma komu fram fyrir flest þessi merki eftir fyrstu og sjöttu gjöf.

Rannsóknir standa enn yfir á, hver er raunveruleg verkun Rebif í MS.

MS í afturför/rénun

Öryggi og verkun Rebif hafa verið prófuð hjá sjúklingum með MS í afturför/rénun í skömmtnun á bilinu 11 til 44 míkrógrömm (3.000.000-12.000.000 a.e.), gefnum undir húð þrisvar í viku. Sýnt hefur verið fram á, að Rebif 22 míkrógrömm, gefið í ráðlögðum skömmtnun, lækkar tíðni (u.þ.b. 30% á tveim árum) og alvarleika klínískra kasta hjá sjúklingum með a.m.k. tvær versnanir á undanföllum tveim árum og með EDSS 0-5,0 í upphafi. Hlutfall sjúklinga með framvindu fötlunar, skilgreint sem eins stigs aukning í EDSS staðfest þrem mánuðum síðar minnkaði frá 39% (lyfleysa) í 30% (Rebif 22 míkrógrömm). Á fjögurra ára tímabili lækkaði meðaltal versnunar 22% í sjúklingum sem voru meðhöndlaðir með Rebif 22 míkrógrömm og 29% í sjúklingum sem voru meðhöndlaðir með Rebif 44 míkrógrömm, hópur borinn saman við annan hóp sjúklinga sem voru meðhöndlaðir með lyfleysu í tvö ár og síðan annaðhvort Rebif 22 míkrógrömm eða Rebif 44 míkrógrömm í tvö ár.

Síðkomið síversnandi form MS

Í 3ja ára rannsókn á sjúklingum með síðkomið síversnandi form MS (EDSS 3-6,5) með merki um klíniska versnun á undanförunum tveim árum og sem höfðu ekki fengið köst á undanförunum 8 vikum, hafði Rebif engin merkjanleg áhrif á framgang fötlunar, en köstum fækkaði um 30%. Ef sjúklingahópnum var skipt í 2 undirhópa (með eða án kasta yfir tveggja ára tímabil áður en rannsóknin hófst), var enginn munur á áhrif á fötlun sjúklinga án kasta og hjá sjúklingum með köst, hlutfall sjúklinga með framvindu fötlunar í lok rannsóknar, minnkað úr 70% (lyfleysa) í 57% (Rebif 22 míkrogrömm og 44 míkrogrömm saman). Að fenginni reynslu ætti þó að túlka þessar niðurstöður úr undirhóp sjúklinga með varúð.

Snemmkomið síversnandi MS

Rebif hefur enn ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með snemmkomið síversnandi MS og þessir sjúklingar ættu því ekki að nota lyfið.

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Eftir að heilbrigðum sjálfboðaliðum var gefið interferon beta-1a í æð, lækkaði þéttni þess samkvæmt fjölveldisfalli (multi-exponential) og magn í sermi var í réttu hlutfalli við gefinn skammt. Ekki skiptir máli, hvort Rebif er gefið undir húð eða í vöðva, aðgengi interferons beta er hið sama.

Dreifing

Eftir endurtekna inndælingar undir húð á 22 og 44 míkrogramma skömmtum af Rebif kom hámarksstyrkur yfirleitt fram eftir 8 klst, en það var afar breytilegt.

Brotthvarf

Eftir endurtekna gjöf undir húð hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum hækkuðu helstu lyfjahvarfabreytur (AUC_{0-24} og C_{max}) í réttu hlutfalli við hækkan skammts úr 22 míkrogrömmum í 44 míkrogrömm. Áætlað er að sýnilegur helmingunartími sé 50 til 60 klst., en það samræmist uppsöfnun sem fram kom eftir margar gjafir.

Umbrot

Interferon beta-1a er aðallega umbrotið og skilið út af lifur og nýrum.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta og eiturverkunum á erfðaefni.

Krabbameinsvaldandi áhrif (carcino genicity) Rebif hafa ekki verið rannsökuð.

Rannsóknir á eituráhrifum (toxicity) á fósturvísu/fóstur hjá öpum sýndu engar truflanir tengdar æxlun. Rannsóknir á eituráhrifum (toxicity) á fósturvísu/fóstur hjá öpum sýndu engar truflanir tengdar æxlun. Tilkynnt var um aukna hættu á fósturláti í dýrarrannsóknum á öðrum alfa og beta interferonum. Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif interferons beta-1a á frjósemi karla.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Mannitól
Póloxamer 188
L-metiónín
Bensýlalkóhól
Natríumasetat
Ediksýra til þess að stilla sýrustig (pH)
Natríumhýdroxíð til þess að stilla sýrustig (pH)
Vatn fyrir stungulyf.

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

18 mánuðir.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2°C-8°C), setjið það ekki nálægt frystihólfinu. Má ekki frjósa. Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

Ef nauðsynlegt er getur sjúklingurinn tekið Rebif úr kæli og geymt það við ekki hærri hita en 25°C í eitt stakt tímabil í allt að 14 daga. Rebif verður síðan að setja í kæli aftur og nota fyrir fyrningardagsetningu.

6.5 Gerð íláts og innihald

Eins ml sprauta úr gleri af gerð I með nál úr ryðfríu stáli, inniheldur 0,5 ml af lausn. Sprautan er innsiglið í einnota inndælingarpenna sem kallast RebiDose.

Pakkningastærðir með 1, 3 og 12 áfylltum lyfjapennum.
Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna tilbúnum til notkunar. Í öskjunni er að finna fylgiseðil með öllum leiðbeiningum um notkun og meðhöndlun.

Aðeins einnota. Einungis ætti að nota tæra til mjólkurlitaða lausn sem ekki inniheldur agnir og er án sjáanlegra merkja um skemmdir.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/98/063/011

EU/1/98/063/012

EU/1/98/063/013

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 4. maí 1998

Nýjasta dagsetning síðustu endurnýjunar markaðsleyfis: 4. maí 2008

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

1. HEITI LYFS

Rebif 44 míkrogrömm stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna

2. INNIHALDSLÝSING

Hver áfylltur lyfjapenni inniheldur 44 míkrogrömm (12 milljón a.e.*) af interferoni beta-1a** í 0,5 ml lausn.

* Milljón alþjóðlegar einingar ákvarðaðar með frumuskemmdaprófi (cytopathic effect (CPE) bioassay) samkvæmt interferon beta-1a staðli markaðsleyfishafans, sem hefur verið kvarðaður eftir nógildandi, alþjóðlegum NIH staðli (GB-23-902-531).

** framleitt með raðbrigða DNA erfðatækni í eggfrumum kínverskra hamstra (CHO-K1).

Hjálparefni með þekkta verkun: Inniheldur 2,5 mg af bensýlalkóhóli í hverjum 0,5 ml skammti. Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna.

Tær til mjólkurlituð lausn með pH 3,5 til 4,5 og osmósupéttni 250 til 450 mOsm/l.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Rebif er ætlað til meðferðar á

- sjúklingum með fyrsta tilvik afmýlingar og virkt bólguferli, ef aðrar sjúkdómsgreiningar hafa verið útilokaðar og ef álitid er að þeir eigi mikla hættu á að fá klínískt staðfest heila- og mænisigg (MS) (sjá kafla 5.1)
- sjúklingum með MS með köstum. Í klínískum rannsóknum var þessu lýst sem tveim eða fleiri bráðum versnunum á undanförunum tveim árum (sjá kafla 5.1).

Ekki hefur verið sýnt fram á verkun á sjúklinga með síversnandi form MS án kasta. Sjá kafla 5.1.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Hefja skal meðferð undir eftirliti læknis, sem hefur reynslu í meðhöndlun sjúkdómsins.

Rebif fæst í þremur styrkleikum: 8,8 míkrogrömm, 22 míkrogrömm og 44 míkrogrömm. Fyrir sjúklinga sem eru að hefja meðferð með Rebif, er hægt að fá Rebif 8,8 míkrogrömm og Rebif 22 míkrogrömm í pakkingu sem svarar til þarfa sjúklingsins fyrsta mánuðinn.

Skammtar

Við upphaf meðferðar með Rebif, til að venja sjúklinginn við (tachyphylaxis) og minnka líkurnar á aukaverkunum, er mælt með að sjúklingar fái fyrst 8,8 míkrogramma skammt undir húð og að skammtur sé aukinn í markskammtinn á 4 vikna tímabili, samkvæmt eftirfarandi áætlun:

	Ráðlög títrun (% af endanlegum skammti)	Títtraðir skammtar fyrir Rebif 44 míkrogrömm þrisvar í viku (þ.í.v.)
Vikur 1-2	20%	8,8 míkrogrömm þ.í.v.
Vikur 3-4	50%	22 míkrogrömm þ.í.v.
Vikur 5+	100%	44 míkrogrömm þ.í.v.

Fyrsta tilvik afmýlingar

Gefa skal sjúklingum við fyrsta tilvik afmýlingar 44 míkrogrömm af Rebif þrisvar í viku með inndælingu undir húð.

Heila- og mænusiqq (MS) með köstum

Mælt er með 44 míkrogrömmum af Rebif þrisvar í viku undir húð. Mælt er með að gefa lægri skammt sem nemur 22 míkrogrömmum, einnig þrisvar í viku með inngjöf undir húð, sjúklingum sem ekki þola hærri skammta að mati sérfræðings.

Börn

Engar formlegar klínískar rannsóknir eða lyfjahvarfarannsóknir hafa verið framkvæmdar á börnum eða unglingum. Þó var í afturvirkri rannsókn á börnum safnað saman gögnum um öryggi Rebif úr sjúkraskrá barna (n=52) og unglinga (n=255). Niðurstöður rannsóknarinnar gefa til kynna að öryggisupplýsingar séu svipaðar fyrir börn (2 til 11 ára) og unglinga (12 til 17 ára) sem fá Rebif 22 míkrogrömm eða 44 míkrogrömm undir húð þrisvar í viku og fram hefur komið hjá fullorðnum.

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun Rebif hjá börnum yngri en 2 ára. Ekki skal nota Rebif hjá þessum aldurshópi.

Lyfjagjöf

RebiDose er áfylltur lyfjapenni tilbúinn til inndælingar undir húð.

Hann er einnota og skal aðeins nota í kjölfar nægilegrar þjálfunar sjúklings og/eða umsjónarmanns.

Við gjöf Rebif með RebiDose skal fara eftir leiðbeiningunum sem koma fram í fylgiseðlinum.

Ráðlagt er að nota hitalækkandi verkjalyf fyrir inndælingu og næstu 24 klst. eftir hverja inndælingu til að draga úr einkennum sem líkjast influensu í tengslum við gjöf Rebif.

Enn sem komið er, er ekki vitað hve lengi meðferðin skal vara. Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun lengur en í fjögur ár. Ráðlegt er að endurmeta sjúklingana a.m.k. annað hvert ár í fjögur ár eftir upphaf meðferðar með Rebif og að lækni taki þá ákvörðun um áframhaldandi og lengri meðferð á einstaklingsgrundvelli.

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir náttúrulegu eða raðbrigða (recombinant) interferoni beta eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.
- Alvarlegt þunglyndi og/eða sjálfsvígshugleiðingar (sjá kafla 4.4 og 4.8).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

Almennar ráðleggingar

Kynna ber sjúklingum algengustu aukaverkanir tengdar interferon beta gjöf, þ.m.t. einkenni flensu heilkennis (flu-like syndrome) (sjá kafla 4.8). Þessi sjúkdómseinkenni eru alla jafna mest áberandi við upphaf meðferðar, en tíðni þeirra og alvarleiki minnka við áframhaldandi meðferð.

Segaöræðakvilli

Tilkynnt hefur verið um tilfelli segaöræðakvilla, sem kemur fram sem blóðflagnafæðarpurpuri með segamyndun eða þvageitrunarblóðlýsa, þ.m.t. banvæn tilfelli, við meðferð með interferón beta lyfjum. Tilkynnt var um tilvik á ýmsum tímapunktum meðferðar og þau geta komið fram allt frá nokkrum vikum til mörgum árum eftir að meðferð er hafin með interferón beta. Snemmbúin klínísk einkenni eru blóðflagnafæð, nýtilkominn háþrýstingur, hiti, einkenni frá miðtaugakerfi (t.d. ringlun, máttminnkun (paresis)) og skert nýrnastarfsemi. Rannsóknaniðurstöður sem benda til segaöræðakvilla eru blóðflagnafæð, hækkun á laktatdehýdrógenasa í sermi vegna blóðlýsu og rauðkornabrot (schistocytes) í blóðstroki. Ef klínísk einkenni segaöræðakvilla koma fram er því ráðlagt að gera frekari rannsóknir á magni blóðflagna, magni laktatdehýdrógenasa í sermi, blóðstroki og nýrnastarfsemi. Greining á segaöræðakvilla krefst tafarlausrar meðferðar (íhuga skal blóðvökvaskipti) og mælt er með tafarlausri stöðvun meðferðar með Rebif.

Þunglyndi og sjálfsvígshugsanir

Gæta skal varúðar, þegar Rebif er gefið sjúklingum, sem þjást eða hafa þjást af þunglyndi, einkum þeim sem áður hafa hugleitt sjálfsvíg (sjá kafla 4.3). Aukin tíðni þunglyndis og sjálfsvígshugleiðinga eru þekkt meðal MS sjúklinga og í tengslum við notkun interferons. Ráðleggja ber sjúklingum, sem meðhöndlaðir eru með Rebif, að tilkynna án tafar einkenni þunglyndis og sjálfsvígshugleiðinga, læknum, er ávísaði lyfinu. Fylgjast ber gaumgæfilega með sjúklingum, sem sýna einkenni þunglyndis, meðan á meðferð með Rebif stendur og meðhöndla þá eins og nauðsyn krefur. Í því sambandi ætti að íhuga stöðvun meðferðar með Rebif (sjá kafla 4.3 og 4.8).

Flogaraskanir

Gæta skal varúðar þegar Rebif er gefið sjúklingum með sögu um flog og þeim sem eru í meðferð með flogaveikilyfjum, sérstaklega ef ekki næst viðunandi stjórnun á flogaveikinni með flogaveikilyfjum (sjá kafla 4.5 og 4.8).

Hjarta

Fylgjast ber vel með sjúklingum með hjartasjúkdóma, s.s. hjartaöng, hjartabilun (congestive heart failure) eða hjartsláttartruflanir, og athuga, hvort þeim versnar eftir að meðferð með interferóni beta-1a hefst. Flensulík einkenni í tengslum við interferon beta-1a meðferð geta reynst sjúklingum með hjartasjúkdóma erfið.

Drep á stungustað

Vart hefur orðið við drep (necrosis) á stungustað hjá sjúklingum, sem nota Rebif (sjá kafla 4.8). Til að minnka hættuna á slíkum vefjaskemmdum ætti að ráðleggja sjúklingum að:

- viðhafa smitgát við sprautun
- skipta um stungustað í hvert skipti

Fylgjast verður af og til með sjúklingum, sem meðhöndla sig sjálfir, sérstaklega ef vart hefur orðið óþæginda á stungustað.

Ef sjúklingurinn verður var við húðrof, sem tengja má bólgu eða vökvaútfærð á stungustað, ber að ráðleggja sjúklingnum að ræða við læknum sinn, áður en meðferð með Rebif er haldið áfram. Ef sjúklingurinn hefur fjölda sára, ætti að stöðva meðferð með Rebif, þar til þau hafa náð að gróa. Sjúklingar með einstaka sár geta haldið meðferðinni áfram að því tilskildu að drepði sé ekki stórt.

Skert lifrarstarfsemi

Í klínískum rannsóknum á Rebif var einkennalaus hækkun á lifrartransamínösum (sérstaklega ALAT) algeng og hjá 1-3% af sjúklingum var hækkunin meira en 5 falt hæsta viðmiðunargildi (upper limit of normal, ULN). Þó klínísk einkenni séu ekki til staðar skal mæla ALAT gildi í sermi áður en meðferð er hafin og síðan eftir 1, 3 og 6 mánaða meðferð og reglulega eftir það. Íhuga skal að minnka Rebif skammtana ef ALAT-gildið fer 5 falt yfir hæsta viðmiðunargildi og auka síðan skammtinn smám saman þegar ensímgildin eru aftur orðin eðlileg. Gæta skal varúðar þegar meðferð er hafin hjá sjúklingum með sögu um alvarlega lifrarsjúkdóma, klínískt staðfestan lifrarsjúkdóm, misnotkun áfengis eða hækkuð ALAT gildi í sermi ($>2,5$ sinnum hæsta viðmiðunargildi). Hætta skal meðferð með Rebif ef gula eða önnur einkenni um lifrabilun koma í ljós.

Eins og á við um önnur beta interferon getur Rebif hugsanlega valdið alvarlegum lifrarskaða þ.m.t. bráðri lifrabilun (sjá kafla 4.8). Flest tilvik alvarlegs lifrarskaða komu fram á fyrstu 6 mánuðum meðferðar. Orsakir þessarar sjaldgæfu skerðingar á lifrarstarfsemi með einkennum eru ekki þekktar. Ekki hafa greinst neinir sérstakir áhættuþættir.

Nýru og þvagfæri

Nýrungaheilkenni

Tilkynnt hefur verið um tilvik nýrungaheilkennis með mismunandi undirliggjandi nýrnakvillum, þ. á m. samfallsafbrigði nýrungaheilkennis með staðbundnum og geirabundnum nýrahnóðrameinsemdum (collapsing focal segmental glomerulosclerosis, FSGS), nýrungaheilkenni með minniháttar nýrahnóðraafbrigði (minimal change disease, MCD), himnu- og fjölgunarnýrahnóðrabólgu (membranoproliferative glomerulonephritis, MPGN) og himnunýrahnóðrabólgu (membranous glomerulopathy, MGN) meðan á meðferð með lyfjum sem innihalda interferón beta stendur. Tilkynnt var um þessi tilvik á mismunandi tímapiðum meðan á meðferð stóð og þau geta komið fram eftir nokkurra ára meðferð með interferón beta. Ráðlagt er að viðhafa reglulegt eftirlit með fyrstu ummerkjum og einkennum, t.d. bjúg, próteinmigu og skertri nýrnastarfsemi, einkum hjá sjúklingum sem eru í aukinni hættu á að fá nýrnasjúkdóm. Nýrungaheilkenni krefst tafarlausrar meðferðar og íhuga skal að hætta meðferð með Rebif.

Frávik á niðurstöðum rannsókna

Frávik á rannsóknarniðurstöðum eru tengdar notkun interferona. Heildartíðni þeirra er örlítið hærri með Rebif 44 míkrogrömm en Rebif 22 míkrogrömm. Auk þeirra venjubundnu rannsókna, sem framkvæmdar eru til að fylgjast með MS sjúklingum er því mælt með eftirliti með lifrarsímum og deilitalningu blóðkorna og blóðflagnatalningu með reglulegu millibili (1, 3 og 6 mánuðum) eftir að meðferð með Rebif er hafin og síðan reglulega eftir það þó klínísk einkenni séu ekki til staðar. Slíkar rannsóknir skal framkvæma oft, þegar meðferð með Rebif 44 míkrogrömm er hafin.

Skjaldkirtilsraskanir

Sjúklingar sem eru á Rebif meðferð geta í vissum tilfellum fengið ýmsa skjaldkirtilskvilla eða skjaldkirtilskvillar orðið verri. Mælt er með að prófa starfsemi skjaldkirtils áður en meðferð hefst og ef hún reynist óeðlileg þá skal endurtaka prófið á 6-12 mánaða fresti eftir að meðferð er hafin. Ef niðurstöður eru eðlilegar fyrir meðferð er ekki þörf á reglubundnu eftirliti en ef vart verður við klínísk einkenni um vanstarfsemi skjaldkirtils skal gera próf á starfsemi hans (sjá kafla 4.8)

Alvarleg nýrna- eða lifrabilun og alvarleg mergbæling

Gæta skal ýtrustu varúðar og fylgjast vel með, þegar sjúklingum með alvarlegar nýrna- eða lifrabílanir er gefið interferon beta-1a, svo og sjúklingum með alvarlega mergbælingu.

Hlutleysandi mótefni

Hlutleysandi mótefni (serum neutralising antibodies) geta myndast gegn interferoni beta-1a. Tíðni þeirra er óviss enn sem komið er. Klínískar upplýsingar benda til, að eftir 24 til 48 mánaða meðferð með Rebif 44 míkrogrömm myndi u.þ.b. 13-14% sjúklinga varanlegt mótefni gegn interferoni beta-1a. Sýnt hefur verið fram á, að mótefni geta dregið úr lyfhrifum (pharmacodynamic response) interferons beta-1a (beta-2 míkroglóbúlín og neopterín). Þrátt fyrir að klínísk þýðing mótefnamyndunar sé ekki að fullu ljós, er myndun mótefna tengd minni virkni á klínískar og MRI breytur. Svari sjúklingur illa meðferð með Rebif og hafi hann mótefni, ætti læknirinn að meta áhættu af notkun á móti ávinningi áður en meðferð er haldið áfram.

Notkun margvíslegra prófa til að greina mótefni í sermi og mismunandi skilgreiningar á því, hvenær einstaklingur er jákvæður, gera mönnum erfitt fyrir að bera saman mótefnasvörun (antigenicity) milli mismunandi lyfja.

Aðrar gerðir mænisiggs

Niðurstöður rannsókna um öryggi og verkun í sjúklingum sem ekki eru rólfærir eru mjög takmarkaðar. Rebif hefur ekki enn verið rannsakað hjá sjúklingum með snemmkomið síversnandi MS og ekki á að nota það fyrir þessa sjúklinga.

Hjálparefni

Natríuminnihald

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

Bensýlalkóhól

Lyfið inniheldur bensýlalkóhól. Bensýlalkóhól getur valdið ofnæmisviðbrögðum.

Hafa skal eftirlit með sjúklingum yngri en 3 ára m.t.t. einkenna frá öndunarfærum.

Gefa skal þunguðum konum og konur sem hafa barn á brjósti upplýsingar um hugsanlega áhættu af hjálparefninu bensýlalkóhóli, sem getur safnast upp í líkamanum og valdið blóðsýringu. Notið með varúð hjá sjúklingum með skerta lifrar- eða nýrnastarfsemi vegna hugsanlegrar áhættu af hjálparefninu bensýlalkóhóli, sem getur safnast upp í líkamanum og valdið blóðsýringu.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á milliverkunum við interferon beta-1a hjá mönnum.

Skýrt hefur verið frá því, að interferon minnki virkni sýtókróm P450 háðra lifrarensíma hjá mönnum og dýrum. Gæta skal varúðar, þegar Rebif er gefið samhliða lyfjum með þröngt lækningalegt svið og sem eru háð sýtókróm P450 kerfi lifrarinnar við útskilnað, t.d. flogaveikilyf og sumar tegundir þunglyndislyfja.

Milliverkandi áhrif Rebif við barkstera eða nýrilbarkarkveikju (ACTH) hafa ekki verið rannsökuð kerfisbundið. Klínískar rannsóknir benda til þess, að hægt sé að gefa MS sjúklingum í afturför Rebif og barkstera eða ACTH samtímis.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Umtalsverðar upplýsingar liggja fyrir um notkun lyfsins á meðgöngu (yfir 1.000 þunganir) úr meðgönguskrám og eftir markaðssetningu sem gefa ekki til kynna neina aukna hættu á meiriháttar fæðingargöllum í kjölfar útsetningar fyrir interferon beta fyrir getnað eða á fyrsta þriðjungi meðgöngu. Hins vegar er óvíst um tímalengd útsetningar á fyrsta þriðjungi meðgöngu, þar sem upplýsingum var safnað þegar notkun interferon beta var frábending á meðgöngu og að öllum líkindum var gert hlé á meðferð þegar þungunin var greind og/eða staðfest. Reynsla af útsetningu á öðrum og síðasta þriðjungi meðgöngu er afar takmörkuð.

Byggt á upplýsingum úr dýrarannsóknnum (sjá kafla 5.3), er hugsanlega augin hættu á sjálfsprottnu fósturláti. Ekki er unnt að meta hættuna á sjálfsprottnu fósturláti hjá þunguðum konum sem eru útsettar fyrir interferon beta á fullnægjandi hátt byggt á fyrirliggjandi upplýsingum, en upplýsingarnar gefa þó ekki til kynna aukna hættu enn sem komið er.

Ef klínísk þörf er á notkun Rebif má íhuga notkun þess á meðgöngu.

Brjóstagjöf

Takmarkaðar upplýsingar sem liggja fyrir um það hvort interferon beta-1a berist í brjóstamjólk og efnafræðilegir/lífeðlisfræðilegir eiginleikar interferon beta, gefa til kynna að interferon beta-1a skiljist út í brjóstamjólk í óverulegu magni. Ekki er búist við neinum skaðlegum áhrifum á börn sem eru á brjósti.

Konur sem hafa barn á brjósti mega nota Rebif.

Frjósemi

Áhrif Rebif á frjósemi hafa ekki verið rannsökuð.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Einkenni frá miðtaugakerfi, tengd notkun á interferoni beta (t.d. sundl), gætu haft áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla (sjá kafla 4.8).

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggisupplýsingum

Inflúensulík einkenni eru algengustu aukaverkanirnar sem tengjast meðferð með Rebif. Oft eru einkenni sem líkjast inflúensu mest áberandi í upphafi meðferðar og tíðni þeirra lækkar þegar meðferð er haldið áfram. Um það bil 70% sjúklinga sem meðhöndlaðir eru með Rebif geta búist við að finna fyrir dæmigerðu interferon flensuheilkenni innan fyrstu sex mánaðanna frá því að meðferð hefst. Um það bil 30% sjúklinga munu einnig finna fyrir viðbrögðum á stungustað, einkum vægri bólgu eða roða. Einkennalaus hækkun á niðurstöðum lifrarprófa og fækkun hvítra blóðkorna eru einnig algengar.

Flestar aukaverkanir sem koma fram við notkun interferon beta-1a eru venjulega vægar og afturkræfar og svara vel skammtalækkun. Ef aukaverkanir eru alvarlegar eða viðvarandi má lækka skammtinn af Rebif tímabundið eða gera hlé á meðferðinni, skv. mati læknisins.

Listi yfir aukaverkanir

Vart varð við þær aukaverkanir sem hér koma fram í klínískum rannsóknum og í tilkynningum eftir markaðssetningu (*stjarna [*] táknar aukaverkanir sem vart varð við eftirlit eftir markaðssetningu*). Eftirfarandi skilgreiningar eiga við um tíðniorðaforðann sem notast er við hér á eftir: mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Blóð og eitlar

Mjög algengar: Daufkyrningafæð, eitilfrumnafæð, hvítkornafæð, blóðflagnafæð, blóðleysi
Mjög sjaldgæfar: Segaðræðakvilli, þ. á m. blóðflagnafæðarpurpuri með segamyndun/þvageitrunarblóðlýsa * (varnaðarorð vegna interferón beta lyfja; sjá kafla 4.4), blóðfrumnafæð*

Innkirtlar

Sjaldgæfar: Trufluð starfsemi skjaldkirtils, sem kemur oft fram sem of- eða vanstarfsemi

Ónæmiskerfi

Mjög sjaldgæfar: Bráðaofnæmisviðbrögð*

Lifur og gall

Mjög algengar: Hækkun amínó-transferasa án einkenna
Algengar: Mikil hækkun amínótransferasa
Sjaldgæfar: Lifrarbólga með eða án gulu*
Mjög sjaldgæfar: Lifrabílin* (sjá kafla 4.4), sjálfsónæmislifrabólga*

Geðræn vandamál

Algengar: Þunglyndi, svefnleysi
Mjög sjaldgæfar: Sjálfsvígstilraunir*

Taugakerfi

Mjög algengar: Höfuðverkur
Sjaldgæfar: Flog*
Tíðni ekki þekkt: Skammvinn einkenni frá taugakerfi (þ.e. snertiskyns-minnkun, vöðvakrampi, náladofi, erfiðleikar við göngu, vöðvastífleiki) sem geta líkst versnun heila- og mænusiggs*

Augu

Sjaldgæfar: Æðaraskanir í sjónhimnu (t.d. sjónukvilli, mjúk vilsun (cotton wool spots), teppa í slagæð eða bláæð í sjónhimnu)*

Æðar

Sjaldgæfar: Segarekstilvik*

Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti

Sjaldgæfar: Mæði*
Tíðni ekki þekkt: Lungnaháþrýstingur* (áhrif tengd lyfjaflokki interferón lyfja, sjá lungnaháþrýsting hér neðar)

Meltingarfæri

Algengar: Niðurgangur, uppköst, ógleði

Húð og undirhúð

Algengar:	Kláði, útbrot, roðalík útbrot, dröfnuörðu-útbrot, skalli*
Sjaldgæfar:	Ofsakláði*
Mjög sjaldgæfar:	Quincke bjúgur (ofsabjúgur)*, regnbogaroði*, viðbrögð í húð sem líkjast regnbogaroða*, Stevens-Johnson heilkenni*

Stoðkerfi og bandvefur

Algengar:	Vöðvaverkir, liðverkir
Mjög sjaldgæfar:	Rauðir úlfar af völdum lyfja*

Nýru og þvagfæri

Mjög sjaldgæfar:	Nýrungaheilkenni*, nýrahnóðrahersli*(sjá kafla 4.4)
------------------	---

Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað

Mjög algengar:	Bólga á stungustað, viðbrögð á stungustað, einkenni sem líkjast influensu
Algengar:	Verkur á stungustað, þreyta, hrollur, hiti
Sjaldgæfar:	Drep á stungustað, þykkildi á stungustað, kýli á stungustað, sýkingar á stungustað*, aukin svitamyndun*
Mjög sjaldgæfar:	Húðbeðsbólga á stungustað*
Tíðni ekki þekkt:	Panniculitis (kom fyrir á stungustað)

Börn

Engar formlegar klínískar rannsóknir eða lyfjahvarfarannsóknir hafa verið framkvæmdar á börnum eða unglingum. Takmörkuð gögn um öryggi gefa til kynna að öryggisupplýsingar séu svipaðar fyrir börn og unglinga (2 til 17 ára) sem fá Rebif 22 mikrógrömm eða 44 mikrógrömm þrisvar í viku og fram hefur komið hjá fullorðnum.

Áhrif lyfjaflokks

Gjöf interferona hefur verið tengd lystarleysi, svima, kvíða, hjartsláttartruflunum, æðavíkkun og hjartsláttarónotum, asatíðum (menorrhagia) og millitíðablæðingum. Aukning í myndun sjálfsmótefna getur átt sér stað meðan á meðferð með interferoni beta stendur.

Lungnaháþrýstingur

Greint hefur verið frá tilvikum lungnaháþrýstings við notkun lyfja sem innihalda interferon beta. Greint var frá þessum tilvikum á ýmsum tímum þ.m.t. allt að nokkrum árum eftir að meðferð með interferón beta hófst.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Rétt er að leggja sjúklinga inn til athugunar og meðhöndla þá á viðeigandi hátt, ef ofskömmtnun hefur átt sér stað.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Ónæmisörvandi lyf, Interferon, ATC-flokkur: L03AB07

Interferon eru flokkur náttúrulegra glýkópróteina, sem gædd eru ónæmisstýrandi (immunomodulatory), veirudrepandi (antiviral) og frumubælandi (antiproliferative) eiginleikum.

Rebif (interferon beta-1a) hefur sömu amínósýruröð og innrænt beta interferoni manna. Það er framleitt í spendýrsfrumum (Chinese hamster ovary) og er því sykrað eins og náttúrliga próteinið.

Marktækar lyfhrifabreytingar (pharmacodynamic changes) eiga sér stað, hvernig sem Rebif er gefið. Eftir einn skammt eykst virkni 2-5A lígasa (synthetase), og sermisstyrkur beta₂-míkróglóbúlíns og neoptríns innan 24 klst. og minnkar aftur innan tveggja sólarhringa. Gildir þá einu, hvort lyfið er gefið í vöðva eða undir húð. Eftir endurtekna gjöf á tveggja sólarhringa fresti, fjórum sinnum, helst áður nefnd virkni há, án þess að vart verði við þol (tolerance).

Líffræðileg svörunarmerki (t.d., 2',5'-OAS starfsemi, neopterín og beta-2-míkróglóbúlín) eru virkjuð með interferóni beta-1a eftir gjöf undir húð hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum. Tími þar til hámarksstyrk var náð eftir staka inndælingu undir húð var 24 til 48 klst. fyrir neopterín, beta-2-míkróglóbúlín og 2'5'-OAS, 12 klst. fyrir MX1 og 24 klst. for OAS1 og OAS2 genatjáningu. Hámarks af svipuðum styrk og tíma komu fram fyrir flest þessi merki eftir fyrstu og sjöttu gjöf.

Rannsóknir standa enn yfir á, hver er raunveruleg verkun Rebif í MS.

Fyrsta klínísku vísbending um MS

Ein 2ja ára klínísk samanburðarrannsókn með Rebif var framkvæmd á sjúklingum með fyrstu klínísku vísbendingu um afmýlingu vegna MS. Sjúklingarnir sem tóku þátt í rannsókninni voru með að minnsta kosti tvær meinsemdir án klínískra einkenna skv. T2 við segulómun, minnst 3 mm að stærð og minnst eina þeirra eggla, í hvíta hluta heilans eða neðantjalds (infratentorial). Útiloka þarf alla sjúkdóma aðra en MS sem gætu reynst líklegri útskýring á einkennum sjúklings.

Sjúklingum var slembiraðað á tvíblindan hátt til að fá ýmist Rebif 44 míkrógrömm þrisvar í viku, Rebif 44 míkrógrömm einu sinni í viku eða lyfleysu. Ef önnur afmýling átti sér stað og staðfesti þar með örugglega MS var skipt yfir í opna meðferð með ráðlögðum skömmtum sem nemur Rebif 44 míkrógrömmum þrisvar í viku, en blindun var viðhaldið hvað varðar upphaflega slembiröðun.

Verkunarniðurstöður úr rannsókninni varðandi Rebif 44 míkrogrömmum þrisvar í viku, samanborið við lyfleysu, eru sem hér segir:

Breytuflokkun	Meðferð		Samanburður á meðferð Rebif 44 µg þ.í.v. samanborið við lyfleysu		
	Lyfleysa (n=171)	Rebif 44 µg þ.í.v. (n=171)	Áhættu- minnkun	Cox áhættuhlutfall [95% CI]	Log-sæti p-gildi
McDonald (2005) umreikningur					
Fjöldi tilvika	144	106	51%	0,49 [0,38;0,64]	<0,001
KM mat	85,8%	62,5%			
Umreikningur tíma fram að staðfestu MS					
Fjöldi tilvika	60	33	52%	0,48 [0,31;0,73]	<0,001
KM mat	37,5%	20,6%			
Meðalfjöldi allra CUA meinsemda á hvern sjúkling við hverja segulómun meðan á tvíblindu tímabili stóð					
Meðaltal minnstu fervika (staðalskekkja)	2,59 (0,30)	0,50 (0,06)	81%	0,19 [0,14;0,26]*	<0,001
þ.í.v.: þrisvar í viku, CI: öryggisbil, CUA: samanlagður fjöldi allra virkra * Meðaltal minnstu fervika [95% CI]					

Eins og stendur liggur ekki fyrir nein viðurkennd skilgreining á því hvaða sjúklingar eru í miklum Eins og stendur liggur ekki fyrir nein viðurkennd skilgreining á því hvaða sjúklingar eru í miklum áhættuhóp, en hefðbundna aðferðin er að samþykkja að lágmarki níu T2 segulskærar meinsemdir við fyrstu segulómun og að lágmarki eina nýja T2 meinsemd eða eina nýja meinsemd sem hleður gadólínium við eftirfylgnisegulómun, minnst 1 mánuði eftir fyrstu segulómun. Aðeins skal íhuga meðferð fyrir sjúklinga sem teljast vera í miklum áhættuhópi.

MS í afturför/rénun

Öryggi og verkun Rebif hafa verið prófuð hjá sjúklingum með MS í afturför/rénun í skömmtum á bilinu 11 til 44 míkrogrömm (3.000.000-12.000.000 a.e.), gefnum undir húð þrisvar í viku. Sýnt hefur verið fram á, að Rebif 44 míkrogrömm, gefið í ráðlögðum skömmtum, lækkar tíðni (u.þ.b. 30% á tveim árum) og alvarleika klínískra kasta hjá sjúklingum með a.m.k. tvær versnanir á undanförmum tveim árum og með EDSS 0-5,0 í upphafi. Hlutfall sjúklinga með framvindu fötlunar, skilgreint sem eins stigs aukning í EDSS staðfest þrem mánuðum síðar, minnkaði frá 39% (lyfleysa) í 27% (Rebif 44 míkrogrömm). Á fjögurra ára tímabili lækkaði meðaltal versnunar 22% í sjúklingum sem voru meðhöndlaðir með Rebif 22 míkrogrömm og 29% í sjúklingum sem voru meðhöndlaðir með Rebif 44 míkrogrömm, hópur borinn saman við annan hóp sjúklinga sem voru meðhöndlaðir með lyfleysu í tvö ár og síðan annaðhvort Rebif 22 míkrogrömm eða Rebif 44 míkrogrömm í tvö ár.

Síðkomið síversnandi form MS

Í 3ja ára rannsókn á sjúklingum með síðkomið síversnandi form MS (EDSS 3-6,5) með merki um klíníska versnun á undanförmum tveim árum og sem höfðu ekki fengið köst á undanförmum 8 vikum, hafði Rebif engin merkjanleg áhrif á framgang fötlunar, en köstum fækkaði um 30%. Ef sjúklingahópnum var skipt í 2 undirhópa (með eða án kasta yfir tveggja ára tímabil áður en rannsóknin hófst), var enginn munur á áhrif á fötlun sjúklinga án kasta og hjá sjúklingum með köst, hlutfall sjúklinga með framvindu fötlunar í lok rannsóknar, minnkað úr 70% (lyfleysa) í 57% (Rebif 22 míkrogrömm og 44 míkrogrömm saman). Að fenginni reynslu ætti þó að túlka þessar niðurstöður úr undirhóp sjúklinga með varúð.

Snemmkomið síversnandi MS

Rebif hefur enn ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með snemmkomið síversnandi MS og þessir sjúklingar ættu því ekki að nota lyfið.

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Eftir að heilbrigðum sjálfboðaliðum var gefið interferon beta-1a í æð, lækkaði þéttni þess samkvæmt fjölveldisfalli (multi-exponential) og magn í sermi var í réttu hlutfalli við gefinn skammt. Ekki skiptir máli, hvort Rebif er gefið undir húð eða í vöðva, aðgengi interferons beta er hið sama.

Dreifing

Eftir endurtekna inndælingar undir húð á 22 og 44 míkrogramma skömmtum af Rebif kom hámarksstyrkur yfirleitt fram eftir 8 klst, en það var afar breytilegt.

Brotthvarf

Eftir endurtekna gjöf undir húð hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum hækkuðu helstu lyfjahvarfabreytur (AUC_{tau} og C_{max}) í réttu hlutfalli við hækkun skammts úr 22 míkrogrömmum í 44 míkrogrömm. Áætlað er að sýnilegur helmingunartími sé 50 til 60 klst., en það samræmist uppsöfnun sem fram kom eftir margar gjafir.

Umbrot

Interferon beta-1a er aðallega umbrotið og skilið út af lifur og nýrum.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta og eiturverkunum á erfðaefni.

Krabbameinsvaldandi áhrif (carcino genicity) Rebif hafa ekki verið rannsökuð.

Rannsóknir á eituráhrifum (toxicity) á fósturvísu/fóstur hjá öpum sýndu engar truflanir tengdar æxlun. Rannsóknir á eituráhrifum (toxicity) á fósturvísu/fóstur hjá öpum sýndu engar truflanir tengdar æxlun. Tilkynnt var um aukna hættu á fósturláti í dýrarrannsóknum á öðrum alfa og beta interferonum. Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif interferons beta-1a á frjósemi karla.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Mannitól
Póloxamer 188
L-metiónín
Bensýlalkóhól
Natríumasetat
Ediksýra til þess að stilla sýrustig (pH)
Natríumhýdroxíð til þess að stilla sýrustig (pH)
Vatn fyrir stungulyf.

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

18 mánuðir.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2°C-8°C), setjið það ekki nálægt frystihólfinu. Má ekki frjósa. Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

Ef nauðsynlegt er getur sjúklingurinn tekið Rebif úr kæli og geymt það við ekki hærri hita en 25°C í eitt stakt tímabil í allt að 14 daga. Rebif verður síðan að setja í kæli aftur og nota fyrir fyrningardagsetningu.

6.5 Gerð íláts og innihald

Eins ml sprauta úr gleri af gerð I með nál úr ryðfríu stáli, inniheldur 0,5 ml af lausn. Sprautan er innsigluð í einnota inndælingarpenna sem kallast RebiDose.

Pakkningastærðir með 1, 3 og 12 áfylltum lyfjapennum. Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna tilbúnum til notkunar. Í öskjunni er að finna fylgiseðil með öllum leiðbeiningum um notkun og meðhöndlun.

Aðeins einnota. Einungis ætti að nota tæra til mjólkurlitaða lausn sem ekki inniheldur agnir og er án sjáanlegra merkja um skemmdir.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 4. maí 1998
Nýjasta dagsetning síðustu endurnýjunar markaðsleyfis: 4. maí 2008

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

1. HEITI LYFS

Rebif 8,8 míkrogrömm stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna

Rebif 22 míkrogrömm stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna

2. INNIHALDSLÝSING

Hver áfylltur lyfjapenni inniheldur 8,8 míkrogrömm (2,4 milljón a.e.*) af interferoni beta-1a** í 0,2 ml lausn.

* Milljón alþjóðlegar einingar ákvarðaðar með frumuskemmdaprófi (cytopathic effect (CPE) bioassay) samkvæmt interferon beta-1a staðli markaðsleyfishafans, sem hefur verið kvarðaður eftir nógildandi, alþjóðlegum NIH staðli (GB-23-902-531).

** framleitt með raðbrigða DNA erfðatækni í eggfrumum kínerskra hamstra (CHO-K1).

Hjálparefni með þekkta verkun: Inniheldur 1,0 mg af bensýlalkóhóli í hverjum 0,2 ml skammti. Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

Hver áfylltur lyfjapenni inniheldur 22 míkrogrömm (6 milljón a.e.*) af interferoni beta-1a** í 0,5 ml lausn.

* Milljón alþjóðlegar einingar ákvarðaðar með frumuskemmdaprófi (cytopathic effect (CPE) bioassay) samkvæmt interferon beta-1a staðli markaðsleyfishafans, sem hefur verið kvarðaður eftir nógildandi, alþjóðlegum NIH staðli (GB-23-902-531).

** framleitt með raðbrigða DNA erfðatækni í eggfrumum kínerskra hamstra (CHO-K1).

Hjálparefni með þekkta verkun: Inniheldur 2,5 mg af bensýlalkóhóli í hverjum 0,5 ml skammti. Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna.

Tær til mjólkurlituð lausn með pH 3,5 til 4,5 og osmósuþéttni 250 til 450 mOsm/l.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Rebif er ætlað til meðferðar á

- sjúklingum með fyrsta tilvik afmýlingar og virkt bólguferli, ef aðrar sjúkdómsgreiningar hafa verið útilokaðar og ef álitid er að þeir eigi mikla hættu á að fá klínískt staðfest heila- og mænisigg (MS) (sjá kafla 5.1)
- sjúklingum með MS með köstum. Í klínískum rannsóknum var þessu lýst sem tveim eða fleiri bráðum versnunum á undanförunum tveim árum (sjá kafla 5.1).

Ekki hefur verið sýnt fram á verkun á sjúklinga með síversnandi form MS án kasta. Sjá kafla 5.1.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Hefja skal meðferð undir eftirliti læknis, sem hefur reynslu í meðhöndlun sjúkdómsins.

Skammtar

Aðlögunarpakkningin af Rebif inniheldur allt sem sjúklingurinn þarf á að halda fyrir fyrsta mánuð meðferðar. Við upphaf meðferðar með Rebif, til að venja sjúklinginn við (tachyphylaxis) og minnka líkurnar á aukaverkunum, er mælt með að sjúklingar fái fyrst 8,8 míkrogramma skammt undir húð og að skammtur sé aukinn í markskammtinn á 4 vikna tímabili, samkvæmt eftirfarandi áætlun:

	Ráðlög títrun (% af endanlegum skammti)	Títtraðir skammtar fyrir Rebif 44 míkrogrömm þrisvar í viku (þ.í.v.)
Vikur 1-2	20%	8,8 míkrogrömm þ.í.v.
Vikur 3-4	50%	22 míkrogrömm þ.í.v.
Vikur 5+	100%	44 míkrogrömm þ.í.v.

Börn

Engar formlegar klínískar rannsóknir eða lyfjahvarfarannsóknir hafa verið framkvæmdar á börnum eða unglingum. Þó var í afturvirkri rannsókn á börnum safnað saman gögnum um öryggi Rebif úr sjúkraskrá barna (n=52) og unglinga (n=255). Niðurstöður rannsóknarinnar gefa til kynna að öryggisupplýsingar séu svipaðar fyrir börn (2 til 11 ára) og unglinga (12 til 17 ára) sem fá Rebif 22 míkrogrömm eða 44 míkrogrömm undir húð þrisvar í viku og fram hefur komið hjá fullorðnum.

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun Rebif hjá börnum yngri en 2 ára. Ekki skal nota Rebif hjá þessum aldurshópi.

Lyfjagjöf

RebiDose er áfylltur lyfjapenni tilbúinn til inndælingar undir húð.

Hann er einnota og skal aðeins nota í kjölfar nægilegrar þjálfunar sjúklings og/eða umsjónarmanns.

Við gjöf Rebif með RebiDose skal fara eftir leiðbeiningunum sem koma fram í fylgiseðlinum.

Ráðlagt er að nota hitalækkandi verkjalyf fyrir inndælingu og næstu 24 klst. eftir hverja inndælingu til að draga úr einkennum sem líkjast influensu í tengslum við gjöf Rebif.

Enn sem komið er, er ekki vitað hve lengi meðferðin skal vara. Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun lengur en í fjögur ár. Ráðlegt er að endurmeta sjúklingana a.m.k. annað hvert ár í fjögur ár eftir upphaf meðferðar með Rebif og að læknirinn taki þá ákvörðun um áframhaldandi og lengri meðferð á einstaklingsgrundvelli.

4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir náttúrulegu eða raðbrigða (recombinant) interferoni beta eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.
- Alvarlegt þunglyndi og/eða sjálfsvígshugleiðingar (sjá kafla 4.4 og 4.8).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

Almennar ráðleggingar

Kynna ber sjúklingum algengustu aukaverkanir tengdar interferon beta gjöf, þ.m.t. einkenni flensu heilkennis (flu-like syndrome) (sjá kafla 4.8). Þessi sjúkdómseinkenni eru alla jafna mest áberandi við upphaf meðferðar, en tíðni þeirra og alvarleiki minnka við áframhaldandi meðferð.

Segaöræðakvilli

Tilkynnt hefur verið um tilfelli segaöræðakvilla, sem kemur fram sem blóðflagnafæðarpurpuri með segamyndun eða þvageitrunarblóðlýsa, þ.m.t. banvæn tilfelli, við meðferð með interferón beta lyfjum. Tilkynnt var um tilvik á ýmsum tímapunktum meðferðar og þau geta komið fram allt frá nokkrum vikum til mörgum árum eftir að meðferð er hafin með interferón beta. Snemmbúin klínísk einkenni eru blóðflagnafæð, nýtilkominn háþrýstingur, hiti, einkenni frá miðtaugakerfi (t.d. ringlun, máttminnkun (paresis)) og skert nýrnastarfsemi. Rannsóknaniðurstöður sem benda til segaöræðakvilla eru blóðflagnafæð, hækkun á laktatdehýdrógenasa í sermi vegna blóðlýsu og rauðkornabrot (schistocytes) í blóðstroki. Ef klínísk einkenni segaöræðakvilla koma fram er því ráðlagt að gera frekari rannsóknir á magni blóðflagna, magni laktatdehýdrógenasa í sermi, blóðstroki og nýrnastarfsemi. Greining á segaöræðakvilla krefst tafarlausrar meðferðar (íhuga skal blóðvökvaskipti) og mælt er með tafarlausri stöðvun meðferðar með Rebif.

Þunglyndi og sjálfsvígshugsanir

Gæta skal varúðar, þegar Rebif er gefið sjúklingum, sem þjást eða hafa þjást af þunglyndi, einkum þeim sem áður hafa hugleitt sjálfsvíg (sjá kafla 4.3). Aukin tíðni þunglyndis og sjálfsvígshugleiðinga eru þekkt meðal MS sjúklinga og í tengslum við notkun interferons. Ráðleggja ber sjúklingum, sem meðhöndlaðir eru með Rebif, að tilkynna án tafar einkenni þunglyndis og sjálfsvígshugleiðinga, læknum, er ávísaði lyfinu. Fylgjast ber gaumgæfilega með sjúklingum, sem sýna einkenni þunglyndis, meðan á meðferð með Rebif stendur og meðhöndla þá eins og nauðsyn krefur. Í því sambandi ætti að íhuga stöðvun meðferðar með Rebif (sjá kafla 4.3 og 4.8).

Flogaraskanir

Gæta skal varúðar þegar Rebif er gefið sjúklingum með sögu um flog og þeim sem eru í meðferð með flogaveikilyfjum, sérstaklega ef ekki næst viðunandi stjórnun á flogaveikinni með flogaveikilyfjum (sjá kafla 4.5 og 4.8).

Hjarta

Fylgjast ber vel með sjúklingum með hjartasjúkdóma, s.s. hjartaöng, hjartabilun (congestive heart failure) eða hjartsláttartruflanir, og athuga, hvort þeim versnar eftir að meðferð með interferóni beta-1a hefst. Flensulík einkenni í tengslum við interferon beta-1a meðferð geta reynst sjúklingum með hjartasjúkdóma erfið.

Drep á stungustað

Vart hefur orðið við drep (necrosis) á stungustað hjá sjúklingum, sem nota Rebif (sjá kafla 4.8). Til að minnka hættuna á slíkum vefjaskemmdum ætti að ráðleggja sjúklingum að:

- viðhafa smitgát við sprautun
- skipta um stungustað í hvert skipti

Fylgjast verður af og til með sjúklingum, sem meðhöndla sig sjálfir, sérstaklega ef vart hefur orðið óþæginda á stungustað.

Ef sjúklingurinn verður var við húðrof, sem tengja má bólgu eða vökvaútfærð á stungustað, ber að ráðleggja sjúklingnum að ræða við læknum sinn, áður en meðferð með Rebif er haldið áfram. Ef sjúklingurinn hefur fjölda sára, ætti að stöðva meðferð með Rebif, þar til þau hafa náð að gróa. Sjúklingar með einstaka sár geta haldið meðferðinni áfram að því tilskildu að drepði sé ekki stórt.

Skert lifrarstarfsemi

Í klínískum rannsóknum á Rebif var einkennalaus hækkun á lifrartransamínösum (sérstaklega ALAT) algeng og hjá 1-3% af sjúklingum var hækkunin meira en 5 falt hæsta viðmiðunargildi (upper limit of normal, ULN). Þó klínísk einkenni séu ekki til staðar skal mæla ALAT gildi í sermi áður en meðferð er hafin og síðan eftir 1, 3 og 6 mánaða meðferð og reglulega eftir það. Íhuga skal að minnka Rebif skammtana ef ALAT-gildið fer 5 falt yfir hæsta viðmiðunargildi og auka síðan skammtinn smám saman þegar ensímgildin eru aftur orðin eðlileg. Gæta skal varúðar þegar meðferð er hafin hjá sjúklingum með sögu um alvarlega lifrarsjúkdóma, klínískt staðfestan lifrarsjúkdóm, misnotkun áfengis eða hækkuð ALAT gildi í sermi ($>2,5$ sinnum hæsta viðmiðunargildi). Hætta skal meðferð með Rebif ef gula eða önnur einkenni um lifrabilun koma í ljós.

Eins og á við um önnur beta interferon getur Rebif hugsanlega valdið alvarlegum lifrarskaða þ.m.t. bráðri lifrabilun (sjá kafla 4.8). Flest tilvik alvarlegs lifrarskaða komu fram á fyrstu 6 mánuðum meðferðar. Orsakir þessarar sjaldgæfu skerðingar á lifrarstarfsemi með einkennum eru ekki þekktar. Ekki hafa greinst neinir sérstakir áhættuþættir.

Nýru og þvaggfæri

Nýrungaheilkenni

Tilkynnt hefur verið um tilvik nýrungaheilkennis með mismunandi undirliggjandi nýrnakvillum, þ. á m. samfallsafbrigði nýrungaheilkennis með staðbundnum og geirabundnum nýrahnóðrameinsemdum (collapsing focal segmental glomerulosclerosis, FSGS), nýrungaheilkenni með minniháttar nýrahnóðraafbrigði (minimal change disease, MCD), himnu- og fjölgunarnýrahnóðrabólgu (membranoproliferative glomerulonephritis, MPGN) og himnunýrahnóðrabólgu (membranous glomerulopathy, MGN) meðan á meðferð með lyfjum sem innihalda interferón beta stendur. Tilkynnt var um þessi tilvik á mismunandi tímapunktum meðan á meðferð stóð og þau geta komið fram eftir nokkurra ára meðferð með interferón beta. Ráðlagt er að viðhafa reglulegt eftirlit með fyrstu ummerkjum og einkennum, t.d. bjúg, próteinmigu og skertri nýrnastarfsemi, einkum hjá sjúklingum sem eru í aukinni hættu á að fá nýrnasjúkdóm. Nýrungaheilkenni krefst tafarlausrar meðferðar og íhuga skal að hætta meðferð með Rebif.

Frávik á niðurstöðum rannsókna

Frávik á rannsóknarniðurstöðum eru tengdar notkun interferona. Auk þeirra venjubundnu rannsókna, sem framkvæmdar eru til að fylgjast með MS sjúklingum er því mælt með eftirliti með lifrareinsímum og deilitalningu blóðkorna og blóðflagnatalningu með reglulegu millibili (1, 3 og 6 mánuðum) eftir að meðferð með Rebif er hafin og síðan reglulega eftir það þó klínísk einkenni séu ekki til staðar.

Skjaldkirtilsraskanir

Sjúklingar sem eru á Rebif meðferð geta í vissum tilfellum fengið ýmsa skjaldkirtilskvilla eða skjaldkirtilskvillar orðið verri. Mælt er með að prófa starfsemi skjaldkirtils áður en meðferð hefst og ef hún reynist óeðlileg þá skal endurtaka prófið á 6-12 mánaða fresti eftir að meðferð er hafin. Ef niðurstöður eru eðlilegar fyrir meðferð er ekki þörf á reglubundnu eftirliti en ef vart verður við klínísk einkenni um vanstarfsemi skjaldkirtils skal gera próf á starfsemi hans (sjá kafla 4.8)

Alvarleg nýrna- eða lifrabilun og alvarleg mergbæling

Gæta skal ýtrustu varúðar og fylgjast vel með, þegar sjúklingum með alvarlegar nýrna- eða lifrabílanir er gefið interferon beta-1a, svo og sjúklingum með alvarlega mergbælingu.

Hlutleysandi mótefni

Hlutleysandi mótefni (serum neutralising antibodies) geta myndast gegn interferoni beta-1a. Tíðni þeirra er óviss enn sem komið er. Klínískar upplýsingar benda til, að eftir 24 til 48 mánaða meðferð með Rebif 22 míkrogrömm myndi u.þ.b. 24% sjúklinga varanlegt mótefni gegn interferoni beta-1a. Sýnt hefur verið fram á, að mótefni geta dregið úr lyfhrifum (pharmacodynamic response) interferons beta-1a (beta-2 míkroglóbúlín og neopterín). Þrátt fyrir að klínísk þýðing mótefnamyndunar sé ekki að fullu ljós, er myndun mótefna tengd minni virkni á klínískar og MRI breytur. Svari sjúklingur illa meðferð með Rebif og hafi hann mótefni, ætti læknirinn að meta áhættu af notkun á móti ávinningi áður en meðferð er haldið áfram.

Notkun margvíslegra prófa til að greina mótefni í sermi og mismunandi skilgreiningar á því, hvenær einstaklingur er jákvæður, gera mönnum erfitt fyrir að bera saman mótefnasvörun (antigenicity) milli mismunandi lyfja.

Aðrar gerðir mænisiggs

Niðurstöður rannsókna um öryggi og verkun í sjúklingum sem ekki eru rólfærir eru mjög takmarkaðar. Rebif hefur ekki enn verið rannsakað hjá sjúklingum með snemmkomið síversnandi MS og ekki á að nota það fyrir þessa sjúklinga.

Hjálparefni

Natríuminnihald

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

Bensýlalkóhól

Lyfið inniheldur bensýlalkóhól. Bensýlalkóhól getur valdið ofnæmisviðbrögðum.

Hafa skal eftirlit með sjúklingum yngri en 3 ára m.t.t. einkenna frá öndunarfærum.

Gefa skal þunguðum konum og konur sem hafa barn á brjósti upplýsingar um hugsanlega áhættu af hjálparefninu bensýlalkóhóli, sem getur safnast upp í líkamanum og valdið blóðsýringu. Notið með varúð hjá sjúklingum með skerta lifrar- eða nýrnastarfsemi vegna hugsanlegrar áhættu af hjálparefninu bensýlalkóhóli, sem getur safnast upp í líkamanum og valdið blóðsýringu.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á milliverkunum við interferon beta-1a hjá mönnum.

Skýrt hefur verið frá því, að interferon minnki virkni sýtókróm P450 háðra lifrarensíma hjá mönnum og dýrum. Gæta skal varúðar, þegar Rebif er gefið samhliða lyfjum með þröngt lækningalegt svið og sem eru háð sýtókróm P450 kerfi lifrarinnar við útskilnað, t.d. flogaveikilyf og sumar tegundir þunglyndislyfja.

Milliverkandi áhrif Rebif við barkstera eða nýrilbarkarkveikju (ACTH) hafa ekki verið rannsökuð kerfisbundið. Klínískar rannsóknir benda til þess, að hægt sé að gefa MS sjúklingum í afturför Rebif og barkstera eða ACTH samtímis.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Umtalsverðar upplýsingar liggja fyrir um notkun lyfsins á meðgöngu (yfir 1.000 þunganir) úr meðgönguskrám og eftir markaðssetningu sem gefa ekki til kynna neina aukna hættu á meiriháttar fæðingargöllum í kjölfar útsetningar fyrir interferon beta fyrir getnað eða á fyrsta þriðjungi meðgöngu. Hins vegar er óvíst um tímalengd útsetningar á fyrsta þriðjungi meðgöngu, þar sem upplýsingum var safnað þegar notkun interferon beta var frábending á meðgöngu og að öllum líkindum var gert hlé á meðferð þegar þungunin var greind og/eða staðfest. Reynsla af útsetningu á öðrum og síðasta þriðjungi meðgöngu er afar takmörkuð.

Byggt á upplýsingum úr dýrarannsóknnum (sjá kafla 5.3), er hugsanlega augin hættu á sjálfsprottu fósturláti. Ekki er unnt að meta hættuna á sjálfsprottu fósturláti hjá þunguðum konum sem eru útsettar fyrir interferon beta á fullnægjandi hátt byggt á fyrirliggjandi upplýsingum, en upplýsingarnar gefa þó ekki til kynna aukna hættu enn sem komið er.

Ef klínísk þörf er á notkun Rebif má íhuga notkun þess á meðgöngu.

Brjóstagjöf

Takmarkaðar upplýsingar sem liggja fyrir um það hvort interferon beta-1a berist í brjóstamjólk og efnafræðilegir/lífeðlisfræðilegir eiginleikar interferon beta, gefa til kynna að interferon beta-1a skiljist út í brjóstamjólk í óverulegu magni. Ekki er búist við neinum skaðlegum áhrifum á börn sem eru á brjósti.

Konur sem hafa barn á brjósti mega nota Rebif.

Frjósemi

Áhrif Rebif á frjósemi hafa ekki verið rannsökuð.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Einkenni frá miðtaugakerfi, tengd notkun á interferoni beta (t.d. sundl), gætu haft áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla (sjá kafla 4.8).

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggisupplýsingum

Inflúensulík einkenni eru algengustu aukaverkanirnar sem tengjast meðferð með Rebif. Oft eru einkenni sem líkjast inflúensu mest áberandi í upphafi meðferðar og tíðni þeirra lækkar þegar meðferð er haldið áfram. Um það bil 70% sjúklinga sem meðhöndlaðir eru með Rebif geta búist við að finna fyrir dæmigerðu interferon flensuheilkenni innan fyrstu sex mánaðanna frá því að meðferð hefst. Um það bil 30% sjúklinga munu einnig finna fyrir viðbrögðum á stungustað, einkum vægri bólgu eða roða. Einkennalaus hækkun á niðurstöðum lifrarprófa og fækkun hvítra blóðkorna eru einnig algengar.

Flestar aukaverkanir sem koma fram við notkun interferon beta-1a eru venjulega vægar og afturkræfar og svara vel skammtalækkun. Ef aukaverkanir eru alvarlegar eða viðvarandi má lækka skammtinn af Rebif tímabundið eða gera hlé á meðferðinni, skv. mati læknisins.

Listi yfir aukaverkanir

Vart varð við þær aukaverkanir sem hér koma fram í klínískum rannsóknum og í tilkynningum eftir markaðssetningu (*stjarna [*] táknar aukaverkanir sem vart varð við eftirlit eftir markaðssetningu*). Eftirfarandi skilgreiningar eiga við um tíðniorðaforðann sem notast er við hér á eftir: mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Blóð og eitlar

Mjög algengar: Daufkyrningafæð, eitilfrumnafæð, hvítkornafæð, blóðflagnafæð, blóðleysi
Mjög sjaldgæfar: Segaðræðakvilli, þ. á m. blóðflagnafæðarpurpuri með segamyndun/þvageitrunarblóðlýsa * (varnaðarorð vegna interferón beta lyfja; sjá kafla 4.4), blóðfrumnafæð*

Innkirtlar

Sjaldgæfar: Trufluð starfsemi skjaldkirtils, sem kemur oft fram sem of- eða vanstarfsemi

Ónæmiskerfi

Mjög sjaldgæfar: Bráðaofnæmisviðbrögð*

Lifur og gall

Mjög algengar: Hækkun amínó-transferasa án einkenna
Algengar: Mikil hækkun amínótransferasa
Sjaldgæfar: Lifrarbólga með eða án gulu*
Mjög sjaldgæfar: Lifrabíln* (sjá kafla 4.4), sjálfsónæmislifrabólga*

Geðræn vandamál

Algengar: Þunglyndi, svefnleysi
Mjög sjaldgæfar: Sjálfsvígstilraunir*

Taugakerfi

Mjög algengar: Höfuðverkur
Sjaldgæfar: Flog*
Tíðni ekki þekkt: Skammvinn einkenni frá taugakerfi (þ.e. snertiskyns-minnkun, vöðvakrampi, náladofi, erfiðleikar við göngu, vöðvastífleiki) sem geta líkst versnun heila- og mænusiggs*

Augu

Sjaldgæfar: Æðaraskanir í sjónhimnu (t.d. sjónukvilli, mjúk vilsun (cotton wool spots), teppa í slagæð eða bláæð í sjónhimnu)*

Æðar

Sjaldgæfar: Segarekstilvik*

Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti

Sjaldgæfar: Mæði*
Tíðni ekki þekkt: Lungnaháþrýstingur* (áhrif tengd lyfjaflokki interferón lyfja, sjá lungnaháþrýsting hér neðar)

Meltingarfæri

Algengar: Niðurgangur, uppköst, ógleði

Húð og undirhúð

Algengar:	Kláði, útbrot, roðalík útbrot, dröfnuörðu-útbrot, skalli*
Sjaldgæfar:	Ofsakláði*
Mjög sjaldgæfar:	Quincke bjúgur (ofsabjúgur)*, regnbogaroði*, viðbrögð í húð sem líkjast regnbogaroða*, Stevens-Johnson heilkenni*

Stoðkerfi og bandvefur

Algengar:	Vöðvaverkir, liðverkir
Mjög sjaldgæfar:	Rauðir úlfar af völdum lyfja*

Nýru og þvagfæri

Mjög sjaldgæfar:	Nýrungaheilkenni*, nýrahnóðrahersli*(sjá kafla 4.4)
------------------	---

Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað

Mjög algengar:	Bólga á stungustað, viðbrögð á stungustað, einkenni sem líkjast influensu
Algengar:	Verkur á stungustað, þreyta, hrollur, hiti
Sjaldgæfar:	Drep á stungustað, þykkildi á stungustað, kýli á stungustað, sýkingar á stungustað*, aukin svitamyndun*
Mjög sjaldgæfar:	Húðbeðsbólga á stungustað*
Tíðni ekki þekkt:	Panniculitis (kom fyrir á stungustað)

Börn

Engar formlegar klínískar rannsóknir eða lyfjahvarfarannsóknir hafa verið framkvæmdar á börnum eða unglingum. Takmörkuð gögn um öryggi gefa til kynna að öryggisupplýsingar séu svipaðar fyrir börn og unglinga (2 til 17 ára) sem fá Rebif 22 mikrógrömm eða 44 mikrógrömm þrisvar í viku og fram hefur komið hjá fullorðnum.

Áhrif lyfjaflokks

Gjöf interferona hefur verið tengd lystarleysi, svima, kvíða, hjartsláttartruflunum, æðavíkkun og hjartsláttarónotum, asatíðum (menorrhagia) og millitíðablæðingum. Aukning í myndun sjálfsmótefna getur átt sér stað meðan á meðferð með interferoni beta stendur.

Lungnaháþrýstingur

Greint hefur verið frá tilvikum lungnaháþrýstings við notkun lyfja sem innihalda interferon beta. Greint var frá þessum tilvikum á ýmsum tímum þ.m.t. allt að nokkrum árum eftir að meðferð með interferón beta hófst.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtun

Rétt er að leggja sjúklinga inn til athugunar og meðhöndla þá á viðeigandi hátt, ef ofskömmtun hefur átt sér stað.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Ónæmisörvandi lyf, Interferon, ATC-flokkur: L03AB07

Interferon eru flokkur náttúrulegra glýkópróteina, sem gædd eru ónæmisstýrandi (immunomodulatory), veirudrepandi (antiviral) og frumubælandi (antiproliferative) eiginleikum.

Rebif (interferon beta-1a) hefur sömu amínósýruröð og innrænt beta interferoni manna. Það er framleitt í spendýrsfrumum (Chinese hamster ovary) og er því sykrað eins og náttúrliga próteinið.

Marktækar lyfhrifabreytingar (pharmacodynamic changes) eiga sér stað, hvernig sem Rebif er gefið. Eftir einn skammt eykst virkni 2-5A lígasa (synthetase), og sermisstyrkur beta₂-míkróglóbúlíns og neoptríns innan 24 klst. og minnkar aftur innan tveggja sólarhringa. Gildir þá einu, hvort lyfið er gefið í vöðva eða undir húð. Eftir endurtekna gjöf á tveggja sólarhringa fresti, fjórum sinnum, helst áður nefnd virkni há, án þess að vart verði við þol (tolerance).

Líffræðileg svörunarmerki (t.d., 2',5'-OAS starfsemi, neopterín og beta-2-míkróglóbúlín) eru virkjuð með interferóni beta-1a eftir gjöf undir húð hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum. Tími þar til hámarksstyrk var náð eftir staka inndælingu undir húð var 24 til 48 klst. fyrir neopterín, beta-2-míkróglóbúlín og 2'5'-OAS, 12 klst. fyrir MX1 og 24 klst. for OAS1 og OAS2 genatjáningu. Hámarksstyrk af svipuðum styrk og tíma komu fram fyrir flest þessi merki eftir fyrstu og sjöttu gjöf.

Rannsóknir standa enn yfir á, hver er raunveruleg verkun Rebif í MS.

Fyrsta klínísku vísbending um MS

Ein 2ja ára klínísk samanburðarrannsókn með Rebif var framkvæmd á sjúklingum með fyrstu klínísku vísbendingu um afmýlingu vegna MS. Sjúklingarnir sem tóku þátt í rannsókninni voru með að minnsta kosti tvær meinsemdir án klínískra einkenna skv. T2 við segulómun, minnst 3 mm að stærð og minnst eina þeirra eggлага, í hvíta hluta heilans eða neðantjalds (infratentorial). Útiloka þarf alla sjúkdóma aðra en MS sem gætu reynst líklegri útskýring á einkennum sjúklings.

Sjúklingum var slembiraðað á tvíblindan hátt til að fá ýmist Rebif 44 míkrógrömm þrisvar í viku, Rebif 44 míkrógrömm einu sinni í viku eða lyfleysu. Ef önnur afmýling átti sér stað og staðfesti þar með örugglega MS var skipt yfir í opna meðferð með ráðlögðum skömmtum sem nemur Rebif 44 míkrógrömmum þrisvar í viku, en blindun var viðhaldið hvað varðar upphaflega slembiröðun.

Verkunarniðurstöður úr rannsókninni varðandi Rebif 44 míkrogrömmum þrisvar í viku, samanborið við lyfleysu, eru sem hér segir:

Breytuflokkun	Meðferð		Samanburður á meðferð			
	Lyfleysa (n=171)	Rebif 44 µg þ.í.v. (n=171)	Rebif 44 µg þ.í.v. samanborið við lyfleysu	Áhættu-minnkun	Cox áhættuhlutfall [95% CI]	Log-sæti p-gildi
McDonald (2005) umreikningur						
Fjöldi tilvika	144	106	51%	0,49 [0,38;0,64]	<0,001	
KM mat	85,8%	62,5%				
Umreikningur tíma fram að staðfestu MS						
Fjöldi tilvika	60	33	52%	0,48 [0,31;0,73]	<0,001	
KM mat	37,5%	20,6%				
Meðalfjöldi allra CUA meinsemda á hvern sjúkling við hverja segulómun meðan á tvíblindu tímabili stóð						
Meðaltal minnstu fervika (staðalskekkja)	2,59 (0,30)	0,50 (0,06)	81%	0,19 [0,14;0,26]*	<0,001	
þ.í.v.: þrisvar í viku, CI: öryggisbil, CUA: samanlagður fjöldi allra virkra * Meðaltal minnstu fervika [95% CI]						

Eins og stendur liggur ekki fyrir nein viðurkennd skilgreining á því hvaða sjúklingar eru í miklum áhættuhóp, en hefðbundna aðferðin er að samþykkja að lágmarki níu T2 segulskærar meinsemdir við fyrstu segulómun og að lágmarki eina nýja T2 meinsemd eða eina nýja meinsemd sem hleður gadólínium við eftirfylgnisegulómun, minnst 1 mánuði eftir fyrstu segulómun. Aðeins skal íhuga meðferð fyrir sjúklinga sem teljast vera í miklum áhættuhópi.

MS í afturför/rénun

Öryggi og verkun Rebif hafa verið prófuð hjá sjúklingum með MS í afturför/rénun í skömmtum á bilinu 11 til 44 míkrogrömm (3.000.000-12.000.000 a.e.), gefnum undir húð þrisvar í viku. Sýnt hefur verið fram á, að Rebif 22 míkrogrömm, gefið í ráðlögðum skömmtum, lækkar tíðni (u.þ.b. 30% á tveim árum) og alvarleika klínískra kasta hjá sjúklingum með a.m.k. tvær versnanir á undanförunum tveim árum og með EDSS 0-5,0 í upphafi. Hlutfall sjúklinga með framvindu fötlunar, skilgreint sem eins stigs aukning í EDSS staðfest þrem mánuðum síðar minnkaði frá 39% (lyfleysa) í 30% (Rebif 22 míkrogrömm). Á fjögurra ára tímabili lækkaði meðaltal versnunar 22% í sjúklingum sem voru meðhöndlaðir með Rebif 22 míkrogrömm og 29% í sjúklingum sem voru meðhöndlaðir með Rebif 44 míkrogrömm, hópur borinn saman við annan hóp sjúklinga sem voru meðhöndlaðir með lyfleysu í tvö ár og síðan annaðhvort Rebif 22 míkrogrömm eða Rebif 44 míkrogrömm í tvö ár.

Síðkomið síversnandi form MS

Í 3ja ára rannsókn á sjúklingum með síðkomið síversnandi form MS (EDSS 3-6,5) með merki um klíníska versnun á undanförunum tveim árum og sem höfðu ekki fengið köst á undanförunum 8 vikum, hafði Rebif engin merkjanleg áhrif á framgang fötlunar, en köstum fækkaði um 30%. Ef sjúklingahópnum var skipt í 2 undirhópa (með eða án kasta yfir tveggja ára tímabil áður en rannsóknin hófst), var enginn munur á áhrif á fötlun sjúklinga án kasta og hjá sjúklingum með köst, hlutfall sjúklinga með framvindu fötlunar í lok rannsóknar, minnkað úr 70% (lyfleysa) í 57% (Rebif 22 míkrogrömm og 44 míkrogrömm saman). Að fenginni reynslu ætti þó að túlka þessar niðurstöður úr undirhóp sjúklinga með varúð.

Snemmkomið síversnandi MS

Rebif hefur enn ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með snemmkomið síversnandi MS og þessir sjúklingar ættu því ekki að nota lyfið.

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Eftir að heilbrigðum sjálfboðaliðum var gefið interferon beta-1a í æð, lækkaði þéttni þess samkvæmt fjölveldisfalli (multi-exponential) og magn í sermi var í réttu hlutfalli við gefinn skammt. Ekki skiptir máli, hvort Rebif er gefið undir húð eða í vöðva, aðgengi interferons beta er hið sama.

Dreifing

Eftir endurtekna inndælingar undir húð á 22 og 44 míkrogramma skömmtum af Rebif kom hámarksstyrkur yfirleitt fram eftir 8 klst, en það var afar breytilegt.

Brotthvarf

Eftir endurtekna gjöf undir húð hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum hækkuðu helstu lyfjahvarfabreytur (AUC_{tau} og C_{max}) í réttu hlutfalli við hækkun skammts úr 22 míkrogrömmum í 44 míkrogrömm. Áætlað er að sýnilegur helmingunartími sé 50 til 60 klst., en það samræmist uppsöfnun sem fram kom eftir margar gjafir.

Umbrot

Interferon beta-1a er aðallega umbrotið og skilið út af lifur og nýrum.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta og eiturverkunum á erfðaefni.

Krabbameinsvaldandi áhrif (carcino genicity) Rebif hafa ekki verið rannsökuð.

Rannsóknir á eituráhrifum (toxicity) á fósturvísu/fóstur hjá öpum sýndu engar truflanir tengdar æxlun. Rannsóknir á eituráhrifum (toxicity) á fósturvísu/fóstur hjá öpum sýndu engar truflanir tengdar æxlun. Tilkynnt var um aukna hættu á fósturláti í dýrarrannsóknum á öðrum alfa og beta interferonum. Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif interferons beta-1a á frjósemi karla.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Mannitól
Póloxamer 188
L-metiónín
Bensýlalkóhól
Natríumasetat
Ediksýra til þess að stilla sýrustig (pH)
Natríumhýdroxíð til þess að stilla sýrustig (pH)
Vatn fyrir stungulyf.

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymslupól

18 mánuðir.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2°C-8°C), setjið það ekki nálægt frystihólfinu. Má ekki frjósa. Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

Ef nauðsynlegt er getur sjúklingurinn tekið Rebif úr kæli og geymt það við ekki hærri hita en 25°C í eitt stakt tímabil í allt að 14 daga. Rebif verður síðan að setja í kæli aftur og nota fyrir fyrningardagsetningu.

6.5 Gerð íláts og innihald

Hægt er að fá Rebif 8,8 míkrogrömm og Rebif 22 míkrogrömm í pakkingu. Pakkningin inniheldur 6 staka skammta með 0,2 ml af Rebif 8,8 míkrogrömmum, stungulyfi, lausn í 1 ml sprautu úr gleri af gerð I með nál úr ryðfríu stáli og 6 staka skammta með 0,5 ml af Rebif 22 míkrogrömmum, stungulyfi, lausn í 1 ml sprautu úr gleri af gerð I með nál úr ryðfríu stáli. Sprauturnar eru innsiglaðar í einnota inndælingarpenna sem kallast RebiDose.

Þessi pakking svarar til þarfa sjúklings sem er að hefja meðferð fyrsta mánuðinn.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna tilbúnum til notkunar. Í öskjunni er að finna fylgiseðil með öllum leiðbeiningum um notkun og meðhöndlun.

Aðeins einnota. Einungis ætti að nota tæra til mjólkurlitaða lausn sem ekki inniheldur agnir og er án sjáanlegra merkja um skemmdir.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/98/063/017

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 4. maí 1998
Nýjasta dagsetning síðustu endurnýjunar markaðsleyfis: 4. maí 2008

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG
FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á,
AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI
OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda líffræðilegra virkra efna

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

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku vefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM
ASKJA MEÐ 1, 3, 12 OG 36 SPRAUTUM**

1. HEITI LYFS

Rebif 22 míkrogrömm stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

interferon beta-1a

2. VIRK(T) EFNI

Innihald: Hver áfyllt sprauta (0,5 ml) inniheldur 22 míkrogrömm (6 milljón a.e.) af interferoni beta-1a.

3. HJÁLPAREFNI

Mannitól, póloxamer 188, L-metiónín, benzýl alkóhól, natríumasetat, ediksýra og natríumhýdroxíð til að stilla pH og vatn fyrir stungulyf.
Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, lausn.

1 áfyllt sprauta.

3 áfylltar sprautur.

12 áfylltar sprautur.

36 áfylltar sprautur.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar undir húð.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Aðeins fyrir stakan skammt.

**6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.

Má ekki frjósa.

Geymið sprautuna í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi. Sjúklingurinn getur geymt Rebif við eða undir 25°C í stakt tímabil í allt að 14 daga. Rebif verður síðan að setja í kæli aftur og nota fyrir fyrningardagsetningu.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/98/063/001 1 áfyllt sprauta
EU/1/98/063/002 3 áfylltar sprautur
EU/1/98/063/003 12 áfylltar sprautur
EU/1/98/063/020 36 áfylltar sprautur

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

rebif 22

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkingunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA
ÁFYLLT SPRAUTA**

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Rebif 22 µg stungulyf, lausn

interferon beta-1a

SC notkun

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

22 míkrogrömm (6 milljón a.e.)/0,5 ml

6. ANNAD

Merck Europe B.V.

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM
ASKJA MEÐ 1, 3, 12 OG 36 SPRAUTUM**

1. HEITI LYFS

Rebif 44 míkrogrömm stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

interferon beta-1a

2. VIRK(T) EFNI

Innihald: Hver áfyllt sprauta (0,5 ml) inniheldur 44 míkrogrömm (12 milljón a.e.) af interferoni beta-1a.

3. HJÁLPAREFNI

Mannitól, póloxamer 188, L-metiónín, benzýl alkóhól, natríumasetat, ediksýra og natríumhýdroxíð til að stilla pH og vatn fyrir stungulyf.
Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, lausn.

1 áfyllt sprauta.

3 áfylltar sprautur.

12 áfylltar sprautur.

36 áfylltar sprautur.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar undir húð.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Aðeins fyrir stakan skammt.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.

Má ekki frjósa.

Geymið sprautuna í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi. Sjúklingurinn getur geymt Rebif við eða undir 25°C í stakt tímabil í allt að 14 daga. Rebif verður síðan að setja í kæli aftur og nota fyrir fyrningardagsetningu.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/98/063/004 1 áfyllt sprauta
EU/1/98/063/005 3 áfylltar sprautur
EU/1/98/063/006 12 áfylltar sprautur
EU/1/98/063/021 36 áfylltar sprautur

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

rebif 44

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA
ÁFYLLT SPRAUTA**

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Rebif 44 µg stungulyf, lausn

interferon beta-1a

SC notkun

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

44 míkrogrömm (12 milljón a.e.)/0,5 ml

6. ANNAD

Merck Europe B.V.

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM
ASKJA MEÐ 6 X 8,8 MÍKRÓG SPRAUTUM + 6 X 22 MÍKRÓG SPRAUTUM

1. HEITI LYFS

Rebif 8,8 míkrogrömm stungulyf, lausn í áfylltri sprautu
Rebif 22 míkrogrömm stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

interferon beta-1a

2. VIRK(T) EFNI

Innihald: Hver Rebif 8,8 míkrogramma áfyllt sprauta (0,2 ml) inniheldur 8,8 míkrogrömm (2,4 milljón a.e.) af interferoni beta-1a.

Hver Rebif 22 míkrogramma áfyllt sprauta (0,5 ml) inniheldur 22 míkrogrömm (6 milljón a.e.) af interferoni beta-1a.

3. HJÁLPAREFNI

Mannitól, póloxamer 188, L-metiónín, benzýl alkóhól, natríumasetat, ediksýra og natríumhýdroxíð til að stilla pH og vatn fyrir stungulyf.
Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, lausn.

Aðlögunarpakkning

6 áfylltar sprautur af Rebif 8,8 míkrogrömm og 6 áfylltar sprautur af Rebif 22 míkrogrömm

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar undir húð.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Aðeins fyrir stakan skammt.

6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.

Má ekki frjósa.

Geymið sprautuna í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi. Sjúklingurinn getur geymt Rebif við eða undir 25°C í stakt tímabil í allt að 14 daga. Rebif verður síðan að setja í kæli aftur og nota fyrir fyrningardagsetningu.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/98/063/007

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

rebif 8,8

rebif 22

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkingunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA
ÁFYLLT SPRAUTA**

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Rebif 8,8 µg stungulyf, lausn

interferon beta-1a

SC notkun

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

8,8 míkrogrömm (2,4 milljón a.e.)/0,2 ml

6. ANNAD

Merck Europe B.V.

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA
ÁFYLLT SPRAUTA**

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Rebif 22 µg stungulyf, lausn

interferon beta-1a

SC notkun

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

22 míkrogrömm (6 milljón a.e.)/0,5 ml

6. ANNAD

Merck Europe B.V.

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á MILLIBLÖÐUM Í AÐLÖGUNARPAKKNINGUNNI
--

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

(EFRI FLIPI)

Rebif 8,8 míkrogrömm stungulyf, lausn

interferon beta-1a

Til notkunar undir húð

BLINDRALETUR: rebif 8,8

(NEÐRI FLIPI)

Rebif 22 míkrogrömm stungulyf, lausn

interferon beta-1a

Til notkunar undir húð

BLINDRALETUR: rebif 22

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

4. LOTUNÚMER

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EINGA

6. ANNAD

(EFRI FLIPI)

6 áfylltar sprautur af Rebif 8,8 míkrogrömm

(NEÐRI FLIPI)

6 áfylltar sprautur af Rebif 22 míkrogrömm

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM
ASKJA MEÐ 4 OG 12 RÖRLYKJUM**

1. HEITI LYFS

Rebif 22 míkrogrömm/0,5 ml stungulyf, lausn í rörlykju

interferon beta-1a

2. VIRK(T) EFNI

Innihald: Hver rörlykja inniheldur 66 míkrogrömm (18 milljón a.e.) af interferoni beta-1a í 1,5 ml lausn.

3. HJÁLPAEFNI

Mannitól, póloxamer 188, L-metiónín, benzýl alkóhól, natríumasetat, ediksýra og natríumhýdroxíð til að stilla pH og vatn fyrir stungulyf.
Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, lausn.

4 rörlykjur

12 rörlykjur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar undir húð.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Fjölskammta.

**6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist
Notið innan 28 daga eftir fyrstu inndælingu

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.

Má ekki frjósa.

Geymið rörlykjuna í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

Geyma skal tækið með rörlykju af Rebif í geymsluöskju tækisinsí kæli (2°C-8°C). Sjúklingurinn getur geymt Rebif við eða undir 25°C í stakt tímabil í allt að 14 daga. Rebif verður síðan að setja í kæli aftur og nota fyrir fyrningardagsetningu.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Merck Europe B.V.

Gustav Mahlerplein 102

1082 MA Amsterdam

Holland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/98/063/008 4 rörlykjur

EU/1/98/063/018 12 rörlykjur

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

rebif 22/0,5

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkingunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA RÖRLYKJA
--

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Rebif 22 µg/0,5 ml stungulyf, lausn

interferon beta-1a

SC notkun

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

66 míkrogrömm (18 milljón a.e.)/1,5 ml

6. ANNAD

Merck Europe B.V.

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM
ASKJA MEÐ 4 OG 12 RÖRLYKJUM**

1. HEITI LYFS

Rebif 44 míkrogrömm/0,5 ml stungulyf, lausn í rörlykju

interferon beta-1a

2. VIRK(T) EFNI

Innihald: Hver rörlykja inniheldur 132 míkrogrömm (36 milljón a.e.) af interferoni beta-1a í 1,5 ml lausn.

3. HJÁLPAFENI

Mannitól, póloxamer 188, L-metiónín, benzýl alkóhól, natríumasetat, ediksýra og natríumhýdroxíð til að stilla pH og vatn fyrir stungulyf.
Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, lausn.

4 rörlykjur

12 rörlykjur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar undir húð.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Fjölskammta.

**6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

Notið innan 28 daga eftir fyrstu inndælingu

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.

Má ekki frjósa.

Geymið rörlykjuna í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

Geyma skal tækið með rörlykju af Rebif í geymsluöskju tækisins í kæli (2°C-8°C). Sjúklingurinn getur geymt Rebif við eða undir 25°C í stakt tímabil í allt að 14 daga. Rebif verður síðan að setja í kæli aftur og nota fyrir fyrningardagsetningu.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Merck Europe B.V.

Gustav Mahlerplein 102

1082 MA Amsterdam

Holland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/98/063/009 4 rörlykjur

EU/1/98/063/019 12 rörlykjur

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

rebif 44/0,5

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkingunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA RÖRLYKJA
--

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Rebif 44 µg/0,5 ml stungulyf, lausn

interferon beta-1a

SC notkun

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

132 míkrogrömm (36 milljón a.e.)/1,5 ml

6. ANNAD

Merck Europe B.V.

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM
ASKJA MEÐ 2 RÖRLYKJUM**

1. HEITI LYFS

Rebif 8,8 míkrogrömm/0,1 ml stungulyf, lausn í rörlykju
Rebif 22 míkrogrömm/0,25 ml stungulyf, lausn í rörlykju

interferon beta-1a

2. VIRK(T) EFNI

Innihald: Hver rörlykja inniheldur 132 míkrogrömm (36 milljón a.e.) af interferoni beta-1a í 1,5 ml lausn.

3. HJÁLPAREFNI

Mannitól, póloxamer 188, L-metiónín, benzýl alkóhól, natriumasetat, ediksýra og natriumhýdroxíð til að stilla pH og vatn fyrir stungulyf.
Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, lausn.

Aðlögunarpakkning
2 rörlykjur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar undir húð.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Fjölskammta.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist
Notið innan 28 daga eftir fyrstu inndælingu

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.

Má ekki frjósa.

Geymið rörlykjuna í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

Geyma skal tækið með rörlykju af Rebif í geymsluöskju tækisinsí kæli (2°C-8°C). Sjúklingurinn getur geymt Rebif við eða undir 25°C í stakt tímabil í allt að 14 daga. Rebif verður síðan að setja í kæli aftur og nota fyrir fyrningardagsetningu.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Merck Europe B.V.

Gustav Mahlerplein 102

1082 MA Amsterdam

Holland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/98/063/010

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

rebif 8,8/0,1 / 22/0,25

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkingunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC

SN

NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA RÖRLYKJA

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Rebif 8,8µg/0,1 ml
Rebif 22 µg/0,25 ml
Stungulyf, lausn

interferon beta-1a
SC notkun

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

132 míkrogrömm (36 milljón a.e.)/1,5 ml

6. ANNÐ

Merck Europe B.V.

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM
ASKJA MEÐ 1, 3 OG 12 ÁFYLLTUM LYFJAPENNUM**

1. HEITI LYFS

Rebif 22 míkrogrömm stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna

interferon beta-1a

2. VIRK(T) EFNI

Innihald: Hver áfylltur lyfjapenni inniheldur 22 míkrogrömm (6 milljón a.e.) af interferoni beta-1a í 0,5 ml lausn.

3. HJÁLPAEFNI

Mannitól, póloxamer 188, L-metiónín, benzýl alkóhól, natríumasetat, ediksýra og natríumhýdroxíð til að stilla pH og vatn fyrir stungulyf.
Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, lausn.

1 áfylltur lyfjapenni. RebiDose.
3 áfylltir lyfjapennar. RebiDose.
12 áfylltir lyfjapennar. RebiDose.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar undir húð.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Aðeins fyrir stakan skammt.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.

Má ekki frjósa.

Geymið áfyllta lyfjapennann í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi. Sjúklingurinn getur geymt Rebif við eða undir 25°C í stakt tímabil í allt að 14 daga. Rebif verður síðan að setja í kæli aftur og nota fyrir fyrningardagsetningu.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/98/063/011 1 áfylltur lyfjapenni
EU/1/98/063/012 3 áfylltir lyfjapennar
EU/1/98/063/013 12 áfylltir lyfjapennar

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

rebif 22

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA ÁFYLLTUR LYFJAPENNI

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Rebif 22 míkrogrömm stungulyf, lausn

interferon beta-1a

SC notkun

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

22 míkrogrömm (6 milljón a.e.)/0,5 ml

6. ANNAD

Merck Europe B.V.

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM
ASKJA MEÐ 1, 3 OG 12 ÁFYLLTUM LYFJAPENNUM**

1. HEITI LYFS

Rebif 44 míkrogrömm stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna

interferon beta-1a

2. VIRK(T) EFNI

Innihald: Hver áfylltur lyfjapenni inniheldur 44 míkrogrömm (12 milljón a.e.) af interferoni beta-1a í 0,5 ml lausn.

3. HJÁLPAEFNI

Mannitól, póloxamer 188, L-metiónín, benzýl alkóhól, natríumasetat, ediksýra og natríumhýdroxíð til að stilla pH og vatn fyrir stungulyf.
Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, lausn.

1 áfylltur lyfjapenni. RebiDose.
3 áfylltir lyfjapennar. RebiDose.
12 áfylltir lyfjapennar. RebiDose.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar undir húð.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Aðeins fyrir stakan skammt.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.

Má ekki frjósa.

Geymið áfyllta lyfjapennann í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi. Sjúklingurinn getur geymt Rebif við eða undir 25°C í stakt tímabil í allt að 14 daga. Rebif verður síðan að setja í kæli aftur og nota fyrir fyrningardagsetningu.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/98/063/014 1 áfylltur lyfjapenni
EU/1/98/063/015 3 áfylltir lyfjapennar
EU/1/98/063/016 12 áfylltir lyfjapennar

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

rebif 44

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA ÁFYLLTUR LYFJAPENNI

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Rebif 44 míkrogrömm stungulyf, lausn

interferon beta-1a

SC notkun

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

44 míkrogrömm (12 milljón a.e.)/0,5 ml

6. ANNAD

Merck Europe B.V.

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM
ASKJA MEÐ 6 X 8,8 MÍKRÓG ÁFYLLTUM LYFJAPENNUM + 6 X 22 MÍKRÓG
ÁFYLLTUM LYFJAPENNUM**

1. HEITI LYFS

Rebif 8,8 míkrogrömm stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna

Rebif 22 míkrogrömm stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna

interferon beta-1a

2. VIRK(T) EFNI

Innihald: Hver Rebif 8,8 míkrogramma áfylltur lyfjapenni inniheldur 8,8 míkrogrömm (2,4 milljón a.e.) af interferoni beta-1a í 0,2 ml lausn.

Hver Rebif 22 míkrogramma áfylltur lyfjapenni inniheldur 22 míkrogrömm (6 milljón a.e.) af interferoni beta-1a í 0,5 ml lausn.

3. HJÁLPAFENNI

Mannitól, póloxamer 188, L-metiónín, benzýl alkóhól, natríumasetat, ediksýra og natríumhýdroxíð til að stilla pH og vatn fyrir stungulyf.

Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, lausn.

Aðlögunarpakkning

6 áfylltir lyfjapennar með 8,8 míkrogrömmum og 6 áfylltir lyfjapennar með 22 míkrogrömmum.

RebiDose.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar undir húð.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Aðeins fyrir stakan skammt.

**6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.

Má ekki frjósa.

Geymið áfyllta lyfjapennann í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi. Sjúklingurinn getur geymt Rebif við eða undir 25°C í stakt tímabil í allt að 14 daga. Rebif verður síðan að setja í kæli aftur og nota fyrir fyrningardagsetningu.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/98/063/017

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf.

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

rebif 8,8
rebif 22

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA
ÁFYLLTUR LYFJAPENNI**

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Rebif 8,8 míkrogrömm stungulyf, lausn

interferon beta-1a

SC notkun

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

8,8 míkrogrömm (2,4 milljón a.e.)/0,2 ml

6. ANNAD

Merck Europe B.V.

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA
ÁFYLLTUR LYFJAPENNI**

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Rebif 22 míkrogrömm stungulyf, lausn

interferon beta-1a

SC notkun

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

Fyrnist

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

22 míkrogrömm (6 milljón a.e.)/0,5 ml

6. ANNAD

Merck Europe B.V.

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á MILLIBLÖÐUM Í AÐLÖGUNARPAKKNINGUNNI
--

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

(EFRI FLIPI)

Rebif 8,8 míkrogrömm stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna
interferon beta-1a
Til notkunar undir húð
BLINDRALETUR: rebif 8,8

(NEÐRI FLIPI)

Rebif 22 míkrogrömm stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna
interferon beta-1a
Til notkunar undir húð
BLINDRALETUR: rebif 22

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

4. LOTUNÚMER

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

6. ANNAD

(EFRI FLIPI)

6 áfylltir lyfjapennar
RebiDose

(NEÐRI FLIPI)

6 áfylltir lyfjapennar
RebiDose

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Rebif 22 mikrógrömm, stungulyf, lausn í áfylltri sprautu interferon beta-1a

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Rebif og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Rebif
3. Hvernig nota á Rebif
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Rebif
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Rebif og við hverju það er notað

Rebif tilheyrir flokki lyfja, sem kölluð eru interferon. Þetta eru náttúruleg efni sem flytja boð á milli frumna. Interferon eru framleidd í líkamanum og eru mikilvægur hluti ónæmiskerfisins. Interferon minnka skemmdir á miðtaugakerfinu vegna heila- og mænisiggs (MS), en enn er ekki að fullu vitað hvernig þau virka.

Rebif er fullhreinsað, leysanlegt prótein, sem er hliðstætt náttúrulegu interferoni beta sem framleitt er í líkamanum.

Rebif er notað til meðferðar á MS. Sýnt hefur verið fram á, að það fækkar köstum og mildar þau og hægir á framvindu fötlunar.

2. Áður en byrjað er að nota Rebif

Ekki má nota Rebif

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir náttúrulegu eða raðbrigða interferoni beta eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú ert núna mjög þunglynd(ur)

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en Rebif er notað.

- Einungis skal nota Rebif samkvæmt læknisráði.
- Lesið vandlega og fylgið leiðbeiningum í kaflanum „Hvernig nota á Rebif“ áður en meðferð með Rebif er hafin, til að lágmarka hættu á drepi á stungustað (fleður og vefjaskemmdir) sem hefur sést hjá sjúklingum, sem fá Rebif. Ef þú átt í erfiðleikum vegna staðbundinnar ertingar, hafðu þá samband við lækinn þinn.
- Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en Rebif er notað ef þú ert með ofnæmi fyrir ákveðnum lyfjum.
- Blóðtappi getur myndast í litlum æðum meðan á meðferð stendur. Slíkur blóðtappi getur haft áhrif á nýrun og gæti komið fram allt frá nokkrum vikum til mörgum árum eftir að meðferð er

hafin með Rebif. Læknirinn gæti viljað hafa eftirlit með blóðþrýstingi, blóði (blóðflögum) og starfsemi nýrna.

Láttu lækninn þinn vita ef þú ert haldin(n) sjúkdómum í

- beinmerg,
- nýrum,
- lifur,
- hjarta,
- skjaldkirtli,
- eða ef þú hefur átt við þunglyndi að stríða
- eða ef þú hefur átt við flogaköst að stríða svo að hann geti fylgst náið með meðferðinni og hugsanlegri versnun þessara sjúkdóma.

Notkun annarra lyfja samhliða Rebif

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Einkum skaltu láta lækninn vita ef þú tekur flogaveiki- eða þunglyndislyf.

Meðganga og brjóstagjöf

Við meðgöngu, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

Ekki er búist við neinum skaðlegum áhrifum á börn sem eru á brjósti. Konur sem hafa barn á brjósti mega nota Rebif.

Akstur og notkun véla

Sjúkdómurinn sjálfur eða lyfjameðferðin geta haft áhrif á aksturshæfileika þína eða notkun annarra vélknúinna tækja. Ef þetta veldur þér áhyggjum, þá ættirðu að ræða það við lækninn þinn.

Rebif inniheldur natríum og bensýlalkóhól

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

Lyfið inniheldur 2,5 mg af bensýlalkóhóli í hverjum skammti. Bensýlalkóhól getur valdið ofnæmisviðbrögðum.

Bensýlalkóhól hefur verið tengt við hættu á alvarlegum aukaverkunum þ.m.t. öndunarerfiðleikum (kallast heilkenni andkafa eða „gasping syndrome“) hjá ungum börnum.

Notið lyfið ekki lengur en í viku handa ungum börnum (yngri en 3 ára), nema að ráði læknisins eða lyfjafræðings.

Leitaðu ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi ef þú ert þunguð eða með barn á brjósti, eða með lifrar- eða nýrnasjúkdóm. Mikið magn bensýlalkóhóls getur safnast upp í líkamanum og valdið aukaverkunum (kallast blóðsýring).

3. Hvernig nota á Rebif

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum.

Skammtur

Venjulegur skammtur er 44 míkrógrömm (12 milljón a.e.) þrisvar í viku. Læknirinn hefur ávísað þér lægri skammti sem nemur 22 míkrógrömmum (6 milljón a.e.), þrisvar í viku. Þessi minni skammtur er ætlaður sjúklingum sem ekki þola hærri skammta.

Gefa skal Rebif þrisvar í viku, og ef mögulegt er:

- sömu þrjá vikudagana í hverri viku (a.m.k. með 48 klst. millibili, t.d. mánudag, miðvikudag og föstudag)
- á sama tíma dags (helst að kvöldi).

Notkun handa börnum og unglingum (2 til 17 ára)

Engar formlegar klínískar rannsóknir hafa verið gerðar á börnum eða unglingum. Þó liggja fyrir klínísk gögn sem gefa til kynna að öryggisupplýsingar séu svipaðar fyrir börn og unglinga sem fá Rebif 22 míkrogrömm eða Rebif 44 míkrogrömm þrisvar í viku og fram hafa komið hjá fullorðnum.

Notkun handa börnum (yngri en 2 ára)

Rebif er ekki ráðlagt til notkunar handa börnum sem eru yngri en 2 ára.

Aðferð við lyfjagjöf

Rebif er ætlað til gjafar undir húð.

Nauðsynlegt er að hlíta eftirliti læknis eða hjúkrunarfræðings við fyrstu gjöf/gjafir. Í kjölfar nægilegrar þjálfunar getur þú, einhver fjölskyldumeðlimur, vinur eða umsjónarmaður notað Rebif sprautur til að sjá um lyfjagjöfina heima fyrir. Einnig má gefa lyfið með hentugu sjálfvirkri inndælingartæki.

Vinsamlega lestu eftirfarandi leiðbeiningar gaumgæfilega vegna lyfjagjafar með Rebif.

Lyfið er einnota. Einungis skal nota tæra til mjólkurlitaða lausn sem ekki inniheldur agnir og er án sjáanlegra merkja um skemmdir.

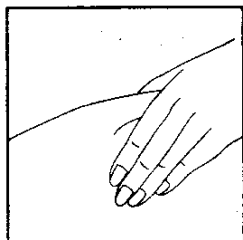
Hvernig á að sprauta Rebif



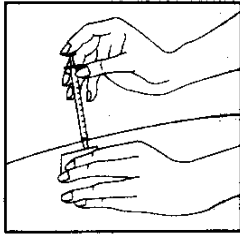
- Veldu stungustað. Læknirinn þinn ráðleggur þér varðandi stungustaði (heppilegir staðir eru t.d. ofarlega á lærum og neðarlega á bók). Haltu á sprautunni eins og penna eða pílu. Mælt er með að þú skráir stungustaði og skiptir reglulega um stað, svo að þú stingir ekki oft á sama stað til að minnka líkurnar á dauða vefs á stungustað.

ATHUGIÐ: Notaðu ekki svæði, þar sem þú finnur fyrir hnúðum, hnútum eða sársauka; ef þú verður var/vör við eitthvað slíkt, ræddu þá við lækinn þinn eða starfsfólk heilsugæslu.

- Þvoðu þér vandlega um hendurnar með vatni og sápu.
- Fjarlægðu Rebif sprautuna úr þynnupakkingunni með því að rífa aftur hlífðarplastið.
- Fyrir inndælingu skaltu nota þurrku vætta spritti til að hreinsa húðina á stungustað. Leyfðu húðinni að þorna. Ef spritt er til staðar, þá getur það valdið sársauka.



- Klíptu varlega í húðina við stungustaðinn (lyftir henni lítillega).
- Láttu úlnliðinn hvíla á húðinni nálægt stungustaðnum og stingdu nálinni í gegnum húðina hratt og örugglega.



- Sprautaðu lyfinu hægt en ákveðið (ýttu sprautubullunni alla leið, þar til sprautan er tóm).
- Leggðu þurrku yfir stungustaðinn. Dragðu nálina út.

- Nuddaðu stungustaðinn mjúklega með baðmullarhnoðra eða grisju.
- Fargaðu öllu sem þú hefur notað: að sprautun lokinni, kastaðu þá strax sprautunni í þar til gert förgunarílát.

Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ef þú notar of stóran skammt hafðu þá tafarlaust samband við lækinn þinn.

Ef gleymist að nota Rebif

Ef þú missir úr gjöf haltu meðferðinni áfram á næsta meðferðardegi þar á eftir. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að nota.

Ef hætt er að nota Rebif

Ekki er víst að áhrifa Rebif gæti þegar í stað. Því skaltu ekki hætta að nota Rebif heldur halda áfram að nota það reglulega til að ná fram tilætluðum árangri. Ef þú ert ekki viss um ávinninginn skaltu hafa samband við lækinn.

Þú ættir ekki að hætta meðferðinni án þess að ræða fyrst við lækinn.

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og á við um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Segðu læknum tafarlaust frá því og hættu að nota Rebif ef þú finnur fyrir einhverjum af eftirtöldum aukaverkunum sem eru alvarlegar:

- **Alvarleg ofnæmisviðbrögð.** Ef þú finnur strax eftir inngjöf Rebif fyrir skyndilegum öndunarerfiðleikum, sem geta komið fram í tengslum við þrota í andliti, vörum, tungu eða hálsi, ofsakláða, kláða um allan líkamann og slappleika eða yfirliðskennd, skalt þú leita læknishjálpar án tafar. Þessar aukaverkanir eru *mjög sjaldgæfar* (kunna að koma fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum).
- Segðu læknum frá því án tafar ef þú finnur fyrir einhverju af eftirtöldum einkennum hugsanlegra **lifrarvandamála**: gulu (gulnun húðar eða augnhvítu), útbreiddum kláða, lystarleysi ásamt ógleði og uppköstum og mari í húð af litlu tilefni. Alvarleg lifrarvandamál geta tengst öðrum einkennum, svo sem einbeitingarörðugleikum, syfju og ringlun.
- **Þunglyndi** er *algengt* (kann að koma fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum) hjá meðhöndluðum sjúklingum með mænusigg. Greindu læknum tafarlaust frá því ef þú verður **þunglynd/ur eða hugsar um sjálfsvíg**.

Ræddu við lækinn ef vart verður við einhverjar af eftirfarandi aukaverkunum:

- **Einkenni sem líkjast influensu**, svo sem höfuðverkur, hiti, kuldaþrollur, verkir í vöðvum og liðum, þreyta og ógleði eru *mjög algeng* (kunna að koma fyrir hjá fleirum en 1 af hverjum 10 einstaklingum).
Þessi einkenni eru venjulega væg, eru algengari í upphafi meðferðar og minnka með áframhaldandi notkun.
Til þess að hjálpa við að draga úr þessum einkennum gæti læknirinn ráðlagt þér að taka hitalækkandi verkjalyf áður en þú færð skammt af Rebif og síðan í 24 klst. eftir hverja inndælingu.
- **Viðbrögð á stungustað** þ.m.t. roði, þroti, upplitun, bólga, sársauki og fleiður eru *mjög algeng*. Viðbrögð á stungustað fara yfirleitt minnkandi er frá liður.
Eyðing vefja (drep), gröftur og hersli á stungustað eru *sjaldgæf* (kunna að koma fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum).
Sjá ráðleggingar í kaflanum „Varnaðarorð og varúðarreglur“ til þess að minnka hættuna á viðbrögðum á stungustað.
Sýking getur komið fram á stungustað (*sjaldgæft*); húðin getur orðið þrútin, viðkvæm og hörð og allt svæðið getur orðið mjög aumt. Ráðfærðu þig við lækinn ef þú finnur fyrir einhverjum af þessum einkennum.
- Vissar **rannsóknaniðurstöður** geta breyst. Sjúklingurinn verður venjulega ekki var við þessar breytingar (engin sjúkdómseinkenni), þær eru venjulega afturkræfar og vægar og þarfnast í flestum tilvikum engrar sérstakar meðhöndlunar.
Rauðum blóðkornum, hvítum blóðkornum og blóðflögum getur fækkað, ýmist einni tegund (*mjög algengt*) eða öllum tegundum í einu (*mjög sjaldgæft*). Hugsanleg einkenni vegna þessara breytinga geta verið þreyta, skert viðnám gegn sýkingum, mar eða blæðing án skýringar. Frávik geta komið fram í prófum á lifrarstarfsemi (*mjög algengt*). Einnig hefur verið greint frá lifrabólgu (*sjaldgæft*). Ef þú færð einkenni sem benda til lifrarkvilla, svo sem lystarleysi samfara öðrum einkennum eins og ógleði, uppköstum, gulu, þá vinsamlegast hafðu strax samband við lækinn (sjá hér fyrir ofan „Segðu læknum tafarlaust ...“).
- **Truflun á starfsemi skjaldkirtils** er *sjaldgæf*. Starfsemi skjaldkirtils getur verið annað hvort af mikil eða of lítil. Í langflestum tilfellum verður sjúklingurinn ekki var við nein einkenni vegna breyttrar virkni skjaldkirtilsins. Hins vegar getur læknirinn mælt með viðeigandi prófum.
- **Einkenni sem líkjast MS kasti** (*tíðni ekki þekkt*): Hugsanlegt er að í upphafi meðferðar með Rebif finni þú fyrir einkennum sem minna á MS kast. Þú getur t.d. fundið fyrir mikilli spennu eða máttleysi í vöðvum, sem kemur í veg fyrir að þú getir hreyft þig að vild. Í sumum tilfellum fylgir slíkum einkennum hiti eða einkenni sem líkjast influensu sem lýst er hér fyrir framan.
Ræddu við lækinn ef þú finnur fyrir einhverjum þessara aukaverkana.

Aðrar hugsanlegar aukaverkanir eru m.a.:

Mjög algengar (kunna að koma fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- Höfuðverkur.

Algengar (kunna að koma fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- Svefnleysi
- Niðurgangur, ógleði, uppköst
- Kláði, útbrot
- Vöðva- og liðverkir
- Þreyta, hiti, kuldaþrollur.
- Hárlos.

Sjaldgæfar (kunna að koma fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):

- Ofsakláði
- Flog
- Lifrabólga
- Öndunarörðugleikar
- Blóðkekkir svo sem segarek djúpum bláæðum
- Kvillar í sjónhimnu (baka til í auganu) svo sem bólga eða blóðkekkir ásamt meðfylgjandi sjónkvillum (sjóntruflunum, skertri sjón)
- Aukin svitamyndun.

Mjög sjaldgæfar (kunna að koma fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum):

- Sjálfsvígstilraunir
- Alvarleg viðbrögð í húð – sum með sárum í slímhúð
- Blóðtappi í litlum æðum sem getur haft áhrif á nýrun (blóðflagnafæðarpurpuri með segamyndun eða þvageitrunarblóðlýsa). Einkenni geta verið aukið mar, blæðingar, hiti, mikill slappleiki, höfuðverkur, sundl eða svimi. Læknirinn gæti greint breytingar á blóði og starfsemi nýrna.
- Rauðir úlfar af völdum lyfja: aukaverkun vegna langvarandi notkunar Rebif. Hugsanleg einkenni eru m.a. vöðva- og liðverkir, þroti og útbrot. Einnig kann að verða vart við önnur merki, svo sem hita, þyngdartap og þreytu. Venjulega hverfa einkennin á einni eða tveimur vikum eftir að meðferð lýkur.
- Nýrnakvillar, þ.m.t. öramyndun í nýrum, sem geta dregið úr nýrnastarfsemi
Ef þú færð sum eða öll þessi einkenni:
 - freyðandi þvag
 - þreyta
 - þroti, einkum í ökkulum og augnlokum, og þyngdaraukning.Láttu lækninn vita þar sem þetta kunna að vera merki um hugsanlegan nýrnakvilla.

Greint hefur verið frá eftirfarandi aukaverkunum með interferoni beta (tíðni ekki þekkt)

- Sundl
- Taugaóstyrkur
- Lystarleysi
- Útvíkkun æða og hjartsláttarónot
- Óregla og/eða breytingar á tíðablæðingum.
- Lungnaháþrýstingur – sjúkdómur með alvarlegri þrengingu í lungnaæðum sem leiðir til hækkunar á blóðþrýstingi í æðum sem flytja blóð frá hjarta til lungna. Lungnaháþrýstingur hefur sést á ýmsum tímum meðan á meðferð stendur, þ.m.t. nokkrum árum eftir að meðferð með Rebif hefst.
- Bólga í fituvefnum undir húðinni (panniculitis), sem getur valdið því að húðin verður hörð viðkomu og hugsanlega myndað sársaukafull rauð þykkildi eða skellur.

Ekki hætta eða breyta lyfjameðferðinni án þess að ráðfæra þig við lækninn.

Börn og unglingar

Aukaverkanir hjá börnum og unglingum eru svipaðar og fram kemur hjá fullorðnum.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Rebif

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á umbúðunum á eftir Fyrnist.

Geymið í kæli (2°C-8°C).

Má ekki frjósa. (Til þess að lyfið frjósi ekki fyrir slysi, setjið það ekki nálægt frystihólfinu).

Ef nauðsynlegt er getur þú tekið Rebif úr kæli og geymt það við ekki hærri hita en 25°C í eitt stakt tímabil í allt að 14 daga. Rebif verður síðan að setja í kæli aftur og nota fyrir fyrningardagsetningu.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

Ekki skal nota lyfið ef þú sérð einhver merki um skemmdir, svo sem ef lausnin er ekki lengur tær eða ef hún inniheldur agnir.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Rebif inniheldur

- Virka innihaldsefnið er interferon beta-1a. Hver sprauta inniheldur 22 míkrogrömm sem jafngildir 6 milljón alþjóðlegum einingum (a.e.) af interferoni beta-1a.
- Önnur innihaldsefni eru mannítól, póloxamer 188, L-metiónín, benzýl alkóhól, natríumasetat, ediksýra, natríumhýdroxíð og vatn fyrir stungulyf.

Lýsing á útliti Rebif og pakkningastærðir

Rebif fæst sem stungulyf, lausn í áfylltri sprautu með áfastri nál, til inndælingar af sjúklingum. Rebif lausn er tær til mjólkurlituð. Áfyllt sprautan er tilbúin til notkunar og inniheldur 0,5 ml af lausn. Rebif fæst í pakkningum með 1, 3, 12 og 36 áfylltum sprautum. Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Rebif 44 míkrogrömm, stungulyf, lausn í áfylltri sprautu interferon beta-1a

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Rebif og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Rebif
3. Hvernig nota á Rebif
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Rebif
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Rebif og við hverju það er notað

Rebif tilheyrir flokki lyfja, sem kölluð eru interferon. Þetta eru náttúruleg efni sem flytja boð á milli frumna. Interferon eru framleidd í líkamanum og eru mikilvægur hluti ónæmiskerfisins. Interferon minnka skemmdir á miðtaugakerfinu vegna heila- og mænisiggs (MS), en enn er ekki að fullu vitað, hvernig þau virka.

Rebif er fullhreinsað, leysanlegt prótein, sem er hliðstætt náttúrulegu interferoni beta sem framleitt er í líkamanum.

Rebif er notað til meðferðar á MS. Sýnt hefur verið fram á, að það fækkar köstum og mildar þau og hægir á framvindu fötlunar. Það er einnig samþykkt til notkunar hjá sjúklingum sem hafa í eitt skipti fengið einkenni sem líkur benda til að séu fyrsta merki um MS.

2. Áður en byrjað er að nota Rebif

Ekki má nota Rebif

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir náttúrulegu eða raðbrigða interferoni beta eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú ert núna mjög þunglynd(ur)

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en Rebif er notað.

- Einungis skal nota Rebif samkvæmt læknisráði.
- Lesið vandlega og fylgið leiðbeiningum í kaflanum „Hvernig nota á Rebif“ áður en meðferð með Rebif er hafin, til að lágmarka hættu á drepi á stungustað (fleður og vefjaskemmdir) sem hefur sést hjá sjúklingum, sem fá Rebif. Ef þú átt í erfiðleikum vegna staðbundinnar ertingar, hafðu þá samband við lækinn þinn.
- Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en Rebif er notað ef þú ert með ofnæmi fyrir ákveðnum lyfjum.

- Blóðtappi getur myndast í litlum æðum meðan á meðferð stendur. Slíkur blóðtappi getur haft áhrif á nýrun og gæti komið fram allt frá nokkrum vikum til mörgum árum eftir að meðferð er hafin með Rebif. Læknirinn gæti viljað hafa eftirlit með blóðþrýstingi, blóði (blóðflögum) og starfsemi nýrna.

Láttu lækninn þinn vita ef þú ert haldin(n) sjúkdómum í

- beinmerg,
- nýrum,
- lifur,
- hjarta,
- skjaldkirtli,
- eða ef þú hefur átt við þunglyndi að stríða
- eða ef þú hefur átt við flogaköst að stríða svo að hann geti fylgst náið með meðferðinni og hugsanlegri versnun þessara sjúkdóma.

Notkun annarra lyfja samhliða Rebif

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Einkum skaltu láta lækninn vita ef þú tekur flogaveiki- eða þunglyndislyf.

Meðganga og brjóstagjöf

Við meðgöngu, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

Ekki er búið við neinum skaðlegum áhrifum á börn sem eru á brjósti. Konur sem hafa barn á brjósti mega nota Rebif.

Akstur og notkun véla

Sjúkdómurinn sjálfur eða lyfjameðferðin geta haft áhrif á aksturshæfileika þína eða notkun annarra vélknúinna tækja. Ef þetta veldur þér áhyggjum, þá ættirðu að ræða það við lækninn þinn.

Rebif inniheldur natríum og bensýlalkóhól

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

Lyfið inniheldur 2,5 mg af bensýlalkóhóli í hverjum skammti. Bensýlalkóhól getur valdið ofnæmisviðbrögðum.

Bensýlalkóhól hefur verið tengt við hættu á alvarlegum aukaverkunum þ.m.t. öndunarerfiðleikum (kallast heilkenni andkafa eða „gaspings syndrome“) hjá ungum börnum.

Notið lyfið ekki lengur en í viku handa ungum börnum (yngri en 3 ára), nema að ráði læknisins eða lyfjafræðings.

Leitaðu ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi ef þú ert þunguð eða með barn á brjósti, eða með lifrar- eða nýrnasjúkdóm. Mikið magn bensýlalkóhóls getur safnast upp í líkamanum og valdið aukaverkunum (kallast blóðsýring).

3. Hvernig nota á Rebif

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum.

Skammtur

Sjúklingar sem hafa fengið fyrstu klínísku einkenni

Venjulegur skammtur er 44 míkrogrömm (12 milljón a.e.) þrisvar í viku.

Sjúklingar með MS

Venjulegur skammtur er 44 míkrógrömm (12 milljón a.e.) þrisvar í viku.

Mælt er með að gefa lægri skammt sem nemur 22 míkrógrömmum (6 milljón a.e.), þrisvar í viku sjúklingum sem ekki þola hærri skammta.

Gefa skal Rebif þrisvar í viku, og ef mögulegt er:

- sömu þrjá vikudagana í hverri viku (a.m.k. með 48 klst. millibili, t.d. mánudag, miðvikudag og föstudag)
- á sama tíma dags (helst að kvöldi).

Notkun handa börnum og unglingum (2 til 17 ára)

Engar formlegar klínískar rannsóknir hafa verið gerðar á börnum eða unglingum. Þó liggja fyrir klínísk gögn sem gefa til kynna að öryggisupplýsingar séu svipaðar fyrir börn og unglinga sem fá Rebif 22 míkrógrömm eða Rebif 44 míkrógrömm þrisvar í viku og fram hafa komið hjá fullorðnum.

Notkun handa börnum (yngri en 2 ára)

Rebif er ekki ráðlagt til notkunar handa börnum sem eru yngri en 2 ára.

Aðferð við lyfjagjöf

Rebif er ætlað til gjafar undir húð.

Nauðsynlegt er að hlíta eftirliti læknis eða hjúkrunarfræðings við fyrstu gjöf/gjafir. Í kjölfar nægilegrar þjálfunar getur þú, einhver fjölskyldumeðlimur, vinur eða umsjónarmaður notað Rebif sprautur til að sjá um lyfjagjöfina heima fyrir. Einnig má gefa lyfið með hentugu sjálfvirkri inndælingartæki.

Vinsamlega lestu eftirfarandi leiðbeiningar gaumgæfilega vegna lyfjagjafar með Rebif.

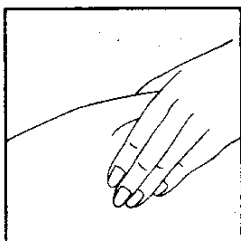
Lyfið er einnota. Einungis skal nota tæra til mjólkurlitaða lausn sem ekki inniheldur agnir og er án sjáanlegra merkja um skemmdir.

Hvernig á að sprauta Rebif

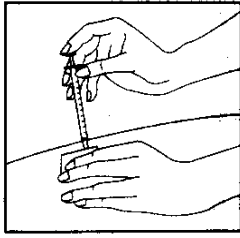


- Veldu stungustað. Læknirinn þinn ráðleggur þér varðandi stungustaði (heppilegir staðir eru t.d. ofarlega á lærum og neðarlega á bók). Haltu á sprautunni eins og penna eða pílu. Mælt er með að þú skráir stungustaði og skiptir reglulega um stað, svo að þú stingir ekki oft á sama stað til að minnka líkurnar á dauða vefs á stungustað.
ATHUGIÐ: Notaðu ekki svæði, þar sem þú finnur fyrir hnúðum, hnútum eða sársauka; ef þú verður var/vör við eitthvað slíkt, ræddu þá við lækninn þinn eða starfsfólk heilsugæslu.

- Þvoðu þér vandlega um hendurnar með vatni og sápu.
- Fjarlægðu Rebif sprautuna úr þynnupakkningunni með því að rífa aftur hlífðarplastið.
- Fyrir inndælingu skaltu nota þurrku vætta spritti til að hreinsa húðina á stungustað. Leyfðu húðinni að þorna. Ef spritt er til staðar, þá getur það valdið sársauka.



- Klíptu varlega í húðina við stungustaðinn (lyftir henni lítilllega).
- Láttu úlnliðinn hvíla á húðinni nálægt stungustaðnum og stingdu nálinni í gegnum húðina hratt og örugglega.



- Sprautaðu lyfinu hægt en ákveðið (ýttu sprautubullunni alla leið, þar til sprautan er tóm).
- Leggðu þurrku yfir stungustaðinn. Dragðu nálina út.

- Nuddaðu stungustaðinn mjúklega með baðmullarhnoðra eða grisju.
- Fargaðu öllu sem þú hefur notað: að sprautun lokinni, kastaðu þá strax sprautunni í þar til gert förgunarílát.

Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ef þú notar of stóran skammt hafðu þá tafarlaust samband við lækinn þinn.

Ef gleymist að nota Rebif

Ef þú missir úr gjöf haltu meðferðinni áfram á næsta meðferðardegi þar á eftir. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að nota.

Ef hætt er að nota Rebif

Ekki er víst að áhrifa Rebif gæti þegar í stað. Því skaltu ekki hætta að nota Rebif heldur halda áfram að nota það reglulega til að ná fram tilætluðum árangri. Ef þú ert ekki viss um ávinninginn skaltu hafa samband við lækinn.

Þú ættir ekki að hætta meðferðinni án þess að ræða fyrst við lækinn.

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og á við um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Segðu læknum tafarlaust frá því og hættu að nota Rebif ef þú finnur fyrir einhverjum af eftirtöldum aukaverkunum sem eru alvarlegar:

- **Alvarleg ofnæmisviðbrögð.** Ef þú finnur strax eftir inngjöf Rebif fyrir skyndilegum öndunarerfiðleikum, sem geta komið fram í tengslum við þrota í andliti, vörum, tungu eða hálsi, ofsakláða, kláða um allan líkamann og slappleika eða yfirliðskennd, skalt þú leita læknishjálpar án tafar. Þessar aukaverkanir eru *mjög sjaldgæfar* (kunna að koma fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum).
- Segðu læknum frá því án tafar ef þú finnur fyrir einhverju af eftirtöldum einkennum hugsanlegra **lifrarvandamála**: gulu (gulnun húðar eða augnhvítu), útbreiddum kláða, lystarleysi ásamt ógleði og uppköstum og mari í húð af litlu tilefni. Alvarleg lifrarvandamál geta tengst öðrum einkennum, svo sem einbeitingarörðugleikum, syfju og ringlun.
- **Þunglyndi** er *algengt* (kann að koma fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum) hjá meðhöndluðum sjúklingum með mænusigg. Greindu læknum tafarlaust frá því ef þú verður **þunglynd/ur eða hugsar um sjálfsvíg**.

Ræddu við lækinn ef vart verður við einhverjar af eftirfarandi aukaverkunum:

- **Einkenni sem líkjast influensu**, svo sem höfuðverkur, hiti, kuldaþrollur, verkir í vöðvum og liðum, þreyta og ógleði eru *mjög algeng* (kunna að koma fyrir hjá fleirum en 1 af hverjum 10 einstaklingum).
Þessi einkenni eru venjulega væg, eru algengari í upphafi meðferðar og minnka með áframhaldandi notkun.
Til þess að hjálpa við að draga úr þessum einkennum gæti læknirinn ráðlagt þér að taka hitalækkandi verkjalyf áður en þú færð skammt af Rebif og síðan í 24 klst. eftir hverja inndælingu.
- **Viðbrögð á stungustað** þ.m.t. roði, þroti, upplitun, bólga, sársauki og fleiður eru *mjög algeng*. Viðbrögð á stungustað fara yfirleitt minnkandi er frá liður.
Eyðing vefja (drep), gróftur og hersli á stungustað eru *sjaldgæf* (kunna að koma fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum).
Sjá ráðleggingar í kaflanum „Varnaðarorð og varúðarreglur“ til þess að minnka hættuna á viðbrögðum á stungustað.
Sýking getur komið fram á stungustað (*sjaldgæft*); húðin getur orðið þrútin, viðkvæm og hörð og allt svæðið getur orðið mjög aumt. Ráðfærðu þig við lækinn ef þú finnur fyrir einhverjum af þessum einkennum.
- Vissar **rannsóknaniðurstöður** geta breyst. Sjúklingurinn verður venjulega ekki var við þessar breytingar (engin sjúkdómseinkenni), þær eru venjulega afturkræfar og vægar og þarfnast í flestum tilvikum engrar sérstakar meðhöndlunar.
Rauðum blóðkornum, hvítum blóðkornum og blóðflögum getur fækkað, ýmist einni tegund (*mjög algengt*) eða öllum tegundum í einu (*mjög sjaldgæft*). Hugsanleg einkenni vegna þessara breytinga geta verið þreyta, skert viðnám gegn sýkingum, mar eða blæðing án skýringar. Frávik geta komið fram í prófum á lifrarstarfsemi (*mjög algengt*). Einnig hefur verið greint frá lifrabólgu (*sjaldgæft*). Ef þú færð einkenni sem benda til lifrarkvilla, svo sem lystarleysi samfara öðrum einkennum eins og ógleði, uppköstum, gulu, þá vinsamlegast hafðu strax samband við lækinn (sjá hér fyrir ofan „Segðu læknum tafarlaust ...“).
- **Truflun á starfsemi skjaldkirtils** er *sjaldgæf*. Starfsemi skjaldkirtils getur verið annað hvort af mikil eða of lítil. Í langflestum tilfellum verður sjúklingurinn ekki var við nein einkenni vegna breyttrar virkni skjaldkirtilsins. Hins vegar getur læknirinn mælt með viðeigandi prófum.
- **Einkenni sem líkjast MS kasti** (*tíðni ekki þekkt*): Hugsanlegt er að í upphafi meðferðar með Rebif finni þú fyrir einkennum sem minna á MS kast. Þú getur t.d. fundið fyrir mikilli spennu eða máttleysi í vöðvum, sem kemur í veg fyrir að þú getir hreyft þig að vild. Í sumum tilfellum fylgir slíkum einkennum hiti eða einkenni sem líkjast influensu sem lýst er hér fyrir framan.
Ræddu við lækinn ef þú finnur fyrir einhverjum þessara aukaverkana.

Aðrar hugsanlegar aukaverkanir eru m.a.:

Mjög algengar (kunna að koma fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- Höfuðverkur.

Algengar (kunna að koma fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- Svefnleysi
- Niðurgangur, ógleði, uppköst
- Kláði, útbrot
- Vöðva- og liðverkir
- Þreyta, hiti, kuldaþrollur.
- Hárlos.

Sjaldgæfar (kunna að koma fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):

- Ofsakláði
- Flog
- Lifrabólga
- Öndunarörðugleikar
- Blóðkekkir svo sem segarek djúpum bláæðum
- Kvillar í sjónhimnu (baka til í auganu) svo sem bólga eða blóðkekkir ásamt meðfylgjandi sjónkvillum (sjóntruflunum, skertri sjón)
- Aukin svitamyndun.

Mjög sjaldgæfar (kunna að koma fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum):

- Sjálfsvígstilraunir
- Alvarleg viðbrögð í húð – sum með sárum í slímhúð
- Blóðtappi í litlum æðum sem getur haft áhrif á nýrun (blóðflagnafæðarpurpuri með segamyndun eða þvageitrunarblóðlýsa). Einkenni geta verið aukið mar, blæðingar, hiti, mikill slappleiki, höfuðverkur, sundl eða svimi. Læknirinn gæti greint breytingar á blóði og starfsemi nýrna.
- Rauðir úlfar af völdum lyfja: aukaverkun vegna langvarandi notkunar Rebif. Hugsanleg einkenni eru m.a. vöðva- og liðverkir, þroti og útbrot. Einnig kann að verða vart við önnur merki, svo sem hita, þyngdartap og þreytu. Venjulega hverfa einkennin á einni eða tveimur vikum eftir að meðferð lýkur.
- Nýrnakvillar, þ.m.t. öramyndun í nýrum, sem geta dregið úr nýrnastarfsemi
Ef þú færð sum eða öll þessi einkenni:
 - freyðandi þvag
 - þreyta
 - þroti, einkum í ökkulum og augnlokum, og þyngdaraukning.Láttu lækninn vita þar sem þetta kunna að vera merki um hugsanlegan nýrnakvilla.

Greint hefur verið frá eftirfarandi aukaverkunum með interferoni beta (tíðni ekki þekkt)

- Sundl
- Taugaóstyrkur
- Lystarleysi
- Útvíkkun æða og hjartsláttarónot
- Óregla og/eða breytingar á tíðablæðingum.
- Lungnaháþrýstingur – sjúkdómur með alvarlegri þrengingu í lungnaæðum sem leiðir til hækkunar á blóðþrýstingi í æðum sem flytja blóð frá hjarta til lungna. Lungnaháþrýstingur hefur sést á ýmsum tímum meðan á meðferð stendur, þ.m.t. nokkrum árum eftir að meðferð með Rebif hefst.
- Bólga í fituvefnum undir húðinni (panniculitis), sem getur valdið því að húðin verður hörð viðkomu og hugsanlega myndað sársaukafull rauð þykkildi eða skellur.

Ekki hætta eða breyta lyfjameðferðinni án þess að ráðfæra þig við lækninn.

Börn og unglingar

Aukaverkanir hjá börnum og unglingum eru svipaðar og fram kemur hjá fullorðnum.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Rebif

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á umbúðunum á eftir Fyrnist.

Geymið í kæli (2°C-8°C).

Má ekki frjósa. (Til þess að lyfið frjósi ekki fyrir slysi, setjið það ekki nálægt frystihólfinu).

Ef nauðsynlegt er getur þú tekið Rebif úr kæli og geymt það við ekki hærri hita en 25°C í eitt stakt tímabil í allt að 14 daga. Rebif verður síðan að setja í kæli aftur og nota fyrir fyrningardagsetningu.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

Ekki skal nota lyfið ef þú sérð einhver merki um skemmdir, svo sem ef lausnin er ekki lengur tær eða ef hún inniheldur agnir.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Rebif inniheldur

- Virka innihaldsefnið er interferon beta-1a. Hver sprauta inniheldur 44 míkrógrömm sem jafngildir 12 milljón alþjóðlegum einingum (a.e.) af interferoni beta-1a.
- Önnur innihaldsefni eru mannítól, póloxamer 188, L-metiónín, benzýl alkóhól, natríumasetat, ediksýra, natríumhýdroxíð og vatn fyrir stungulyf.

Lýsing á útliti Rebif og pakkingastærðir

Rebif fæst sem stungulyf, lausn í áfylltri sprautu með áfastri nál, til inndælingar af sjúklingum. Rebif lausn er tær til mjólkurlituð. Áfyllt sprautan er tilbúin til notkunar og inniheldur 0,5 ml af lausn. Rebif fæst í pakkingum með 1, 3, 12 og 36 áfylltum sprautum. Ekki er víst að allar pakkingastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Rebif 8,8 míkrogrömm stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

Rebif 22 míkrogrömm stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

interferon beta-1a

Aðlögunarpakkning

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Rebif og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Rebif
3. Hvernig nota á Rebif
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Rebif
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Rebif og við hverju það er notað

Rebif tilheyrir flokki lyfja, sem kölluð eru interferon. Þetta eru náttúruleg efni sem flytja boð á milli frumna. Interferon eru framleidd í líkamanum og eru mikilvægur hluti ónæmiskerfisins. Interferon minnka skemmdir á miðtaugakerfinu vegna heila- og mænisiggs (MS), en enn er ekki að fullu vitað, hvernig þau virka.

Rebif er fullhreinsað, leysanlegt prótein, sem er hliðstætt náttúrulegu interferoni beta sem framleitt er í líkamanum.

Rebif er notað til meðferðar á MS. Sýnt hefur verið fram á, að það fækkar köstum og mildar þau og hægir á framvindu fötlunar. Það er einnig samþykkt til notkunar hjá sjúklingum sem hafa í eitt skipti fengið einkenni sem líkur benda til að séu fyrsta merki um MS.

2. Áður en byrjað er að nota Rebif

Ekki má nota Rebif

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir náttúrulegu eða raðbrigða interferoni beta eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú ert núna mjög þunglynd(ur)

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en Rebif er notað.

- Einungis skal nota Rebif samkvæmt læknisráði.
- Lesið vandlega og fylgið leiðbeiningum í kaflanum „Hvernig nota á Rebif“ áður en meðferð með Rebif er hafin, til að lágmarka hættu á drepri á stungustað (fleður og vefjaskemmdir) sem hefur sést hjá sjúklingum, sem fá Rebif. Ef þú átt í erfiðleikum vegna staðbundinnar ertingar, hafðu þá samband við lækinn þinn.

- Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en Rebif er notað ef þú ert með ofnæmi fyrir ákveðnum lyfjum.
- Blóðtappi getur myndast í litlum æðum meðan á meðferð stendur. Slíkur blóðtappi getur haft áhrif á nýrun og gæti komið fram allt frá nokkrum vikum til mörgum árum eftir að meðferð er hafin með Rebif. Læknirinn gæti viljað hafa eftirlit með blóðþrýstingi, blóði (blóðflögum) og starfsemi nýrna.

Láttu lækinn þinn vita ef þú ert haldin(n) sjúkdómum í

- beinmerg,
- nýrum,
- lifur,
- hjarta,
- skjaldkirtli,
- eða ef þú hefur átt við þunglyndi að stríða
- eða ef þú hefur átt við flogaköst að stríða svo að hann geti fylgst náið með meðferðinni og hugsanlegri versnun þessara sjúkdóma.

Notkun annarra lyfja samhliða Rebif

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Einkum skaltu láta lækinn vita ef þú tekur flogaveiki- eða þunglyndislyf.

Meðganga og brjóstgjöf

Við meðgöngu, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

Ekki er búið við neinum skaðlegum áhrifum á börn sem eru á brjósti. Konur sem hafa barn á brjósti mega nota Rebif.

Akstur og notkun véla

Sjúkdómurinn sjálfur eða lyfjameðferðin geta haft áhrif á aksturshæfileika þína eða notkun annarra vélknúinna tækja. Ef þetta veldur þér áhyggjum, þá ættirðu að ræða það við lækinn þinn.

Rebif inniheldur natríum og bensýlalkóhól

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

Lyfið inniheldur 1,0 mg af bensýlalkóhóli í hverjum 0,2 ml skammti og 2,5 mg af bensýlalkóhóli í hverjum 0,5 ml skammti. Bensýlalkóhól getur valdið ofnæmisviðbrögðum.

Bensýlalkóhól hefur verið tengt við hættu á alvarlegum aukaverkunum þ.m.t. öndunarerfiðleikum (kallast heilkenni andkafa eða „gaspings syndrome“) hjá ungum börnum.

Notið lyfið ekki lengur en í viku handa ungum börnum (yngri en 3 ára), nema að ráði læknisins eða lyfjafræðings.

Leitaðu ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi ef þú ert þunguð eða með barn á brjósti, eða með lifrar- eða nýrnasjúkdóm. Mikið magn bensýlalkóhóls getur safnast upp í líkamanum og valdið aukaverkunum (kallast blóðsýring).

3. Hvernig nota á Rebif

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum.

Meðferð hafin

Meðferð er hafin með stighækkandi skammti (svokölluð „skammtatítrun“) yfir 4 vikna tímabil, til að draga úr sumum aukaverkunum, því er ráðlagt að:

- Gefa Rebif 8,8 míkrogrömm þrisvar í viku með inndælingu í viku eitt og tvö.
- Gefa Rebif 22 míkrogrömm þrisvar í viku með inndælingu í viku þrjú og fjögur.

Frá og með fimmtu viku, þegar aðlögunartímabilinu er lokið, skal fylgja venjulegri skammtagjöf samkvæmt tilvísun læknis.

Skammtur

Venjulegur skammtur 44 míkrogrömm (12 milljón a.e.) þrisvar í viku.

Mælt er með að gefa lægri skammt sem nemur 22 míkrogrömmum (6 milljón a.e.) þrisvar í viku sjúklingum með MS sem ekki þola hærri skammta.

Gefa skal Rebif þrisvar í viku, og ef mögulegt er:

- sömu þrjá vikudagana í hverri viku (a.m.k. með 48 klst. millibili, t.d. mánudag, miðvikudag og föstudag)
- á sama tíma dags (helst að kvöldi).

Notkun handa börnum og unglingum (2 til 17 ára)

Engar formlegar klínískar rannsóknir hafa verið gerðar á börnum eða unglingum. Þó liggja fyrir klínísk gögn sem gefa til kynna að öryggisupplýsingar séu svipaðar fyrir börn og unglinga sem fá Rebif 22 míkrogrömm eða Rebif 44 míkrogrömm þrisvar í viku og fram hafa komið hjá fullorðnum.

Notkun handa börnum (yngri en 2 ára)

Rebif er ekki ráðlagt til notkunar handa börnum sem eru yngri en 2 ára.

Aðferð við lyfjagjöf

Rebif er ætlað til gjafar undir húð.

Nauðsynlegt er að hlíta eftirliti læknis eða hjúkrunarfræðings við fyrstu gjöf/gjafir. Í kjölfar nægilegrar þjálfunar getur þú, einhver fjölskyldumeðlimur, vinur eða umsjónarmaður notað Rebif sprautur til að sjá um lyfjagjöfina heima fyrir. Einnig má gefa lyfið með hentugu sjálfvirkri inndælingartæki.

Vinsamlega lestu eftirfarandi leiðbeiningar gaumgæfilega vegna lyfjagjafar með Rebif.

Lyfið er einnota. Einungis skal nota tæra til mjólkurlitaða lausn sem ekki inniheldur agnir og er án sjáanlegra merkja um skemmdir.

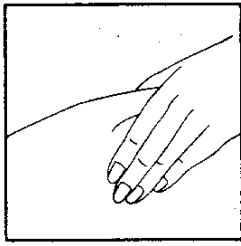
Hvernig á að sprauta Rebif



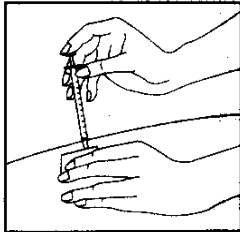
- Veldu stungustað. Læknirinn þinn ráðleggur þér varðandi stungustaði (heppilegir staðir eru t.d. ofarlega á lærum og neðarlega á bók). Haltu á sprautunni eins og penna eða pílu. Mælt er með að þú skráir stungustaði og skiptir reglulega um stað, svo að þú stingir ekki oft á sama stað til að minnka líkurnar á dauða vefs á stungustað.

ATHUGIÐ: Notaðu ekki svæði, þar sem þú finnur fyrir hnúðum, hnútum eða sársauka; ef þú verður var/vör við eitthvað slíkt, ræddu þá við lækinn þinn eða starfsfólk heilsugæslu.

- Þvoðu þér vandlega um hendurnar með vatni og sápu.
- Fjarlægðu Rebif sprautuna úr þynnupakkningunni með því að rífa aftur hlífðarplastið.
- Fyrir inndælingu skaltu nota þurrku vætta spritti til að hreinsa húðina á stungustað. Leyfðu húðinni að þorna. Ef spritt er til staðar, þá getur það valdið sársauka.



- Klíptu varlega í húðina við stungustaðinn (lyftir henni lítillega).
- Láttu úlnliðinn hvíla á húðinni nálægt stungustaðnum og stingdu nálinni í gegnum húðina hratt og örugglega.



- Sprautaðu lyfinu hægt en ákveðið (ýttu sprautubullunni alla leið, þar til sprautan er tóm).
- Leggðu þurrku yfir stungustaðinn. Dragðu nálina út.

- Nuddaðu stungustaðinn mjúklega með baðmullarhnoðra eða grisju.
- Fargaðu öllu sem þú hefur notað: að sprautun lokinni, kastaðu þá strax sprautunni í þar til gert förgunarílát.

Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ef þú notar of stóran skammt hafðu þá tafarlaust samband við lækinn þinn.

Ef gleymist að nota Rebif

Ef þú missir úr gjöf haltu meðferðinni áfram á næsta meðferðardegi þar á eftir. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að nota.

Ef hætt er að nota Rebif

Ekki er víst að áhrifa Rebif gæti þegar í stað. Því skaltu ekki hætta að nota Rebif heldur halda áfram að nota það reglulega til að ná fram tilætluðum árangri. Ef þú ert ekki viss um ávinninginn skaltu hafa samband við lækinn.

Þú ættir ekki að hætta meðferðinni án þess að ræða fyrst við lækinn.

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og á við um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Segðu læknum tafarlaust frá því og hættu að nota Rebif ef þú finnur fyrir einhverjum af eftirtöldum aukaverkunum sem eru alvarlegar:

- **Alvarleg ofnæmisviðbrögð.** Ef þú finnur strax eftir inngjöf Rebif fyrir skyndilegum öndunarerfiðleikum, sem geta komið fram í tengslum við þrota í andliti, vörum, tungu eða hálsi, ofsakláða, kláða um allan líkamann og slappleika eða yfirliðskennd, skalt þú leita læknishjálpar án tafar. Þessar aukaverkanir eru *mjög sjaldgæfar* (kunna að koma fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum).
- Segðu læknum frá því án tafar ef þú finnur fyrir einhverju af eftirtöldum einkennum hugsanlegra **lifrarvandamála**: gulu (gulnun húðar eða augnhvítu), útbreiddum kláða, lystarleysi ásamt ógleði og uppköstum og mari í húð af litlu tilefni. Alvarleg lifrarvandamál geta tengst öðrum einkennum, svo sem einbeitingarörðugleikum, syfju og ringlun.

- **Punglyndi** er *algengt* (kann að koma fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum) hjá meðhöndluðum sjúklingum með mænusigg. Greindu læknum tafarlaust frá því ef þú verður **punglynd/ur eða hugsar um sjálfsvíg**.

Ræddu við læknum ef vart verður við einhverjar af eftirfarandi aukaverkunum:

- **Einkenni sem líkjast inflúensu**, svo sem höfuðverkur, hiti, kuldaþrollur, verkir í vöðvum og liðum, þreyta og ógleði eru *mjög algeng* (kunna að koma fyrir hjá fleirum en 1 af hverjum 10 einstaklingum). Þessi einkenni eru venjulega væg, eru algengari í upphafi meðferðar og minnka með áframhaldandi notkun. Til þess að hjálpa við að draga úr þessum einkennum gæti læknirinn ráðlagt þér að taka hitalækkandi verkjalyf áður en þú færð skammt af Rebif og síðan í 24 klst. eftir hverja inndælingu.
- **Viðbrögð á stungustað** þ.m.t. roði, þroti, upplitun, bólga, sársauki og fleiður eru *mjög algeng*. Viðbrögð á stungustað fara yfirleitt minnkandi er frá líður. Eyðing vefja (drep), gröftur og hersli á stungustað eru *sjaldgæf* (kunna að koma fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum). Sjá ráðleggingar í kaflanum „Varnaðarorð og varúðarreglur“ til þess að minnka hættuna á viðbrögðum á stungustað. Sýking getur komið fram á stungustað (*sjaldgæft*); húðin getur orðið þrútin, viðkvæm og hörð og allt svæðið getur orðið mjög aumt. Ráðfærðu þig við læknum ef þú finnur fyrir einhverjum af þessum einkennum.
- Vissar **rannsóknaniðurstöður** geta breyst. Sjúklingurinn verður venjulega ekki var við þessar breytingar (engin sjúkdómseinkenni), þær eru venjulega afturkræfar og vægar og þarfnast í flestum tilvikum engar sérstakar meðhöndlunar. Rauðum blóðkornum, hvítum blóðkornum og blóðflögum getur fækkað, ýmist einni tegund (*mjög algengt*) eða öllum tegundum í einu (*mjög sjaldgæft*). Hugsanleg einkenni vegna þessara breytinga geta verið þreyta, skert viðnám gegn sýkingum, mar eða blæðing án skýringar. Frávik geta komið fram í prófum á lifrarstarfsemi (*mjög algengt*). Einnig hefur verið greint frá lifrabólgu (*sjaldgæft*). Ef þú færð einkenni sem benda til lifrarkvilla, svo sem lystarleysi samfara öðrum einkennum eins og ógleði, uppköstum, gulu, þá vinsamlegast hafðu strax samband við læknum (sjá hér fyrir ofan „Segðu læknum tafarlaust ...“).
- **Truflun á starfsemi skjaldkirtils** er *sjaldgæf*. Starfsemi skjaldkirtils getur verið annað hvort of mikil eða of lítil. Í langflestum tilfellum verður sjúklingurinn ekki var við nein einkenni vegna breyttrar virkni skjaldkirtilsins. Hins vegar getur læknirinn mælt með viðeigandi prófum.
- **Einkenni sem líkjast MS kasti** (*tíðni ekki þekkt*): Hugsanlegt er að í upphafi meðferðar með Rebif finni þú fyrir einkennum sem minna á MS kast. Þú getur t.d. fundið fyrir mikilli spennu eða máttleysi í vöðvum, sem kemur í veg fyrir að þú getir hreyft þig að vild. Í sumum tilfellum fylgir slíkum einkennum hiti eða einkenni sem líkjast inflúensu sem lýst er hér fyrir framan. Ræddu við læknum ef þú finnur fyrir einhverjum þessara aukaverkana.

Aðrar hugsanlegar aukaverkanir eru m.a.:

Mjög algengar (kunna að koma fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- Höfuðverkur.

Algengar (kunna að koma fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- Svefnleysi
- Niðurgangur, ógleði, uppköst
- Kláði, útbrot

- Vöðva- og liðverkir
- Þreyta, hiti, kuldahrollur.
- Hárlos.

Sjaldgæfar (kunna að koma fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):

- Ofsakláði
- Flog
- Lifrabólga
- Öndunarörðugleikar
- Blóðkekkir svo sem segarek djúpum bláæðum
- Kvillar í sjónhimnu (baka til í auganu) svo sem bólga eða blóðkekkir ásamt meðfylgjandi sjónkvillum (sjóntruflunum, skertri sjón)
- Aukin svitamyndun.

Mjög sjaldgæfar (kunna að koma fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum):

- Sjálfsvígstilraunir
- Alvarleg viðbrögð í húð – sum með sárum í slímhúð
- Blóðtappi í litlum æðum sem getur haft áhrif á nýrun (blóðflagnafæðarpurpur með segamyndun eða þvageitrunarblóðlýsa). Einkenni geta verið aukið mar, blæðingar, hiti, mikill slappleiki, höfuðverkur, sundl eða svimi. Læknirinn gæti greint breytingar á blóði og starfsemi nýrna.
- Rauðir úlfar af völdum lyfja: aukaverkun vegna langvarandi notkunar Rebif. Hugsanleg einkenni eru m.a. vöðva- og liðverkir, þroti og útbrot. Einnig kann að verða vart við önnur merki, svo sem hita, þyngdartap og þreytu. Venjulega hverfa einkennin á einni eða tveimur vikum eftir að meðferð lýkur.
- Nýrnakvillar, þ.m.t. öramyndun í nýrum, sem geta dregið úr nýrnastarfsemi
Ef þú færð sum eða öll þessi einkenni:
 - freyðandi þvag
 - þreyta
 - þroti, einkum í öklum og augnlokum, og þyngdaraukning.
 Láttu lækninn vita þar sem þetta kunna að vera merki um hugsanlegan nýrnakvilla.

Greint hefur verið frá eftirfarandi aukaverkunum með interferoni beta (tíðni ekki þekkt)

- Sundl
- Taugaóstyrkur
- Lystarleysi
- Útvíkkun æða og hjartsláttarónot
- Óregla og/eða breytingar á tíðablæðingum.
- Lungnaháþrýstingur – sjúkdómur með alvarlegri þrengingu í lungnaæðum sem leiðir til hækkunar á blóðþrýstingi í æðum sem flytja blóð frá hjarta til lungna. Lungnaháþrýstingur hefur sést á ýmsum tímum meðan á meðferð stendur, þ.m.t. nokkrum árum eftir að meðferð með Rebif hefst.
- Bólga í fituvefnum undir húðinni (panniculitis), sem getur valdið því að húðin verður hörð viðkomu og hugsanlega myndað sársaukafull rauð þykkildi eða skellur.

Ekki hætta eða breyta lyfjameðferðinni án þess að ráðfæra þig við lækninn.

Börn og unglingar

Aukaverkanir hjá börnum og unglingum eru svipaðar og fram kemur hjá fullorðnum.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Rebif

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á umbúðunum á eftir Fyrnist.

Geymið í kæli (2°C-8°C).

Má ekki frjósa. (Til þess að lyfið frjósi ekki fyrir slysi, setjið það ekki nálægt frystihólfinu).

Ef nauðsynlegt er getur þú tekið Rebif úr kæli og geymt það við ekki hærri hita en 25°C í eitt stakt tímabil í allt að 14 daga. Rebif verður síðan að setja í kæli aftur og nota fyrir fyrningardagsetningu.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

Ekki skal nota lyfið ef þú sérð einhver merki um skemmdir, svo sem ef lausnin er ekki lengur tær eða ef hún inniheldur agnir.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Rebif inniheldur

- Virka innihaldsefnið er interferon beta-1a.
 - Hver 8,8 míkrogrömma sprauta inniheldur 8,8 míkrogrömm af interferoni beta-1a (2,4 milljón a.e.).
 - Hver 22 míkrogrömma sprauta inniheldur 22 míkrogrömm af interferoni beta-1a (6 milljón a.e.).
- Önnur innihaldsefni eru mannítól, póloxamer 188, L-metiónín, benzýl alkóhól, natríumasetat, ediksyra, natríumhýdroxíð og vatn fyrir stungulyf.

Lýsing á útliti Rebif og pakkningastærðir

Rebif 8,8 míkrogrömm fæst sem stungulyf, lausn í áfylltri sprautu með áfastri nál, til inndælingar af sjúklingum. Áfyllt sprautan er tilbúin til notkunar og inniheldur 0,2 ml af lausn.

Rebif 22 míkrogrömm fæst sem stungulyf, lausn í áfylltri sprautu með áfastri nál, til inndælingar af sjúklingum. Rebif er tær til mjólkurlituð lausn. Áfyllt sprautan er tilbúin til notkunar og inniheldur 0,5 ml af lausn.

Rebif lausn er tær til mjólkurlituð.

Rebif 8,8 míkrogrömm og 22 míkrogrömm fást í aðlögunarpakkningu sem er ætluð til notkunar fyrsta mánuð meðferðarinnar, en á þeim tíma er ráðlagt að stækka skammtana smám saman.

Aðlögunarpakkning fyrir einn mánuð inniheldur 6 áfylltar sprautur af Rebif 8,8 míkrogrömm og 6 áfylltar sprautur af Rebif 22 míkrogrömm.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Rebif 22 mikrógrömm/0,5 ml, stungulyf, lausn í rörlykju interferon beta-1a

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Rebif og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Rebif
3. Hvernig nota á Rebif
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Rebif
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Rebif og við hverju það er notað

Rebif tilheyrir flokki lyfja, sem kölluð eru interferon. Þetta eru náttúruleg efni sem flytja boð á milli frumna. Interferon eru framleidd í líkamanum og eru mikilvægur hluti ónæmiskerfisins. Interferon minnka skemmdir á miðtaugakerfinu vegna heila- og mænisiggs (MS), en enn er ekki að fullu vitað hvernig þau virka.

Rebif er fullhreinsað, leysanlegt prótein, sem er hliðstætt náttúrulegu interferoni beta sem framleitt er í líkamanum.

Rebif er notað til meðferðar á MS. Sýnt hefur verið fram á, að það fækkar köstum og mildar þau og hægir á framvindu fötlunar.

2. Áður en byrjað er að nota Rebif

Ekki má nota Rebif

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir náttúrulegu eða raðbrigða interferoni beta eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú ert núna mjög þunglynd(ur)

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en Rebif er notað.

- Einungis skal nota Rebif samkvæmt læknisráði.
- Lesið vandlega og fylgið leiðbeiningum í kaflanum „Hvernig nota á Rebif“ áður en meðferð með Rebif er hafin, til að lágmarka hættu á drepi á stungustað (fleður og vefjaskemmdir) sem hefur sést hjá sjúklingum, sem fá Rebif. Ef þú átt í erfiðleikum vegna staðbundinnar ertingar, hafðu þá samband við lækinn þinn.
- Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en Rebif er notað ef þú ert með ofnæmi fyrir ákveðnum lyfjum.
- Blóðtappi getur myndast í litlum æðum meðan á meðferð stendur. Slíkur blóðtappi getur haft áhrif á nýrun og gæti komið fram allt frá nokkrum vikum til mörgum árum eftir að meðferð er

hafin með Rebif. Læknirinn gæti viljað hafa eftirlit með blóðþrýstingi, blóði (blóðflögum) og starfsemi nýrna.

Láttu lækninn þinn vita ef þú ert haldin(n) sjúkdómum í

- beinmerg,
- nýrum,
- lifur,
- hjarta,
- skjaldkirtli,
- eða ef þú hefur átt við þunglyndi að stríða
- eða ef þú hefur átt við flogaköst að stríða svo að hann geti fylgst náið með meðferðinni og hugsanlegri versnun þessara sjúkdóma.

Notkun annarra lyfja samhliða Rebif

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Einkum skaltu láta lækninn vita ef þú tekur flogaveiki- eða þunglyndislyf.

Meðganga og brjóstgjöf

Við meðgöngu, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

Ekki er búist við neinum skaðlegum áhrifum á börn sem eru á brjósti. Konur sem hafa barn á brjósti mega nota Rebif.

Akstur og notkun véla

Sjúkdómurinn sjálfur eða lyfjameðferðin geta haft áhrif á aksturshæfileika þína eða notkun annarra vélknúinna tækja. Ef þetta veldur þér áhyggjum, þá ættirðu að ræða það við lækninn þinn.

Rebif inniheldur natríum og bensýlalkóhól

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

Lyfið inniheldur 2,5 mg af bensýlalkóhóli í hverjum skammti. Bensýlalkóhól getur valdið ofnæmisviðbrögðum.

Bensýlalkóhól hefur verið tengt við hættu á alvarlegum aukaverkunum þ.m.t. öndunarerfiðleikum (kallast heilkenni andkafa eða „gasping syndrome“) hjá ungum börnum.

Notið lyfið ekki lengur en í viku handa ungum börnum (yngri en 3 ára), nema að ráði læknisins eða lyfjafræðings.

Leitaðu ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi ef þú ert þunguð eða með barn á brjósti, eða með lifrar- eða nýrnasjúkdóm. Mikið magn bensýlalkóhóls getur safnast upp í líkamanum og valdið aukaverkunum (kallast blóðsýring).

3. Hvernig nota á Rebif

Lyfið er fjölskammta.

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum.

Skammtur

Venjulegur skammtur er 44 míkrógrömm (12 milljón a.e.) þrisvar í viku. Læknirinn hefur ávísað þér lægri skammti sem nemur 22 míkrógrömmum (6 milljón a.e.), þrisvar í viku. Þessi minni skammtur er ætlaður sjúklingum sem ekki þola hærri skammta.

Gefa skal Rebif þrisvar í viku, og ef mögulegt er:

- sömu þrjá vikudagana í hverri viku (a.m.k. með 48 klst. millibili, t.d. mánudag, miðvikudag og föstudag)
- á sama tíma dags (helst að kvöldi).

Notkun handa börnum og unglingum (2 til 17 ára)

Engar formlegar klínískar rannsóknir hafa verið gerðar á börnum eða unglingum. Þó liggja fyrir klínísk gögn sem gefa til kynna að öryggisupplýsingar séu svipaðar fyrir börn og unglinga sem fá Rebif 22 míkrógrömm eða Rebif 44 míkrógrömm þrisvar í viku og fram hafa komið hjá fullorðnum.

Notkun handa börnum (yngri en 2 ára)

Rebif er ekki ráðlagt til notkunar handa börnum sem eru yngri en 2 ára.

Aðferð við lyfjagjöf

- Rebif er ætlað til gjafar undir húð.
- Nauðsynlegt er að hlíta eftirliti læknis eða hjúkrunarfræðings við fyrstu gjöf/gjafir. Í kjölfar nægilegrar þjálfunar getur þú, einhver fjölskyldumeðlimur, vinur eða umsjónarmaður notað Rebif rörlykjur ásamt tækinu þínu til að sjá um lyfjagjöfina heima fyrir.
- Rörlykjuna skal nota með RebiSmart rafræna inndælingartækinu.
- Ítarlegar notkunarleiðbeiningar fylgja tækinu. Fylgdu þeim nákvæmlega.
- Hér á eftir eru stuttar leiðbeiningar um hvernig eigi að nota Rebif rörlykjur.

Áður en þú byrjar

- Þvoðu þér vandlega um hendurnar með vatni og sápu.
- Fjarlægðu Rebif rörlykjuna úr þynnupakkningunni með því að rífa aftur hlífðarplastið.
- Athugaðu (um leið og lyfið er tekið úr kæli) að rörlykjan hafi ekki frosið fyrir slysi í pakkningunni eða í tækinu. Aðeins má nota tæra eða ópallýsandi lausn sem er laus við agnir og án sjáanlegra merkja um skemmdir.
- Þegar rörlykjunni er komið fyrir í tækinu og inndælingin framkvæmd skal fara eftir leiðbeiningahandbók (notkunarleiðbeiningunum) sem fylgir tækinu þínu.

Hvar sprauta á Rebif



- Veldu stungustað. Læknirinn þinn ráðleggur þér varðandi stungustaði (heppilegir staðir eru t.d. ofarlega á lærum og neðarlega á bók). Mælt er með að þú skráir stungustaði og skiptir reglulega um stað, svo að þú stingir ekki oft á sama stað til að minnka líkurnar á dauða vefs á stungustað.
- ATHUGIÐ: Notaðu ekki svæði, þar sem þú finnur fyrir hnúðum, hnútum eða sársauka; ef þú verður var/vör við eitthvað slíkt, ræddu þá við lækninn þinn eða starfsfólk heilsugæslu.
- Fyrir inndælinguna skaltu nota þurrku vætta spritti til að hreinsa húðina á stungustað. Leyfðu húðinni að þorna. Ef spritt verður eftir á húðinni getur það valdið sviðatilfinningu.

Hvernig sprauta á Rebif

- Læknirinn mun útskýra fyrir þér hvernig velja eigi réttan 22 míkrógramma skammt. Lestu einnig leiðbeiningarnar í handbókinni sem fylgir með tækinu (RebiSmart).

<i>RebiSmart</i>	• Gættu þess að skammturinn sem birtist í glugga tækisins samsvari ávísuðum 22 míkrogramma skammti fyrir inndælinguna. • Komdu RebiSmart þannig fyrir að það myndi rétt horn (90°) á móti húðinni. • Þrýstu á inndælingarhnappinn. Á meðan á inndælingunni stendur, mun hnappurinn blikka. • Hinkraðu við þar til slökkvar á ljósinu. Það merkir að inndælingunni er lokið. • Fjarlægðu RebiSmart af stungustaðnum.
------------------	---

Eftir inndælingu Rebif með RebiSmart

- Fjarlægðu nálina og fleygðu henni eins og segir í handbókinni sem fylgir með tækinu.
- Nuddaðu stungustaðinn mjúklega með baðmullarhnoðra eða grisju.
- Geymdu tækið með Rebif rörlykju samkvæmt leiðbeiningunum í kafla 5 „Hvernig geyma á Rebif“.

Leitið til læknisins, hjúkrunarfræðings eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.

Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ef þú notar of stóran skammt hafðu þá tafarlaust samband við lækinn þinn.

Ef gleymist að nota Rebif

Ef þú missir úr gjöf haltu meðferðinni áfram á næsta meðferðardegi þar á eftir. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að nota.

Ef hætt er að nota Rebif

Ekki er víst að áhrifa Rebif gæti þegar í stað. Því skaltu ekki hætta að nota Rebif heldur halda áfram að nota það reglulega til að ná fram tilætluðum árangri. Ef þú ert ekki viss um ávinninginn skaltu hafa samband við lækinn.

Þú ættir ekki að hætta meðferðinni án þess að ræða fyrst við lækinn.

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og á við um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Segðu læknum tafarlaust frá því og hættu að nota Rebif ef þú finnur fyrir einhverjum af eftirtöldum aukaverkunum sem eru alvarlegar:

- **Alvarleg ofnæmisviðbrögð.** Ef þú finnur strax eftir inngjöf Rebif fyrir skyndilegum öndunarerfiðleikum, sem geta komið fram í tengslum við þrota í andliti, vörum, tungu eða hálsi, ofsakláða, kláða um allan líkamann og slappleika eða yfirliðskennd, skalt þú leita læknishjálpar án tafar. Þessar aukaverkanir eru *mjög sjaldgæfar* (kunna að koma fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum).
- Segðu læknum frá því án tafar ef þú finnur fyrir einhverju af eftirtöldum einkennum hugsanlegra **lifrarvandamála**: gulu (gulnun húðar eða augnhvítu), útbreiddum kláða, lystarleysi ásamt ógleði og uppköstum og mari í húð af litlu tilefni. Alvarleg lifrarvandamál geta tengst öðrum einkennum, svo sem einbeitingarörðugleikum, syfju og ringlun.

- **Punglyndi** er *algengt* (kann að koma fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum) hjá meðhöndluðum sjúklingum með mænusigg. Greindu læknum tafarlaust frá því ef þú verður **punglynd/ur eða hugsar um sjálfsvíg**.

Ræddu við læknum ef vart verður við einhverjar af eftirfarandi aukaverkunum:

- **Einkenni sem líkjast influensu**, svo sem höfuðverkur, hiti, kuldaþrollur, verkir í vöðvum og liðum, þreyta og ógleði eru *mjög algeng* (kunna að koma fyrir hjá fleirum en 1 af hverjum 10 einstaklingum). Þessi einkenni eru venjulega væg, eru algengari í upphafi meðferðar og minnka með áframhaldandi notkun. Til þess að hjálpa við að draga úr þessum einkennum gæti læknirinn ráðlagt þér að taka hitalækkandi verkjalyf áður en þú færð skammt af Rebif og síðan í 24 klst. eftir hverja inndælingu.
- **Viðbrögð á stungustað** þ.m.t. roði, þroti, upplitun, bólga, sársauki og fleiður eru *mjög algeng*. Viðbrögð á stungustað fara yfirleitt minnkandi er frá líður. Eyðing vefja (drep), gróftur og hersli á stungustað eru *sjaldgæf* (kunna að koma fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum). Sjá ráðleggingar í kaflanum „Varnaðarorð og varúðarreglur“ til þess að minnka hættuna á viðbrögðum á stungustað. Sýking getur komið fram á stungustað (*sjaldgæft*); húðin getur orðið þrútin, viðkvæm og hörð og allt svæðið getur orðið mjög aumt. Ráðfærðu þig við læknum ef þú finnur fyrir einhverjum af þessum einkennum.
- Vissar **rannsóknaniðurstöður** geta breyst. Sjúklingurinn verður venjulega ekki var við þessar breytingar (engin sjúkdómseinkenni), þær eru venjulega afturkræfar og vægar og þarfnast í flestum tilvikum engrar sérstakar meðhöndlunar. Rauðum blóðkornum, hvítum blóðkornum og blóðflögum getur fækkað, ýmist einni tegund (*mjög algengt*) eða öllum tegundum í einu (*mjög sjaldgæft*). Hugsanleg einkenni vegna þessara breytinga geta verið þreyta, skert viðnám gegn sýkingum, mar eða blæðing án skýringar. Frávik geta komið fram í prófum á lifrarstarfsemi (*mjög algengt*). Einnig hefur verið greint frá lifrabólgu (*sjaldgæft*). Ef þú færð einkenni sem benda til lifrarkvilla, svo sem lystarleysi samfara öðrum einkennum eins og ógleði, uppköstum, gulu, þá vinsamlegast hafðu strax samband við læknum (sjá hér fyrir ofan „Segðu læknum tafarlaust ...“).
- **Truflun á starfsemi skjaldkirtils** er *sjaldgæf*. Starfsemi skjaldkirtils getur verið annað hvort of mikil eða of lítil. Í langflestum tilfellum verður sjúklingurinn ekki var við nein einkenni vegna breyttrar virkni skjaldkirtilsins. Hins vegar getur læknirinn mælt með viðeigandi prófum.
- **Einkenni sem líkjast MS kasti** (*tíðni ekki þekkt*): Hugsanlegt er að í upphafi meðferðar með Rebif finni þú fyrir einkennum sem minna á MS kast. Þú getur t.d. fundið fyrir mikilli spennu eða máttleysi í vöðvum, sem kemur í veg fyrir að þú getir hreyft þig að vild. Í sumum tilfellum fylgir slíkum einkennum hiti eða einkenni sem líkjast influensu sem lýst er hér fyrir framan. Ræddu við læknum ef þú finnur fyrir einhverjum þessara aukaverkana.

Aðrar hugsanlegar aukaverkanir eru m.a.:

Mjög algengar (kunna að koma fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- Höfuðverkur.

Algengar (kunna að koma fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- Svefnleysi
- Niðurgangur, ógleði, uppköst
- Kláði, útbrot
- Vöðva- og liðverkir

- Þreyta, hiti, kuldahrollur.
- Hárlos.

Sjaldgæfar (kunna að koma fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):

- Ofsakláði
- Flog
- Lifrabólga
- Öndunarörðugleikar
- Blóðkekkir svo sem segarek djúpum bláæðum
- Kvillar í sjónhimnu (baka til í auganu) svo sem bólga eða blóðkekkir ásamt meðfylgjandi sjónkvillum (sjóntruflunum, skertri sjón)
- Aukin svitamyndun.

Mjög sjaldgæfar (kunna að koma fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum):

- Sjálfsvígstilraunir
- Alvarleg viðbrögð í húð – sum með sárum í slímhúð
- Blóðtappi í litlum æðum sem getur haft áhrif á nýrun (blóðflagnafæðarpurpuru með segamyndun eða þvageitrunarblóðlýsa). Einkenni geta verið aukið mar, blæðingar, hiti, mikill slappleiki, höfuðverkur, sundl eða svimi. Læknirinn gæti greint breytingar á blóði og starfsemi nýrna.
- Rauðir úlfar af völdum lyfja: aukaverkun vegna langvarandi notkunar Rebif. Hugsanleg einkenni eru m.a. vöðva- og liðverkir, þroti og útbrot. Einnig kann að verða vart við önnur merki, svo sem hita, þyngdartap og þreytu. Venjulega hverfa einkennin á einni eða tveimur vikum eftir að meðferð lýkur.
- Nýrnakvillar, þ.m.t. öramyndun í nýrum, sem geta dregið úr nýrnastarfsemi
Ef þú færð sum eða öll þessi einkenni:
 - freyðandi þvag
 - þreyta
 - þroti, einkum í ökkum og augnlokum, og þyngdaraukning.
 Láttu lækninn vita þar sem þetta kunna að vera merki um hugsanlegan nýrnakvilla.

Greint hefur verið frá eftirfarandi aukaverkunum með interferoni beta (tíðni ekki þekkt)

- Sundl
- Taugaóstyrkur
- Lystarleysi
- Útvíkkun æða og hjartsláttarónot
- Óregla og/eða breytingar á tíðablæðingum.
- Lungnaháþrýstingur – sjúkdómur með alvarlegri þrengingu í lungnaæðum sem leiðir til hækkunar á blóðþrýstingi í æðum sem flytja blóð frá hjarta til lungna. Lungnaháþrýstingur hefur sést á ýmsum tímum meðan á meðferð stendur, þ.m.t. nokkrum árum eftir að meðferð með Rebif hefst.
- Bólga í fituvefnum undir húðinni (panniculitis), sem getur valdið því að húðin verður hörð viðkomu og hugsanlega myndað sársaukafull rauð þykkildi eða skellur.

Ekki hætta eða breyta lyfjameðferðinni án þess að ráðfæra þig við lækninn.

Börn og unglingar

Aukaverkanir hjá börnum og unglingum eru svipaðar og fram kemur hjá fullorðnum.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Rebif

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á umbúðunum á eftir Fyrnist.

Geymið í kæli (2°C-8°C).

Má ekki frjósa. (Til þess að lyfið frjósi ekki fyrir slysi, setjið það ekki nálægt frystihólfinu).

Notið innan 28 daga eftir fyrstu inndælingu.

Tækið (RebiSmart) sem inniheldur áfyllta rörlykju með Rebif verður að geyma í geymsluöskjunni í kæli (2°C - 8°C). Ef nauðsynlegt er getur þú tekið Rebif úr kæli og geymt það við ekki hærri hita en 25°C í eitt stakt tímabil í allt að 14 daga. Rebif verður síðan að setja í kæli aftur og nota fyrir fyrningardagsetningu.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

Ekki skal nota lyfið ef þú sérð einhver merki um skemmdir, svo sem ef lausnin í rörlykjunni er ekki lengur tær og litlaus eða ef hún inniheldur agnir.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Rebif inniheldur

- Virka innihaldsefnið er interferon beta-1a. Hver rörlykja inniheldur 66 míkrogrömm sem jafngildir 18 milljón alþjóðlegum einingum (a.e.) af interferoni beta-1a.
- Önnur innihaldsefni eru mannítól, póloxamer 188, L-metiónín, benzýl alkóhól, natríumasetat, ediksýra, natríumhýdroxíð og vatn fyrir stungulyf.

Lýsing á útliti Rebif og pakkningastærðir

Áfyllt rörlykja (gler af gerð 1) með bullutappa (gúmmí) og þrýstiloki (ál og halóbútýl gúmmí) sem inniheldur 1,5 ml lausn. Pakkningastærð með 4 eða 12 rörlykjum. Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Nota skal rörlykjuna með rafræna RebiSmart inndælingartækinu. Tækið er fánlegt eitt sér.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Rebif 44 mikrógrömm/0,5 ml, stungulyf, lausn í rörlykju interferon beta-1a

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til lækisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Rebif og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Rebif
3. Hvernig nota á Rebif
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Rebif
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Rebif og við hverju það er notað

Rebif tilheyrir flokki lyfja, sem kölluð eru interferon. Þetta eru náttúruleg efni sem flytja boð á milli frumna. Interferon eru framleidd í líkamanum og eru mikilvægur hluti ónæmiskerfisins. Interferon minnka skemmdir á miðtaugakerfinu vegna heila- og mænisiggs (MS), en enn er ekki að fullu vitað, hvernig þau virka.

Rebif er fullhreinsað, leysanlegt prótein, sem er hliðstætt náttúrulegu interferoni beta sem framleitt er í líkamanum.

Rebif er notað til meðferðar á MS. Sýnt hefur verið fram á, að það fækkar köstum og mildar þau og hægir á framvindu fötlunar. Það er einnig samþykkt til notkunar hjá sjúklingum sem hafa í eitt skipti fengið einkenni sem líkur benda til að séu fyrsta merki um MS.

2. Áður en byrjað er að nota Rebif

Ekki má nota Rebif

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir náttúrulegu eða raðbrigða interferoni beta eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú ert núna mjög þunglynd(ur)

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en Rebif er notað.

- Einungis skal nota Rebif samkvæmt læknisráði.
- Lesið vandlega og fylgið leiðbeiningum í kaflanum „Hvernig nota á Rebif“ áður en meðferð með Rebif er hafin, til að lágmarka hættu á drepi á stungustað (fleður og vefjaskemmdir) sem hefur sést hjá sjúklingum, sem fá Rebif. Ef þú átt í erfiðleikum vegna staðbundinnar ertingar, hafðu þá samband við lækinn þinn.
- Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en Rebif er notað ef þú ert með ofnæmi fyrir ákveðnum lyfjum.

- Blóðtappi getur myndast í litlum æðum meðan á meðferð stendur. Slíkur blóðtappi getur haft áhrif á nýrun og gæti komið fram allt frá nokkrum vikum til mörgum árum eftir að meðferð er hafin með Rebif. Læknirinn gæti viljað hafa eftirlit með blóðþrýstingi, blóði (blóðflögum) og starfsemi nýrna.

Láttu lækninn þinn vita ef þú ert haldin(n) sjúkdómum í

- beinmerg,
- nýrum,
- lifur,
- hjarta,
- skjaldkirtli,
- eða ef þú hefur átt við þunglyndi að stríða
- eða ef þú hefur átt við flogaköst að stríða svo að hann geti fylgst náið með meðferðinni og hugsanlegri versnun þessara sjúkdóma.

Notkun annarra lyfja samhliða Rebif

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Einkum skaltu láta lækninn vita ef þú tekur flogaveiki- eða þunglyndislyf.

Meðganga og brjóstagjöf

Við meðgöngu, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

Ekki er búið við neinum skaðlegum áhrifum á börn sem eru á brjósti. Konur sem hafa barn á brjósti mega nota Rebif.

Akstur og notkun véla

Sjúkdómurinn sjálfur eða lyfjameðferðin geta haft áhrif á aksturshæfileika þína eða notkun annarra vélknúinna tækja. Ef þetta veldur þér áhyggjum, þá ættirðu að ræða það við lækninn þinn.

Rebif inniheldur natríum og bensýlalkóhól

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

Lyfið inniheldur 2,5 mg af bensýlalkóhóli í hverjum skammti. Bensýlalkóhól getur valdið ofnæmisviðbrögðum.

Bensýlalkóhól hefur verið tengt við hættu á alvarlegum aukaverkunum þ.m.t. öndunarerfiðleikum (kallast heilkenni andkafa eða „gaspings syndrome“) hjá ungum börnum.

Notið lyfið ekki lengur en í viku handa ungum börnum (yngri en 3 ára), nema að ráði læknisins eða lyfjafræðings.

Leitaðu ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi ef þú ert þunguð eða með barn á brjósti, eða með lifrar- eða nýrnasjúkdóm. Mikið magn bensýlalkóhóls getur safnast upp í líkamanum og valdið aukaverkunum (kallast blóðsýring).

3. Hvernig nota á Rebif

Lyfið er fjölskammta.

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum.

Skammtur

Sjúklingar sem hafa fengið fyrstu klínísku einkenni

Venjulegur skammtur er 44 míkrógrömm (12 milljón a.e.) þrisvar í viku.

Sjúklingar með MS

Venjulegur skammtur er 44 míkrógrömm (12 milljón a.e.) þrisvar á viku.

Mælt er með að gefa lægri skammt sem nemur 22 míkrógrömmum (6 milljón a.e.), þrisvar í viku sjúklingum sem ekki þola hærri skammta.

Gefa skal Rebif þrisvar í viku, og ef mögulegt er:

- sömu þrjá vikudagana í hverri viku (a.m.k. með 48 klst. millibili, t.d. mánudag, miðvikudag og föstudag)
- á sama tíma dags (helst að kvöldi).

Notkun handa börnum og unglingum (2 til 17 ára)

Engar formlegar klínískar rannsóknir hafa verið gerðar á börnum eða unglingum. Þó liggja fyrir klínísk gögn sem gefa til kynna að öryggisupplýsingar séu svipaðar fyrir börn og unglinga sem fá Rebif 22 míkrógrömm eða Rebif 44 míkrógrömm þrisvar í viku og fram hafa komið hjá fullorðnum.

Notkun handa börnum (yngri en 2 ára)

Rebif er ekki ráðlagt til notkunar handa börnum sem eru yngri en 2 ára.

Aðferð við lyfjagjöf

- Rebif er ætlað til gjafar undir húð.
- Nauðsynlegt er að hlíta eftirliti læknis eða hjúkrunarfræðings við fyrstu gjöf/gjafir. Í kjölfar nægilegrar þjálfunar getur þú, einhver fjölskyldumeðlimur, vinur eða umsjónarmaður notað Rebif rörlykjur ásamt tækinu þínu til að sjá um lyfjagjöfina heima fyrir.
- Rörlykjuna skal nota með RebiSmart rafræna inndælingartækinu.
- Ítarlegar notkunarleiðbeiningar fylgja tækinu. Fylgdu þeim nákvæmlega.
- Hér á eftir eru stuttar leiðbeiningar um hvernig eigi að nota Rebif rörlykjur.

Áður en þú byrjar

- Þvoðu þér vandlega um hendurnar með vatni og sápu.
- Fjarlægðu Rebif rörlykjuna úr þynnupakkningunni með því að rífa aftur hlífðarplastið.
- Athugaðu (um leið og lyfið er tekið úr kæli) að rörlykjan hafi ekki frosið fyrir slysi í pakkningunni eða í tækinu. Aðeins má nota tæra eða ópallýsandi lausn sem er laus við agnir og án sjáanlegra merkja um skemmdir.
- Þegar rörlykjunni er komið fyrir í tækinu og inndælingin framkvæmd skal fara eftir leiðbeiningahandbók (notkunarleiðbeiningunum) sem fylgir tækinu þínu.

Hvar sprauta á Rebif



- Veldu stungustað. Læknirinn þinn ráðleggur þér varðandi stungustaði (heppilegir staðir eru t.d. ofarlega á lærum og neðarlega á bók). Mælt er með að þú skráir stungustaði og skiptir reglulega um stað, svo að þú stingir ekki oft á sama stað til að minnka líkurnar á dauða vefs á stungustað.
- ATHUGIÐ: Notaðu ekki svæði, þar sem þú finnur fyrir hnúðum, hnútum eða sársauka; ef þú verður var/vör við eitthvað slíkt, ræddu þá við lækinn þinn eða starfsfólk heilsugæslu.
- Fyrir inndælinguna skaltu nota þurrku vætta spritti til að hreinsa húðina á stungustað. Leyfðu húðinni að þorna. Ef spritt verður eftir á húðinni getur það valdið sviðatilfinningu.

Hvernig sprauta á Rebif

- Læknirinn mun útskýra fyrir þér hvernig velja eigi réttan 44 míkrógramma skammt. Lestu einnig leiðbeiningarnar í handbókinni sem fylgir með tækinu (RebiSmart).

<i>RebiSmart</i>	• Gættu þess að skammturinn sem birtist í glugga tækisins samsvari ávísuðum 44 míkrógramma skammti fyrir inndælinguna. • Komdu RebiSmart þannig fyrir að það myndi rétt horn (90°) á móti húðinni. • Þrýstu á inndælingarhnappinn. Á meðan á inndælingunni stendur, mun hnappurinn blikka. • Hinkraðu við þar til slökkvar á ljósinu. Það merkir að inndælingunni er lokið. • Fjarlægðu RebiSmart af stungustaðnum.
------------------	---

Eftir inndælingu Rebif með RebiSmart

- Fjarlægðu nálinu og fleygðu henni eins og segir í handbókinni sem fylgir með tækinu.
- Nuddaðu stungustaðinn mjúklega með baðmullarhnoðra eða grisju.
- Geymdu tækið með Rebif rörlykju samkvæmt leiðbeiningunum í kafla 5 „Hvernig geyma á Rebif“.

Leitið til læknisins, hjúkrunarfræðings eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.

Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ef þú notar of stóran skammt hafðu þá tafarlaust samband við lækinn þinn.

Ef gleymist að nota Rebif

Ef þú missir úr gjöf haltu meðferðinni áfram á næsta meðferðardegi þar á eftir. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að nota.

Ef hætt er að nota Rebif

Ekki er víst að áhrifa Rebif gæti þegar í stað. Því skaltu ekki hætta að nota Rebif heldur halda áfram að nota það reglulega til að ná fram tilætluðum árangri. Ef þú ert ekki viss um ávinninginn skaltu hafa samband við lækinn.

Þú ættir ekki að hætta meðferðinni án þess að ræða fyrst við lækinn.

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og á við um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Segðu læknum tafarlaust frá því og hættu að nota Rebif ef þú finnur fyrir einhverjum af eftirtöldum aukaverkunum sem eru alvarlegar:

- **Alvarleg ofnæmisviðbrögð.** Ef þú finnur strax eftir inngjöf Rebif fyrir skyndilegum öndunarerfiðleikum, sem geta komið fram í tengslum við þrota í andliti, vörum, tungu eða hálsi, ofsakláða, kláða um allan líkamann og slappleika eða yfirliðskennd, skalt þú leita læknishjálpar án tafar. Þessar aukaverkanir eru *mjög sjaldgæfar* (kunna að koma fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum).
- Segðu læknum frá því án tafar ef þú finnur fyrir einhverju af eftirtöldum einkennum hugsanlegra **lifrarvandamála**: gulu (gulnun húðar eða augnhvítu), útbreiddum kláða, lystarleysi

ásamt ógleði og uppköstum og mari í húð af litlu tilefni. Alvarleg lifrarvandamál geta tengst öðrum einkennum, svo sem einbeitingarörðugleikum, syfju og ringlun.

- **Punglyndi** er *algengt* (kann að koma fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum) hjá meðhöndluðum sjúklingum með mænusigg. Greindu læknum tafarlaust frá því ef þú verður **punglynd/ur eða hugsar um sjálfsvíg**.

Ræddu við læknum ef vart verður við einhverjar af eftirfarandi aukaverkunum:

- **Einkenni sem líkjast influensu**, svo sem höfuðverkur, hiti, kuldahrollur, verkir í vöðvum og liðum, þreyta og ógleði eru *mjög algeng* (kunna að koma fyrir hjá fleirum en 1 af hverjum 10 einstaklingum). Þessi einkenni eru venjulega væg, eru algengari í upphafi meðferðar og minnka með áframhaldandi notkun. Til þess að hjálpa við að draga úr þessum einkennum gæti lækinn ráðlagt þér að taka hitalækkandi verkjalyf áður en þú færð skammt af Rebif og síðan í 24 klst. eftir hverja inndælingu.
- **Viðbrögð á stungustað** þ.m.t. roði, þroti, upplitun, bólga, sársauki og fleiður eru *mjög algeng*. Viðbrögð á stungustað fara yfirleitt minnkandi er frá líður. Eyðing vefja (drep), gröftur og hersli á stungustað eru *sjaldgæf* (kunna að koma fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum). Sjá ráðleggingar í kaflanum „Varnaðarorð og varúðarreglur“ til þess að minnka hættuna á viðbrögðum á stungustað. Sýking getur komið fram á stungustað (*sjaldgæf*); húðin getur orðið þrútin, viðkvæm og hörð og allt svæðið getur orðið mjög aumt. Ráðfærðu þig við læknum ef þú finnur fyrir einhverjum af þessum einkennum.
- Vissar **rannsóknaniðurstöður** geta breyst. Sjúklingurinn verður venjulega ekki var við þessar breytingar (engin sjúkdómseinkenni), þær eru venjulega afturkræfar og vægar og þarfnast í flestum tilvikum engar sérstakar meðhöndlunar. Rauðum blóðkornum, hvítum blóðkornum og blóðflögum getur fækkað, ýmist einni tegund (*mjög algengt*) eða öllum tegundum í einu (*mjög sjaldgæf*). Hugsanleg einkenni vegna þessara breytinga geta verið þreyta, skert viðnám gegn sýkingum, mar eða blæðing án skýringar. Frávik geta komið fram í prófum á lifrarstarfsemi (*mjög algengt*). Einnig hefur verið greint frá lifrabólgu (*sjaldgæf*). Ef þú færð einkenni sem benda til lifrarkvilla, svo sem lystarleysi samfara öðrum einkennum eins og ógleði, uppköstum, gulu, þá vinsamlegast hafðu strax samband við læknum (sjá hér fyrir ofan „Segðu læknum tafarlaust ...“).
- **Truflun á starfsemi skjaldkirtils** er *sjaldgæf*. Starfsemi skjaldkirtils getur verið annað hvort of mikil eða of lítil. Í langflestum tilfellum verður sjúklingurinn ekki var við nein einkenni vegna breyttrar virkni skjaldkirtilsins. Hins vegar getur lækinn mælt með viðeigandi prófum.
- **Einkenni sem líkjast MS kasti** (*tíðni ekki þekkt*): Hugsanlegt er að í upphafi meðferðar með Rebif finni þú fyrir einkennum sem minna á MS kast. Þú getur t.d. fundið fyrir mikilli spennu eða máttleysi í vöðvum, sem kemur í veg fyrir að þú getir hreyft þig að vild. Í sumum tilfellum fylgir slíkum einkennum hiti eða einkenni sem líkjast influensu sem lýst er hér fyrir framan. Ræddu við læknum ef þú finnur fyrir einhverjum þessara aukaverkana.

Aðrar hugsanlegar aukaverkanir eru m.a.:

Mjög algengar (kunna að koma fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- Höfuðverkur.

Algengar (kunna að koma fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- Svefnleysi
- Niðurgangur, ógleði, uppköst

- Kláði, útbrot
- Vöðva- og liðverkir
- Þreyta, hiti, kuldaþrollur.
- Hárlos.

Sjaldgæfar (kunna að koma fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):

- Ofsakláði
- Flog
- Lifrarbólga
- Öndunarörðugleikar
- Blóðkekkir svo sem segarek djúpum bláæðum
- Kvillar í sjónhimnu (baka til í auganu) svo sem bólga eða blóðkekkir ásamt meðfylgjandi sjónkvillum (sjóntruflunum, skertri sjón)
- Aukin svitamyndun.

Mjög sjaldgæfar (kunna að koma fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum):

- Sjálfsvígðilraunir
- Alvarleg viðbrögð í húð – sum með sárum í slímhúð
- Blóðtappi í litlum æðum sem getur haft áhrif á nýrun (blóðflagnafæðarpurpuru með segamyndun eða þvageitrunarblóðlýsa). Einkenni geta verið aukið mar, blæðingar, hiti, mikill slappleiki, höfuðverkur, sundl eða svimi. Læknirinn gæti greint breytingar á blóði og starfsemi nýrna.
- Rauðir úlfar af völdum lyfja: aukaverkun vegna langvarandi notkunar Rebif. Hugsanleg einkenni eru m.a. vöðva- og liðverkir, þroti og útbrot. Einnig kann að verða vart við önnur merki, svo sem hita, þyngdartap og þreytu. Venjulega hverfa einkennin á einni eða tveimur vikum eftir að meðferð lýkur.
- Nýrnakvillar, þ.m.t. öramyndun í nýrum, sem geta dregið úr nýrnastarfsemi
Ef þú færð sum eða öll þessi einkenni:
 - freyðandi þvag
 - þreyta
 - þroti, einkum í ökkum og augnlokum, og þyngdaraukning.
 Láttu lækninn vita þar sem þetta kunna að vera merki um hugsanlegan nýrnakvilla.

Greint hefur verið frá eftirfarandi aukaverkunum með interferoni beta (tíðni ekki þekkt)

- Sundl
- Taugaóstyrkur
- Lystarleysi
- Útvíkkun æða og hjartsláttarónot
- Óregla og/eða breytingar á tíðablæðingum.
- Lungnaháþrýstingur – sjúkdómur með alvarlegri þrengingu í lungnaæðum sem leiðir til hækkunar á blóðþrýstingi í æðum sem flytja blóð frá hjarta til lungna. Lungnaháþrýstingur hefur sést á ýmsum tímum meðan á meðferð stendur, þ.m.t. nokkrum árum eftir að meðferð með Rebif hefst.
- Bólga í fituvefnum undir húðinni (panniculitis), sem getur valdið því að húðin verður hörð viðkomu og hugsanlega myndað sársaukafull rauð þykkildi eða skellur.

Ekki hætta eða breyta lyfjameðferðinni án þess að ráðfæra þig við lækninn.

Börn og unglingar

Aukaverkanir hjá börnum og unglingum eru svipaðar og fram kemur hjá fullorðnum.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Rebif

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á umbúðunum á eftir Fyrnist.

Geymið í kæli (2°C-8°C).

Má ekki frjósa. (Til þess að lyfið frjósi ekki fyrir slysi, setjið það ekki nálægt frystihólfinu).

Notið innan 28 daga eftir fyrstu inndælingu.

Tækið (RebiSmart) sem inniheldur áfyllta rörlykju með Rebif verður að geyma í geymsluöskjunni í kæli (2°C - 8°C). Ef nauðsynlegt er getur þú tekið Rebif úr kæli og geymt það við ekki hærri hita en 25°C í eitt stakt tímabil í allt að 14 daga. Rebif verður síðan að setja í kæli aftur og nota fyrir fyrningardagsetningu.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

Ekki skal nota lyfið ef þú sérð einhver merki um skemmdir, svo sem ef lausnin í rörlykjunni er ekki lengur tær og litlaus eða ef hún inniheldur agnir.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Rebif inniheldur

- Virka innihaldsefnið er interferon beta-1a. Hver rörlykja inniheldur 132 míkrogrömm sem jafngildir 36 milljón alþjóðlegum einingum (a.e.) af interferoni beta-1a.
- Önnur innihaldsefni eru mannitol, póloxamer 188, L-metiónín, benzýl alkóhól, natríumasetat, ediksýra, natríumhýdroxíð og vatn fyrir stungulyf.

Lýsing á útliti Rebif og pakkningastærðir

Áfyllt rörlykja (gler af gerð 1) með bullutappa (gúmmí) og þrýstiloki (ál og halóbútýl gúmmí) sem inniheldur 1,5 ml lausn. Pakkningastærð með 4 eða 12 rörlykjum. Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Nota skal rörlykjuna með rafræna RebiSmart inndælingartækinu. Tækið er fáanlegt eitt sér.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Rebif 8,8 míkrogrömm/0,1 ml stungulyf, lausn í rörlykju

Rebif 22 míkrogrömm/0,25 ml stungulyf, lausn í rörlykju

interferon beta-1a

Aðlögunarpakkning

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Rebif og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Rebif
3. Hvernig nota á Rebif
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Rebif
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Rebif og við hverju það er notað

Rebif tilheyrir flokki lyfja, sem kölluð eru interferon. Þetta eru náttúruleg efni sem flytja boð á milli frumna. Interferon eru framleidd í líkamanum og eru mikilvægur hluti ónæmiskerfisins. Interferon minnka skemmdir á miðtaugakerfinu vegna heila- og mænisiggs (MS), en enn er ekki að fullu vitað, hvernig þau virka.

Rebif er fullhreinsað, leysanlegt prótein, sem er hliðstætt náttúrulegu interferoni beta sem framleitt er í líkamanum.

Rebif er notað til meðferðar á MS. Sýnt hefur verið fram á, að það fækkar köstum og mildar þau og hægir á framvindu fötlunar. Það er einnig samþykkt til notkunar hjá sjúklingum sem hafa í eitt skipti fengið einkenni sem líkur benda til að séu fyrsta merki um MS.

2. Áður en byrjað er að nota Rebif

Ekki má nota Rebif

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir náttúrulegu eða raðbrigða interferoni beta eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú ert núna mjög þunglynd(ur)

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en Rebif er notað.

- Einungis skal nota Rebif samkvæmt læknisráði.
- Lesið vandlega og fylgið leiðbeiningum í kaflanum „Hvernig nota á Rebif“ áður en meðferð með Rebif er hafin, til að lágmarka hættu á drepri á stungustað (fleður og vefjaskemmdir) sem hefur sést hjá sjúklingum, sem fá Rebif. Ef þú átt í erfiðleikum vegna staðbundinnar ertingar, hafðu þá samband við lækinn þinn.

- Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en Rebif er notað ef þú ert með ofnæmi fyrir ákveðnum lyfjum.
- Blóðtappi getur myndast í litlum æðum meðan á meðferð stendur. Slíkur blóðtappi getur haft áhrif á nýrun og gæti komið fram allt frá nokkrum vikum til mörgum árum eftir að meðferð er hafin með Rebif. Læknirinn gæti viljað hafa eftirlit með blóðþrýstingi, blóði (blóðflögum) og starfsemi nýrna.

Láttu lækinn þinn vita ef þú ert haldin(n) sjúkdómum í

- beinmerg,
- nýrum,
- lifur,
- hjarta,
- skjaldkirtli,
- eða ef þú hefur átt við þunglyndi að stríða
- eða ef þú hefur átt við flogaköst að stríða svo að hann geti fylgst náið með meðferðinni og hugsanlegri versnun þessara sjúkdóma.

Notkun annarra lyfja samhliða Rebif

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Einkum skaltu láta lækinn vita ef þú tekur flogaveiki- eða þunglyndislyf.

Meðganga og brjóstgjöf

Við meðgöngu, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

Ekki er búið við neinum skaðlegum áhrifum á börn sem eru á brjósti. Konur sem hafa barn á brjósti mega nota Rebif.

Akstur og notkun véla

Sjúkdómurinn sjálfur eða lyfjameðferðin geta haft áhrif á aksturshæfileika þína eða notkun annarra vélknúinna tækja. Ef þetta veldur þér áhyggjum, þá ættirðu að ræða það við lækinn þinn.

Rebif inniheldur natríum og bensýlalkóhól

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

Lyfið inniheldur 0,5 mg af bensýlalkóhóli í hverjum 0,1 ml skammti og 1,25 mg af bensýlalkóhóli í hverjum 0,25 ml skammti. Bensýlalkóhól getur valdið ofnæmisviðbrögðum.

Bensýlalkóhól hefur verið tengt við hættu á alvarlegum aukaverkunum þ.m.t. öndunarerfiðleikum (kallast heilkenni andkafa eða „gaspings syndrome“) hjá ungum börnum.

Notið lyfið ekki lengur en í viku handa ungum börnum (yngri en 3 ára), nema að ráði læknisins eða lyfjafræðings.

Leitaðu ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi ef þú ert þunguð eða með barn á brjósti, eða með lifrar- eða nýrnasjúkdóm. Mikið magn bensýlalkóhóls getur safnast upp í líkamanum og valdið aukaverkunum (kallast blóðsýring).

3. Hvernig nota á Rebif

Lyfið er fjölskammta.

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum.

Meðferð hafin

Meðferð er hafin með stigvaxandi aukningu skammts (svokölluð „skammtatítrun“) yfir 4 vikna tímabil til að draga úr sumum aukaverkunum og mælt er með því að:

- Gefa Rebif 8,8 míkrógrömm þrisvar í viku með inndælingu í viku eitt og tvö.
- Gefa Rebif 22 míkrógrömm þrisvar í viku með inndælingu í viku þrjú og fjögur.

Frá og með fimmtu viku, þegar aðlögunartímabilinu er lokið, skal fylgja venjulegri skammtagjöf samkvæmt tilvísun læknis.

Skammtur

Venjulegur skammtur 44 míkrógrömm (12 milljón a.e.) þrisvar í viku.

Mælt er með að gefa lægri skammt sem nemur 22 míkrógrömmum (6 milljón a.e.) þrisvar í viku sjúklingum með MS sem ekki þola hærri skammta.

Gefa skal Rebif þrisvar í viku, og ef mögulegt er:

- sömu þrjá vikudagana í hverri viku (a.m.k. með 48 klst. millibili, t.d. mánudag, miðvikudag og föstudag)
- á sama tíma dags (helst að kvöldi).

Notkun handa börnum og unglingum (2 til 17 ára)

Engar formlegar klínískar rannsóknir hafa verið gerðar á börnum eða unglingum. Þó liggja fyrir klínísk gögn sem gefa til kynna að öryggisupplýsingar séu svipaðar fyrir börn og unglinga sem fá Rebif 22 míkrógrömm eða Rebif 44 míkrógrömm þrisvar í viku og fram hafa komið hjá fullorðnum.

Notkun handa börnum (yngri en 2 ára)

Rebif er ekki ráðlagt til notkunar handa börnum sem eru yngri en 2 ára.

Aðferð við lyfjagjöf

- Rebif er ætlað til gjafar undir húð.
- Nauðsynlegt er að hlíta eftirliti læknis eða hjúkrunarfræðings við fyrstu gjöf/gjafir. Í kjölfar nægilegrar þjálfunar getur þú, einhver fjölskyldumeðlimur, vinur eða umsjónarmaður notað Rebif rörlykjur ásamt tækinu þínu til að sjá um lyfjagjöfina heima fyrir.
- Aðlögunarpakkingin inniheldur tvær nákvæmlega eins rörlykjur af Rebif og þú getur hafið meðferð með hvorri þeirra sem er.
- Rörlykjuna skal nota með RebiSmart rafræna inndælingartækinu.
- Ítarlegar notkunarleiðbeiningar fylgja tækinu. Fylgdu þeim nákvæmlega.
- Hér á eftir eru stuttar leiðbeiningar um hvernig eigi að nota Rebif rörlykjur.

Áður en þú byrjar

- Þvoðu þér vandlega um hendurnar með vatni og sápu.
- Fjarlægðu Rebif rörlykjuna úr þynnupakkingunni með því að rífa aftur hlífðarplastið.
- Athugaðu (um leið og lyfið er tekið úr kæli) að rörlykjan hafi ekki frosið fyrir slysi í pakkingunni eða í tækinu. Aðeins má nota tæra eða ópallýsandi lausn sem er laus við agnir og án sjáanlegra merkja um skemmdir.
- Þegar rörlykjunni er komið fyrir í tækinu og inndælingin framkvæmd skal fara eftir leiðbeiningahandbók (notkunarleiðbeiningunum) sem fylgir tækinu þínu.

Hvar sprauta á Rebif



- Veldu stungustað. Læknirinn þinn ráðleggur þér varðandi stungustaði (heppilegir staðir eru t.d. ofarlega á lærum og neðarlega á bók). Mælt er með að þú skráir stungustaði og skiptir reglulega um stað, svo að þú stingir ekki oft á sama stað til að minnka líkurnar á dauða vefs á stungustað.
- **ATHUGIÐ:** Notaðu ekki svæði, þar sem þú finnur fyrir hnúðum, hnútum eða sársauka; ef þú verður var/vör við eitthvað slíkt, ræddu þá við lækinn þinn eða starfsfólk heilsugæslu.
- Fyrir inndælinguna skaltu nota þurrku vætta spritti til að hreinsa húðina á stungustað. Leyfðu húðinni að þorna. Ef spritt verður eftir á húðinni getur það valdið sviðatilfinningu.

Hvernig sprauta á Rebif

- Læknirinn munu útskýra hvernig velja eigi réttan skammt. Lestu einnig leiðbeiningarnar í handbókinni sem fylgir með tækinu (RebiSmart).

RebiSmart	• RebiSmart er forritað til að leiðbeina þér í gegnum aðlögunarferlið og mun auka skammtana sjálfvirkir á aðlögunartímabilinu. Það mun einnig leiðbeina þér þegar þú þarft að skipta um rörlykju. • Þú eða læknirinn þurfið að velja skammtinn ávísaður er í RebiSmart valmyndinni til að tryggja að skammturinn sé rétt skráður. • Til að virkja valmyndina „upphaf/títrun“ þarft þú eða læknirinn fyrst að velja 44 míkrógrömm, síðan „aðlögun/títrun“, velja „í gang“ og staðfesta „aðlögun/títrun í gang“ með því að þrýsta á „ok“.
	• Tækið mun tryggja að: – Í fyrstu og annarri viku, er Rebif 8,8 míkrógrömm dælt inn þrisvar í viku. – Í þriðju og fjórðu viku, er Rebif 22 míkrógrömm dælt inn þrisvar í viku. – Frá og með fimmtu viku, stillist RebiSmart sjálfvirkir á venjulega skammtagjöf. • Komdu RebiSmart þannig fyrir að það myndi rétt horn (90°) á móti húðinni. • Þrýstu á inndælingarhnappinn. Á meðan á inndælingunni stendur, mun hnappurinn blikka. • Hinkraðu við þar til slökknar á ljósinu. Það merkir að inndælingunni er lokið. • Fjarlægðu RebiSmart af stungustaðnum.

Eftir inndælingu Rebif með RebiSmart

- Fjarlægðu nálina og fleygðu henni eins og segir í handbókinni sem fylgir með tækinu.
- Nuddaðu stungustaðinn mjúklega með baðmullarhnoðra eða grisju.
- Geymdu tækið með Rebif rörlykju samkvæmt leiðbeiningunum í kafla 5 „Hvernig geyma á Rebif“.

Leitið til læknisins, hjúkrunarfræðings eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.

Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ef þú notar of stóran skammt hafðu þá tafarlaust samband við lækinn þinn.

Ef gleymist að nota Rebif

Ef þú missir úr gjöf haltu meðferðinni áfram á næsta meðferðardegi þar á eftir. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að nota.

Ef hætt er að nota Rebif

Ekki er víst að áhrifa Rebif gæti þegar í stað. Því skaltu ekki hætta að nota Rebif heldur halda áfram að nota það reglulega til að ná fram tilætluðum árangri. Ef þú ert ekki viss um ávinninginn skaltu hafa samband við lækinn.

Þú ættir ekki að hætta meðferðinni án þess að ræða fyrst við lækinn.

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og á við um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Segðu læknum tafarlaust frá því og hættu að nota Rebif ef þú finnur fyrir einhverjum af eftirtöldum aukaverkunum sem eru alvarlegar:

- **Alvarleg ofnæmisviðbrögð.** Ef þú finnur strax eftir inngjöf Rebif fyrir skyndilegum öndunarerfiðleikum, sem geta komið fram í tengslum við þrota í andliti, vörum, tungu eða hálsi, ofsakláða, kláða um allan líkamann og slappleika eða yfirliðskennd, skalt þú leita læknishjálpar án tafar. Þessar aukaverkanir eru *mjög sjaldgæfar* (kunna að koma fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum).
- Segðu læknum frá því án tafar ef þú finnur fyrir einhverju af eftirtöldum einkennum hugsanlegra **lifrarvandamála**: gulu (gulnun húðar eða augnhvítu), útbreiddum kláða, lystarleysi ásamt ógleði og uppköstum og mari í húð af litlu tilefni. Alvarleg lifrarvandamál geta tengst öðrum einkennum, svo sem einbeitingarörðugleikum, syfju og ringlun.
- **Þunglyndi** er *algengt* (kann að koma fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum) hjá meðhöndluðum sjúklingum með mænusigg. Greindu læknum tafarlaust frá því ef þú verður **þunglynd/ur eða hugsar um sjálfsvíg**.

Ræddu við læknum ef vart verður við einhverjar af eftirfarandi aukaverkunum:

- **Einkenni sem líkjast influensu**, svo sem höfuðverkur, hiti, kuldaþrollur, verkir í vöðvum og liðum, þreyta og ógleði eru *mjög algeng* (kunna að koma fyrir hjá fleirum en 1 af hverjum 10 einstaklingum).
Þessi einkenni eru venjulega væg, eru algengari í upphafi meðferðar og minnka með áframhaldandi notkun.
Til þess að hjálpa við að draga úr þessum einkennum gæti lækinn ráðlagt þér að taka hitalækkandi verkjalyf áður en þú færð skammt af Rebif og síðan í 24 klst. eftir hverja inndælingu.
- **Viðbrögð á stungustað** þ.m.t. roði, þroti, upplitun, bólga, sársauki og fleiður eru *mjög algeng*. Viðbrögð á stungustað fara yfirleitt minnkandi er frá líður.
Eyðing vefja (drep), gröftur og hersli á stungustað eru *sjaldgæf* (kunna að koma fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum).
Sjá ráðleggingar í kaflanum „Varnaðarorð og varúðarreglur“ til þess að minnka hættuna á viðbrögðum á stungustað.
Sýking getur komið fram á stungustað (*sjaldgæft*); húðin getur orðið þrútin, viðkvæm og hörð og allt svæðið getur orðið mjög aumt. Ráðfærðu þig við læknum ef þú finnur fyrir einhverjum af þessum einkennum.
- Vissar **rannsóknaniðurstöður** geta breyst. Sjúklingurinn verður venjulega ekki var við þessar breytingar (engin sjúkdómseinkenni), þær eru venjulega afturkræfar og vægar og þarfnast í flestum tilvikum engar sérstakar meðhöndlunar.
Rauðum blóðkornum, hvítum blóðkornum og blóðflögum getur fækkað, ýmist einni tegund (*mjög algengt*) eða öllum tegundum í einu (*mjög sjaldgæft*). Hugsanleg einkenni vegna þessara breytinga geta verið þreyta, skert viðnám gegn sýkingum, mar eða blæðing án skýringar. Frávik geta komið fram í prófum á lifrarstarfsemi (*mjög algengt*). Einnig hefur verið greint frá lifrabólgu (*sjaldgæft*). Ef þú færð einkenni sem benda til lifrarkvilla, svo sem lystarleysi

samfara öðrum einkennum eins og ógleði, uppköstum, gulu, þá vinsamlegast hafðu strax samband við lækinn (sjá hér fyrir ofan „Segðu læknum tafarlaust ...“).

- **Truflun á starfsemi skjaldkirtils** er *sjaldgæf*. Starfsemi skjaldkirtils getur verið annað hvort of mikil eða of lítil. Í langflestum tilfellum verður sjúklingurinn ekki var við nein einkenni vegna breyttrar virkni skjaldkirtilsins. Hins vegar getur lækinn mælt með viðeigandi prófum.
- **Einkenni sem líkjast MS kasti** (*tíðni ekki þekkt*): Hugsanlegt er að í upphafi meðferðar með Rebif finni þú fyrir einkennum sem minna á MS kast. Þú getur t.d. fundið fyrir mikilli spennu eða máttleysi í vöðvum, sem kemur í veg fyrir að þú getir hreyft þig að vild. Í sumum tilfellum fylgir slíkum einkennum hiti eða einkenni sem líkjast influensu sem lýst er hér fyrir framan. Ræddu við lækinn ef þú finnur fyrir einhverjum þessara aukaverkana.

Aðrar hugsanlegar aukaverkanir eru m.a.:

Mjög algengar (kunna að koma fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- Höfuðverkur.

Algengar (kunna að koma fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- Svefnleysi
- Niðurgangur, ógleði, uppköst
- Kláði, útbrot
- Vöðva- og liðverkir
- Þreyta, hiti, kuldaþrollur.
- Hárlas.

Sjaldgæfar (kunna að koma fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):

- Ofsakláði
- Flog
- Lifrabólga
- Öndunarörðugleikar
- Blóðkekkir svo sem segarek djúpum bláæðum
- Kvillar í sjónhimnu (baka til í auganu) svo sem bólga eða blóðkekkir ásamt meðfylgjandi sjónkvillum (sjóntruflunum, skertri sjón)
- Aukin svitamyndun.

Mjög sjaldgæfar (kunna að koma fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum):

- Sjálfsvígstilraunir
- Alvarleg viðbrögð í húð – sum með sárum í slímhúð
- Blóðtappi í litlum æðum sem getur haft áhrif á nýrun (blóðflagnafæðarpurpuri með segamyndun eða þvageitrunarblóðlýsa). Einkenni geta verið aukið mar, blæðingar, hiti, mikill slappleiki, höfuðverkur, sundl eða svimi. Læknirinn gæti greint breytingar á blóði og starfsemi nýrna.
- Rauðir úlfar af völdum lyfja: aukaverkun vegna langvarandi notkunar Rebif. Hugsanleg einkenni eru m.a. vöðva- og liðverkir, þroti og útbrot. Einnig kann að verða vart við önnur merki, svo sem hita, þyngdartap og þreytu. Venjulega hverfa einkennin á einni eða tveimur vikum eftir að meðferð lýkur.
- Nýrnakvillar, þ.m.t. örmyndun í nýrum, sem geta dregið úr nýrnastarfsemi
Ef þú færð sum eða öll þessi einkenni:
 - freyðandi þvag
 - þreyta
 - þroti, einkum í ökkum og augnlokum, og þyngdaraukning.Láttu lækinn vita þar sem þetta kunna að vera merki um hugsanlegan nýrnakvilla.

Greint hefur verið frá eftirfarandi aukaverkunum með interferoni beta (tíðni ekki þekkt)

- Sundl
- Taugaóstyrkur

- Lystarleysi
- Útvíkkun æða og hjartsláttarónot
- Óregla og/eða breytingar á tíðablæðingum.
- Lungnaháþrýstingur – sjúkdómur með alvarlegri þrengingu í lungnaæðum sem leiðir til hækkunar á blóðþrýstingi í æðum sem flytja blóð frá hjarta til lungna. Lungnaháþrýstingur hefur sést á ýmsum tímum meðan á meðferð stendur, þ.m.t. nokkrum árum eftir að meðferð með Rebif hefst.
- Bólga í fituvefnum undir húðinni (panniculitis), sem getur valdið því að húðin verður hörð viðkomu og hugsanlega myndað sársaukafull rauð þykkildi eða skellur.

Ekki hætta eða breyta lyfjameðferðinni án þess að ráðfæra þig við lækinn.

Börn og unglingar

Aukaverkanir hjá börnum og unglingum eru svipaðar og fram kemur hjá fullorðnum.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Rebif

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á umbúðunum á eftir Fyrnist.

Geymið í kæli (2°C-8°C).

Má ekki frjósa. (Til þess að lyfið frjósi ekki fyrir slysi, setjið það ekki nálægt frystihólfinu).

Notið innan 28 daga eftir fyrstu inndælingu.

Tækið (RebiSmart) sem inniheldur áfyllta rörlykju með Rebif verður að geyma í geymsluöskjunni í kæli (2°C - 8°C). Ef nauðsynlegt er getur þú tekið Rebif úr kæli og geymt það við ekki hærri hita en 25°C í eitt stakt tímabil í allt að 14 daga. Rebif verður síðan að setja í kæli aftur og nota fyrir fyrningardagsetningu.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

Ekki skal nota lyfið ef þú sérð einhver merki um skemmdir, svo sem ef lausnin í rörlykjunni er ekki lengur tær og litlaus eða ef hún inniheldur agnir.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Rebif inniheldur

- Virka innihaldsefnið er interferon beta-1a. Hver rörlykja inniheldur 132 míkrogrömm sem jafngildir 36 milljón alþjóðlegum einingum (a.e.) af interferoni beta-1a.
- Önnur innihaldsefni eru mannítól, póloxamer 188, L-metiónín, benzýl alkóhól, natríumasetat, ediksýra, natríumhýdroxíð og vatn fyrir stungulyf.

Lýsing á útliti Rebif og pakkningastærðir

Áfyllt rörlykja (gler af gerð 1) með bullutappa (gúmmí) og þrýstiloki (ál og halóbútýl gúmmí) sem inniheldur 1,5 ml lausn. Pakkningastærð með 2 rörlykjum.

Nota skal rörlykjuna með rafræna RebiSmart inndælingartækinu. Tækið er fáanlegt eitt sér.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Rebif 22 mikrógrömm, stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna interferon beta-1a

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til lækisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Rebif og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Rebif
3. Hvernig nota á Rebif
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Rebif
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Rebif og við hverju það er notað

Rebif tilheyrir flokki lyfja, sem kölluð eru interferon. Þetta eru náttúruleg efni sem flytja boð á milli frumna. Interferon eru framleidd í líkamanum og eru mikilvægur hluti ónæmiskerfisins. Interferon minnka skemmdir á miðtaugakerfinu vegna heila- og mænisiggs (MS), en enn er ekki að fullu vitað hvernig þau virka.

Rebif er fullhreinsað, leysanlegt prótein, sem er hliðstætt náttúrulegu interferoni beta sem framleitt er í líkamanum.

Rebif er notað til meðferðar á MS. Sýnt hefur verið fram á, að það fækkar köstum og mildar þau og hægir á framvindu fötlunar.

2. Áður en byrjað er að nota Rebif

Ekki má nota Rebif

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir náttúrulegu eða raðbrigða interferoni beta eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú ert núna mjög þunglynd(ur)

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en Rebif er notað.

- Einungis skal nota Rebif samkvæmt læknisráði.
- Lesið vandlega og fylgið „Leiðbeiningum um notkun RebiDose“, sem er að finna í bæklingnum sem fylgir með, áður en meðferð með Rebif er hafin, til að lágmarka hættu á drepri á stungustað (fleiddur og vefjaskemmdir) sem hefur sést hjá sjúklingum, sem fá Rebif. Ef þú átt í erfiðleikum vegna staðbundinnar ertingar, hafðu þá samband við lækinn þinn.
- Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en Rebif er notað ef þú ert með ofnæmi fyrir ákveðnum lyfjum.
- Blóðtappi getur myndast í litlum æðum meðan á meðferð stendur. Slíkur blóðtappi getur haft áhrif á nýrun og gæti komið fram allt frá nokkrum vikum til mörgum árum eftir að meðferð er

hafin með Rebif. Læknirinn gæti viljað hafa eftirlit með blóðþrýstingi, blóði (blóðflögum) og starfsemi nýrna.

Láttu lækninn þinn vita ef þú ert haldin(n) sjúkdómum í

- beinmerg,
- nýrum,
- lifur,
- hjarta,
- skjaldkirtli,
- eða ef þú hefur átt við þunglyndi að stríða,
- eða ef þú hefur átt við flogaköst að stríða svo að hann geti fylgst náið með meðferðinni og hugsanlegri versnun þessara sjúkdóma.

Notkun annarra lyfja samhliða Rebif

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Einkum skaltu láta lækninn vita ef þú tekur flogaveiki- eða þunglyndislyf.

Meðganga og brjóstagjöf

Við meðgöngu, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

Ekki er búist við neinum skaðlegum áhrifum á börn sem eru á brjósti. Konur sem hafa barn á brjósti mega nota Rebif.

Akstur og notkun véla

Sjúkdómurinn sjálfur eða lyfjameðferðin geta haft áhrif á aksturshæfileika þína eða notkun annarra vélknúinna tækja. Ef þetta veldur þér áhyggjum, þá ættirðu að ræða það við lækninn þinn.

Rebif inniheldur natríum og bensýlalkóhól

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

Lyfið inniheldur 2,5 mg af bensýlalkóhóli í hverjum skammti. Bensýlalkóhól getur valdið ofnæmisviðbrögðum.

Bensýlalkóhól hefur verið tengt við hættu á alvarlegum aukaverkunum þ.m.t. öndunarerfiðleikum (kallast heilkenni andkafa eða „gaspings syndrome“) hjá ungum börnum.

Notið lyfið ekki lengur en í viku handa ungum börnum (yngri en 3 ára), nema að ráði læknisins eða lyfjafræðings.

Leitaðu ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi ef þú ert þunguð eða með barn á brjósti, eða með lifrar- eða nýrnasjúkdóm. Mikið magn bensýlalkóhóls getur safnast upp í líkamanum og valdið aukaverkunum (kallast blóðsýring).

3. Hvernig nota á Rebif

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum.

Skammtur

Venjulegur skammtur er 44 míkrogrömm (12 milljón a.e.) þrisvar í viku. Læknirinn hefur ávísað þér lægri skammti sem nemur 22 míkrogrömmum (6 milljón a.e.), þrisvar í viku. Þessi minni skammtur er ætlaður sjúklingum sem ekki þola hærri skammta.

Gefa skal Rebif þrisvar í viku, og ef mögulegt er:

- sömu þrjá vikudagana í hverri viku (a.m.k. með 48 klst. millibili, t.d. mánudag, miðvikudag og föstudag)
- á sama tíma dags (helst að kvöldi).

Notkun handa börnum og unglingum (2 til 17 ára)

Engar formlegar klínískar rannsóknir hafa verið gerðar á börnum eða unglingum. Þó liggja fyrir klínísk gögn sem gefa til kynna að öryggisupplýsingar séu svipaðar fyrir börn og unglinga sem fá Rebif 22 míkrógrömm eða Rebif 44 míkrógrömm þrisvar í viku og fram hafa komið hjá fullorðnum.

Notkun handa börnum (yngri en 2 ára)

Rebif er ekki ráðlagt til notkunar handa börnum sem eru yngri en 2 ára.

Aðferð við lyfjagjöf

- Rebif er gefið með inndælingu undir húð með áfylltum lyfjapenna sem kallast „RebiDose“.
- Notið hvern RebiDose aðeins einu sinni.
- Nauðsynlegt er að hlíta eftirliti læknis eða hjúkrunarfræðings við fyrstu gjöf/gjafir. Í kjölfar nægilegrar þjálfunar getur þú, einhver fjölskyldumeðlimur, vinur eða umsjónarmaður notað Rebif áfylltan lyfjapenna til að sjá um lyfjagjöfina heima fyrir.
- Þegar það er gert, vinsamlegast lestu vandlega og fylgdu „Leiðbeiningum um notkun RebiDose“, sem er að finna í bæklingnum sem fylgir með.

Einungis skal nota tæra til mjólkurlitaða lausn sem ekki inniheldur agnir og er án sjáanlegra merkja um skemmdir.

Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ef þú notar of stóran skammt hafðu þá tafarlaust samband við lækinn þinn.

Ef gleymist að nota Rebif

Ef þú missir úr gjöf haltu meðferðinni áfram á næsta meðferðardegi þar á eftir. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að nota.

Ef hætt er að nota Rebif

Ekki er víst að áhrifa Rebif gæti þegar í stað. Því skaltu ekki hætta að nota Rebif heldur halda áfram að nota það reglulega til að ná fram tilætluðum árangri. Ef þú ert ekki viss um ávinninginn skaltu hafa samband við lækinn.

Þú ættir ekki að hætta meðferðinni án þess að ræða fyrst við lækinn.

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og á við um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Segðu læknum tafarlaust frá því og hættu að nota Rebif ef þú finnur fyrir einhverjum af eftirtöldum aukaverkunum sem eru alvarlegar:

- **Alvarleg ofnæmisviðbrögð.** Ef þú finnur strax eftir inngjöf Rebif fyrir skyndilegum öndunarerfiðleikum, sem geta komið fram í tengslum við þrota í andliti, vörum, tungu eða hálsi, ofsakláða, kláða um allan líkamann og slappleika eða yfirliðskennd, skalt þú leita læknishjálpar án tafar. Þessar aukaverkanir eru *mjög sjaldgæfar* (kunna að koma fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum).

- Segðu læknum frá því án tafar ef þú finnur fyrir einhverju af eftirtöldum einkennum hugsanlegra **lifrarvandamála**: gulu (gulnun húðar eða augnhvítu), útbreiddum kláða, lystarleysi ásamt ógleði og uppköstum og mari í húð af litlu tilefni. Alvarleg lifrarvandamál geta tengst öðrum einkennum, svo sem einbeitingarörðugleikum, syfju og ringlun.
- **Punglyndi** er *algengt* (kann að koma fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum) hjá meðhöndluðum sjúklingum með mænusigg. Greindu læknum tafarlaust frá því ef þú verður **punglynd/ur eða hugsar um sjálfsvíg**.

Ræddu við læknum ef vart verður við einhverjar af eftirfarandi aukaverkunum:

- **Einkenni sem líkjast influensu**, svo sem höfuðverkur, hiti, kuldaþrollur, verkir í vöðvum og liðum, þreyta og ógleði eru *mjög algeng* (kunna að koma fyrir hjá fleirum en 1 af hverjum 10 einstaklingum). Þessi einkenni eru venjulega væg, eru algengari í upphafi meðferðar og minnka með áframhaldandi notkun. Til þess að hjálpa við að draga úr þessum einkennum gæti lækinn ráðlagt þér að taka hitalækkandi verkjalyf áður en þú færð skammt af Rebif og síðan í 24 klst. eftir hverja inndælingu.
- **Viðbrögð á stungustað** þ.m.t. roði, þroti, upplitun, bólga, sársauki og fleiður eru *mjög algeng*. Viðbrögð á stungustað fara yfirleitt minnkandi er frá liður. Eyðing vefja (drep), gröftur og hersli á stungustað eru *sjaldgæf* (kunna að koma fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum). Sjá ráðleggingar í kaflanum „Varnaðarorð og varúðarreglur“ til þess að minnka hættuna á viðbrögðum á stungustað. Sýking getur komið fram á stungustað (*sjaldgæft*); húðin getur orðið þrútin, viðkvæm og hörð og allt svæðið getur orðið mjög aumt. Ráðfærðu þig við læknum ef þú finnur fyrir einhverjum af þessum einkennum.
- Vissar **rannsóknaniðurstöður** geta breyst. Sjúklingurinn verður venjulega ekki var við þessar breytingar (engin sjúkdómseinkenni), þær eru venjulega afturkræfar og vægar og þarfnast í flestum tilvikum engra sérstakar meðhöndlunar. Rauðum blóðkornum, hvítum blóðkornum og blóðflögum getur fækkað, ýmist einni tegund (*mjög algengt*) eða öllum tegundum í einu (*mjög sjaldgæft*). Hugsanleg einkenni vegna þessara breytinga geta verið þreyta, skert viðnám gegn sýkingum, mar eða blæðing án skýringar. Frávik geta komið fram í prófum á lifrarstarfsemi (*mjög algengt*). Einnig hefur verið greint frá lifrabólgu (*sjaldgæft*). Ef þú færð einkenni sem benda til lifrarkvilla, svo sem lystarleysi samfara öðrum einkennum eins og ógleði, uppköstum, gulu, þá vinsamlegast hafðu strax samband við læknum (sjá hér fyrir ofan „Segðu læknum tafarlaust ...“).
- **Truflun á starfsemi skjaldkirtils** er *sjaldgæf*. Starfsemi skjaldkirtils getur verið annað hvort of mikil eða of lítil. Í langflestum tilfellum verður sjúklingurinn ekki var við nein einkenni vegna breyttrar virkni skjaldkirtilsins. Hins vegar getur lækinn mælt með viðeigandi prófum.
- **Einkenni sem líkjast MS kasti** (*tíðni ekki þekkt*): Hugsanlegt er að í upphafi meðferðar með Rebif finni þú fyrir einkennum sem minna á MS kast. Þú getur t.d. fundið fyrir mikilli spennu eða máttleysi í vöðvum, sem kemur í veg fyrir að þú getir hreyft þig að vild. Í sumum tilfellum fylgir slíkum einkennum hiti eða einkennum sem líkjast influensu sem lýst er hér fyrir framan. Ræddu við læknum ef þú finnur fyrir einhverjum þessara aukaverkana.

Aðrar hugsanlegar aukaverkanir eru m.a.:

Mjög algengar (kunna að koma fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- Höfuðverkur.

Algengar (kunna að koma fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- Svefnleysi
- Niðurgangur, ógleði, uppköst
- Kláði, útbrot
- Vöðva- og liðverkir
- Þreyta, hiti, kuldahrollur.
- Hárlos.

Sjaldgæfar (kunna að koma fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):

- Ofsakláði
- Flog
- Lifrabólga
- Öndunarörðugleikar
- Blóðkekkir svo sem segarek djúpum bláæðum
- Kvillar í sjónhimnu (baka til í auganu) svo sem bólga eða blóðkekkir ásamt meðfylgjandi sjónkvillum (sjóntruflunum, skertri sjón)
- Aukin svitamyndun.

Mjög sjaldgæfar (kunna að koma fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum):

- Sjálfsvígstílaunir
- Alvarleg viðbrögð í húð – sum með sárum í slímhúð
- Blóðtappi í litlum æðum sem getur haft áhrif á nýrun (blóðflagnafæðarpurpuri með segamyndun eða þvageitrunarblóðlýsa). Einkenni geta verið aukið mar, blæðingar, hiti, mikill slappleiki, höfuðverkur, sundl eða svimi. Læknirinn gæti greint breytingar á blóði og starfsemi nýrna.
- Rauðir úlfar af völdum lyfja: aukaverkun vegna langvarandi notkunar Rebif. Hugsanleg einkenni eru m.a. vöðva- og liðverkir, þroti og útbrot. Einnig kann að verða vart við önnur merki, svo sem hita, þyngdartap og þreytu. Venjulega hverfa einkennin á einni eða tveimur vikum eftir að meðferð lýkur.
- Nýrnakvillar, þ.m.t. örmyndun í nýrum, sem geta dregið úr nýrnastarfsemi
Ef þú færð sum eða öll þessi einkenni:
 - freyðandi þvag
 - þreyta
 - þroti, einkum í ökkum og augnlokum, og þyngdaraukning.Láttu lækninn vita þar sem þetta kunna að vera merki um hugsanlegan nýrnakvilla.

Greint hefur verið frá eftirfarandi aukaverkunum með interferoni beta (tíðni ekki þekkt)

- Sundl
- Taugaóstyrkur
- Lystarleysi
- Útvíkkun æða og hjartsláttarónot
- Óregla og/eða breytingar á tíðablæðingum.
- Lungnaháþrýstingur – sjúkdómur með alvarlegri þrengingu í lungnaæðum sem leiðir til hækkunar á blóðþrýstingi í æðum sem flytja blóð frá hjarta til lungna. Lungnaháþrýstingur hefur sést á ýmsum tímum meðan á meðferð stendur, þ.m.t. nokkrum árum eftir að meðferð með Rebif hefst.
- Bólga í fituvefnum undir húðinni (panniculitis), sem getur valdið því að húðin verður hörð viðkomu og hugsanlega myndað sársaukafull rauð þykkildi eða skellur.

Ekki hætta eða breyta lyfjameðferðinni án þess að ráðfæra þig við lækninn.

Börn og unglingar

Aukaverkanir hjá börnum og unglingum eru svipaðar og fram kemur hjá fullorðnum.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint

samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Rebif

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á umbúðunum á eftir Fyrnist.

Geymið í kæli (2°C-8°C).

Má ekki frjósa. (Til þess að lyfið frjósi ekki fyrir slysi, setjið það ekki nálægt frystihólfinu).

Ef nauðsynlegt er getur þú tekið Rebif úr kæli og geymt það við ekki hærri hita en 25°C í eitt stakt tímabil í allt að 14 daga. Rebif verður síðan að setja í kæli aftur og nota fyrir fyrningardagsetningu.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

Ekki skal nota lyfið ef þú sérð einhver merki um skemmdir, svo sem ef lausnin er ekki lengur tær eða ef hún inniheldur agnir.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Rebif inniheldur

- Virka innihaldsefnið er interferon beta-1a. Hver áfylltur lyfjapenni inniheldur 22 míkrógrömm sem jafngildir 6 milljón alþjóðlegum einingum (a.e.) af interferoni beta-1a.
- Önnur innihaldsefni eru mannítól, póloxamer 188, L-metiónín, benzýl alkóhól, natríumasetat, ediksýra, natríumhýdroxíð og vatn fyrir stungulyf.

Lýsing á útliti Rebif og pakkningastærðir

Rebif fæst sem stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna, til inndælingar af sjúklingum. Rebif lausn er tær til mjólkurlituð. Áfyllti lyfjapenninn er tilbúinn til notkunar og inniheldur 0,5 ml af lausn.

Rebif fæst í pakkningum með 1, 3 og 12 áfylltum lyfjapenum (RebiDose). Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Leiðbeiningar um notkun RebiDose

HVERNIG NOTA Á REBIF ÁFYLLTAN LYFJAPENNA (RebiDose)

- Í þessum kafla eru leiðbeiningar um notkun RebiDose.
- Rebif er gefið með inndælingu undir húð.
- Notið hvern RebiDose aðeins einu sinni.
- Nauðsynlegt er að hlíta eftirliti læknis eða hjúkrunarfræðings við fyrstu gjöf/gjafir. Í kjölfar nægilegrar þjálfunar getur þú, einhver fjölskyldumeðlimur, vinur eða umsjónarmaður notað RebiDose til að sjá um lyfjagjöfina heima fyrir. Ef spurningar vakna um hvernig dæla eigi lyfinu inn skaltu biðja lækinn, hjúkrunarfræðing eða lyfjafræðing um aðstoð.
- **Lestu vandlega allar eftirfarandi leiðbeiningar áður en byrjað er að nota RebiDose.**

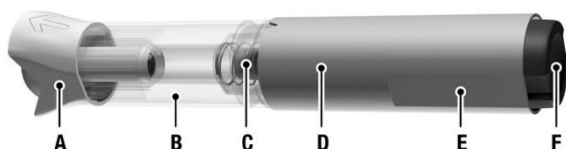
Búnaður

Til þess að dæla lyfinu inn þarftu:

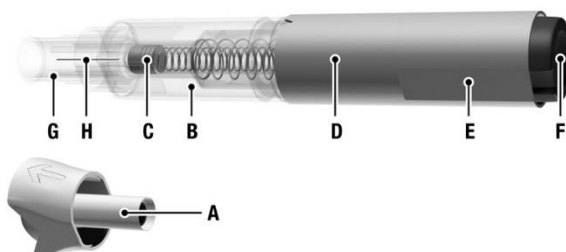
- Nýjan RebiDose og
- Þurrkur vættar spritti eða eitthvað sambærilegt.
- Þurran bómullarhnoðra eða grisju.

Fyrir neðan er mynd þar sem sýnt er hvernig RebiDose lítur út.

Fyrir inndælingu



Eftir inndælingu



- A. Lok
- B. Gagnsær gluggi
- C. Bulla
- D. Merking
- E. Aðal hluti
- F. Hnappur
- G. Öryggishlíf
- H. Nál

Áður en þú byrjar

- Þvoðu þér vandlega um hendurnar með vatni og sápu.
- Fjarlægðu RebiDose úr þynnupakkningunni með því að rífa aftur hlífðarplastið.
- Athugaðu útlit Rebif í gegnum gagnsæa gluggann. Það á að vera tær til mjólkurlituð lausn sem ekki inniheldur agnir og er án sjáanlegra merkja um skemmdir. Sjáist þar agnir eða önnur

sjáanleg merki um skemmdir, skaltu ekki nota það heldur leita aðstoðar hjá læknum, hjúkrunarfræðingi eða lyfjafræðingi.

- Athugaðu fyrningardagsetninguna á merkingu RebiDose eða á ytri öskjunni (tilgreint með “Fyrnist”). Ef fyrningardagsetning er liðin skal ekki nota RebiDose.

Hvar á að sprauta RebiDose



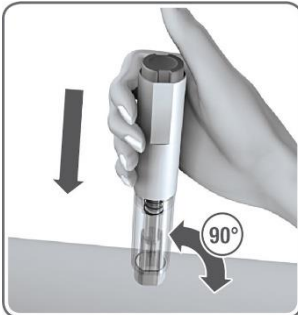
- Veldu stungustað. Læknirinn þinn ráðleggur þér varðandi stungustaði (heppilegir staðir eru t.d. ofarlega á lærum og neðarlega á kvið).
- Skráðu stungustaði og skiptu reglulega um stað, svo að þú stingir ekki of oft á sama stað. Þetta er til að minnka líkurnar á húðskemmdum (vefjadauða).
- **ATHUGIÐ:** Notaðu ekki svæði, þar sem þú finnur fyrir hnúðum, hnútum eða sársauka; ef þú verður var/vör við eitthvað slíkt, ræddu þá við læknum þinn eða starfsfólk heilsugæslu.

Hvernig á að sprauta RebiDose

- **Ekki** fjarlægja lokið fyrr en þú ert tilbúin/n að gefa inndælinguna.
- Fyrir inndælingu skaltu nota þurrku vætta spritti til að hreinsa húðina á stungustað. Leyfðu húðinni að þorna. Ef spritt er til staðar, þá getur það valdið sársauka.



- Haltu um aðal hluta RebiDose og notaðu hina höndina til þess að fjarlægja lokið.



- Haltu RebiDose hornrétt (90 gráður) við stungustaðinn. Færðu lyfjapennann að húðinni þar til þú finnur fyrirstöðu. Þá aflæsist hnappurinn.



- Haltu nægum þrýstingi á húðina og ýttu á hnappinn með þumalfingri. Þá heyrir smellur sem gefur til kynna að inndælingin er hafin og bullan byrjar að hreyfast. Þrýstu RebiDose að húðinni í minnst 10 sekúndur til að dæla inn öllu lyfinu. Það er ekki nauðsynlegt að halda hnappinum niðri með þumalfingrinum eftir að inndælingin er hafin.



- Fjarlægðu RebiDose af stungustaðnum. Öryggishlífin lokast sjálfvirkt utan um nálin og læsist á sínum stað til að verja þig fyrir nálinni.

Eftir inndælingu



- Horfðu gegnum gagnsæa gluggann til að ganga úr skugga um að bullan sé í botninum eins og sýnt er á myndinni.
- Skoðaðu hvort vökví hafi orðið eftir. Ef vökví hefur orðið eftir, hefur ekki öllu lyfinu verið dælt inn og þú skalt leita aðstoðar hjá læknum eða hjúkrunarfræðingi.

- Nuddaðu stungustaðinn mjúklega með baðmullarhnoðra eða grisju.
- **Ekki** setja nálarlokið aftur á notaðan RebiDose. Þetta er vegna þess að nálin er nú innan öryggishlífarinnar. **Ekki setja finger inn í öryggishlífinu.**
- RebiDose er aðeins einnota og má **aldrei** nota aftur.
- Að inndælingu lokinni skaltu farga RebiDose strax. Spyrðu lyfjafræðinginn hvernig best sé að farga RebiDose.

Ef þú hefur frekari spurningar skaltu spyrja lækinn, hjúkrunarfræðing eða lyfjafræðing.

Þessar leiðbeiningar um notkun voru síðast uppfærðar í:

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Rebif 44 míkrogrömm, stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna interferon beta-1a

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til lækisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Rebif og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Rebif
3. Hvernig nota á Rebif
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Rebif
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Rebif og við hverju það er notað

Rebif tilheyrir flokki lyfja, sem kölluð eru interferon. Þetta eru náttúruleg efni sem flytja boð á milli frumna. Interferon eru framleidd í líkamanum og eru mikilvægur hluti ónæmiskerfisins. Interferon minnka skemmdir á miðtaugakerfinu vegna heila- og mænisiggs (MS), en enn er ekki að fullu vitað, hvernig þau virka.

Rebif er fullhreinsað, leysanlegt prótein, sem er hliðstætt náttúrulegu interferoni beta sem framleitt er í líkamanum.

Rebif er notað til meðferðar á MS. Sýnt hefur verið fram á, að það fækkar köstum og mildar þau og hægir á framvindu fötlunar. Það er einnig samþykkt til notkunar hjá sjúklingum sem hafa í eitt skipti fengið einkenni sem líkur benda til að séu fyrsta merki um MS.

2. Áður en byrjað er að nota Rebif

Ekki má nota Rebif

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir náttúrulegu eða raðbrigða interferoni beta eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú ert núna mjög þunglynd(ur)

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en Rebif er notað.

- Einungis skal nota Rebif samkvæmt læknisráði.
- Lesið vandlega og fylgið „Leiðbeiningum um notkun RebiDose“, sem er að finna í bæklingnum sem fylgir með, áður en meðferð með Rebif er hafin, til að lágmarka hættu á drepri á stungustað (fleiddur og vefjaskemmdir) sem hefur sést hjá sjúklingum, sem fá Rebif. Ef þú átt í erfiðleikum vegna staðbundinnar ertingar, hafðu þá samband við lækinn þinn.
- Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en Rebif er notað ef þú ert með ofnæmi fyrir ákveðnum lyfjum.

- Blóðtappi getur myndast í litlum æðum meðan á meðferð stendur. Slíkur blóðtappi getur haft áhrif á nýrun og gæti komið fram allt frá nokkrum vikum til mörgum árum eftir að meðferð er hafin með Rebif. Læknirinn gæti viljað hafa eftirlit með blóðþrýstingi, blóði (blóðflögum) og starfsemi nýrna.

Láttu lækninn þinn vita ef þú ert haldin(n) sjúkdómum í

- beinmerg,
- nýrum,
- lifur,
- hjarta,
- skjaldkirtli,
- eða ef þú hefur átt við þunglyndi að stríða,
- eða ef þú hefur átt við flogaköst að stríða svo að hann geti fylgst náið með meðferðinni og hugsanlegri versnun þessara sjúkdóma.

Notkun annarra lyfja samhliða Rebif

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Einkum skaltu láta lækninn vita ef þú tekur flogaveiki- eða þunglyndislyf.

Meðganga og brjóstagjöf

Við meðgöngu, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

Ekki er búið við neinum skaðlegum áhrifum á börn sem eru á brjósti. Konur sem hafa barn á brjósti mega nota Rebif.

Akstur og notkun véla

Sjúkdómurinn sjálfur eða lyfjameðferðin geta haft áhrif á aksturshæfileika þína eða notkun annarra vélknúinna tækja. Ef þetta veldur þér áhyggjum, þá ættirðu að ræða það við lækninn þinn.

Rebif inniheldur natríum og bensýlalkóhól

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

Lyfið inniheldur 2,5 mg af bensýlalkóhóli í hverjum skammti. Bensýlalkóhól getur valdið ofnæmisviðbrögðum.

Bensýlalkóhól hefur verið tengt við hættu á alvarlegum aukaverkunum þ.m.t. öndunarerfiðleikum (kallast heilkenni andkafa eða „gaspings syndrome“) hjá ungum börnum.

Notið lyfið ekki lengur en í viku handa ungum börnum (yngri en 3 ára), nema að ráði læknisins eða lyfjafræðings.

Leitaðu ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi ef þú ert þunguð eða með barn á brjósti, eða með lifrar- eða nýrnasjúkdóm. Mikið magn bensýlalkóhóls getur safnast upp í líkamanum og valdið aukaverkunum (kallast blóðsýring).

3. Hvernig nota á Rebif

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum.

Skammtur

Sjúklingar sem hafa fengið fyrstu klínísku einkenni

Venjulegur skammtur er 44 míkrogrömm (12 milljón a.e.) þrisvar í viku.

Sjúklingar með MS

Venjulegur skammtur er 44 míkrógrömm (12 milljón a.e.) þrisvar í viku. Mælt er með að gefa lægri skammt sem nemur 22 míkrógrömmum (6 milljón a.e.), þrisvar í viku sjúklingum sem ekki þola hærri skammta.

Gefa skal Rebif þrisvar í viku, og ef mögulegt er:

- sömu þrjá vikudagana í hverri viku (a.m.k. með 48 klst. millibili, t.d. mánudag, miðvikudag og föstudag)
- á sama tíma dags (helst að kvöldi).

Notkun handa börnum og unglingum (2 til 17 ára)

Engar formlegar klínískar rannsóknir hafa verið gerðar á börnum eða unglingum. Þó liggja fyrir klínísk gögn sem gefa til kynna að öryggisupplýsingar séu svipaðar fyrir börn og unglinga sem fá Rebif 22 míkrógrömm eða Rebif 44 míkrógrömm þrisvar í viku og fram hafa komið hjá fullorðnum.

Notkun handa börnum (yngri en 2 ára)

Rebif er ekki ráðlagt til notkunar handa börnum sem eru yngri en 2 ára.

Aðferð við lyfjagjöf

- Rebif er gefið með inndælingu undir húð með áfylltum lyfjapenna sem kallast „RebiDose“.
- Notið hvern RebiDose aðeins einu sinni.
- Nauðsynlegt er að hlíta eftirliti læknis eða hjúkrunarfræðings við fyrstu gjöf/gjafir. Í kjölfar nægilegrar þjálfunar getur þú, einhver fjölskyldumeðlimur, vinur eða umsjónarmaður notað Rebif áfylltan lyfjapenna til að sjá um lyfjagjöfina heima fyrir.
- Þegar það er gert, vinsamlegast lestu vandlega og fylgdu „Leiðbeiningum um notkun RebiDose“, sem er að finna í bæklingnum sem fylgir með.

Einungis skal nota tæra til mjólkurlitaða lausn sem ekki inniheldur agnir og er án sjáanlegra merkja um skemmdir.

Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ef þú notar of stóran skammt hafðu þá tafarlaust samband við lækinn þinn.

Ef gleymist að nota Rebif

Ef þú missir úr gjöf haltu meðferðinni áfram á næsta meðferðardegi þar á eftir. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að nota.

Ef hætt er að nota Rebif

Ekki er víst að áhrifa Rebif gæti þegar í stað. Því skaltu ekki hætta að nota Rebif heldur halda áfram að nota það reglulega til að ná fram tilætluðum árangri. Ef þú ert ekki viss um ávinninginn skaltu hafa samband við lækinn.

Þú ættir ekki að hætta meðferðinni án þess að ræða fyrst við lækinn.

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og á við um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Segðu læknum tafarlaust frá því og hættu að nota Rebif ef þú finnur fyrir einhverjum af eftirtöldum aukaverkunum sem eru alvarlegar:

- **Alvarleg ofnæmisviðbrögð.** Ef þú finnur strax eftir inngjöf Rebif fyrir skyndilegum öndunarerfiðleikum, sem geta komið fram í tengslum við þrota í andliti, vörum, tungu eða hálsi,

ofsakláða, kláða um allan líkamann og slappleika eða yfirliðskennd, skalt þú leita læknishjálpar án tafar. Þessar aukaverkanir eru *mjög sjaldgæfar* (kunna að koma fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum).

- Segðu læknum frá því án tafar ef þú finnur fyrir einhverju af eftirtöldum einkennum hugsanlegra **lifrarvandamála**: gulu (gulnun húðar eða augnhvítu), útbreiddum kláða, lystarleysi ásamt ógleði og uppköstum og mari í húð af litlu tilefni. Alvarleg lifrarvandamál geta tengst öðrum einkennum, svo sem einbeitingarörðugleikum, syfju og ringlun.
- **Þunglyndi** er *algengt* (kann að koma fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum) hjá meðhöndluðum sjúklingum með mænusigg. Greindu læknum tafarlaust frá því ef þú verður **þunglynd/ur eða hugsar um sjálfsvíg**.

Ræddu við lækinn ef vart verður við einhverjar af eftirfarandi aukaverkunum:

- **Einkenni sem líkjast influensu**, svo sem höfuðverkur, hiti, kuldaþrollur, verkir í vöðvum og liðum, þreyta og ógleði eru *mjög algeng* (kunna að koma fyrir hjá fleirum en 1 af hverjum 10 einstaklingum). Þessi einkenni eru venjulega væg, eru algengari í upphafi meðferðar og minnka með áframhaldandi notkun. Til þess að hjálpa við að draga úr þessum einkennum gæti læknirinn ráðlagt þér að taka hitalækkandi verkjalyf áður en þú færð skammt af Rebif og síðan í 24 klst. eftir hverja inndælingu.
- **Viðbrögð á stungustað** þ.m.t. roði, þroti, upplitun, bólga, sársauki og fleiður eru *mjög algeng*. Viðbrögð á stungustað fara yfirleitt minnkandi er frá liður. Eyðing vefja (drep), gröftur og hersli á stungustað eru *sjaldgæf* (kunna að koma fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum). Sjá ráðleggingar í kaflanum „Varnaðarorð og varúðarreglur“ til þess að minnka hættuna á viðbrögðum á stungustað. Sýking getur komið fram á stungustað (*sjaldgæft*); húðin getur orðið þrútin, viðkvæm og hörð og allt svæðið getur orðið mjög aumt. Ráðfærðu þig við lækinn ef þú finnur fyrir einhverjum af þessum einkennum.
- Vissar **ranssóknaniðurstöður** geta breyst. Sjúklingurinn verður venjulega ekki var við þessar breytingar (engin sjúkdómseinkenni), þær eru venjulega afturkræfar og vægar og þarfnast í flestum tilvikum engrar sérstakar meðhöndlunar. Rauðum blóðkornum, hvítum blóðkornum og blóðflögum getur fækkað, ýmist einni tegund (*mjög algengt*) eða öllum tegundum í einu (*mjög sjaldgæft*). Hugsanleg einkenni vegna þessara breytinga geta verið þreyta, skert viðnám gegn sýkingum, mar eða blæðing án skýringar. Frávik geta komið fram í prófum á lifrarstarfsemi (*mjög algengt*). Einnig hefur verið greint frá lifrabólgu (*sjaldgæft*). Ef þú færð einkenni sem benda til lifrarkvilla, svo sem lystarleysi samfara öðrum einkennum eins og ógleði, uppköstum, gulu, þá vinsamlegast hafðu strax samband við lækinn (sjá hér fyrir ofan „Segðu læknum tafarlaust ...“).
- **Truflun á starfsemi skjaldkirtils** er *sjaldgæf*. Starfsemi skjaldkirtils getur verið annað hvort of mikil eða of lítil. Í langflestum tilfellum verður sjúklingurinn ekki var við nein einkenni vegna breyttrar virkni skjaldkirtilsins. Hins vegar getur læknirinn mælt með viðeigandi prófum.
- **Einkenni sem líkjast MS kasti** (*tíðni ekki þekkt*): Hugsanlegt er að í upphafi meðferðar með Rebif finni þú fyrir einkennum sem minna á MS kast. Þú getur t.d. fundið fyrir mikilli spennu eða máttleysi í vöðvum, sem kemur í veg fyrir að þú getir hreyft þig að vild. Í sumum tilfellum fylgir slíkum einkennum hiti eða einkenni sem líkjast influensu sem lýst er hér fyrir framan. Ræddu við lækinn ef þú finnur fyrir einhverjum þessara aukaverkana.

Aðrar hugsanlegar aukaverkanir eru m.a.:

Mjög algengar (kunna að koma fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- Höfuðverkur.

Algengar (kunna að koma fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- Svefnleysi
- Niðurgangur, ógleði, uppköst
- Kláði, útbrot
- Vöðva- og liðverkir
- Þreyta, hiti, kuldaþrollur.
- Hárlos.

Sjaldgæfar (kunna að koma fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):

- Ofsakláði
- Flog
- Lifrabólga
- Öndunarörðugleikar
- Blóðkekkir svo sem segarek djúpum bláæðum
- Kvillar í sjónhimnu (baka til í auganu) svo sem bólga eða blóðkekkir ásamt meðfylgjandi sjónkvillum (sjóntruflunum, skertri sjón)
- Aukin svitamyndun.

Mjög sjaldgæfar (kunna að koma fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum):

- Sjálfsvígstilraunir
- Alvarleg viðbrögð í húð – sum með sárum í slímhúð
- Blóðtappi í litlum æðum sem getur haft áhrif á nýrun (blóðflagnafæðarpurpuru með segamyndun eða þvageitrunarblóðlýsa). Einkenni geta verið aukið mar, blæðingar, hiti, mikill slappleiki, höfuðverkur, sundl eða svimi. Læknirinn gæti greint breytingar á blóði og starfsemi nýrna.
- Rauðir úlfar af völdum lyfja: aukaverkun vegna langvarandi notkunar Rebif. Hugsanleg einkenni eru m.a. vöðva- og liðverkir, þroti og útbrot. Einnig kann að verða vart við önnur merki, svo sem hita, þyngdartap og þreytu. Venjulega hverfa einkennin á einni eða tveimur vikum eftir að meðferð lýkur.
- Nýrnakvillar, þ.m.t. örmyndun í nýrum, sem geta dregið úr nýrnastarfsemi
Ef þú færð sum eða öll þessi einkenni:
 - freyðandi þvag
 - þreyta
 - þroti, einkum í ökkum og augnlokum, og þyngdaraukning.Láttu lækninn vita þar sem þetta kunna að vera merki um hugsanlegan nýrnakvilla.

Greint hefur verið frá eftirfarandi aukaverkunum með interferoni beta (tíðni ekki þekkt)

- Sundl
- Taugaóstyrkur
- Lystarleysi
- Útvíkkun æða og hjartsláttarónot
- Óregla og/eða breytingar á tíðablæðingum.
- Lungnaháþrýstingur – sjúkdómur með alvarlegri þrengingu í lungnaæðum sem leiðir til hækkunar á blóðþrýstingi í æðum sem flytja blóð frá hjarta til lungna. Lungnaháþrýstingur hefur sést á ýmsum tímum meðan á meðferð stendur, þ.m.t. nokkrum árum eftir að meðferð með Rebif hefst.
- Bólga í fituvefnum undir húðinni (panniculitis), sem getur valdið því að húðin verður hörð viðkomu og hugsanlega myndað sársaukafull rauð þykkildi eða skellur.

Ekki hætta eða breyta lyfjameðferðinni án þess að ráðfæra þig við lækninn.

Börn og unglingar

Aukaverkanir hjá börnum og unglingum eru svipaðar og fram kemur hjá fullorðnum.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Rebif

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á umbúðunum á eftir Fyrnist.

Geymið í kæli (2°C-8°C).

Má ekki frjósa. (Til þess að lyfið frjósi ekki fyrir slysi, setjið það ekki nálægt frystihólfinu).

Ef nauðsynlegt er getur þú tekið Rebif úr kæli og geymt það við ekki hærri hita en 25°C í eitt stakt tímabil í allt að 14 daga. Rebif verður síðan að setja í kæli aftur og nota fyrir fyrningardagsetningu.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

Ekki skal nota lyfið ef þú sérð einhver merki um skemmdir, svo sem ef lausnin er ekki lengur tær eða ef hún inniheldur agnir.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Rebif inniheldur

- Virka innihaldsefnið er interferon beta-1a. Hver áfylltur lyfjapenni inniheldur 44 míkrogrömm sem jafngildir 12 milljón alþjóðlegum einingum (a.e.) af interferoni beta-1a.
- Önnur innihaldsefni eru mannítól, póloxamer 188, L-metiónín, benzýl alkóhól, natríumasetat, ediksýra, natríumhýdroxíð og vatn fyrir stungulyf.

Lýsing á útliti Rebif og pakkningastærðir

Rebif fæst sem stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna, til inndælingar af sjúklingum. Rebif lausn er tær til mjólkurlituð. Áfylltur lyfjapenninn er tilbúinn til notkunar og inniheldur 0,5 ml af lausn.

Rebif fæst í pakkningum með 1, 3 og 12 áfylltum lyfjapenum (RebiDose). Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

Merck Europe B.V.

Gustav Mahlerplein 102

1082 MA Amsterdam

Holland

Framleiðandi

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Leiðbeiningar um notkun RebiDose

HVERNIG NOTA Á REBIF ÁFYLLTAN LYFJAPENNA (RebiDose)

- Í þessum kafla eru leiðbeiningar um notkun RebiDose.
- Rebif er gefið með inndælingu undir húð.
- Notið hvern RebiDose aðeins einu sinni.
- Nauðsynlegt er að hlíta eftirliti læknis eða hjúkrunarfræðings við fyrstu gjöf/gjafir. Í kjölfar nægilegrar þjálfunar getur þú, einhver fjölskyldumeðlimur, vinur eða umsjónarmaður notað RebiDose til að sjá um lyfjagjöfina heima fyrir. Ef spurningar vakna um hvernig dæla eigi lyfinu inn skaltu biðja lækinn, hjúkrunarfræðing eða lyfjafræðing um aðstoð.
- **Lestu vandlega allar eftirfarandi leiðbeiningar áður en byrjað er að nota RebiDose.**

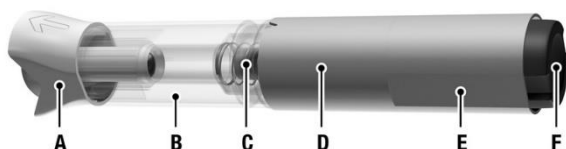
Búnaður

Til þess að dæla lyfinu inn þarftu:

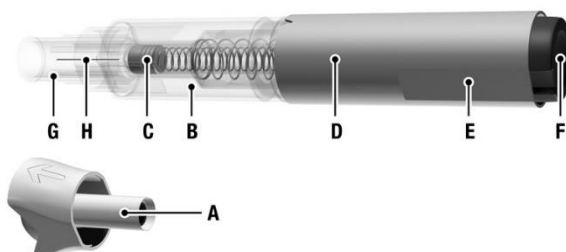
- Nýjan RebiDose og
- Þurrkur vættar spritti eða eitthvað sambærilegt.
- Þurran bómullarhnoðra eða grisju.

Fyrir neðan er mynd þar sem sýnt er hvernig RebiDose lítur út.

Fyrir inndælingu



Eftir inndælingu



- A. Lok
- B. Gagnsær gluggi
- C. Bulla
- D. Merking
- E. Aðal hluti
- F. Hnappur
- G. Öryggishlíf
- H. Nál

Áður en þú byrjar

- Þvoðu þér vandlega um hendurnar með vatni og sápu.
- Fjarlægðu RebiDose úr þynnupakkningunni með því að rífa aftur hlífðarplastið.
- Athugaðu útlit Rebif í gegnum gagnsæa gluggann. Það á að vera tær til mjólkurlituð lausn sem ekki inniheldur agnir og er án sjáanlegra merkja um skemmdir. Sjáist þar agnir eða önnur

sjáanleg merki um skemmdir, skaltu ekki nota það heldur leita aðstoðar hjá læknum, hjúkrunarfræðingi eða lyfjafræðingi.

- Athugaðu fyrningardagsetninguna á merkingu RebiDose eða á ytri öskjunni (tilgreint með “Fyrnist”). Ef fyrningardagsetning er liðin skal ekki nota RebiDose.

Hvar á að sprauta RebiDose



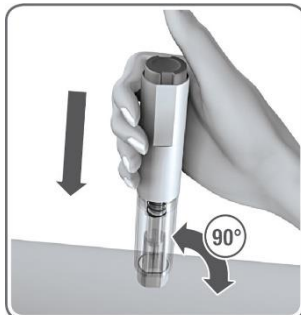
- Veldu stungustað. Læknirinn þinn ráðleggur þér varðandi stungustaði (heppilegir staðir eru t.d. ofarlega á lærum og neðarlega á kvið).
- Skráðu stungustaði og skiptu reglulega um stað, svo að þú stingir ekki of oft á sama stað. Þetta er til að minnka líkurnar á húðskemmdum (vefjadauða).
- **ATHUGIÐ:** Notaðu ekki svæði, þar sem þú finnur fyrir hnúðum, hnútum eða sársauka; ef þú verður var/vör við eitthvað slíkt, ræddu þá við lækniinn þinn eða starfsfólk heilsugæslu.

Hvernig á að sprauta RebiDose

- **Ekki** fjarlægja lokið fyrr en þú ert tilbúin/n að gefa inndælinguna.
- Fyrir inndælingu skaltu nota þurrku vætta spritti til að hreinsa húðina á stungustað. Leyfðu húðinni að þorna. Ef spritt er til staðar, þá getur það valdið sársauka.



- Haltu um aðal hluta RebiDose og notaðu hina höndina til þess að fjarlægja lokið.



- Haltu RebiDose hornrétt (90 gráður) við stungustaðinn. Færðu lyfjapennann að húðinni þar til þú finnur fyrirstöðu. Þá aflæsisst hnappurinn.



- Haltu nægum þrýstingi á húðina og ýttu á hnappinn með þumalfingri. Þá heyrir smellur sem gefur til kynna að inndælingin er hafin og bullan byrjar að hreyfast. Þrýstu RebiDose að húðinni í minnst 10 sekúndur til að dæla inn öllu lyfinu. Það er ekki nauðsynlegt að halda hnappinum niðri með þumalfingrinum eftir að inndælingin er hafin.



- Fjarlægðu RebiDose af stungustaðnum. Öryggishlífin lokast sjálfvirkt utan um nálin og læsist á sínum stað til að verja þig fyrir nálinni.

Eftir inndælingu



- Horfðu gegnum gagnsæa gluggann til að ganga úr skugga um að bullan sé í botninum eins og sýnt er á myndinni.
- Skoðaðu hvort vökví hafi orðið eftir. Ef vökví hefur orðið eftir, hefur ekki öllu lyfinu verið dælt inn og þú skalt leita aðstoðar hjá læknum eða hjúkrunarfræðingi.

- Nuddaðu stungustaðinn mjúklega með baðmullarhnoðra eða grisju.
- **Ekki** setja nálarlokið aftur á notaðan RebiDose. Þetta er vegna þess að nálin er nú innan öryggishlífarinnar. **Ekki setja finger inn í öryggishlífina.**
- RebiDose er aðeins einnota og má **aldrei** nota aftur.
- Að inndælingu lokinni skaltu farga RebiDose strax. Spyrðu lyfjafræðinginn hvernig best sé að farga RebiDose.

Ef þú hefur frekari spurningar skaltu spyrja lækinn, hjúkrunarfræðing eða lyfjafræðing.

Þessar leiðbeiningar um notkun voru síðast uppfærðar í:

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Rebif 8,8 míkrogrömm stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna

Rebif 22 míkrogrömm stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna

interferon beta-1a

Aðlögunarpakkning

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Rebif og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Rebif
3. Hvernig nota á Rebif
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Rebif
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Rebif og við hverju það er notað

Rebif tilheyrir flokki lyfja, sem kölluð eru interferon. Þetta eru náttúruleg efni sem flytja boð á milli frumna. Interferon eru framleidd í líkamanum og eru mikilvægur hluti ónæmiskerfisins. Interferon minnka skemmdir á miðtaugakerfinu vegna heila- og mænisiggs (MS), en enn er ekki að fullu vitað, hvernig þau virka.

Rebif er fullhreinsað, leysanlegt prótein, sem er hliðstætt náttúrulegu interferoni beta sem framleitt er í líkamanum.

Rebif er notað til meðferðar á MS. Sýnt hefur verið fram á, að það fækkar köstum og mildar þau og hægir á framvindu fötlunar. Það er einnig samþykkt til notkunar hjá sjúklingum sem hafa í eitt skipti fengið einkenni sem líkur benda til að séu fyrsta merki um MS.

2. Áður en byrjað er að nota Rebif

Ekki má nota Rebif

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir náttúrulegu eða raðbrigða interferoni beta eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú ert núna mjög þunglynd(ur)

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en Rebif er notað.

- Einungis skal nota Rebif samkvæmt læknisráði.
- Lesið vandlega og fylgið „Leiðbeiningum um notkun RebiDose“, sem er að finna í bæklingnum sem fylgir með, áður en meðferð með Rebif er hafin, til að lágmarka hættu á drepri á stungustað (fleður og vefjaskemmdir) sem hefur sést hjá sjúklingum, sem fá Rebif. Ef þú átt í erfiðleikum vegna staðbundinnar ertingar, hafðu þá samband við lækinn þinn.

- Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en Rebif er notað ef þú ert með ofnæmi fyrir ákveðnum lyfjum.
- Blóðtappi getur myndast í litlum æðum meðan á meðferð stendur. Slíkur blóðtappi getur haft áhrif á nýrun og gæti komið fram allt frá nokkrum vikum til mörgum árum eftir að meðferð er hafin með Rebif. Læknirinn gæti viljað hafa eftirlit með blóðþrýstingi, blóði (blóðflögum) og starfsemi nýrna.

Láttu lækinn þinn vita ef þú ert haldin(n) sjúkdómum í

- beinmerg,
- nýrum,
- lifur,
- hjarta,
- skjaldkirtli,
- eða ef þú hefur átt við þunglyndi að stríða,
- eða ef þú hefur átt við flogaköst að stríða svo að hann geti fylgst náið með meðferðinni og hugsanlegri versnun þessara sjúkdóma.

Notkun annarra lyfja samhliða Rebif

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Einkum skaltu láta lækinn vita ef þú tekur flogaveiki- eða þunglyndislyf.

Meðganga og brjóstagjöf

Við meðgöngu, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

Ekki er búið við neinum skaðlegum áhrifum á börn sem eru á brjósti. Konur sem hafa barn á brjósti mega nota Rebif.

Akstur og notkun véla

Sjúkdómurinn sjálfur eða lyfjameðferðin geta haft áhrif á aksturshæfileika þína eða notkun annarra vélknúinna tækja. Ef þetta veldur þér áhyggjum, þá ættirðu að ræða það við lækinn þinn.

Rebif inniheldur natríum og bensýlalkóhól

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

Lyfið inniheldur 1,0 mg af bensýlalkóhóli í hverjum 0,2 ml skammti og 2,5 mg af bensýlalkóhóli í hverjum 0,5 ml skammti. Það má ekki gefa fyrirburum eða nýburum. Bensýlalkóhól getur valdið ofnæmisviðbrögðum.

Bensýlalkóhól hefur verið tengt við hættu á alvarlegum aukaverkunum þ.m.t. öndunarerfiðleikum (kallast heilkenni andkafa eða „gaspingsyndromi“) hjá ungum börnum.

Notið lyfið ekki lengur en í viku handa ungum börnum (yngri en 3 ára), nema að ráði læknisins eða lyfjafræðings.

Leitaðu ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi ef þú ert þunguð eða með barn á brjósti, eða með lifrar- eða nýrnasjúkdóm. Mikið magn bensýlalkóhóls getur safnast upp í líkamanum og valdið aukaverkunum (kallast blóðsýring).

3. Hvernig nota á Rebif

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum.

Meðferð hafin

Meðferð er hafin með stighækkandi skammti (svokölluð „skammtatítrun“) yfir 4 vikna tímabil, til að draga úr sumum aukaverkunum, því er ráðlagt að:

- Gefa Rebif 8,8 míkrógrömm þrisvar í viku með inndælingu í viku eitt og tvö.
- Gefa Rebif 22 míkrógrömm þrisvar í viku með inndælingu í viku þrjú og fjögur.

Frá og með fimmtu viku, þegar aðlögunartímabilinu er lokið, skal fylgja venjulegri skammtagjöf samkvæmt tilvísun læknis.

Skammtur

Venjulegur skammtur 44 míkrógrömm (12 milljón a.e.) þrisvar í viku.

Mælt er með að gefa lægri skammt sem nemur 22 míkrógrömmum (6 milljón a.e.) þrisvar í viku sjúklingum með MS sem ekki þola hærri skammta.

Gefa skal Rebif þrisvar í viku, og ef mögulegt er:

- sömu þrjá vikudagana í hverri viku (a.m.k. með 48 klst. millibili, t.d. mánudag, miðvikudag og föstudag)
- á sama tíma dags (helst að kvöldi).

Notkun handa börnum og unglingum (2 til 17 ára)

Engar formlegar klínískar rannsóknir hafa verið gerðar á börnum eða unglingum. Þó liggja fyrir klínísk gögn sem gefa til kynna að öryggisupplýsingar séu svipaðar fyrir börn og unglinga sem fá Rebif 22 míkrógrömm eða Rebif 44 míkrógrömm þrisvar í viku og fram hafa komið hjá fullorðnum.

Notkun handa börnum (yngri en 2 ára)

Rebif er ekki ráðlagt til notkunar handa börnum sem eru yngri en 2 ára.

Aðferð við lyfjagjöf

- Rebif er gefið með inndælingu undir húð með áfylltum lyfjapenna sem kallast „RebiDose“.
- Notið hvern RebiDose aðeins einu sinni.
- Nauðsynlegt er að hlíta eftirliti læknis eða hjúkrunarfræðings við fyrstu gjöf/gjafir. Í kjölfar nægilegrar þjálfunar getur þú, einhver fjölskyldumeðlimur, vinur eða umsjónarmaður notað Rebif áfylltan lyfjapenna til að sjá um lyfjagjöfina heima fyrir.
- Þegar það er gert, vinsamlegast lestu vandlega og fylgdu „Leiðbeiningum um notkun RebiDose“, sem er að finna í bæklingnum sem fylgir með.

Einungis skal nota tæra til mjólkurlitaða lausn sem ekki inniheldur agnir og er án sjáanlegra merkja um skemmdir.

Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ef þú notar of stóran skammt hafðu þá tafarlaust samband við lækinn þinn.

Ef gleymist að nota Rebif

Ef þú missir úr gjöf haltu meðferðinni áfram á næsta meðferðardegi þar á eftir. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að nota.

Ef hætt er að nota Rebif

Ekki er víst að áhrifa Rebif gæti þegar í stað. Því skaltu ekki hætta að nota Rebif heldur halda áfram að nota það reglulega til að ná fram tilætluðum árangri. Ef þú ert ekki viss um ávinninginn skaltu hafa samband við lækinn.

Þú ættir ekki að hætta meðferðinni án þess að ræða fyrst við lækinn.

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og á við um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Segðu læknum tafarlaust frá því og hættu að nota Rebif ef þú finnur fyrir einhverjum af eftirtöldum aukaverkunum sem eru alvarlegar:

- **Alvarleg ofnæmisviðbrögð.** Ef þú finnur strax eftir inngjöf Rebif fyrir skyndilegum öndunarerfiðleikum, sem geta komið fram í tengslum við þrota í andliti, vörum, tungu eða hálsi, ofsakláða, kláða um allan líkamann og slappleika eða yfirliðskennd, skalt þú leita læknishjálpar án tafar. Þessar aukaverkanir eru *mjög sjaldgæfar* (kunna að koma fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum).
- Segðu læknum frá því án tafar ef þú finnur fyrir einhverju af eftirtöldum einkennum hugsanlegra **lifrarvandamála**: gulu (gulnun húðar eða augnhvítu), útbreiddum kláða, lystarleysi ásamt ógleði og uppköstum og mari í húð af litlu tilefni. Alvarleg lifrarvandamál geta tengst öðrum einkennum, svo sem einbeitingarörðugleikum, syfju og ringlun.
- **Þunglyndi** er *algengt* (kann að koma fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum) hjá meðhöndluðum sjúklingum með mænusigg. Greindu læknum tafarlaust frá því ef þú verður **þunglynd/ur eða hugsar um sjálfsvíg**.

Ræddu við lækinn ef vart verður við einhverjar af eftirfarandi aukaverkunum:

- **Einkenni sem líkjast influensu**, svo sem höfuðverkur, hiti, kuldahrollur, verkir í vöðvum og liðum, þreyta og ógleði eru *mjög algeng* (kunna að koma fyrir hjá fleirum en 1 af hverjum 10 einstaklingum). Þessi einkenni eru venjulega væg, eru algengari í upphafi meðferðar og minnka með áframhaldandi notkun. Til þess að hjálpa við að draga úr þessum einkennum gæti læknirinn ráðlagt þér að taka hitalækkandi verkjalyf áður en þú færð skammt af Rebif og síðan í 24 klst. eftir hverja inndælingu.
- **Viðbrögð á stungustað** þ.m.t. roði, þroti, upplitun, bólga, sársauki og fleiður eru *mjög algeng*. Viðbrögð á stungustað fara yfirleitt minnkandi er frá líður. Eyðing vefja (drep), gröftur og hersli á stungustað eru *sjaldgæf* (kunna að koma fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum). Sjá ráðleggingar í kaflanum „Varnaðarorð og varúðarreglur“ til þess að minnka hættuna á viðbrögðum á stungustað. Sýking getur komið fram á stungustað (*sjaldgæft*); húðin getur orðið þrútin, viðkvæm og hörð og allt svæðið getur orðið mjög aumt. Ráðfærðu þig við lækinn ef þú finnur fyrir einhverjum af þessum einkennum.
- Vissar **ransóknaniðurstöður** geta breyst. Sjúklingurinn verður venjulega ekki var við þessar breytingar (engin sjúkdómseinkenni), þær eru venjulega afturkræfar og vægar og þarfnast í flestum tilvikum engar sérstakar meðhöndlunar. Rauðum blóðkornum, hvítum blóðkornum og blóðflögum getur fækkað, ýmist einni tegund (*mjög algengt*) eða öllum tegundum í einu (*mjög sjaldgæft*). Hugsanleg einkenni vegna þessara breytinga geta verið þreyta, skert viðnám gegn sýkingum, mar eða blæðing án skýringar. Frávik geta komið fram í prófum á lifrarstarfsemi (*mjög algengt*). Einnig hefur verið greint frá lifrabólgu (*sjaldgæft*). Ef þú færð einkenni sem benda til lifrarkvilla, svo sem lystarleysi samfara öðrum einkennum eins og ógleði, uppköstum, gulu, þá vinsamlegast hafðu strax samband við lækinn (sjá hér fyrir ofan „Segðu læknum tafarlaust ...“).

- **Truflun á starfsemi skjaldkirtils** er *sjaldgæf*. Starfsemi skjaldkirtils getur verið annað hvort of mikil eða of lítil. Í langflestum tilfellum verður sjúklingurinn ekki var við nein einkenni vegna breyttrar virkni skjaldkirtilsins. Hins vegar getur læknirinn mælt með viðeigandi prófum.
- **Einkenni sem líkjast MS kasti** (*tíðni ekki þekkt*): Hugsanlegt er að í upphafi meðferðar með Rebif finni þú fyrir einkennum sem minna á MS kast. Þú getur t.d. fundið fyrir mikilli spennu eða máttleysi í vöðvum, sem kemur í veg fyrir að þú getir hreyft þig að vild. Í sumum tilfellum fylgir slíkum einkennum hiti eða einkenni sem líkjast influensu sem lýst er hér fyrir framan. Ræddu við lækinn ef þú finnur fyrir einhverjum þessara aukaverkana.

Aðrar hugsanlegar aukaverkanir eru m.a.:

Mjög algengar (kunna að koma fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- Höfuðverkur.

Algengar (kunna að koma fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- Svefnleysi
- Niðurgangur, ógleði, uppköst
- Kláði, útbrot
- Vöðva- og liðverkir
- Þreyta, hiti, kuldaþrollur.
- Hárlos.

Sjaldgæfar (kunna að koma fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):

- Ofsakláði
- Flog
- Lifrabólga
- Öndunarörðugleikar
- Blóðkekkir svo sem segarek djúpum bláæðum
- Kvillar í sjónhimnu (baka til í auganu) svo sem bólga eða blóðkekkir ásamt meðfylgjandi sjónkvillum (sjóntruflunum, skertri sjón)
- Aukin svitamyndun.

Mjög sjaldgæfar (kunna að koma fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum):

- Sjálfsvígstilraunir
- Alvarleg viðbrögð í húð – sum með sárum í slímhúð
- Blóðtappi í litlum æðum sem getur haft áhrif á nýrun (blóðflagnafæðarpurpuri með segamyndun eða þvageitrunarblóðlýsa). Einkenni geta verið aukið mar, blæðingar, hiti, mikill slappleiki, höfuðverkur, sundl eða svimi. Læknirinn gæti greint breytingar á blóði og starfsemi nýrna.
- Rauðir úlfar af völdum lyfja: aukaverkun vegna langvarandi notkunar Rebif. Hugsanleg einkenni eru m.a. vöðva- og liðverkir, þroti og útbrot. Einnig kann að verða vart við önnur merki, svo sem hita, þyngdartap og þreytu. Venjulega hverfa einkennin á einni eða tveimur vikum eftir að meðferð lýkur.
- Nýrnakvillar, þ.m.t. öramyndun í nýrum, sem geta dregið úr nýrnastarfsemi
Ef þú færð sum eða öll þessi einkenni:
 - freyðandi þvag
 - þreyta
 - þroti, einkum í ökkum og augnlokum, og þyngdaraukning.
 Láttu lækinn vita þar sem þetta kunna að vera merki um hugsanlegan nýrnakvilla.

Greint hefur verið frá eftirfarandi aukaverkunum með interferoni beta (*tíðni ekki þekkt*)

- Sundl
- Taugaóstyrkur
- Lystarleysi
- Útvíkkun æða og hjartsláttarónot

- Óregla og/eða breytingar á tíðablæðingum.
- Lungnaháþrýstingur – sjúkdómur með alvarlegri þrengingu í lungnaæðum sem leiðir til hækkunar á blóðþrýstingi í æðum sem flytja blóð frá hjarta til lungna. Lungnaháþrýstingur hefur sést á ýmsum tímum meðan á meðferð stendur, þ.m.t. nokkrum árum eftir að meðferð með Rebif hefst.
- Bólga í fituvefnum undir húðinni (panniculitis), sem getur valdið því að húðin verður hörð viðkomu og hugsanlega myndað sársaukafull rauð þykkildi eða skellur.

Ekki hætta eða breyta lyfjameðferðinni án þess að ráðfæra þig við lækinn.

Börn og unglingar

Aukaverkanir hjá börnum og unglingum eru svipaðar og fram kemur hjá fullorðnum.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Rebif

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á umbúðunum á eftir Fyrnist.

Geymið í kæli (2°C-8°C).

Má ekki frjósa. (Til þess að lyfið frjósi ekki fyrir slysi, setjið það ekki nálægt frystihólfinu).

Ef nauðsynlegt er getur þú tekið Rebif úr kæli og geymt það við ekki hærri hita en 25°C í eitt stakt tímabil í allt að 14 daga. Rebif verður síðan að setja í kæli aftur og nota fyrir fyrningardagsetningu.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

Ekki skal nota lyfið ef þú sérð einhver merki um skemmdir, svo sem ef lausnin er ekki lengur tær eða ef hún inniheldur agnir.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Rebif inniheldur

- Virka innihaldsefnið er interferon beta-1a.
 - Hver 8,8 míkrogramma áfylltur lyfjapenni inniheldur 8,8 míkrogrömm af interferoni beta-1a (2,4 milljón a.e.).
 - Hver 22 míkrogramma áfylltur lyfjapenni inniheldur 22 míkrogrömm af interferoni beta-1a (6 milljón a.e.).
- Önnur innihaldsefni eru mannitol, póloxamer 188, L-metiónín, benzýl alkóhól, natríumasetat, ediksýra, natríumhýdroxíð og vatn fyrir stungulyf.

Lýsing á útliti Rebif og pakkningastærðir

Rebif 8,8 míkrogrömm fæst sem stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna, til inndælingar af sjúklingum. Áfylltur lyfjapenninn er tilbúinn til notkunar og inniheldur 0,2 ml af lausn.

Rebif 22 míkrogrömm fæst sem stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna, til inndælingar af sjúklingum. Rebif er tær til mjólkurlituð lausn. Áfylltur lyfjapenninn er tilbúinn til notkunar og inniheldur 0,5 ml af lausn.

Rebif lausn er tær til mjólkurlituð.

Rebif 8,8 míkrogrömm og 22 míkrogrömm fást í aðlögunarpakkningu sem er ætluð til notkunar fyrsta mánuð meðferðarinnar, en á þeim tíma er ráðlagt að stækka skammtana smám saman.

Aðlögunarpakkning fyrir einn mánuð inniheldur 6 áfyllta lyfjapenna af Rebif 8,8 míkrogrömm og 6 áfyllta lyfjapenna af Rebif 22 míkrogrömm.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Leiðbeiningar um notkun RebiDose

HVERNIG NOTA Á REBIF ÁFYLLTAN LYFJAPENNA (RebiDose)

- Í þessum kafla eru leiðbeiningar um notkun RebiDose.
- Rebif er gefið með inndælingu undir húð.
- Notið hvern RebiDose aðeins einu sinni.
- Nauðsynlegt er að hlíta eftirliti læknis eða hjúkrunarfræðings við fyrstu gjöf/gjafir. Í kjölfar nægilegrar þjálfunar getur þú, einhver fjölskyldumeðlimur, vinur eða umsjónarmaður notað RebiDose til að sjá um lyfjagjöfina heima fyrir. Ef spurningar vakna um hvernig dæla eigi lyfinu inn skaltu biðja lækinn, hjúkrunarfræðing eða lyfjafræðing um aðstoð.
- **Lestu vandlega allar eftirfarandi leiðbeiningar áður en byrjað er að nota RebiDose.**

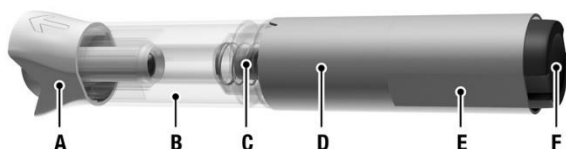
Búnaður

Til þess að dæla lyfinu inn þarftu:

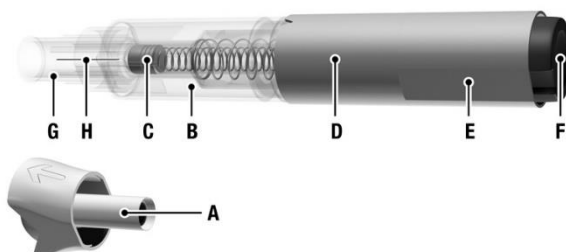
- Nýjan RebiDose og
- Þurrkur vættar spritti eða eitthvað sambærilegt.
- Þurran bómullarhnoðra eða grisju.

Fyrir neðan er mynd þar sem sýnt er hvernig RebiDose lítur út.

Fyrir inndælingu



Eftir inndælingu



- A. Lok
- B. Gagnsær gluggi
- C. Bulla
- D. Merking
- E. Aðal hluti
- F. Hnappur
- G. Öryggishlíf
- H. Nál

Áður en þú byrjar

- Þvoðu þér vandlega um hendurnar með vatni og sápu.
- Fjarlægðu RebiDose úr þynnupakkningunni með því að rífa aftur hlífðarplastið.
- Athugaðu útlit Rebif í gegnum gagnsæa gluggann. Það á að vera tær til mjólkurlituð lausn sem ekki inniheldur agnir og er án sjáanlegra merkja um skemmdir. Sjáist þar agnir eða önnur

sjáanleg merki um skemmdir, skaltu ekki nota það heldur leita aðstoðar hjá læknum, hjúkrunarfræðingi eða lyfjafræðingi.

- Athugaðu fyrningardagsetninguna á merkingu RebiDose eða á ytri öskjunni (tilgreint með “Fyrnist”). Ef fyrningardagsetning er liðin skal ekki nota RebiDose.

Hvar á að sprauta RebiDose



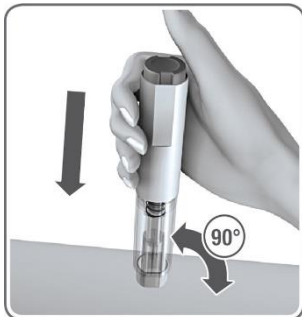
- Veldu stungustað. Læknirinn þinn ráðleggur þér varðandi stungustaði (heppilegir staðir eru t.d. ofarlega á lærum og neðarlega á kvið).
- Skráðu stungustaði og skiptu reglulega um stað, svo að þú stingir ekki of oft á sama stað. Þetta er til að minnka líkurnar á húðskemmdum (vefjadauða).
- **ATHUGIÐ:** Notaðu ekki svæði, þar sem þú finnur fyrir hnúðum, hnútum eða sársauka; ef þú verður var/vör við eitthvað slíkt, ræddu þá við læknum þinn eða starfsfólk heilsugæslu.

Hvernig á að sprauta RebiDose

- **Ekki** fjarlægja lokið fyrr en þú ert tilbúin/n að gefa inndælinguna.
- Fyrir inndælingu skaltu nota þurrku vætta spritti til að hreinsa húðina á stungustað. Leyfðu húðinni að þorna. Ef spritt er til staðar, þá getur það valdið sársauka.



- Haltu um aðal hluta RebiDose og notaðu hina höndina til þess að fjarlægja lokið.



- Haltu RebiDose hornrétt (90 gráður) við stungustaðinn. Færðu lyfjapennann að húðinni þar til þú finnur fyrirstöðu. Þá aflæst hnappurinn.



- Haltu nægum þrýstingi á húðina og ýttu á hnappinn með þumalfingri. Þá heyrir smellur sem gefur til kynna að inndælingin er hafin og bullan byrjar að hreyfast. Þrýstu RebiDose að húðinni í minnst 10 sekúndur til að dæla inn öllu lyfinu. Það er ekki nauðsynlegt að halda hnappinum niðri með þumalfingrinum eftir að inndælingin er hafin.



- Fjarlægðu RebiDose af stungustaðnum. Öryggishlífin lokast sjálfvirkt utan um nálina og læsist á sínum stað til að verja þig fyrir nálinni.

Eftir inndælingu



- Horfðu gegnum gagnsæa gluggann til að ganga úr skugga um að bullan sé í botninum eins og sýnt er á myndinni.
- Skoðaðu hvort vökví hafi orðið eftir. Ef vökví hefur orðið eftir, hefur ekki öllu lyfinu verið dælt inn og þú skalt leita aðstoðar hjá læknum eða hjúkrunarfræðingi.

- Nuddaðu stungustaðinn mjúklega með baðmullarhnoðra eða grisju.
- **Ekki** setja nálarlokið aftur á notaðan RebiDose. Þetta er vegna þess að nálin er nú innan öryggishlífarinnar. **Ekki setja finger inn í öryggishlífina.**
- RebiDose er aðeins einnota og má **aldrei** nota aftur.
- Að inndælingu lokinni skaltu farga RebiDose strax. Spyrðu lyfjafræðinginn hvernig best sé að farga RebiDose.

Ef þú hefur frekari spurningar skaltu spyrja lækinn, hjúkrunarfræðing eða lyfjafræðing.

Þessar leiðbeiningar um notkun voru síðast uppfærðar í: