

ANNESS I
SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Rebif 22 mikrogrammi soluzzjoni għall-injezzjoni go siringa mimlija għal-lest

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull siringa mimlija għal-lest (0.5 mL) fiha 22 mikrogrammi (6 MIU*) ta' interferon beta-1a**.

* Miljun Unità Internazzjonali, meqjus permezz ta' test tal-effett kitopatiku (EKP) mqabbel ma' l-istandard interferon beta-1a li jsir fil-fabbrika li jinstab wara li jitqabbel ma' l-istandard kurrenti internazzjonali NIH (GB-23-902-531).

** magħmulin fiċ-ċelluli ta' l-ovarju tal-ħamster Ċiniez (CHO K1) li għandhom materjal ġenetiku mibdul.

Eċċipjent b'effett magħruf: Fih 2.5 mg benzyl alkohol f'kull doża ta' 0.5 mL.
Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Soluzzjoni għall-injezzjoni f'siringa mimlija għal-lest.

Soluzzjoni ċara għal opalexxenti, b'pH ta' 3.5 sa 4.5 u osmolarita ta' 250 to 450 mOsm/L.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Rebif hu indikat għall-kura ta' pazjenti bi sklerożi multipla li terġa tirkadi. Fi studji kliniċi, dan ġie karatterizzat bħala ripetizzjoni ta' 2 każi jew aktar fl-aħħar sentejn (ara sezzjoni 5.1).

L-effikaċja ma dehrinx fuq pazjenti bi sklerożi multipla sekondarja progressiva mingħajr każi ta' ripetizzjoni (ara sezzjoni 5.1).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Il-kura għandha tinbeda taħt is-supervizzjoni ta' tabib li jkollu l-esperjenza tal-kura tal-marda.

Rebif jinstab f'żewġ tipi: 22 mikrogrammi u 44 mikrogrammi.

Għal pazjenti li qegħdin jibdew il-kura b'Rebif, hemm Rebif 22 mikrogramma u Rebif 44 mikrogramma soluzzjoni għall-injezzjoni f'pakketti ta' skrataċ għall-użu mat-tagħmir tal-injezzjoni elettroniku RebiSmart, li jippermetti titrazzjoni awtomatika tad-doża mfassla skont il-bżonnijiet tal-pazjent għall-ewwel xahar tal-kura.

Pożoloġija

Il-posoloġija rakkomandata ta' Rebif hi 44 mikrogrammi tlett darbiet fil-ġimgħa permezz ta' injezzjoni taħt il-ġilda. Doża iktar baxxa ta' 22 mikrogramma, mogħtija wkoll tlett darbiet fil-ġimgħa permezz ta' injezzjoni taħt il-ġilda, hi rakkomandata għal pazjenti li ma jittollerawx l-ghola doża f'għajnejn l-ispeċjalista li jikkurahom.

Għal pazjenti li jkunu qegħdin jibdew il-kura b'Rebif, id-doża għandha tiżdied gradwalment sabiex tkun tista' tiżviluppa takifilassi u b'hekk jitnaqqsu r-reazzjonijiet avversi.

Popolazzjoni pedjatrika

Ma saru l-ebda provi kliniċi formali jew studji farmakokinetiċi fit-tfal jew fl-adolesxenti. Madankollu, studju retrospettiv dwar koorti ta' pazjenti pedjatriċi ġabar dejta dwar is-sigurtà b'Rebif minn rekords mediċi fit-tfal (n=52) u fl-adolesxenti (n=255). Ir-riżultati ta' dan l-istudju jissuggerixxu li l-profil tas-sigurtà fit-tfal (sentejn sa 11-il sena) u fl-adolesxenti (12 sa 17-il sena) li kienu qed jirċievu Rebif 22 mikrogramma jew 44 mikrogramma taħt il-ġilda tliet darbiet kull ġimgħa hu simili għal dak li ġie osservat fl-adulti.

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Rebif fi tfal inqas minn sentejn għadhom ma ġewx determinati s'issa. Rebif ma għandux jintuża f'dan il-grupp ta' età.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Rebif jingħata permezz ta' injezzjoni taħt il-ġilda. Qabel l-injezzjoni u għal 24-il siegħa wara kull injezzjoni, huwa rakkomandat li jingħata analġesiku li huwa ukoll kontra d-deni sabiex jitnaqqsu is-sintomi li jixbħu l-influenza li huma assoċjati ma' l-amministrazzjoni ta' Rebif.

S'issa għadu mhux magħruf għal kemm tul ta' żmien il-pazjenti għandhom ikunu ikkurati. Sigurtà u effikaċja b'Rebif ma ntwerewx wara erba' snin ta' kura. Hu rakkomandat li l-pazjenti għandhom ikunu eżaminati mill-anqas matul it-tieni sena tal-perjodu ta' erba' snin wara li tkun inbdiet il-kura b'Rebif u d-deċiżjoni sabiex titkompla l-kura għandha ssir fuq bażi individwali mit-tabib li jikkura.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

- Sensittività eċċessiva għal interferon beta naturali jew rikombinat jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.
- Depressjoni u/jew b'ideat ta' suwiċidju (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Traċċabilità

Sabiex tittejjeb it-traċċabilità tal-prodotti mediċinali bijoloġiċi, l-isem u n-numru tal-lott tal-prodott amministrat għandhom jiġu rrekordjati.

Rakkomandazzjonijiet ġenerali

Il-pazjenti għandhom ikunu mgħarrfa bir-reazzjonijiet negattivi l-aktar frekwenti assoċjati mat-teħid ta' l-interferon beta, li jinkludi sintomi ta' sindromu li jixbah lill-influenza (ara sezzjoni 4.8). Dawn is-sintomi l-aktar jidhru malli jinbeda t-teħid tat-terapija u jonqsu fil-frekwenza u s-severita' meta titkompla l-kura.

Mikroangjopatija trombotika (TMA)

Każijiet ta' mikroangjopatija trombotika, li tidher bħala tromboċitopenija purpura trombotika (TTP) jew sindrome uremiku emolitiku (HUS) ġew irrappurtati, li jinkludu każijiet fatali bi prodotti li fihom interferon beta. L-avvenimenti ġew irrappurtati f'diversi punti ta' żmien matul il-kura u jistgħu jseħħu wara minn diversi ġimgħat sa diversi snin wara l-bidu tal-kura b'interferon-beta. Karatteristiċi kliniċi jinkludu tromboċitopenija, bidu għdid ta' pressjoni għolja, deni, sintomi tas-sistema nervuża ċentrali (eż. konfużjoni u paresi) u indeboliment fil-funzjoni tal-kliwi. Riżultati tal-laboratorju li jissuggerixxu TMA jinkludu tnaqqis fl-għadd tal-plejtlits, żieda fil-livell ta' serum lactate dehydrogenase (LDH) minhabba l-emolisi u xistoċiti (frammentazzjoni ta' eritroċiti) fuq film tad-demmi. Għalhekk, jekk jiġu osservati l-karatteristiċi kliniċi ta' TMA, ittestjar addizzjonali tal-livelli tal-plejtlits fid-demmi, LDH fis-serum, films tad-demmi u l-funzjoni tal-kliwi huma rakkomandati. Jekk TMA tiġi ddijanostikata, kura fil-pront (billi tikkunsidra skambju tal-plażma) hi meħtieġa, u t-twaqqif immedjat ta' interferon beta hu rakkomandat.

Dipressjoni u formazzjoni ta' ħsieb biex jitwettag suwiċidju

Rebif għandhu jintuża bil-qies fuq pazjenti li jbatu jew batew minn dipressjoni, speċjalment dawk li kellhom ideat ta' suwiċidju. Id-dipressjoni u l-idea ta' suwiċidju huma magħrufa li jinstabu b'rata aktar għolja f'persuni li jbatu minn sklerozi multipla kif ukoll f'persuni li jużaw l-interferon. Pazjenti kkurati bl-interferon beta-1a għandhom ikunu avżati sabiex jirrapurtaw immedjatament xi sintomi ta' dipressjoni jew ideat ta' suwiċidju lit-tabib li jkun jikkurahom. Pazjenti li juru sintomi ta' dipressjoni għandhom ikunu mħarsa mill-qrib matul it-terapija ma' Rebif u jkun kkurati kif suppost. Il-waqfien mit-terapija ma' Rebif għandu jkun ikkunsidrat (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.8).

Disturbi ta' puplesija

Rebif għandu jingħata b'attenzjoni lil pazjenti li jkun diġa' batew minn attakki ta' l-epilessija, dawk li qegħdin jiehdu kura kontra l-epilessija, speċjalment jekk l-epilessija tagħhom mhuwiex ikkontrollat sew b'dan il-mediċini. (ara sezzjonijiet 4.5 u 4.8).

Mard kardijaku

Pazjenti b'mard tal-qalb, bħall-aġina, attakk tal-qalb kongestiv jew arrhythmia, għandhom ikunu mħarsa mill-qrib sabiex isir magħruf jekk il-kundizzjoni klinika tagħhom teħżienx matul it-tnedija tat-terapija bl-interferon beta-1a. Sintomi ta' sindromu li jixbah lill-influenza assoċjati mat-terapija bl-interferon beta-1a jistgħu jkun ta' stress fuq pazjenti li jbatu bil-qalb.

Nekrozi fis-sit tal-injezzjoni

Nekrozi fis-sit ta' l-injezzjoni (ISN) kien rappurtat fuq pazjenti li jużaw ir-Rebif (ara sezzjoni 4.8). Sabiex jitnaqqas ir-riskju ta' nekrozi fis-sit ta' l-injezzjoni l-pazjenti għandhom ikunu mgħarrfa sabiex:

- jużaw teknika ta' injezzjoni asettika
- jbiddu is-sit ta' l-injezzjoni ma' kull doża.

Il-proċedura għat-tehid mill-pazjent stess għandha tkun eżaminata mill-ġdid kull tant żmien speċjalment jekk reazzjonijiet fejn ikunu saru l-injezzjonijiet ikunu dehru. Jekk fil-pazjent jidher xi qsim fil-ġilda, li jista' jkun assoċjat ma' nefha jew telf ta' likwidu mis-sit ta' l-injezzjoni, il-pazjent għandu jkun mgħarrf sabiex jikkonsulta mat-tabib qabel ikompli l-injezzjonijiet b'Rebif. Jekk il-pazjent ikollu ħafna ġrieħi, Rebif għandu jitwaqqaf sakemm il-ġrieħi ifiequ. Pazjenti bi ftit ġrieħi jistgħu jkomplu jekk in-nekrozi ma tkunx estensiva ħafna.

Disfunzjoni epatika

Fi provi kliniċi b'Rebif, elevazzjonijiet mingħajr sintomi ta' transminases epatika (b'mod partikolari ALT) kienu komuni u bejn 1 u 3% tal-pazjenti żviluppaw elevazzjoni ta' transminases epatika aktar minn 5 darbiet l-għola limitu normali (ULN-upper limit of normal). Jekk ma hemmx sintomi kliniċi, il-livelli ta' serum ALT għandhom ikunu monitorjati qabel tinbeda l-kura, f'xhur 1, 3 u 6 waqt it-terapija u perjodikament wara. Tnaqqis tad-doża ta' Rebif għandu jkun ikkunsidrat jekk l-ALT toghla aktar minn ħames darbiet mill-ULN u terġa' tittella mill-ġdid bil-mod meta l-livelli tal-eżimi jkun għew għan-normal. Rebif għandu jinbeda b'attenzjoni f'pazjenti bi storja ta' disturbi tal-fwied sinjifikattiva, evidenza klinika ta' mard tal-fwied, abbuż ta' l-alkohol u livell għoli ta' serum ALT (>2.5 drabi ULN). Il-kura b'Rebif għandha titwaqqaf jekk jidhru ikterus jew sintomi oħra kliniċi ta' funzjoni ħażina tal-fwied.

Rebif bħal interferons beta oħra, għandu l-potenzjal li jgħallu periklu serju għall-fwied li jinkludi kollass epatiku akut (ara sezzjoni 4.8). Il-magħġoranza tal-każijiet ta' ħsara severa fil-fwied seħħew fl-ewwel sitt xhur tal-kura. Il-mekkaniżmu għad-disfunzjoni epatika rari sintomatika mhux magħruf. L-ebda fatturi ta' riskju ma għew identifikati.

Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarija

Sindromu nefrotiku

Każijiet ta' sindromu nefrotiku b'nefropatiji sottostanti differenti li jinkludu glomerulosklerozi segmentali fokali li tikkollassa (FSGS), marda b'tibdil minimu (MCD), glomerulonefrite membranoproliferattiva (MPGN) u glomerulopatija membranza (MGN) ġew irrappurtati matul il-kura bi prodotti li fihom interferon-beta. Avvenimenti ġew irrappurtati f'diversi punti ta' ħin matul il-kura u jistgħu jsejnhu wara diversi snin ta' kura b'interferon-beta. Huwa rrakkomandat monitoraġġ perijodiku ta' sinjali jew sintomi bikrin, eż. edema, proteinurija u indeboliment fil-funzjoni tal-kliewi, speċjalment f'pazjenti f'riskju ogħla ta' mard tal-kliewi. Hija meħtieġa kura fil-pront tas-sindrome nefrotiku u t-twaqqif tal-kura b'Rebif għandu jiġi kkunsidrat.

Abnormalitajiet fir-riżultati tat-testijiet tal-laboratorju

Abnormalitajiet tal-laboratorju huma assoċjati ma' l-użu ta' l-interferons. Għaldaqstant, flimkien ma' testijiet tal-laboratorju ġeneralment mitluba sabiex tinstab l-isklerozi multipla fuq il-pazjenti, u flimkien ma' testijiet ta' enzimi tal-fwied, l-għadd komplut u differenzjat ta' ċelluli tad-demem u l-għadd ta' platelets huma wkoll rakkomandati ta'spis (1,3 u 6 xur) wara l-introduzzjoni tal-kura ta' Rebif u imbagħad perijodikament jekk ma hemmx sintomi kliniċi.

Disturbi tat-tirojde

Pazjenti kkurati b'Rebif jistgħu jiżviluppaw abnormalitajiet godda jew aggravati tat-tirojde. It-test tal-funzjoni tat-tirojde hu rrakkomandat fil-bidu u jekk abnormali, kull 6-12-il xahar wara li tinbeda t-terapija. Jekk it-testijiet huma normali fil-bidu, testijiet ta' rutina mhumix b'żonnjużi iżda għandhom isiru jekk tidher disfunzjoni klinika tat-tirojde (ara sezzjoni 4.8).

Insuffiċjenza severa tal-kliewi u tal-fwied u majelosoppressjoni severa

Attenzjoni għandha tittiehed, u monitoraġġ mill-qrib għandu jkun ikkunsidrat meta jingħata interferon beta-1a lil pazjenti li jbatu minn problemi tal-kliewi u epatici u lil pazjenti li jbatu minn myelosuppression qawwija.

Antikorpi li jinnewtralizzaw

Jistgħu jinholqu antikorpi fis-serum li jinnewtralizzaw l-interferon beta-1a. L-inċidenza preċiża ta' antikorpi għadha mhix magħrufa. Informazzjoni klinika tissuggerixxi li wara 24 sa 28 xhar ta' kura b'Rebif 22 mikrogramma, madwar 24% tal-pazjenti jiżviluppaw antikorpi persistenti fis serum għal interferon beta-1a. Il-preżenza ta' antikorpi wriet li tnaqqas ir-rispons farmakodinamiku għal interferon beta-1a (beta-2 mikroglobulina u neopterin). Għalkemm it-tifsira klinika ta' x'jaġhmlu dawn l-antikorpi għadha mhix ċara, l-iżvilupp ta' antikorpi newtralizzanti hu assoċjat ma' effikaċja mnaqqsa kif jidher fuq diversi suġġetti kliniċi u fi riżultati ta' MRI. Jekk pazjent jkollu rispons fqir għat-terapija b'Rebif, u għandu antikorpi newtralizzanti, it-tabib li jikkurah għandu jerga' jeżamina mill-ġdid ir-rata benefiċċju/riskju tat-tkomplija tat-terapija b'Rebif.

L-użu ta' testijiet varji sabiex jinstabu l-antikorpi tas-serum u sabiex tinsab id-differenza ta' definizzjonijiet ta' positività ta' antikorpi tillimita l-abilità li tiġi kkumparata l-antiġenicità bejn prodotti differenti.

Forom oħra ta' sklerosi multipla

Xi ftit informazzjoni dwar sigurtà u effikaċja tinstab għand pazjenti li mhumix fl-isptarijiet u jbatu minn sklerozi multipla. Rebif għadu ma kienx investigat f'pazjenti bi sklerosi multipla progressiva primarja u m'għandux jintuza f'dawn il-pazjenti.

Eċċipjenti

Kontenut ta' sodium

Dan il-prodott mediċinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull doża, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

Benzyl alcohol

Dan il-prodott mediċinali fih benzyl alcohol. Benzyl alcohol jista' jikkawża reazzjonijiet allergiċi.

Immonitorja pazjenti li għandhom inqas minn 3 snin għal sintomi respiratorji.

Avża lill-pazjenti li huma tqal jew li qed ireddegħu dwar ir-riskju potenzjali mill-eċċipjent benzyl alcohol, li jista' jakkumula maż-żmien u jikkawża aċidożi metabolika. Uża b'kawtela f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied jew tal-kliewi, minhabba r-riskju potenzjali mill-eċċipjent benzyl alcohol li jista' jakkumula maż-żmien u jikkawża aċidożi metabolika.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Ma twettaq l-ebda studju ta' interazzjoni ta' interferon beta-1a fil-bnedmin.

Interferons ġew rappurtati li jnaqqsu l-attività ta' enzimi li jiddependu minn hepatic cytochrome P450-fil-bnedmin u l-annimali. Għandha ssir attenzjoni meta jingħata Rebif flimkien ma' prodotti mediċinali oħra li għandhom indiċi terapewtiku qasir u li jiddependu ħafna fuq is-sistema hepatic cytochrome P450 sabiex jitnaddfu eż.: anti-epilettiċi u xi tipi ta' antidepressivi.

L-effetti ta' Rebif flimkien ma' corticosteroids jew l-ormon adrenokortikotropiku (ACTH) ma ġewx studjati sistematikament. Studji kliniċi jindikaw li pazjenti li jbatu minn sklerożi multipla jistgħu jiehdu Rebif u corticosteroids jew ACTH matul l-attakki.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

Ammont kbir ta' reġistri ta' *data* (aktar minn 1,000 riżultat ta' tqala) u esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq jindikaw li m'hemm l-ebda żieda fir-riskju ta' anomaliji konġenitali maġġuri wara esponiment għall-interferon beta qabel il-konċepiment jew tali esponiment matul l-ewwel trimestru tat-tqala. Madankollu, it-tul tal-esponiment matul l-ewwel trimestru huwa incert, minhabba li d-*data* ngābret meta l-użu ta' interferon beta kien kontraindikant waqt it-tqala, u t-trattament x'aktarx kien interrott meta giet osservata u/jew ikkonfermata t-tqala. Esperjenza b'esponiment matul it-tieni u t-tielet trimestru hija limitata ħafna.

Abbażi ta' *data* dwar l-annimali (ara sezzjoni 5.3), hemm il-possibbiltà ta' riskju miżjud ta' abort spontanju. Ir-riskju ta' aborti spontanji f'nisa tqal esposti għal interferon beta ma jistax jiġi evalwat b'mod adegwat abbażi tad-*data* disponibbli bħalissa, iżda s'issa d-*data* ma tissuggerixx riskju akbar.

Jekk meħtieġ klinikament, l-użu ta' Rebif jista' jiġi kkunsidrat waqt it-tqala.

Treddigh

Informazzjoni limitata disponibbli dwar it-trasferiment ta' interferon beta-1a fil-ħalib tas-sider tal-bniedem, flimkien mal-karatteristiċi kimiċi/fiżjoloġiċi ta' interferon beta, tissuggerixxi li l-livelli ta' interferon beta-1a li jiġu eliminati fil-ħalib tas-sider tal-bniedem huma negligibbli. Mhumex antiċipati effetti ħżiena fuq it-trabi tat-twelid/trabi li jkunu qed jiġu mreddegħin. Rebif jista' jintuża waqt it-treddigh.

Fertilità

L-effetti ta' Rebif fuq il-fertilità ma ġewx investigati.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Effetti relatati mas-sistema nervuża ċentrali assoċjati ma' l-użu ta' interferon beta (e.ż. sturdament) jistgħu jinfluwenzaw il-hila tal-pazjent biex issuq jew iħaddem magni (ara sezzjoni 4.8).

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

L-ogħla inċidenza ta' effetti mhux mixtieqa li huma assoċjati mat-terapija ta' Rebif huma relatati mas-sindromu li jixbah l-influenza. Dawn is-sintomi bħal ta' l-influenza huma aktar prominenti fil-bidu tal-kura u jitnaqqsu fil-frekwenza meta il-kura titkompla. Madwar 70% tal-pazjenti kkurati b'Rebif jistgħu jistennu li jhossu s-sindromu li jixbah lill-influenza fl-ewwel sitt xhur wara li jibew il-kura. Madwar 30% tal-pazjenti jista' jkollhom ukoll reazzjonijiet fuq il-post fejn issir l-injezzjoni, l-aktar infjammazzjoni ħafifa jew eritema. Żidiet fil-parametri tal-laboratorju tal-funzjoni epatika mingħajr sintomi u tnaqqis ta' ċelluli bojod tad-demm ukoll huma komuni.

Il-maġġoranza ta' l-effetti mhux mixtieqa osservati b'interferon beta-1a huma ġeneralment ħfief u reversibbli, u jaqblu sew mar-riduzzjonijiet tad-dożi. F'każ ta' effetti mhux mixtieqa ħarxa jew persistenti, id-doża ta' Rebif tista' titnaqqas jew titwaqqaf għal xi żmien, skond kif jiddeċiedi t-tabib.

Lista ta' reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi pprezentati ġew identifikati minn studji kliniċi kif ukoll minn rapporti ta' wara t-tqegħid fis-suq (*asterisk [*] tindika reazzjonijiet avversi identifikati matul sorveljanza ta' wara t-tqegħid fis-suq*). Id-definizzjonijiet li ġejjin japplikaw għat-terminoloġija tal-frekwenza li tintuża minn hawn 'il quddiem: komuni ħafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$), rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$), rari ħafna ($< 1/10,000$), frekwenza mhux magħrufa (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli).

Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika

Komuni ħafna:	Newtropenija, limfopenija, lewkopenija, tromboċitopenija, anemija
Rari:	Mikroangjopatija trombotika li tinkludi tromboċitopenija purpura trombotika/sindrome uremiku emolitiku* (tikketta tal-klassi għal prodotti li fihom interferon beta; ara sezzjoni 4.4), panċitopenija*

Disturbi fis-sistema endokrinarja

Mhux komuni:	Disfunzjoni tat-tirojde, il-biċċa l-kbira tidher bħala ipotirojdiżmu jew ipertirojdiżmu
--------------	---

Disturbi fis-sistema immuni

Rari:	Reazzjonijiet anafilattiċi*
-------	-----------------------------

Disturbi fil-fwied u fil-marrara

Komuni ħafna:	Żieda asintomatika fit-transaminases
Komuni:	Żidiet severi fit-transaminases
Mhux komuni:	Epatite bi jew mingħajr ikterus*
Rari:	Insuffiċjenza tal-fwied* (ara sezzjoni 4.4), epatite awtoimmuni*

Disturbi psikjatriċi

Komuni:	Dipressjoni, nuqqas ta' rqad
Rari:	Tentattiv ta' suwiċidju*

Disturbi fis-sistema nervuża

Komuni ħafna:	Ugħigh ta' ras
Mhux komuni:	Puplesiji*
Frekwenza mhux magħrufa:	Sintomi newroloġiċi temporanji (i.e. ipoestesija, spażmu tal-muskoli, parestesija, diffikultà biex timxi, ebusija muskuloskeletrika) li tista' tkun tixbah aggravamenti ta' sklerosi multipla*

Disturbi fl-ġħajnejn

Mhux komuni:	Mard vaskulari tar-retina (i.e. retinopatija, tikek qishom suf, ostruzzjoni ta' arterja jew vina tar-retina)*
--------------	---

Disturbi vaskulari

Mhux komuni:	Avvenimenti tromboemboliċi*
--------------	-----------------------------

Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali

Mhux komuni:	Qtugħ ta' nifs*
Frekwenza mhux magħrufa:	Ipertensjoni arterjali tal-pulmun* (tikketta tal-klassi għall-prodotti interferon, ara taħt Ipertensjoni arterjali tal-pulmun)

Disturbi gastro-intestinali

Komuni:	Dijarrea, rimettar, dardir
---------	----------------------------

Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda

Komuni:	Ħakk, raxx, raxx eritematuż, raxx makulo-papulari, alopeċja*
Mhux komuni:	Urtikarja*
Rari:	Edema ta' Quincke (angjoedema)*, eritema multiforme*, reazzjonijiet tal-ġilda bħal dawk ta' eritema multiforme*, sindrome ta' Stevens Johnson*

Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi

Komuni:	Mijaġġja, artralġja
Rari:	Lupus erythematosus ikkaġunat mill-medicina*

Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinaria

Rari:	Sindromu nefrotiku*, glomerulosklerozi* (ara sezzjoni 4.4)
-------	--

Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata

Komuni ħafna:	Infjammazzjoni fis-sit tal-injezzjoni, reazzjoni fis-sit tal-injezzjoni, sintomi bħal tal-influenza
Komuni:	Ugħigh fis-sit tal-injezzjoni, għeja, tertir, deni
Mhux komuni:	Nekrozi fis-sit tal-injezzjoni, massa fis-sit tal-injezzjoni, axxess fis-sit tal-injezzjoni, infezzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni*, žieda fl-għaraq*
Rari:	Ċellulite fis-sit tal-injezzjoni*
Frekwenza mhux magħrufa:	Pannikulite (seħhet fis-sit tal-injezzjoni)

Popolazzjoni pedjatrika

Ma saru l-ebda provi kliniċi formali jew studji farmakokinetiċi fit-tfal jew fl-adolesxenti. Informazzjoni limitata dwar is-sigurtà tissuggerixxi li l-profil tas-sigurtà fit-tfal u fl-adolesxenti (sentejn sa 17-il sena) li kienu qed jirċievu Rebif 22 mikrogramma jew 44 mikrogramma tliet darbiet kull ġimgħa hu simili għal dak li gie osservat fl-adulti.

Effetti tal-klassi

It-tehid ta' interferons gie assoċjat ma' anoressja, sturdament, anzjetà, arythmias, twessigh ta' l-arterji u taħbit qawwi tal-qalb, menorragja u metrorragja. Formazzjoni għola ta' awtoantikorpi tista' tidher matul il-kura bl-interferon beta.

Ipertensjoni arterjali tal-pulmun

Każijiet ta' ipertensjoni arterjali tal-pulmun (PAH) ġew irrapportati bi prodotti interferon beta. Avvenimenti ġew irrapportati f'diversi punti ta' żmien, anki sa diversi snin wara l-bidu tal-kura b'interferon beta.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

F'każ ta' doża eċċessiva, il-pazjenti għandhom jittiehdu l-isptar għal osservazzjoni u l-kura meħtieġa għandha tingħata.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Immunostimulanti, Interferons, Kodiċi ATC: LO3AB07

Interferons huma grupp ta' glikoproteini endoġeni li għandhom effetti immunodulatorji, kontra l-virus u antiproliferattivi.

Rebif (interferon beta-1a) jaqsam l-istess sekwenza amino aċida ma' interferon beta uman endoġenu. Jiġi prodott fiċ-ċelluli mammalġani (ovarju tal-ħamster Ċiniż) u hu għalhekk glikosilizzat bħal proteina naturali.

Ikun xi jkun il-metodu kif tingħata d-doża, bidliet farmakodinamiċi kbar huma assoċjati mat-teħid ta' Rebif. Wara doża waħda, attività intraċellulari u tas-serum ta' 2-5A sintetaċi u konċentrazzjonijiet tas-serum ta' beta-2 mikroglobulina u neopterin jogħlew fi żmien 24 siegħa, u jibdew jonqsu fi żmien jumejn. Teħid minn taħt il-ġilda u mill-muskolu jipproduċi l-istess effetti. Wara teħid ripetut minn taħt il-ġilda kull 48 siegħa għal 4 dożi, dawn ir-risposti bioloġiċi jibqgħu għoljin, mingħajr l-ebda sinjal ta' żvilupp ta' tolleranza.

Markaturi tar-rispons bijoloġiku (eż., 2',5'-attività OAS, neopterin u beta 2-mikroglobulin) huma indotti minn interferon beta-1a wara dożi taħt il-ġilda mogħtija lil voluntiera b'saħħithom. Il-ħin għall-konċentrazzjonijiet massimi wara injezzjoni waħda taħt il-ġilda kien ta' 24 sa 48 siegħa għal neopterin, beta 2-mikroglobulin u 2'5'OAS, 12-il siegħa għal MX1 u 24 siegħa għall-espressjoni tal-ġeni OAS1 u OAS2. Qċaċet ta' tul u ħin simili kienu osservati għal ħafna minn dawn il-markaturi wara l-ewwel u s-sitt għotja.

Il-mekkaniżmu preċiż ta' azzjoni ta' Rebif fl-isklerożi multipla għadu qiegħed jiġi studjat.

Attakki ripetuti ta' sklerozi multipla

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Rebif ġiet ippruvata f'pazjenti li jbatu minn attakki ripetuti ta' sklerozi multipla f'dożi li jvarjaw minn 11 sa 44 mikrogramma (3-12-il miljun IU), mogħtija minn taħt il-ġilda tlett darbiet fil-ġimgħa. F'posoloġija liċenzjata, Rebif 22 mikrogramma instab li jnaqqas l-inċidenza (bejn wiehied u iehor bi 30% fi żmien sentejn) u s-severità ta' attakki ripetuti f'pazjenti bi tnejn jew iżjed exaserbazzjonijiet fis-sentejn ta' qabel u bi EDSS ta' 0-5.0 meta beda l-kura. Il-proporzjon ta' pazjenti bi progressjoni ta' diżabilità, hekk kif definiti b'mill-anqas punt aktar zieda fl-EDSS konfermat tliet xhur wara, naqqas minn 39% (placebo) sa 30% (Rebif 22 mikrogramma). Fi żmien erba' snin, in-nuqqas tar-rata bejn wiehied u iehor ta' iggravar kienet 22% f'pazjenti kkurati b'Rebif 22 mikrogramma, u 29% f'pazjenti kkurati b'Rebif 44 mikrogramma kkomparati ma' grupp ta' pazjenti ikkurati bi placebo għal sentejn u mbagħad jew b'Rebif 22 jew b'Rebif 44 mikrogramma għal sentejn.

Sklerozi multipla sekondarja progressiva

Fi studju ta' tliet snin f'pazjenti li jbatu minn sklerozi multipla sekondarja progressiva (EDSS 3-6.5) b'evidenza ta' progress kliniku fis-sentejn ta' qabel u li ma kellhomx relaps fit-tmien ġimgħat ta' qabel, Rebif ma kellu l-ebda effett sinjifikattiv fuq il-progress tad-diżabilità, iżda r-rata ta' attakki ripetuti tnaqqset bi 30%. Jekk il-popolazzjoni tal-pazjenti kienet maqsuma f'żewġ gruppi (daww b'attakki ripetuti matul il-perjodu ta' sentejn qabel ma daħlu għall-istudju u daww mingħajr), ma kien hemm l-ebda effett fuq pazjenti li ma kellhomx attakki ripetuti, iżda f'pazjenti li kellhom attakki ripetuti, il-proporzjon mal-progress fid-diżabilità fl-aħħar ta' l-istudju naqqas minn 70 % (placebo) sa 57% (Rebif 22 mikrogrammi u 44 mikrogrammi flimkien). Dawn ir-riżultati miksuba fi grupp ta' pazjenti a posteriori għandhom ikunu interpretati bil-qies.

Sklerozi multipla progressiva primarja

Rebif s'issa ma kienx studjat f'pazjenti li jbatu minn sklerozi multipla progressiva primarja, u m'għandux jintuża f' dawn il-pazjenti.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

F'persuni f'saħħithom wara għoti mill-vina, interferon beta-1a juri nuqqas serju multi esponenzjali, b'livelli ta' serum proporzjonali għad-doża. Għoti ta' Rebif minn taħt il-ġilda jew mill-muskolu għandhom l-istess espożizzjoni għall-interferon beta.

Distribuzzjoni

Wara injezzjonijiet ripetuti taħt il-ġilda ta' dożi ta' 22 u 44 mikrogramma ta' Rebif, konċentrazzjonijiet massimi ġew tipikament osservati wara 8 sigħat, iżda dan kien varjabbli ħafna.

Eliminazzjoni

Wara l-għoti ta' dożi ripetuti taħt il-ġilda f'voluntiera b'saħħithom, il-parametri farmakokinetiċi ewlenin (AUC_{0-24} and C_{max}) żdiedu b'mod proporzjonali maż-żieda fid-doża minn 22 mikrogramma sa 44 mikrogramma. Il-half-life apparenti stmata hija ta' 50-60 siegħa, li hija konformi mal-akkumulazzjoni osservata wara dożi multipli.

Metaboliżmu

Interferon beta-1a hu metabolizzat u mormi mill-fwied u l-kliwi.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Tagħrif mhux kliniku ibbażat fuq studji konvenzjonali ta' sigurtà farmakoloġika, effett tossiku minn dożi ripetuti u effett tossiku fuq il-ġeni ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin.

Rebif ma kienx studjat għal karċinoġeniċità.

Studju ta' tossicità fuq l-embriju/il-fetu fix-xadini ma weriex evidenza ta' probemi ta' riproduttività. Għe rrapportat riskju miżjud ta' korrimenti fi studji fuq l-annimali dwar interferons alfa u beta oħrajn. L-ebda informazzjoni ma tinstab fuq l-effetti ta' interferon beta-1a fuq il-fertilità maskili.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Mannitol
Poloxamer 188
L-methionine
Benzyl alcohol
Sodju aċetate
Aċidu aċitiku għal aġġustament tal-pH
Idrossidu tas-sodju għal aġġustament tal-pH
Ilma għall-injezzjonijiet

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

18-il xahar.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżen fi friġġ (2°C - 8°C), thallix qrib il-freezer. Tagħmlux fil-friza. Aħżen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mid-dawl.

Għal skop ta' użu ambulatorju, l-pazjent jista' jneħhi r-Rebif mill-friġġ u jaħznu għal perijodu wiehed biss li ma jkunx itwal minn 14 il-gurnata f'temperatura li ma tkunx għolha minn 25°C. Wara r-Rebif għandu jerga jtipogġa fil-friġġ u jiġi użat qabel id-data ta' skadenza.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm go fih

Siringa waħda ta' 1 mL tal-ħġieġ tat-tip I, b'labra magħmulha minn azzar li ma jittebbax, bi 0.5 mL ta' soluzzjoni.

Rebif 22 mikrogramma jinstab f'pakketti ta' 1, 3, 12 jew 36 siringa. Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar ieħor

It-taħlita għall-injezzjoni hija f'siringa mimlija għal-lest. Tista' tingħata wkoll permezz ta' awtoinjettur apposta.

Għall-użu singolari biss. Tista' tintuża biss soluzzjoni li hija ċara għal opalexxenti mingħajr frak u mingħajr sinjali visibbli ta' deterjorament.

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
L-Olanda

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 04 ta' Mejju 1998
Data tal-aħħar tiġdid: 04 ta' Mejju 2008

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Rebif 44 mikrogrammi soluzzjoni għall-injezzjoni go siringa mimlija għal-lest

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull siringa mimlija għal-lest (0.5 mL) fiha 44 mikrogrammi (12 MIU*) ta' interferon beta-1a**.

* Miljun Unità Internazzjonali meqjus permezz ta' test tal-effett kitopatiku (EKP) mqabbel ma' l-istandard interferon beta-1a li jsir fil-fabbrika li jinstab wara li jitqabbel ma' l-istandard kurrenti internazzjonali NIH (GB-23-902-531).

** magħmulin fiċ-Ċelluli ta' l-ovarju tal-ħamster Ċiniez (CHO-K1) li għandhom materjal ġenetiku mibdul.

Eċċipjent b'effett magħruf: Fih 2.5 mg benzyl alkohol f'kull doża ta' 0.5 mL.
Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Soluzzjoni għall-injezzjoni f'siringa mimlija għal-lest.

Soluzzjoni ċara għal opalexxenti, b'pH ta' 3.5 sa 4.5 u osmolarita ta' 250 to 450 mOsm/L.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Rebif hu indikat għall-kura ta'

- pazjenti b'avveniment demyelinating wieħed bi proċess infjammatorju attiv, jekk dijanjosi alternattivi jkunu ġew esklużi, u jekk huma ddeterminati li huma f'riskju għoli li jiżviluppaw sklerozi multipla definita klinikament (ara sezzjoni 5.1)
- pazjenti bi sklerozi multipla li terġa tirkadi. Fi studji kliniċi, dan ġie karatterizzat bħala ripetizzjoni ta' 2 każi jew aktar fl-aħħar sentejn (ara sezzjoni 5.1).

L-effikaċja ma dehrifx fuq pazjenti bi sklerozi multipla sekondarja progressiva mingħajr każi ta' ripetizzjoni (ara sezzjoni 5.1).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Il-kura għandha tinbeda taħt is-superviżjoni ta' tabib li jkollu l-esperjenza tal-kura tal-marda.

Rebif jinstab f'żewġ tipi: 22 mikrogrammi u 44 mikrogrammi.

Għal pazjenti li qegħdin jibdew il-kura b'Rebif, hemm Rebif 22 mikrogramma u Rebif 44 mikrogramma soluzzjoni għall-injezzjoni f'pakketti ta' skrataċ għall-użu mat-tagħmir tal-injezzjoni elettroniku RebiSmart, li jippermetti titrazzjoni awtomatika tad-doża mfassla skont il-bżonnijiet tal-pazjent għall-ewwel xahar tal-kura.

Pożoloġija

Meta l-ewwel jibdew il-kura b'Rebif, sabiex jippermettu li tiżviluppa takifilassi u b'hekk jitnaqqsu r-reazzjonijiet avversi, hu rakkomandat li l-pazjenti jinbdew b'doża ta' 8.8 mikrogrammi taħt il-ġilda u li d-doża tiżdied fuq perjodu ta' 4 ġimgħat sad-doża mixtieqa, skont l-iskeda li ġejja:

	Titrazzjoni Rakkomandata (% tad-doża finali)	Titrazzjoni tad-doża għal Rebif 44 mikrogramma tlett darbiet kull ġimgħa (tiw)
Ġimgħat 1-2	20%	8.8 mikrogrammi tiw
Ġimgħat 3-4	50%	22 mikrogramma tiw
Ġimgħat 5+	100%	44 mikrogramma tiw

L-ewwel avveniment demyelinating

Il-pożoloġija għal pazjenti li kellhom l-ewwel avveniment demyelinating hi ta' 44 mikrogramma ta' Rebif mogħti tlett darbiet kull ġimgħa permezz ta' injezzjoni taħt il-ġilda.

Sklerozi multipla li tirkadi

Il-posoloġija rakkomandata ta' Rebif hi 44 mikrogrammi tlett darbiet fil-ġimgħa permezz ta' injezzjoni taħt il-ġilda. Doża iktar baxxa ta' 22 mikrogramma, mogħtija wkoll tlett darbiet fil-ġimgħa permezz ta' injezzjoni taħt il-ġilda, hi rakkomandata għal pazjenti li ma jittollerawx l-għola doża f'għajnejn l-ispeċjalista li jikkurahom.

Popolazzjoni pedjatrika

Ma saru l-ebda provi kliniċi formali jew studji farmakokinetiċi fit-tfal jew fl-adolesxenti. Madankollu, studju retrospettiv dwar koorti ta' pazjenti pedjatriċi ġabar dejta dwar is-sigurtà b'Rebif minn rekords mediċi fit-tfal (n=52) u fl-adolesxenti (n=255). Ir-riżultati ta' dan l-istudju jissuggerixxu li l-profil tas-sigurtà fit-tfal (sentejn sa 11-il sena) u fl-adolesxenti (12 sa 17-il sena) li kienu qed jirċievu Rebif 22 mikrogramma jew 44 mikrogramma taħt il-ġilda tliet darbiet kull ġimgħa hu simili għal dak li ġie osservat fl-adulti.

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Rebif fi tfal inqas minn sentejn għadhom ma ġewx determinati s'issa. Rebif ma għandux jintuża f'dan il-grupp ta' età.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Rebif jingħata permezz ta' injezzjoni taħt il-ġilda. Qabel l-injezzjoni u għal 24-il siegħa wara kull injezzjoni, huwa rakkomandat li jingħata analġesiku li huwa ukoll kontra d-deni sabiex jitnaqqsu is-sintomi li jixbħu l-influenza li huma assoċjati ma' l-amministrazzjoni ta' Rebif.

S'issa għadu mhux magħruf għal kemm tul ta' żmien il-pazjenti għandhom ikunu ikkurati. Sigurtà u effikaċja b'Rebif ma ntwerewx wara erba' snin ta' kura. Hu rakkomandat li l-pazjenti għandhom ikunu eżaminati mill-anqas matul it-tieni sena tal-perjodu ta' erba' snin wara li tkun inbdiet il-kura b'Rebif u d-deċiżjoni sabiex titkompla l-kura għandha ssir fuq bażi individwali mit-tabib li jikkura.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

- Sensittività eċċessiva għal interferon beta naturali jew rikombinat jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.
- Depressjoni u/jew b'ideat ta' suwiċidju (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Traċċabilità

Sabiex tittejjeb it-traċċabilità tal-prodotti mediċinali bijoloġiċi, l-isem u n-numru tal-lott tal-prodott amministrat għandhom jiġu rrekordjati.

Rakkomandazzjonijiet ġenerali

Il-pazjenti għandhom ikunu mgħarrfa bir-reazzjonijiet negattivi l-aktar frekwenti assoċjati mat-tehid ta' l-interferon beta, li jinkludi sintomi ta' sindromu li jixbah lill-influwenza (ara sezzjoni 4.8). Dawn is-sintomi l-aktar jidhru malli jinbada t-tehid tat-terapija u jonqsu fil-frekwenza u s-severita' meta titkompla l-kura.

Mikroangjopatija trombotika (TMA)

Każijiet ta' mikroangjopatija trombotika, li tidher bħala tromboċitopenija purpura trombotika (TTP) jew sindrome uremiku emolitiku (HUS) ġew irrappurtati, li jinkludu każijiet fatali bi prodotti li fihom interferon beta. L-avvenimenti ġew irrappurtati f'diversi punti ta' żmien matul il-kura u jistgħu jsejnhu wara minn diversi ġimgħat sa diversi snin wara l-bidu tal-kura b'interferon-beta. Karatteristiċi kliniċi jinkludu tromboċitopenija, bidu ġdid ta' pressjoni għolja, deni, sintomi tas-sistema nervuża ċentrali (eż. konfużjoni u paresi) u indeboliment fil-funzjoni tal-kliwi. Riżultati tal-laboratorju li jissuggerixxu TMA jinkludu tnaqqis fl-għadd tal-plejtlits, żieda fil-livell ta' serum lactate dehydrogenase (LDH) minhabba l-emolisi u xistoċiti (frammentazzjoni ta' eritroċiti) fuq film tad-demmi. Għalhekk, jekk jiġu osservati l-karatteristiċi kliniċi ta' TMA, ittestjar addizzjonali tal-livelli tal-plejtlits fid-demmi, LDH fis-serum, films tad-demmi u l-funzjoni tal-kliwi huma rakkomandati. Jekk TMA tiġi ddijanostikata, kura fil-pront (billi tikkunsidra skambju tal-plażma) hi meħtieġa, u t-twaqqif immedjat ta' interferon beta hu rakkomandat.

Dipressjoni u formazzjoni ta' ħsieb biex jitwettag suwiċidju

Rebif għandhu jintuża bil-qies fuq pazjenti li jbatu jew batew minn dipressjoni, speċjalment dawk li kellhom ideat ta' suwiċidju. Id-dipressjoni u l-idea ta' suwiċidju huma magħrufa li jinstabu b'rata aktar għolja f'persuni li jbatu minn sklerozi multipla kif ukoll f'persuni li jużaw l-interferon. Pazjenti kkurati bl-interferon beta-1a għandhom ikunu avżati sabiex jirrapurtaw immedjatament xi sintomi ta' dipressjoni jew ideat ta' suwiċidju lit-tabib li jkun jikkurahom. Pazjenti li juru sintomi ta' dipressjoni għandhom ikunu mharsa mill-qrib matul it-terapija ma' Rebif u jkunu kkurati kif suppost. Il-waqfien mit-terapija ma' Rebif għandu jkun ikkunsidrat (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.8).

Disturbi ta' puplesija

Rebif għandu jingħata b'attenzjoni lil pazjenti li jkunu diġa' batew minn attakki ta' l-epilessija, dawk li qegħdin jiehdu kura kontra l-epilessija, speċjalment jekk l-epilessija tagħhom mhuwiex ikkontrollat sew b'dan il-mediċini. (ara sezzjonijiet 4.5 u 4.8).

Mard kardijaku

Pazjenti b'mard tal-qalb, bħall-aġina, attakk tal-qalb kongestiv jew arrhythmia, għandhom ikunu mharsa mill-qrib sabiex isir magħruf jekk il-kundizzjoni klinika tagħhom teħżienx matul it-tnedija tat-terapija bl-interferon beta-1a. Sintomi ta' sindromu li jixbah lill-influwenza assoċjati mat-terapija bl-interferon beta-1a jistgħu jkunu ta' stress fuq pazjenti li jbatu bil-qalb.

Nekrozi fis-sit tal-injezzjoni

Nekrozi fis-sit ta' l-injezzjoni (ISN) kien rappurtat fuq pazjenti li jużaw ir-Rebif (ara sezzjoni 4.8). Sabiex jitnaqqas ir-riskju ta' nekrozi fis-sit ta' l-injezzjoni l-pazjenti għandhom ikunu mgħarrfa sabiex:

- jużaw teknika ta' injezzjoni asettika
- jbiddu is-sit ta' l-injezzjoni ma' kull doża.

Il-proċedura għat-tehid mill-pazjent stess għandha tkun eżaminata mill-ġdid kull tant żmien speċjalment jekk reazzjonijiet fejn ikunu saru l-injezzjonijiet ikunu deħru. Jekk fil-pazjent jidher xi qsim fil-ġilda, li jista' jkun assoċjat ma' nefha jew telf ta' likwidu mis-sit ta' l-injezzjoni, il-pazjent għandu jkun mgharraf sabiex jikkonsulta mat-tabib qabel ikompli l-injezzjonijiet b'Rebif. Jekk il-pazjent ikollu hafna ġrieħi, Rebif għandu jitwaqqaf sakemm il-ġrieħi ifiequ. Pazjenti bi ftit ġrieħi jistgħu jkomplu jekk in-nekrozi ma tkunx estensiva hafna.

Disfunzjoni epatika

Fi provi kliniċi b'Rebif, elevazzjonijiet mingħajr sintomi ta' transminases epatika (b'mod partikolari ALT) kienu komuni u bejn 1 u 3% tal-pazjenti żviluppaw elevazzjoni ta' transminases epatika aktar minn 5 darbiet l-ghola limitu normali (ULN-upper limit of normal). Jekk ma hemmx sintomi kliniċi, il-livelli ta' serum ALT għandhom ikunu monitorjati qabel tinbeda l-kura, f'xhur 1, 3 u 6 waqt it-terapija u perijodikament wara. Tnaqqis tad-doża ta' Rebif għandu jkun ikkunsidrat jekk l-ALT toghla aktar minn hames darbiet mill-ULN u terġa' tittella mill-ġdid bil-mod meta l-livelli tal-eżimi jkunu ġew għan-normal. Rebif għandu jinbeda b'attenzjoni f'pazjenti bi storja ta' disturbi tal-fwied sinjifikattiva, evidenza klinika ta' mard tal-fwied, abbuż ta' l-alkohol u livell għoli ta' serum ALT (>2.5 drabi ULN). Il-kura b'Rebif għandha titwaqqaf jekk jidher ikterus jew sintomi oħra kliniċi ta' funzjoni hażina tal-fwied.

Rebif bħal interferons beta oħra, għandu l-potenzjal li johloq periklu serju għall-fwied li jinkludi kollass epatiku akut (ara sezzjoni 4.8). Il-maġġoranza tal-każijiet ta' hsara severa fil-fwied sehhew fl-ewwel sitt xhur tal-kura. Il-mekkaniżmu għad-disfunzjoni epatika rari sintomatika mhux magħruf. L-ebda fatturi ta' riskju ma ġew identifikati.

Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinarija

Sindromu nefrotiku

Każijiet ta' sindromu nefrotiku b'nefropatiji sottostanti differenti li jinkludu glomerulosklerozi segmentali fokali li tikkollassa (FSGS), marda b'tibdil minimu (MCD), glomerulonefrite membranoproliferattiva (MPGN) u glomerulopatiya membranza (MGN) ġew irrappurtati matul il-kura bi prodotti li fihom interferon-beta. Avvenimenti ġew irrappurtati f'diversi punti ta' hin matul il-kura u jistgħu jseħhu wara diversi snin ta' kura b'interferon-beta. Huwa rrakkomandat monitoraġġ perijodiku ta' sinjali jew sintomi bikrin, eż. edema, proteinuriya u indeboliment fil-funzjoni tal-kliwi, speċjalment f'pazjenti f'riskju oghla ta' mard tal-kliwi. Hija meħtieġa kura fil-pront tas-sindrome nefrotiku u t-twaqqif tal-kura b'Rebif għandu jiġi kkunsidrat.

Abnormalitajiet fir-riżultati tat-testijiet tal-laboratorju

Abnormalitajiet tal-laboratorju huma assoċjati ma' l-użu ta' l-interferons. L-inċidenza ta' dawn hija ftit għola b'Rebif 22 milli b'Rebif 44 mikrogramma. Għaldaqstant, flimkien ma' testijiet tal-laboratorju ġeneralment mitluba sabiex tinstab l-isklerozi multipla fuq il-pazjenti, u flimkien ma' testijiet ta' enzimi tal-fwied, l-għadd komplut u differenzjat ta' ċelluli tad-demem u l-għadd ta' platelets huma wkoll rakkomandati ta'spis (1,3 u 6 xur) wara l-introduzzjoni tal-kura ta' Rebif u imbagħad perijodikament jekk ma hemmx sintomi kliniċi. Dawn għandhom ikunu iżjed frekwenti wara l-introduzzjoni tal-kura ta' Rebif 44 mikrogramma.

Disturbi tat-tirojde

Pazjenti kkurati b'Rebif jistgħu jiżviluppaw abnormalitajiet godda jew aggravati tat-tirojde. It-test tal-funzjoni tat-tirojde hu rrakkomandat fil-bidu u jekk abnormali, kull 6-12-il xahar wara li tinbeda t-terapija. Jekk it-testijiet huma normali fil-bidu, testijiet ta' rutina mhumiex bżonnjużi iżda għandhom isiru jekk tidher disfunzjoni klinika tat-tirojde (ara sezzjoni 4.8).

Insuffiċjenza severa tal-kliewi u tal-fwied u majelosoppressjoni severa

Attenzjoni għandha tittiehed, u monitoraġġ mill-qrib għandu jkun ikkunsidrat meta jingħata interferon beta-1a lil pazjenti li jbatu minn problemi tal-kliewi u epatici u lil pazjenti li jbatu minn myelosuppression qawwija.

Antikorpi li jinnewtralizzaw

Jistgħu jinholqu antikorpi fis-serum li jinnewtralizzaw l-interferon beta-1a. L-inċidenza preċiża ta' antikorpi għadha mhix magħrufa. Informazzjoni klinika tissuggerixxi li wara 24 sa 28 xhar ta' kura b'Rebif 44 mikrogramma, madwar 13 sa 14% tal-pazjenti jiżviluppaw antikorpi persistenti fis serum għal interferon beta-1a. Il-preżenza ta' antikorpi wriet li tnaqqas ir-rispons farmakodinamiku għal interferon beta-1a (beta-2 mikroglobulina u neopterin). Għalkemm it-tifsira klinika ta' x'jagħmlu dawn l-antikorpi għadha mhix ċara, l-iżvilupp ta' antikorpi newtralizzanti hu assoċjat ma' effikaċja mnaqqsa kif jidher fuq diversi sugġetti kliniċi u fi riżultati ta' MRI. Jekk pazjent jkollu rispons fqir għat-terapija b'Rebif, u għandu antikorpi newtralizzanti, it-tabib li jikkurah għandu jerga' jeżamina mill-ġdid ir-rata benefiċċju/riskju tat-tkomplija tat-terapija b'Rebif.

L-użu ta' testijiet varji sabiex jinstabu l-antikorpi tas-serum u sabiex tinsab id-differenza ta' definizzjonijiet ta' positività ta' antikorpi tillimita l-abilità li tiġi kkumparata l-antiġenicità bejn prodotti differenti.

Forom oħra ta' sklerosi multipla

Xi ftit informazzjoni dwar sigurtà u effikaċja tinstab għand pazjenti li mhumie x fl-isptarijiet u jbatu minn sklerozi multipla. Rebif għadu ma kienx investigat f'pazjenti bi sklerosi multipla progressiva primarja u m'għandux jintuża f'dawn il-pazjenti.

Eċċipjenti

Kontenut ta' sodium

Dan il-prodott mediċinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull doża, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

Benzyl alcohol

Dan il-prodott mediċinali fih benzyl alcohol. Benzyl alcohol jista' jikkawża reazzjonijiet allergiċi.

Immonitorja pazjenti li għandhom inqas minn 3 snin għal sintomi respiratorji.

Avża lill-pazjenti li huma tqal jew li qed iredgħu dwar ir-riskju potenzjali mill-eċċipjent benzyl alcohol, li jista' jakkumula maż-żmien u jikkawża aċidożi metabolika. Uża b'kawtela f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied jew tal-kliewi, minhabba r-riskju potenzjali mill-eċċipjent benzyl alcohol li jista' jakkumula maż-żmien u jikkawża aċidożi metabolika.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Ma twettaq l-ebda studju ta' interazzjoni ta' interferon beta-1a fil-bnedmin.

Interferons ġew rappurtati li jnaqqsu l-attività ta' enzimi li jiddependu minn hepatic cytochrome P450-fil-bnedmin u l-annimali. Għandha ssir attenzjoni meta jingħata Rebif flimkien ma' prodotti mediċinali oħra li għandhom indici terapewtiku qasir u li jiddependu hafna fuq is-sistema hepatic cytochrome P450 sabiex jitnaddfu eż. anti-epilettiċi u xi tipi ta' antidepressivi.

L-effetti ta' Rebif flimkien ma' corticosteroids jew l-ormon adrenokortikotropiku (ACTH) ma' ġewx studjati sistematikament. Studji kliniċi jindikaw li pazjenti li jbatu minn sklerożi multipla jistgħu jiehdu Rebif u corticosteroids jew ACTH matul l-attakki.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

Ammont kbir ta' reġistri ta' *data* (aktar minn 1,000 riżultat ta' tqala) u esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq jindikaw li m'hemm l-ebda żieda fir-riskju ta' anomaliji kongenitali maġġuri wara esponiment għall-interferon beta qabel il-konċepiment jew tali esponiment matul l-ewwel trimestru tat-tqala. Madankollu, it-tul tal-esponiment matul l-ewwel trimestru huwa incert, minħabba li d-*data* ngabret meta l-użu ta' interferon beta kien kontraindikant waqt it-tqala, u t-trattament x'aktarx kien interrott meta ġiet osservata u/jew ikkonfermata t-tqala. Esperjenza b'esponiment matul it-tieni u t-tielet trimestru hija limitata ħafna.

Abbażi ta' *data* dwar l-annimali (ara sezzjoni 5.3), hemm il-possibbiltà ta' riskju miżjud ta' abort spontanju. Ir-riskju ta' aborti spontanji f'nisa tqal esposti għal interferon beta ma jistax jiġi evalwat b'mod adegwat abbażi tad-*data* disponibbli bħalissa, iżda s'issa d-*data* ma tissuggerixxix riskju akbar.

Jekk meħtieġ klinikament, l-użu ta' Rebif jista' jiġi kkunsidrat waqt it-tqala.

Treddigh

Informazzjoni limitata disponibbli dwar it-trasferiment ta' interferon beta-1a fil-ħalib tas-sider tal-bniedem, flimkien mal-karatteristiċi kimiċi/fiżjoloġiċi ta' interferon beta, tissuggerixxi li l-livelli ta' interferon beta-1a li jiġu eliminati fil-ħalib tas-sider tal-bniedem huma negligibbli. Mhumiex antiċipati effetti ħżiena fuq it-trabi tat-twelid/trabi li jkunu qed jiġu mreddgħin.

Rebif jista' jintuża waqt it-treddigh.

Fertilità

L-effetti ta' Rebif fuq il-fertilità ma' ġewx investigati.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Effetti relatati mas-sistema nervuża ċentrali assoċjati ma' l-użu ta' interferon beta (e.ż. sturdament) jistgħu jinfluwenzaw il-hila tal-pazjent biex issuq jew iħaddem magni (ara sezzjoni 4.8).

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

L-ogħla incidenza ta' effetti mhux mixtieqa li huma assoċjati mat-terapija ta' Rebif huma relatati mas-sindromu li jixbah l-influenza. Dawn is-sintomi bħal ta' l-influenza huma aktar prominenti fil-bidu tal-kura u jitnaqqsu fil-frekwenza meta il-kura titkompla. Madwar 70% tal-pazjenti kkurati b'Rebif jistgħu jistennaw li jhossu s-sindromu li jixbah lill-influenza fl-ewwel sitt xhur wara li jibew il-kura. Madwar 30% tal-pazjenti jista' jkollhom ukoll reazzjonijiet fuq il-post fejn issir l-injezzjoni, l-aktar infjammazzjoni ħafifa jew eritema. Żidiet fil-parametri tal-laboratorju tal-funzjoni epatika mingħajr sintomi u tnaqqis ta' ċelluli bojod tad-demem ukoll huma komuni.

Il-maġġoranza ta' l-effetti mhux mixtieqa osservati b'interferon beta-1a huma ġeneralment ħfief u reversibbli, u jaqblu sew mar-riduzzjonijiet tad-dożi. F'każ ta' effetti mhux mixtieqa ħarxa jew persistenti, id-doża ta' Rebif tista' titnaqqas jew titwaqqaf għal xi żmien, skond kif jiddeċiedi t-tabib.

Lista ta' reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi pprezentati ġew identifikati minn studji kliniċi kif ukoll minn rapporti ta' wara t-tqegħid fis-suq (*asterisk* [*] *tindika reazzjonijiet avversi identifikati matul sorveljanza ta' wara t-tqegħid fis-suq*). Id-definizzjonijiet li ġejjin japplikaw għat-terminoloġija tal-frekwenza li tintuża minn hawn 'il quddiem: komuni ħafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$), rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$), rari ħafna ($< 1/10,000$), frekwenza mhux magħrufa (ma tistax tittieħed stima mid-data disponibbli).

Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika

Komuni ħafna:	Newtropenija, limfopenija, lewkopenija, tromboċitopenija, anemija
Rari:	Mikroanġjopatija trombotika li tinkludi tromboċitopenija purpura trombotika/sindrome uremiku emolitiku* (tikketta tal-klassi għal prodotti li fihom interferon beta; ara sezzjoni 4.4), panċitopenija*

Disturbi fis-sistema endokrinarja

Mhux komuni:	Disfunzjoni tat-tirojde, il-bieċa l-kbira tidher bħala ipotirojdiżmu jew ipertirojdiżmu
--------------	---

Disturbi fis-sistema immuni

Rari:	Reazzjonijiet anafilattiċi*
-------	-----------------------------

Disturbi fil-fwied u fil-marrara

Komuni ħafna:	Żieda asintomatika fit-transaminases
Komuni:	Żidiet severi fit-transaminases
Mhux komuni:	Epatite bi jew mingħajr ikterus*
Rari:	Insuffiċjenza tal-fwied* (ara sezzjoni 4.4), epatite awtoimmuni*

Disturbi psikjatriċi

Komuni:	Dipressjoni, nuqqas ta' rqaq
Rari:	Tentattiv ta' suwiċidju*

Disturbi fis-sistema nervuża

Komuni ħafna:	Ugħigh ta' ras
Mhux komuni:	Puplesiji*
Frekwenza mhux magħrufa:	Sintomi newroloġiċi temporanji (i.e. ipoestesija, spażmu tal-muskoli, parestesija, diffikultà biex timxi, ebusija muskuloskeletrika) li tista' tkun tixbah aggraviamenti ta' sklerosi multipla*

Disturbi fl-ġhajnejn

Mhux komuni:	Mard vaskulari tar-retina (i.e. retinopatija, tikek qishom suf, ostruzzjoni ta' arterja jew vina tar-retina)*
--------------	---

Disturbi vaskulari

Mhux komuni:	Avvenimenti tromboemboliċi*
--------------	-----------------------------

Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali

Mhux komuni:	Qtuġh ta' nifs*
Frekwenza mhux magħrufa:	Ipertensjoni arterjali tal-pulmun* (tikketta tal-klassi għall-prodotti interferon, ara taħt Ipertensjoni arterjali tal-pulmun)

Disturbi gastro-intestinali

Komuni:	Dijarrea, rimettar, dardir
---------	----------------------------

Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda

Komuni:	Ħakk, raxx, raxx eritematuż, raxx makulo-papulari, alopeċja*
Mhux komuni:	Urtikarja*
Rari:	Edema ta' Quincke (anġjoedema)*, eritema multiforme*, reazzjonijiet tal-ġilda bħal dawk ta' eritema multiforme*, sindrome ta' Stevens Johnson*

Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi

Komuni:	Mijalgja, artralġja
Rari:	Lupus erythematosus ikkaġunat mill-medicina*

Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarija

Rari:	Sindromu nefrotiku*, glomerulosklerożi* (ara sezzjoni 4.4)
-------	--

Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata

Komuni ħafna:	Infjammazzjoni fis-sit tal-injezzjoni, reazzjoni fis-sit tal-injezzjoni, sintomi bħal tal-influwenza
Komuni:	Ugħigħ fis-sit tal-injezzjoni, għeja, tertir, deni
Mhux komuni:	Nekrozi fis-sit tal-injezzjoni, massa fis-sit tal-injezzjoni, axxess fis-sit tal-injezzjoni, infezzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni*, żieda fl-għaraq*
Rari:	Ċellulite fis-sit tal-injezzjoni*
Frekwenza mhux magħrufa:	Pannikulite (seħhet fis-sit tal-injezzjoni)

Popolazzjoni pedjatrika

Ma saru l-ebda provi kliniċi formali jew studji farmakokinetiċi fit-tfal jew fl-adolesxenti. Informazzjoni limitata dwar is-sigurtà tissuggerixxi li l-profil tas-sigurtà fit-tfal u fl-adolesxenti (sentejn sa 17-il sena) li kienu qed jirċievu Rebif 22 mikrogramma jew 44 mikrogramma tliet darbiet kull ġimgħa hu simili għal dak li ġie osservat fl-adulti.

Effetti tal-klassi

It-teħid ta' interferons ġie assoċjat ma' anoressja, sturdament, anzjetà, arhythmias, twessigħ ta' l-arterji u tahbit qawwi tal-qalb, menorraġja u metrorraġja. Formazzjoni għola ta' awtoantikorpi tista' tidher matul il-kura bl-interferon beta.

Ipertensjoni arterjali tal-pulmun

Każijiet ta' ipertensjoni arterjali tal-pulmun (PAH) ġew irrapportati bi prodotti interferon beta. Avvenimenti ġew irrapportati f'diversi punti ta' żmien, anki sa diversi snin wara l-bidu tal-kura b'interferon beta.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professionisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imnizżla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

F'każ ta' doża eċċessiva, il-pazjenti għandhom jittiehdu l-isptar għal osservazzjoni u l-kura meħtieġa għandha tingħata.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Immunostimulanti, Interferons, Kodiċi ATC: LO3AB07

Interferons huma grupp ta' glikoproteini endoġeni li għandhom effetti immunodulatorji, kontra l-virusi u antiproliferattivi.

Rebif (interferon beta-1a) jaqsam l-istess sekwenza amino aċida ma' interferon beta uman endoġenu. Jiġi prodott fi ċ-ċelluli mammalġani (ovarju tal-ħamster Ċiniż) u hu għalhekk glikosilizzat bħal proteina naturali.

Ikun xi jkun il-metodu kif tingħata d-doża, bidliet farmakodinamiċi kbar huma assoċjati mat-teħid ta' Rebif. Wara doża waħda, attività intracellulari u tas-serum ta' 2-5A sintetaċi u konċentrazzjonijiet tas-serum ta' beta-2 mikroglobulina u neopterin jogħlew fi żmien 24 siegħa, u jibdwu jonqsu fi żmien jumejn. Teħid minn taħt il-ġilda u mill-muskolu jipproduċi l-istess effetti. Wara teħid ripetut minn taħt il-ġilda kull 48 siegħa għal 4 dożi, dawn ir-risposti bioloġiċi jibqgħu għoljin, mingħajr l-ebda sinjal ta' żvilupp ta' tolleranza.

Markaturi tar-rispons bijoloġiku (eż., 2',5'-attività OAS, neopterin u beta 2-mikroglobulin) huma indotti minn interferon beta-1a wara doża taħt il-ġilda mogħtija lil voluntiera b'saħħithom. Il-ħin għall-konċentrazzjonijiet massimi wara injezzjoni waħda taħt il-ġilda kien ta' 24 sa 48 siegħa għal neopterin, beta 2-mikroglobulin u 2'5'OAS, 12-il siegħa għal MX1 u 24 siegħa għall-espressjoni tal-ġeni OAS1 u OAS2. Qċaċet ta' tul u ħin simili kienu osservati għal ħafna minn dawn il-markaturi wara l-ewwel u s-sitt għotja.

Il-mekkaniżmu preċiż ta' azzjoni ta' Rebif fl-isklerożi multipla għadu qiegħed jiġi studjat.

Avveniment kliniku wieħed li jissuġġerixxi sklerożi multipla

Prova klinika kkontrollata waħda b'Rebif li damet sentejn twettqet f'pazjenti li kellhom avveniment kliniku wieħed li jissuġġerixxi demyelination minhabba sklerożi multipla. Il-pazjenti rreġistrati fil-prova kellhom mill-inqas żewġ leżjonijiet klinikament silenżjużi fuq T2-weighted MRI scan, b'daqs ta' mill-inqas 3 mm, li mill-inqas waħda minnhom tkun ovojde jew periventriculari jew infratentoriali. Kwalunkwe marda oħra, minbarra sklerożi multipla, li setgħet tispjega aħjar is-sinjali u s-sintomi tal-pazjent, kellha tiġi eskluża.

Il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali b'mod double blind biex jiehdu jew Rebif 44 mikrogramma mogħti tlett darbiet kull ġimgħa, Rebif 44 mikrogramma darba f'ġimgħa, jew placebo. Jekk ikun seħħ it-tieni avveniment kliniku demyelinating li jikkonferma sklerożi multipla definita, il-pazjenti nqelbu għall-pożoloġija rakkomandata ta' Rebif 44 mikrogramma tlett darbiet kull ġimgħa b'mod open label, filwaqt li żammew il-blinding għall-għażla każwali inizjali.

Ir-riżultati tal-effikaċja ta' Rebif 44 mikrogramma mogħti tlett darbiet kull ġimgha mqabbla mal-plaċebo minn dan l-istudju kienu kif ġej:

Statistika tal-Parametru	Kura		Paragun tal-Kura Rebif 44 mcg tiw kontra Plaċebo		
	Plaċebo (n=171)	Rebif 44 mcg tiw (n=171)	Tnaqqis fir-Riskju	Proporzjon ta’ Periklu Proporzjonali ta’ Cox [95% CI]	Log-Rank valur p
Konverżjoni McDonald (2005)					
Numru ta’ avvenimenti	144	106	51%	0.49 [0.38;0.64]	<0.001
Stima KM	85.8%	62.5%			
Konverżjoni CDMS					
Numru ta’ avvenimenti	60	33	52%	0.48 [0.31;0.73]	<0.001
Stima KM	37.5%	20.6%			
Medja ta’ leżjonijiet CUA għal kull Individwu f’kull Scan Matul il-Perjodu Double Blind					
Least Square Means (SE)	2.59 (0.30)	0.50 (0.06)	81%	0.19 [0.14;0.26]*	<0.001

tiw tlett darbiet kull ġimgha, CI: intervall ta' kunfidenza (*confidence interval*), CUA: attiv uniku kkombinat (*combined unique active*)

* Proporzjon tal-Medja *Least Squared* [95% CI]

Għalissa, m'hemm l-ebda definizzjoni stabbilita tajba ta' pazjent f'riskju għoli, għalkemm metodoloġija aktar konservattiva hi li taċċetta mill-inqas disa' leżjonijiet iperintensi T2 fuq l-iscan inizjali u mill-inqas leżjoni waħda ġdida T2 jew leżjoni waħda ġdida li ttejjeb Gd fuq follow-scan li jittiehed mill-inqas xahar wara l-iscan inizjali. Fi kwalunkwe każ, il-kura għandha tigi kkunsidrata biss għal pazjenti li huma kklassifikati bħala riskju għoli.

Attakki ripetuti ta' sklerozi multipla

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Rebif ġiet ippruvata f'pazjenti li jbatu minn attacchi ripetuti ta' sklerozi multipla f'dozi li jvarjaw minn 11 sa 44 mikrogramma (3-12-il miljun IU), mogħtija minn taħt il-ġilda tlett darbiet fil-ġimgha. F'posoloġija liċenzjata, Rebif 44 mikrogramma instab li jnaqqas l-inċidenza (bejn wiehded u iehor bi 30% fi żmien sentejn) u s-severità ta' attacchi ripetuti f'pazjenti bi tnejn jew iżjed exaserbazzjonijiet fis-sentejn ta' qabel u bi EDSS ta' 0-5.0 meta beda l-kura. Il-proporzjon ta' pazjenti bi progressjoni ta' diżabilità, hekk kif definiti b'mill-anqas punt aktar zieda fl-EDSS konfermat tlett xhur wara, naqqas minn 39% (plaċebo) sa 27% (Rebif 44 mikrogramma). Fi żmien erba' snin, in-nuqqas tar-rata bejn wiehded u iehor ta' iggravar kienet 22% f'pazjenti kkurati b'Rebif 22 mikrogramma, u 29% f'pazjenti kkurati b'Rebif 44 mikrogramma kkomparati ma' grupp ta' pazjenti kkurati bi plaċebo għal sentejn u mbagħad jew b'Rebif 22 jew b'Rebif 44 mikrogramma għal sentejn.

Sklerozi multipla sekondarja progressiva

Fi studju ta' tliet snin f'pazjenti li jbatu minn sklerozi multipla sekondarja progressiva (EDSS 3-6.5) b'evidenza ta' progress kliniku fis-sentejn ta' qabel u li ma kellhomx relaps fit-tmien ġimghat ta' qabel, Rebif ma kellu l-ebda effett sinjifikattiv fuq il-progress tad-diżabilità, iżda r-rata ta' attacchi ripetuti tnaqqset bi 30%. Jekk il-popolazzjoni tal-pazjenti kienet maqsuma f'żewġ gruppi (dawk b'attakki ripetuti matul il-perjodu ta' sentejn qabel ma daħlu għall-istudju u dawk mingħajr), ma kien hemm l-ebda effett fuq pazjenti li ma kellhomx attacchi ripetuti, iżda f'pazjenti li kellhom attacchi ripetuti, il-proporzjon mal-progress fid-diżabilità fl-aħħar ta' l-istudju naqqas minn 70 % (plaċebo) sa 57% (Rebif 22 mikrogrammi u 44 mikrogrammi flimkien). Dawn ir-riżultati miksuba fi grupp ta' pazjenti a posteriori għandhom ikunu interpretati bil-qies.

Sklerozi multipla progressiva primarja

Rebif s'issa ma kienx studjat f'pazjenti li jbatu minn sklerozi multipla progressiva primarja, u m'ghandux jintuza f' dawn il-pazjenti.

5.2 Taghrif farmakokinetiku

Assorbiment

F'persuni f'saħħithom wara għoti mill-vina, interferon beta-1a juri nuqqas serju multi esponenzjali, b'livelli ta' serum proporzjonali għad-doża. Għoti ta' Rebif minn taħt il-ġilda jew mill-muskolu għandhom l-istess espożizzjoni għall-interferon beta.

Distribuzzjoni

Wara injezzjonijiet ripetuti taħt il-ġilda ta' doži ta' 22 u 44 mikrogramma ta' Rebif, konċentrazzjonijiet massimi ġew tipikament osservati wara 8 sigħat, iżda dan kien varjabbli ħafna.

Eliminazzjoni

Wara l-għoti ta' doži ripetuti taħt il-ġilda f'voluntiera b'saħħithom, il-parametri farmakokinetiċi ewlenin (AUC_{tau} and C_{max}) żdiedu b'mod proporzjonali maż-żieda fid-doża minn 22 mikrogramma sa 44 mikrogramma. Il-half-life apparenti stmata hija ta' 50-60 siegħa, li hija konformi mal-akkumulazzjoni osservata wara doži multipli.

Metaboliżmu

Interferon beta-1a hu metabolizzat u mormi mill-fwied u l-kliewi.

5.3 Taghrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Taghrif mhux kliniku ibbażat fuq studji konvenzjonali ta' sigurtà farmakoloġika, effett tossiku minn doži ripetuti u effett tossiku fuq il-ġeni ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin.

Rebif ma kienx studjat għal karċinoġenicità.

Studju ta' tossicità fuq l-embriju/il-fetu fix-xadini ma weriex evidenza ta' probemi ta' riproduttività. Ġie rrapportat riskju miżjud ta' korrimenti fi studji fuq l-annimali dwar interferons alfa u beta oħrajn. L-ebda informazzjoni ma tinstab fuq l-effetti ta' interferon beta-1a fuq il-fertilità maskili.

6. TAGHRIF FARMACEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Mannitol
Poloxamer 188
L-methionine
Benzyl alkohol
Sodju aċetate
Aċidu aċitiku għal aġġustament tal-pH
Idrossidu tas-sodju għal aġġustament tal-pH
Ilma għall-injezzjonijiet

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

18-il xahar.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-hażna

Ahżen fi friġġ (2°C - 8°C), thallix qrib il-freezer. Taghmlux fil-friża. Ahżen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mid-dawl.

Għal skop ta' użu ambulatorju, l-pazjent jista jneħhi r-Rebif mill-friġġ u jaħżnu għal perijodu wieħed biss li ma jkunx itwal minn 14 il-ġurnata f'temperatura li ma tkunx għolha minn 25°C. Wara r-Rebif għandu jerga jtipogġa fil-friġġ u jiġi użat qabel id-data ta' skadenza.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Siringa waħda ta' 1 mL tal-ħġieġ tat-tip I, b'labra magħmulha minn azzar li ma jittebbax, bi 0.5 mL ta' soluzzjoni.

Rebif 44 mikrogramma jinstab f'pakketti ta' 1, 3, 12 jew 36 siringa. Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkun fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar iehor

It-taħlita għall-injezzjoni hija f' siringa mimlija għal-lest. Tista' tingħata wkoll permezz ta' awtoinjettur apposta.

Għall-użu singolari biss. Tista tintuża biss soluzzjoni li hija ċara għal opalexxenti mingħajr frak u mingħajr sinjali visibbli ta' deterjorament.

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
L-Olanda

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 04 ta' Mejju 1998
Data tal-aħħar tiġdid: 04 ta' Mejju 2008

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Rebif 22 mikrogrammi/0.5 mL soluzzjoni għall-injezzjoni fi skartoċċ

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull skartoċċ mimli għal-lest fih 66 mikrogrammi (18-il MIU*) ta' interferon beta-1a** f'soluzzjoni ta' 1.5 mL, li jikkorrispondu għal 44 mikrogrammi/mL.

* Miljun Unità Internazzjonali, meqjus permezz ta' test tal-effett kitopatiku (EKP) mqabbel ma' l-istandard interferon beta-1a li jsir fil-fabbrika li jinstab wara li jitqabbel ma' l-istandard kurrenti internazzjonali NIH (GB-23-902-531).

** magħmulin fiċ-ċelluli ta' l-ovarju tal-ħamster Ċiniez (CHO-K1) li għandhom materjal ġenetiku mibdul.

Eċċipjent b'effett magħruf: Fih 2.5 mg benzyl alkohol f'kull doża ta' 0.5 mL.
Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Soluzzjoni għall-injezzjoni fi skartoċċ.

Soluzzjoni ċara għal opalexxenti b'pH ta' 3.7 sa 4.1 u osmolarità ta' 250 sa 450 mOsm/L.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Rebif hu indikat għall-kura ta' pazjenti bi sklerozi multipla li terġa tirkadi. Fi studji kliniċi, dan ġie karatterizzat bħala ripetizzjoni ta' 2 każi jew aktar fl-aħħar sentejn (ara sezzjoni 5.1).

L-effikaċja ma dehrith fuq pazjenti bi sklerozi multipla sekondarja progressiva mingħajr każi ta' ripetizzjoni (ara sezzjoni 5.1).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Il-kura għandha tinbeda taħt is-superviżjoni ta' tabib li jkollu l-esperjenza tal-kura tal-marda.

Pożoloġija

Il-posoloġija rakkomandata ta' Rebif hi 44 mikrogrammi tlett darbiet fil-ġimgħa permezz ta' injezzjoni taħt il-ġilda. Doża iktar baxxa ta' 22 mikrogramma, mogħtija wkoll tlett darbiet fil-ġimgħa permezz ta' injezzjoni taħt il-ġilda, hi rakkomandata għal pazjenti li ma jittollerawx l-għola doża f'għajnejn l-ispeċjalista li jikkurahom.

Għal pazjenti li jkun qegħdin jibdwu il-kura b'Rebif, id-doża għandha tiżdied gradwalment sabiex tkun tista' tiżviluppa takifilassi u b'hekk jitnaqqsu r-reazzjonijiet avversi. Rebif 22 mikrogramma u Rebif 44 mikrogramma soluzzjoni għall-injezzjoni f'pakketti ta' skrataċ huma disponibbli għall-użu mat-tagħmir tal-injezzjoni elettroniku RebiSmart, li jippermetti titrazzjoni awtomatika tad-doża mfassla skont il-bżonnijiet tal-pazjent għall-ewwel xahar tal-kura.

Popolazzjoni pedjatrika

Ma saru l-ebda provi kliniċi formali jew studji farmakokinetiċi fit-tfal jew fl-adolesxenti. Madankollu, studju retrospettiv dwar koorti ta' pazjenti pedjatriċi ġabar dejta dwar is-sigurtà b'Rebif minn rekords mediċi fit-tfal (n=52) u fl-adolesxenti (n=255). Ir-riżultati ta' dan l-istudju jissuggerixxu li l-profil tas-sigurtà fit-tfal (sentejn sa 11-il sena) u fl-adolesxenti (12 sa 17-il sena) li kienu qed jirċievu Rebif 22 mikrogramma jew 44 mikrogramma taħt il-ġilda tliet darbiet kull ġimgħa hu simili għal dak li ġie osservat fl-adulti.

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Rebif fi tfal inqas minn sentejn għadhom ma ġewx determinati s'issa. Rebif ma għandux jintuża f'dan il-grupp ta' età.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Rebif soluzzjoni għall-injezzjoni taħt il-ġilda fi skartoċċ b'ħafna dożi hija intenzjonata għall-użu biss mat-tagħmir tal-injezzjoni elettroniku ta' RebiSmart wara taħriġ adegwat tal-pazjent u/jew min ikun jieh u hsebu.

Għall-ġħoti, l-istruzzjonijiet li hemm fil-fuljett ta' taħrif fil-manwali ta' l-istruzzjonijiet għall-użu (Istruzzjonijiet dwar l-użu) li jiġu pprovdut RebiSmart għandhom jiġu segwiti.

Qabel l-injezzjoni u għal 24-il siegħa wara kull injezzjoni, huwa rakkomandat li jingħata analġesiku li huwa ukoll kontra d-deni sabiex jitnaqqsu is-sintomi li jixbhu l-influenza li huma assoċjati ma' l-amministrazzjoni ta' Rebif.

S'issa għadu mhux magħruf għal kemm tul ta' żmien il-pazjenti għandhom ikunu ikkurati. Sigurtà u effikaċja b'Rebif ma ntwerewx wara erba' snin ta' kura. Hu rakkomandat li l-pazjenti għandhom ikunu eżaminati mill-anqas matul it-tieni sena tal-perjodu ta' erba' snin wara li tkun inbdiet il-kura b'Rebif u d-deċiżjoni sabiex titkompla l-kura għandha ssir fuq bażi individwali mit-tabib li jikkura.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

- Sensittività eċċessiva għal interferon beta naturali jew rikombinat jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.
- Depressjoni u/jew b'ideat ta' suwiċidju (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Traċċabilità

Sabiex tittejjeb it-traċċabilità tal-prodotti mediċinali bijoloġiċi, l-isem u n-numru tal-lott tal-prodott amministrat għandhom jiġu rrekordjati.

Rakkomandazzjonijiet ġenerali

Il-pazjenti għandhom ikunu mgħarrfa bir-reazzjonijiet negattivi l-aktar frekwenti assoċjati mat-teħid ta' l-interferon beta, li jinkludi sintomi ta' sindromu li jixbah lill-influenza (ara sezzjoni 4.8). Dawn is-sintomi l-aktar jidhru malli jinbeda t-teħid tat-terapija u jonqsu fil-frekwenza u s-severita' meta titkompla l-kura.

Mikroangjopatija trombotika (TMA)

Każijiet ta' mikroangjopatija trombotika, li tidher bħala tromboċitopenija purpura trombotika (TTP) jew sindrome uremiku emolitiku (HUS) ġew irrappurtati, li jinkludu każijiet fatali bi prodotti li fihom interferon beta. L-avvenimenti ġew irrappurtati f'diversi punti ta' żmien matul il-kura u jistgħu jseħħu wara minn diversi ġimghat sa diversi snin wara l-bidu tal-kura b'interferon-beta. Karatteristiċi kliniċi jinkludu tromboċitopenija, bidu ġdid ta' pressjoni għolja, deni, sintomi tas-sistema nervuża ċentrali (eż. konfużjoni u paresi) u indeboliment fil-funzjoni tal-kliwi. Riżultati tal-laboratorju li jissuġġerixxu TMA jinkludu tnaqqis fl-għadd tal-plejtlits, żieda fil-livell ta' serum lactate dehydrogenase (LDH) minhabba l-emolisi u xistoċiti (frammentazzjoni ta' eritroċiti) fuq film tad-demem. Għalhekk, jekk jiġu osservati l-karatteristiċi kliniċi ta' TMA, ittestjar addizzjonali tal-livelli tal-plejtlits fid-demem, LDH fis-serum, films tad-demem u l-funzjoni tal-kliwi huma rakkomandati. Jekk TMA tiġi ddijanjożtika, kura fil-pront (billi tikkunsidra skambju tal-plażma) hi meħtieġa, u t-twaqqif immedjat ta' interferon beta hu rakkomandat.

Dipressjoni u formazzjoni ta' hsieb biex jitwettaq suwiċidju

Rebif għandhu jintuża bil-qies fuq pazjenti li jbatu jew batew minn dipressjoni, speċjalment dawk li kellhom ideat ta' suwiċidju. Id-dipressjoni u l-idea ta' suwiċidju huma magħrufa li jinstabu b'rata aktar għolja f'persuni li jbatu minn sklerożi multipla kif ukoll f'persuni li jużaw l-interferon. Pazjenti kkurati bl-interferon beta-1a għandhom ikunu avżati sabiex jirrapurtaw immedjatament xi sintomi ta' dipressjoni jew ideat ta' suwiċidju lit-tabib li jkun jikkurahom. Pazjenti li juru sintomi ta' dipressjoni għandhom ikunu mharsa mill-qrib matul it-terapija ma' Rebif u jkunu kkurati kif suppost. Il-waqfien mit-terapija ma' Rebif għandu jkun ikkunsidrat (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.8).

Disturbi ta' puplesija

Rebif għandu jingħata b'attenzjoni lil pazjenti li jkunu diġa' batew minn attakki ta' l-epilessija, dawk li qegħdin jiehdu kura kontra l-epilessija, speċjalment jekk l-epilessija tagħhom mhuwiex ikkontrollat sew b'dan il-mediċini. (ara sezzjonijiet 4.5 u 4.8).

Mard kardijaku

Pazjenti b'mard tal-qalb, bħall-angina, attakk tal-qalb kongestiv jew arrhythmia, għandhom ikunu mharsa mill-qrib sabiex isir magħruf jekk il-kundizzjoni klinika tagħhom teħżienx matul it-tnedija tat-terapija bl-interferon beta-1a. Sintomi ta' sindromu li jixbah lill-influenza assoċjati mat-terapija bl-interferon beta-1a jistgħu jkunu ta' stress fuq pazjenti li jbatu bil-qalb.

Nekrozi fis-sit tal-injezzjoni

Nekrozi fis-sit ta' l-injezzjoni (ISN) kien rappurtat fuq pazjenti li jużaw ir-Rebif (ara sezzjoni 4.8). Sabiex jitnaqqas ir-riskju ta' nekrozi fis-sit ta' l-injezzjoni l-pazjenti għandhom ikunu mgħarrfa sabiex:

- jużaw teknika ta' injezzjoni aseptika
- jbiddu is-sit ta' l-injezzjoni ma' kull doża.

Il-proċedura għat-tehid mill-pazjent stess għandha tkun eżaminata mill-ġdid kull tant żmien speċjalment jekk reazzjonijiet fejn ikunu saru l-injezzjonijiet ikunu deħru. Jekk fil-pazjent jidher xi qsim fil-ġilda, li jista' jkun assoċjat ma' nefha jew telf ta' likwidu mis-sit ta' l-injezzjoni, il-pazjent għandu jkun mgħarrf sabiex jikkonsulta mat-tabib qabel ikompli l-injezzjonijiet b'Rebif. Jekk il-pazjent ikollu hafna griegi, Rebif għandu jitwaqqaf sakemm il-grieghi ifiequ. Pazjenti bi ftit griegi jistgħu jkomplu jekk in-nekrozi ma tkunx estensiva hafna.

Disfunzjoni epatika

Fi provi kliniċi b'Rebif, elevazzjonijiet mingħajr sintomi ta' transminases epatika (b'mod partikolari ALT) kienu komuni u bejn 1 u 3% tal-pazjenti żviluppaw elevazzjoni ta' transminases epatika aktar minn 5 darbiet l-għola limitu normali (ULN-upper limit of normal). Jekk ma hemmx sintomi kliniċi, il-livelli ta' serum ALT għandhom ikunu monitorjati qabel tinbeda l-kura, f'xhur 1, 3 u 6 waqt it-terapija u perġodikament wara. Tnaqqis tad-doża ta' Rebif għandu jkun ikkunsidrat jekk l-ALT toghla aktar minn 5 darbiet mill-ULN u terġa' tittella mill-ġdid bil-mod meta l-livelli tal-eżimi jkunu ġew għan-normal. Rebif għandu jinbeda b'attenzjoni f'pazjenti bi storja ta' disturbi tal-fwied sinjifikattiva, evidenza klinika ta' mard tal-fwied, abbuż ta' l-alkohol u livell għoli ta' serum ALT (>2.5 drabi ULN). Il-kura b'Rebif għandha titwaqqaf jekk jidhru ikterus jew sintomi oħra kliniċi ta' funzjoni hażina tal-fwied Il-kura b'Rebif għandha titwaqqaf jekk jidhru ikterus jew sintomi oħra kliniċi ta' funzjoni hażina tal-fwied.

Rebif bħal interferons beta oħra, għandu l-potenzjal li jgħallq periklu serju għall-fwied li jinkludi kollass epatiku akut (ara sezzjoni 4.8). Il-magġoranza tal-każijiet ta' hsara severa fil-fwied sehhew fl-ewwel sitt xhur tal-kura. Il-mekkaniżmu għad-disfunzjoni epatika rari sintomatika mhux magħruf. L-ebda fatturi ta' riskju ma ġew identifikati.

Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarija

Sindromu nefrotiku

Każijiet ta' sindromu nefrotiku b'nefropatiji sottostanti differenti li jinkludu glomerulosklerożi segmentali fokali li tikkollassa (FSGS), marda b'tibdil minimu (MCD), glomerulonefrite membranoproliferattiva (MPGN) u glomerulopatija membranuża (MGN) ġew irrappurtati matul il-kura bi prodotti li fihom interferon-beta. Avvenimenti ġew irrappurtati f'diversi punti ta' ħin matul il-kura u jistgħu jsejtnu wara diversi snin ta' kura b'interferon-beta. Huwa rrakkomandat monitoraġġ perġodiku ta' sinjali jew sintomi bikrin, eż. edema, proteinurija u indeboliment fil-funzjoni tal-kliewi, speċjalment f'pazjenti f'riskju ogħla ta' mard tal-kliewi. Hija meħtieġa kura fil-pront tas-sindrome nefrotiku u t-twaqqif tal-kura b'Rebif għandu jiġi kkunsidrat.

Abnormalitajiet fir-riżultati tat-testijiet tal-laboratorju

Abnormalitajiet tal-laboratorju huma assoċjati ma' l-użu ta' l-interferons. Għaldaqstant, flimkien ma' testijiet tal-laboratorju generalment mitluba sabiex tinstab l-isklerożi multipla fuq il-pazjenti, u flimkien ma' testijiet ta' eżimi tal-fwied, l-għadd komplut u differenzjat ta' ċelluli tad-demem u l-għadd ta' platelets huma wkoll rakkomandati ta'spis (1,3 u 6 xur) wara l-introduzzjoni tal-kura ta' Rebif u imbagħad perġodikament jekk ma hemmx sintomi kliniċi.

Disturbi tat-tirojde

Pazjenti kkurati b'Rebif jistgħu jiżviluppaw abnormalitajiet godda jew aggravati tat-tirojde. It-test tal-funzjoni tat-tirojde hu rrakkomandat fil-bidu u jekk abnormali, kull 6-12-il xahar wara li tinbeda t-terapija. Jekk it-testijiet huma normali fil-bidu, testijiet ta' rutina mhumex bżonnjużi iżda għandhom isiru jekk tidher disfunzjoni klinika tat-tirojde (ara sezzjoni 4.8).

Insuffiċjenza severa tal-kliewi u tal-fwied u majelosoppressjoni severi

Attenzjoni għandha tittiehed, u monitoraġġ mill-qrib għandu jkun ikkunsidrat meta jingħata interferon beta-1a lil pazjenti li jbatu minn problemi tal-kliewi u epatici u lil pazjenti li jbatu minn myelosuppression qawwija.

Antikorpi li jinnewtralizzaw

Jistgħu jinholqu antikorpi fis-serum li jinnewtralizzaw l-interferon beta-1a. L-inċidenza preċiża ta' antikorpi għadha mhix magħrufa. Informazzjoni klinika tissuggerixxi li wara 24 sa 28 xhar ta' kura b'Rebif 22 mikrogramma, madwar 24% tal-pazjenti jiżviluppaw antikorpi persistenti fis serum għal interferon beta-1a. Il-preżenza ta' antikorpi wriet li tnaqqas ir-rispons farmakodinamiku għal interferon beta-1a (beta-2 mikroglobulina u neopterin). Għalkemm it-tifsira klinika ta' x'jagħmlu dawn l-antikorpi għadha mhix ċara, l-iżvilupp ta' antikorpi newtralizzanti hu assoċjat ma' effikaċja mnaqqsa kif jidher fuq diversi sugġetti kliniċi u fi riżultati ta' MRI. Jekk pazjent jkollu rispons fqir għat-terapija b'Rebif, u għandu antikorpi newtralizzanti, it-tabib li jikkurah għandu jerga' jeżamina mill-gdid ir-rata benefiċċju/riskju tat-tkomplija tat-terapija b'Rebif.

L-użu ta' testijiet varji sabiex jinstabu l-antikorpi tas-serum u sabiex tinsab id-differenza ta' definizzjonijiet ta' positività ta' antikorpi tillimita l-abilità li tiġi kkumparata l-antiġeniċità bejn prodotti differenti.

Forom oħra ta' sklerosi multipla

Xi ftit informazzjoni dwar sigurtà u effikaċja tinstab għand pazjenti li mhumx fl-isptarijiet u jbatu minn sklerozi multipla. Rebif għadu ma kienx investigat f'pazjenti bi sklerosi multipla progressiva primarja u m'għandux jintuża f'dawn il-pazjenti.

Eċċipjenti

Kontenut ta' sodium

Dan il-prodott mediċinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull doża, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

Benzyl alcohol

Dan il-prodott mediċinali fih benzyl alcohol. Benzyl alcohol jista' jikkawża reazzjonijiet allergiċi.

Immonitorja pazjenti li għandhom inqas minn 3 snin għal sintomi respiratorji.

Avża lill-pazjenti li huma tqal jew li qed iredgħu dwar ir-riskju potenzjali mill-eċċipjent benzyl alcohol, li jista' jakkumula maż-żmien u jikkawża aċidożi metabolika. Uża b'kawtela f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied jew tal-kliewi, minhabba r-riskju potenzjali mill-eċċipjent benzyl alcohol li jista' jakkumula maż-żmien u jikkawża aċidożi metabolika.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Ma twettaq l-ebda studju ta' interazzjoni ta' interferon beta-1a fil-bnedmin.

Interferons ġew rappurtati li jnaqqsu l-attività ta' enzimi li jiddependu minn hepatic cytochrome P450-fil-bnedmin u l-annimali. Għandha ssir attenzjoni meta jingħata Rebif flimkien ma' prodotti mediċinali oħra li għandhom indiċi terapewtiku qasir u li jiddependu hafna fuq is-sistema hepatic cytochrome P450 sabiex jitnaddfu eż. anti-epilettiċi u xi tipi ta' antidepressivi.

L-effetti ta' Rebif flimkien ma' corticosteroids jew l-ormon adrenokortikotropiku (ACTH) ma ġewx studjati sistematikament. Studji kliniċi jindikaw li pazjenti li jbatu minn sklerozi multipla jistgħu jieħdu Rebif u corticosteroids jew ACTH matul l-attakki.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

Ammont kbir ta' registri ta' *data* (aktar minn 1,000 riżultat ta' tqala) u esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq jindikaw li m'hemm l-ebda żieda fir-riskju ta' anomaliji kongenitali maġġuri wara esponiment għall-interferon beta qabel il-konċepiment jew tali esponiment matul l-ewwel trimestru tat-tqala. Madankollu, it-tul tal-esponiment matul l-ewwel trimestru huwa incert, minhabba li d-*data* ngabret meta l-użu ta' interferon beta kien kontraindikant waqt it-tqala, u t-trattament x'aktarx kien interrott meta ġiet osservata u/jew ikkonfermata t-tqala. Esperjenza b'esponiment matul it-tieni u t-tielet trimestru hija limitata ħafna.

Abbażi ta' *data* dwar l-annimali (ara sezzjoni 5.3), hemm il-possibbiltà ta' riskju miżjud ta' abort spontanju. Ir-riskju ta' aborti spontanji f'nisa tqal esposti għal interferon beta ma jistax jiġi evalwat b'mod adegwat abbażi tad-*data* disponibbli bħalissa, iżda s'issa d-*data* ma tissuggerixx riskju akbar.

Jekk meħtieġ klinikament, l-użu ta' Rebif jista' jiġi kkunsidrat waqt it-tqala.

Treddigh

Informazzjoni limitata disponibbli dwar it-trasferiment ta' interferon beta-1a fil-ħalib tas-sider tal-bniedem, flimkien mal-karatteristiċi kimiċi/fiżjoloġiċi ta' interferon beta, tissuggerixxi li l-livelli ta' interferon beta-1a li jiġu eliminati fil-ħalib tas-sider tal-bniedem huma negligibbli. Mhumix antiċipati effetti ħżiena fuq it-trabi tat-twelid/trabi li jkunu qed jiġu mreddegħin.

Rebif jista' jintuża waqt it-treddigh.

Fertilità

L-effetti ta' Rebif fuq il-fertilità ma ġewx investigati.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Effetti relatati mas-sistema nervuża ċentrali assoċjati ma' l-użu ta' interferon beta (e.ż. sturdament) jistgħu jinfluwenzaw il-hila tal-pazjent biex issuq jew iħaddem magni (ara sezzjoni 4.8).

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

L-ogħla incidenza ta' effetti mhux mixtieqa li huma assoċjati mat-terapija ta' Rebif huma relatati mas-sindromu li jixbah l-influenza. Dawn is-sintomi bħal ta' l-influenza huma aktar prominenti fil-bidu tal-kura u jitnaqqsu fil-frekwenza meta il-kura titkompla. Madwar 70% tal-pazjenti kkurati b'Rebif jistgħu jistennaw li jhossu s-sindromu li jixbah lill-influwenza fl-ewwel sitt xhur wara li jibew il-kura. Madwar 30% tal-pazjenti jista' jkollhom ukoll reazzjonijiet fuq il-post fejn issir l-injezzjoni, l-aktar infjammazzjoni ħafifa jew eritema. Żidiet fil-parametri tal-laboratorju tal-funzjoni epatika mingħajr sintomi u tnaqqis ta' ċelluli bojod tad-demem ukoll ukoll huma komuni.

Il-maġġoranza ta' l-effetti mhux mixtieqa osservati b'interferon beta huma ġeneralment ħfief u reversibbli, u jaqblu sew mar-riduzzjonijiet tad-dożi. F'każ ta' effetti mhux mixtieqa ħarxa jew persistenti, id-doża ta' Rebif tista' titnaqqas jew titwaqqaf għal xi żmien, skond kif jiddeċiedi t-tabib.

Lista ta' reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi pprezentati ġew identifikati minn studji kliniċi kif ukoll minn rapporti ta' wara t-tqegħid fis-suq (*asterisk* [*] *tindika reazzjonijiet avversi identifikati matul sorveljanza ta' wara t-tqegħid fis-suq*). Id-definizzjonijiet li ġejjin japplikaw għat-terminoloġija tal-frekwenza li tintuża minn hawn 'il quddiem: komuni ħafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$), rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$), rari ħafna ($< 1/10,000$), frekwenza mhux magħrufa (ma tistax tittieħed stima mid-data disponibbli).

Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika

Komuni ħafna:	Newtropenija, limfopenija, lewkopenija, tromboċitopenija, anemija
Rari:	Mikroanġjopatija trombotika li tinkludi tromboċitopenija purpura trombotika/sindrome uremiku emolitiku* (tikketta tal-klassi għal prodotti li fihom interferon beta; ara sezzjoni 4.4), panċitopenija*

Disturbi fis-sistema endokrinarja

Mhux komuni:	Disfunzjoni tat-tirojde, il-biċċa l-kbira tidher bħala ipotirojdiżmu jew ipertirojdiżmu
--------------	---

Disturbi fis-sistema immuni

Rari:	Reazzjonijiet anafilattiċi*
-------	-----------------------------

Disturbi fil-fwied u fil-marrara

Komuni ħafna:	Żieda asintomatika fit-transaminases
Komuni:	Żidiet severi fit-transaminases
Mhux komuni:	Epatite bi jew mingħajr ikterus*
Rari:	Insuffiċjenza tal-fwied* (ara sezzjoni 4.4), epatite awtoimmuni*

Disturbi psikjatriċi

Komuni:	Dipressjoni, nuqqas ta' rqaq
Rari:	Tentattiv ta' suwiċidju*

Disturbi fis-sistema nervuża

Komuni ħafna:	Uġiġħ ta' ras
Mhux komuni:	Puplesiji*
Frekwenza mhux magħrufa:	Sintomi newroloġiċi temporanji (i.e. ipoestesija, spażmu tal-muskoli, parestesija, diffikultà biex timxi, ebusija muskuloskeletrika) li tista' tkun tixbah aggramenti ta' sklerosi multipla*

Disturbi fl-ġhajnejn

Mhux komuni:	Mard vaskulari tar-retina (i.e. retinopatija, tikek qishom suf, ostruzzjoni ta' arterja jew vina tar-retina)*
--------------	---

Disturbi vaskulari

Mhux komuni:	Avvenimenti tromboemboliċi*
--------------	-----------------------------

Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali

Mhux komuni:	Qtuġħ ta' nifs*
Frekwenza mhux magħrufa:	Ipertensjoni arterjali tal-pulmun* (tikketta tal-klassi għall-prodotti interferon, ara taħt Ipertensjoni arterjali tal-pulmun)

Disturbi gastro-intestinali

Komuni:	Dijarrea, rimettar, dardir
---------	----------------------------

Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda

Komuni:	Ħakk, raxx, raxx eritematuż, raxx makulo-papulari, alopeċja*
Mhux komuni:	Urtikarja*
Rari:	Edema ta' Quincke (anġioedema)*, eritema multiforme*, reazzjonijiet tal-ġilda bħal dawk ta' eritema multiforme*, sindrome ta' Stevens Johnson*

Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi

Komuni:	Mijalgja, artralġja
Rari:	Lupus erythematosus ikkaġunat mill-medicina*

Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinaria

Rari:	Sindromu nefrotiku*, glomerulosklerożi* (ara sezzjoni 4.4)
-------	--

Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata

Komuni ħafna:	Infjammazzjoni fis-sit tal-injezzjoni, reazzjoni fis-sit tal-injezzjoni, sintomi bħal tal-influwenza
Komuni:	Ugħigħ fis-sit tal-injezzjoni, għeja, tertir, deni
Mhux komuni:	Nekrozi fis-sit tal-injezzjoni, massa fis-sit tal-injezzjoni, axxess fis-sit tal-injezzjoni, infezzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni*, żieda fl-għaraq*
Rari:	Ċellulite fis-sit tal-injezzjoni*
Frekwenza mhux magħrufa:	Pannikulite (seħhet fis-sit tal-injezzjoni)

Popolazzjoni pedjatrika

Ma saru l-ebda provi kliniċi formali jew studji farmakokinetiċi fit-tfal jew fl-adolesxenti. Informazzjoni limitata dwar is-sigurtà tissuggerixxi li l-profil tas-sigurtà fit-tfal u fl-adolesxenti (sentejn sa 17-il sena) li kienu qed jirċievu Rebif 22 mikrogramma jew 44 mikrogramma tliet darbiet kull ġimgħa hu simili għal dak li ġie osservat fl-adulti.

Effetti tal-klassi

It-teħid ta' interferons ġie assoċjat ma' anoressja, sturdament, anzjetà, arhythmias, twessigħ ta' l-arterji u tahbit qawwi tal-qalb, menorraġja u metrorraġja. Formazzjoni għola ta' awtoantikorpi tista' tidher matul il-kura bl-interferon beta.

Ipertensjoni arterjali tal-pulmun

Każijiet ta' ipertensjoni arterjali tal-pulmun (PAH) ġew irrapportati bi prodotti interferon beta. Avvenimenti ġew irrapportati f'diversi punti ta' żmien, anki sa diversi snin wara l-bidu tal-kura b'interferon beta.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professionisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imnizżla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

F'każ ta' doża eċċessiva, il-pazjenti għandhom jittiehdu l-isptar għal osservazzjoni u l-kura meħtieġa għandha tingħata.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Immunostimulanti, Interferons, Kodiċi ATC: LO3AB07

Interferons huma grupp ta' glikoproteini endoġeni li għandhom effetti immunodulatorji, kontra l-virusi u antiproliferattivi.

Rebif (interferon beta-1a) jaqşam l-istess sekwenza amino aċida ma' interferon beta uman endoġenu. Jiġi prodott fi ċ-ċelluli mammalġani (ovarju tal-ħamster Ċiniż) u hu għalhekk glikosilizzat bħal proteina naturali.

Ikun xi jkun il-metodu kif tingħata d-doża, bidliet farmakodinamiċi kbar huma assoċjati mat-teħid ta' Rebif. Wara doża waħda, attività intracellulari u tas-serum ta' 2-5A sintetaċi u konċentrazzjonijiet tas-serum ta' beta-2 mikroglobulina u neopterin jogħlew fi żmien 24 siegħa, u jibdew jonqsu fi żmien jumejn. Teħid minn taħt il-ġilda u mill-muskolu jipproduċi l-istess effetti. Wara teħid ripetut minn taħt il-ġilda kull 48 siegħa għal 4 dożi, dawn ir-risposti bioloġiċi jibqgħu għoljin, mingħajr l-ebda sinjal ta' żvilupp ta' tolleranza.

Markaturi tar-rispons bijoloġiku (eż., 2',5'-attività OAS, neopterin u beta 2-mikroglobulin) huma indotti minn interferon beta-1a wara doži taħt il-ġilda mogħtija lil voluntiera b'saħħithom. Il-ħin għall-konċentrazzjonijiet massimi wara injezzjoni waħda taħt il-ġilda kien ta' 24 sa 48 siegħa għal neopterin, beta 2-mikroglobulin u 2'5'OAS, 12-il siegħa għal MX1 u 24 siegħa għall-espressjoni tal-ġeni OAS1 u OAS2. Qċaċet ta' tul u ħin simili kienu osservati għal hafna minn dawn il-markaturi wara l-ewwel u s-sitt għotja.

Il-mekkaniżmu preċiż ta' azzjoni ta' Rebif fl-isklerozi multipla għadu qiegħed jiġi studjat.

Attakki ripetuti ta' sklerozi multipla

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Rebif ġiet ippruvata f'pazjenti li jbatu minn attacchi ripetuti ta' sklerozi multipla f'doži li jvarjaw minn 11 sa 44 mikrogramma (3-12-il miljun IU), mogħtija minn taħt il-ġilda tlett darbiet fil-ġimgħa. F'posoloġija liċenzjata, Rebif 22 mikrogramma instab li jnaqqas l-inċidenza (bejn wiehded u iehor bi 30% fi żmien sentejn) u s-severità ta' attacchi ripetuti f'pazjenti bi tnejn jew iżjed exaserbazzjonijiet fis-sentejn ta' qabel u bi EDSS ta' 0-5.0 meta beda l-kura. Il-proporzjon ta' pazjenti bi progressjoni ta' diżabilità, hekk kif definiti b'mill-anqas punt aktar zieda fl-EDSS konfermat tliet xhur wara, naqqas minn 39% (placebo) sa 30% (Rebif 22 mikrogramma). Fi żmien erba' snin, in-nuqqas tar-rata bejn wiehded u iehor ta' iggravar kienet 22% f'pazjenti kkurati b'Rebif 22 mikrogramma, u 29% f'pazjenti kkurati b'Rebif 44 mikrogramma kkomparati ma' grupp ta' pazjenti ikkurati bi placebo għal sentejn u mbagħad jew b'Rebif 22 jew b'Rebif 44 mikrogramma għal sentejn.

Sklerozi multipla sekondarja progressiva

Fi studju ta' tliet snin f'pazjenti li jbatu minn sklerozi multipla sekondarja progressiva (EDSS 3-6.5) b'evidenza ta' progress kliniku fis-sentejn ta' qabel u li ma kellhomx relaps fit-tmien ġimgħat ta' qabel, Rebif ma kellu l-ebda effett sinjifikattiv fuq il-progress tad-diżabilità, iżda r-rata ta' attacchi ripetuti tnaqqset bi 30%. Jekk il-popolazzjoni tal-pazjenti kienet maqsuma f'żewġ gruppi (daww b'attakki ripetuti matul il-perjodu ta' sentejn qabel ma daħlu għall-istudju u daww mingħajr), ma kien hemm l-ebda effett fuq pazjenti li ma kellhomx attacchi ripetuti, iżda f'pazjenti li kellhom attacchi ripetuti, il-proporzjon mal-progress fid-diżabilità fl-aħħar ta' l-istudju naqqas minn 70 % (placebo) sa 57% (Rebif 22 mikrogrammi u 44 mikrogrammi flimkien). Dawn ir-riżultati miksuba fi grupp ta' pazjenti a posteriori għandhom ikunu interpretati bil-qies.

Sklerozi multipla progressiva primarja

Rebif s'issa ma kienx studjat f'pazjenti li jbatu minn sklerozi multipla progressiva primarja, u m'ghandux jintuza f' dawn il-pazjenti.

5.2 Taghrif farmakokinetiku

Assorbiment

F'persuni f'saħħithom wara għoti mill-vina, interferon beta-1a juri nuqqas serju multi esponenzjali, b'livelli ta' serum proporzjonali għad-doża. Għoti ta' Rebif minn taħt il-ġilda jew mill-muskolu għandhom l-istess espożizzjoni għall-interferon beta.

Distribuzzjoni

Wara injezzjonijiet ripetuti taħt il-ġilda ta' doži ta' 22 u 44 mikrogramma ta' Rebif, konċentrazzjonijiet massimi ġew tipikament osservati wara 8 sigħat, iżda dan kien varjabbli ħafna.

Eliminazzjoni

Wara l-għoti ta' doži ripetuti taħt il-ġilda f'voluntiera b'saħħithom, il-parametri farmakokinetiċi ewlenin (AUC_{tau} and C_{max}) żdiedu b'mod proporzjonali maż-żieda fid-doża minn 22 mikrogramma sa 44 mikrogramma. Il-half-life apparenti stmata hija ta' 50-60 siegħa, li hija konformi mal-akkumulazzjoni osservata wara doži multipli.

Metaboliżmu

Interferon beta-1a hu metabolizzat u mormi mill-fwied u l-kliewi.

5.3 Taghrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Taghrif mhux kliniku ibbażat fuq studji konvenzjonali ta' sigurtà farmakoloġika, effett tossiku minn doži ripetuti u effett tossiku fuq il-ġeni ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin.

Rebif ma kienx studjat għal karċinoġenicità.

Studju ta' tossicità fuq l-embriju/il-fetu fix-xadini ma weriex evidenza ta' probemi ta' riproduttività. Għe rrapportat riskju miżjud ta' korrimenti fi studji fuq l-annimali dwar interferons alfa u beta oħrajn. L-ebda informazzjoni ma tinstab fuq l-effetti ta' interferon beta-1a fuq il-fertilità maskili.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Mannitol
Poloxamer 188
L-methionine
Benzyl alkohol
Sodju aċetate
Aċidu aċitiku għal aġġustament tal-pH
Idrossidu tas-sodju għal aġġustament tal-pH
Ilma għall-injezzjonijiet

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

18-il xahar.

Wara l-ewwel injezzjoni uża fi żmien 28 jum.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżen fi friġġ (2°C - 8°C), tħallix qrib il-freezer. Tagħmlux fil-friża. Aħżen l-iskartoċċ fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

L-apparat (RebiSmart) li fih skartoċċ mimli għal-lest ta' Rebif għandu jinħażen fil-kaxxa tal-ħżin tal-apparat fil-friġġ (2°C-8°C).

Għal skop ta' użu ambulatorju, l-pazjent jista' jneħhi r-Rebif mill-friġġ u jaħżnu għal perijodu wiehed biss li ma jkunx itwal minn 14 il-gurnata f'temperatura li ma tkunx għolha minn 25°C. Wara r-Rebif għandu jerga jtipogġa fil-friġġ u jiġi użat qabel id-data ta' skadenza.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Skrataċ (ħġieg ta' tip I), b'tapp bi planger (lastku) u b'għatu li jissigilla (aluminju u lastku halobutyl) li fihom soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 1.5 mL.

Daqs tal-pakkett ta' 4 jew 12 il-skartoċċ.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar iehor

Is-soluzzjoni għall-injezzjoni fi skartoċċ mimli għal-lest hija lesta għall-użu mat-tagħmir tal-injezzjoni elettroniku RebiSmart. Għall-ħżin tal-apparat bl-iskartoċċ, ara sezzjoni 6.4.

Għall-użu multiplu. Tista' tintuża biss soluzzjoni li hija ċara għal opalexxenti mingħajr frak u mingħajr sinjali visibbli ta' deterjorament.

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
L-Olanda

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/98/063/008

EU/1/98/063/018

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 04 ta' Mejju 1998

Data tal-aħħar tiġdid: 04 ta' Mejju 2008

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Rebif 44 mikrogrammi/0.5 mL soluzzjoni għall-injezzjoni fi skartoċċ

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull skartoċċ mimli għal-lest fih 132 mikrogrammi(36 MIU*) ta' interferon beta-1a** f'soluzzjoni ta' 1.5 mL, li jikkorrispondu għal 88 mikrogrammi/mL.

* Miljun Unità Internazzjonali meqjus permezz ta' test tal-effett kitopatiku (EKP) mqabbel ma' l-istandard interferon beta-1a li jsir fil-fabbrika li jinstab wara li jitqabbel ma' l-istandard kurrenti internazzjonali NIH (GB-23-902-531).

** magħmulin fiċ-Ċelluli ta' l-ovarju tal-ħamster Ċiniez (CHO-K1) li għandhom materjal ġenetiku mibdul.

Eċċipjent b'effett magħruf: Fih 2.5 mg benzyl alkohol f'kull doża ta' 0.5 mL.
Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Soluzzjoni għall-injezzjoni fi skartoċċ.

Soluzzjoni ċara għal opalexxenti b'pH ta' 3.7 sa 4.1 u osmolarità ta' 250 sa 450 mOsm/L.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Rebif hu indikat għall-kura ta'

- pazjenti b'avveniment demyelinating wieħed bi proċess infjammatorju attiv, jekk dijanjosi alternattivi jkunu ġew esklużi, u jekk huma ddeterminati li huma f'riskju għoli li jiżviluppaw sklerozi multipla definita klinikament (ara sezzjoni 5.1)
- pazjenti bi sklerozi multipla li terġa tirkadi. Fi studji kliniċi, dan ġie karatterizzat bħala ripetizzjoni ta' 2 każi jew aktar fl-aħħar sentejn (ara sezzjoni 5.1).

L-effikaċja ma dehrith fuq pazjenti bi sklerozi multipla sekondarja progressiva mingħajr każi ta' ripetizzjoni (ara sezzjoni 5.1).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Il-kura għandha tinbeda taħt is-superviżjoni ta' tabib li jkollu l-esperjenza tal-kura tal-marda.

Għal pazjenti li qegħdin jibdwew il-kura b'Rebif, hemm Rebif 22 mikrogramma u Rebif 44 mikrogramma soluzzjoni għall-injezzjoni f'pakketti ta' skrataċ huma disponibbli għall-użu mat-tagħmir tal-injezzjoni elettroniku RebiSmart, li jippermetti titrazzjoni awtomatika tad-doża mfassla skont il-bżonnijiet tal-pazjent għall-ewwel xahar tal-kura.

Pożoloġija

Meta l-ewwel jibdwew il-kura b'Rebif sabiex jippermettu li tiżviluppa takifilassi u b'hekk jitnaqqsu r-reazzjonijiet avversi, hu rakkomandat li l-pazjenti jinbdew b'doża ta' 8.8 mikrogrammi taħt il-ġilda u li d-doża tiżdied fuq perjodu ta' 4 ġimgħat sad-doża mixtieqa, skont l-iskeda li ġejja:

	Titrazzjoni Rakkomandata (% tad-doża finali)	Titrazzjoni tad-doża għal Rebif 44 mikrogramma tlett darbiet kull ġimgħa (tiw)
Ġimgħat 1-2	20%	8.8 mikrogrammi tiw
Ġimgħat 3-4	50%	22 mikrogramma tiw
Ġimgħat 5+	100%	44 mikrogramma tiw

L-ewwel avveniment demyelinating

Il-pożoloġija għal pazjenti li kellhom l-ewwel avveniment demyelinating hi ta' 44 mikrogramma ta' Rebif mogħti tlett darbiet kull ġimgħa permezz ta' injezzjoni taħt il-ġilda.

Sklerozi multipla li tirkadi

Il-posoloġija rakkomandata ta' Rebif hi 44 mikrogrammi tlett darbiet fil-ġimgħa permezz ta' injezzjoni taħt il-ġilda. Doża iktar baxxa ta' 22 mikrogramma, mogħtija wkoll tlett darbiet fil-ġimgħa permezz ta' injezzjoni taħt il-ġilda, hi rakkomandata għal pazjenti li ma jittollerawx l-għola doża f' għajnejn l-ispeċjalista li jikkurahom.

Popolazzjoni pedjatrika

Ma saru l-ebda provi kliniċi formali jew studji farmakokinetiċi fit-tfal jew fl-adolesxenti. Madankollu, studju retrospettiv dwar koorti ta' pazjenti pedjatriċi ġabar dejta dwar is-sigurtà b'Rebif minn rekords mediċi fit-tfal (n=52) u fl-adolesxenti (n=255). Ir-riżultati ta' dan l-istudju jissuggerixxu li l-profil tas-sigurtà fit-tfal (sentejn sa 11-il sena) u fl-adolesxenti (12 sa 17-il sena) li kienu qed jirċievu Rebif 22 mikrogramma jew 44 mikrogramma taħt il-ġilda tliet darbiet kull ġimgħa hu simili għal dak li ġie osservat fl-adulti.

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Rebif fi tfal inqas minn sentejn għadhom ma ġewx determinati s'issa. Rebif ma għandux jintuża f'dan il-grupp ta' età.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Rebif soluzzjoni għall-injezzjoni taħt il-ġilda fi skartoċċ b'ħafna doži hija intenzjonata għall-użu biss mat-tagħmir tal-injezzjoni elettroniku ta' RebiSmart wara taħriġ adegwat tal-pazjent u/jew min ikun jiehu hsiebu.

Għall-għoti, l-istruzzjonijiet li hemm fil-fuljett ta' tagħrif fil-manwali ta' l-istruzzjonijiet għall-użu (Istruzzjonijiet dwar l-użu) li jiġu pprovdut RebiSmart għandhom jiġu segwiti.

Qabel l-injezzjoni u għal 24-il siegħa wara kull injezzjoni, huwa rakkomandat li jingħata analġesiku li huwa ukoll kontra d-deni sabiex jitnaqqsu is-sintomi li jixbhu l-influenza li huma assoċjati ma' l-amministrazzjoni ta' Rebif.

S'issa għadu mhux magħruf għal kemm tul ta' żmien il-pazjenti għandhom ikunu ikkurati. Sigurta' u effikaċja b'Rebif ma ntwerewx wara erba' snin ta' kura. Hu rakkomandat li l-pazjenti għandhom ikunu eżaminati mill-anqas matul it-tieni sena tal-perjodu ta' erba' snin wara li tkun inbdiet il-kura b'Rebif u d-deċiżjoni sabiex titkompla l-kura għandha ssir fuq bażi individwali mit-tabib li jikkura.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

- Sensittività eċċessiva għal interferon beta naturali jew rikombinat jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.
- Depressjoni u/jew b'ideat ta' suwiċidju (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Traċċabilità

Sabiex tittejjeb it-traċċabilità tal-prodotti mediċinali bijoloġiċi, l-isem u n-numru tal-lott tal-prodott amministrat għandhom jiġu rrekordjati.

Rakkomandazzjonijiet ġenerali

Il-pazjenti għandhom ikunu mgħarrfa bir-reazzjonijiet negattivi l-aktar frekwenti assoċjati mat-tehid ta' l-interferon beta, li jinkludi sintomi ta' sindromu li jixbah lill-influenza (ara sezzjoni 4.8). Dawn is-sintomi l-aktar jidhru malli jinbada t-tehid tat-terapija u jonqsu fil-frekwenza u s-severita' meta titkompla l-kura.

Mikroanġjopatija trombotika (TMA)

Każijiet ta' mikroanġjopatija trombotika, li tidher bħala tromboċitopenija purpura trombotika (TTP) jew sindrome uremiku emolitiku (HUS) ġew irrappurtati, li jinkludu każijiet fatali bi prodotti li fihom interferon beta. L-avvenimenti ġew irrappurtati f'diversi punti ta' żmien matul il-kura u jistgħu jsejnhu wara minn diversi ġimgħat sa diversi snin wara l-bidu tal-kura b'interferon-beta. Karatteristiċi kliniċi jinkludu tromboċitopenija, bidu għdid ta' pressjoni għolja, deni, sintomi tas-sistema nervuża ċentrali (eż. konfużjoni u paresi) u indeboliment fil-funzjoni tal-kliwi. Riżultati tal-laboratorju li jissuġġerixxu TMA jinkludu tnaqqis fl-għadd tal-plejtlits, żieda fil-livell ta' serum lactate dehydrogenase (LDH) minhabba l-emolisi u xistoċiti (frammentazzjoni ta' eritroċiti) fuq film tad-demmi. Għalhekk, jekk jiġu osservati l-karatteristiċi kliniċi ta' TMA, ittestjar addizzjonali tal-livelli tal-plejtlits fid-demmi, LDH fis-serum, films tad-demmi u l-funzjoni tal-kliwi huma rakkomandati. Jekk TMA tiġi ddijanostikata, kura fil-pront (billi tikkunsidra skambju tal-plażma) hi meħtieġa, u t-twaqqif immedjat ta' interferon beta hu rakkomandat.

Dipressjoni u formazzjoni ta' ħsieb biex jitwettag suwiċidju

Rebif għandhu jintuża bil-qies fuq pazjenti li jbatu jew batew minn dipressjoni, speċjalment dawk li kellhom ideat ta' suwiċidju. Id-dipressjoni u l-idea ta' suwiċidju huma magħrufa li jinstabu b'rata aktar għolja f'persuni li jbatu minn sklerozi multipla kif ukoll f'persuni li jużaw l-interferon. Pazjenti kkurati bl-interferon beta-1a għandhom ikunu avżati sabiex jirrapurtaw immedjatament xi sintomi ta' dipressjoni jew ideat ta' suwiċidju lit-tabib li jkun jikkurahom. Pazjenti li juru sintomi ta' dipressjoni għandhom ikunu mħarsa mill-qrib matul it-terapija ma' Rebif u jkunu kkurati kif suppost. Il-waqfien mit-terapija ma' Rebif għandu jkun ikkunsidrat (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.8).

Disturbi ta' puplesija

Rebif għandu jingħata b'attenzjoni lil pazjenti li jkunu diġa' batew minn attakki ta' l-epilessija, dawk li qegħdin jiehdu kura kontra l-epilessija, speċjalment jekk l-epilessija tagħhom mhuwiex ikkontrollat sew b'dan il-mediċini. (ara sezzjonijiet 4.5 u 4.8).

Mard kardijaku

Pazjenti b'mard tal-qalb, bħall-aġina, attakk tal-qalb kongestiv jew arrhythmia, għandhom ikunu mħarsa mill-qrib sabiex isir magħruf jekk il-kundizzjoni klinika tagħhom teħżienx matul it-tnedija tat-terapija bl-interferon beta-1a. Sintomi ta' sindromu li jixbah lill-influenza assoċjati mat-terapija bl-interferon beta-1a jistgħu jkunu ta' stress fuq pazjenti li jbatu bil-qalb.

Nekrozi fis-sit tal-injezzjoni

Nekrozi fis-sit ta' l-injezzjoni (ISN) kien rappurtat fuq pazjenti li jużaw ir-Rebif (ara sezzjoni 4.8). Sabiex jitnaqqas ir-riskju ta' nekrozi fis-sit ta' l-injezzjoni l-pazjenti għandhom ikunu mgħarrfa sabiex:

- jużaw teknika ta' injezzjoni asettika
- jbiddu is-sit ta' l-injezzjoni ma' kull doża.

Il-proċedura għat-tehid mill-pazjent stess għandha tkun eżaminata mill-ġdid kull tant żmien speċjalment jekk reazzjonijiet fejn ikunu saru l-injezzjonijiet ikunu deħru. Jekk fil-pazjent jidher xi qsim fil-ġilda, li jista' jkun assoċjat ma' nefha jew telf ta' likwidu mis-sit ta' l-injezzjoni, il-pazjent għandu jkun mgħarrf sabiex jikkonsulta mat-tabib qabel ikompli l-injezzjonijiet b'Rebif. Jekk il-pazjent ikollu hafna griehi, Rebif għandu jitwaqqaf sakemm il-griehi ifiequ. Pazjenti bi ftit griehi jistgħu jkomplu jekk in-nekrozi ma tkunx estensiva hafna.

Disfunzjoni epatika

Fi provi kliniċi b'Rebif, elevazzjonijiet mingħajr sintomi ta' transminases epatika (b'mod partikolari ALT) kienu komuni u bejn 1 u 3% tal-pazjenti żviluppaw elevazzjoni ta' transminases epatika aktar minn 5 darbiet l-għola limitu normali (ULN-upper limit of normal). Jekk ma hemmx sintomi kliniċi, il-livelli ta' serum ALT għandhom ikunu monitorjati qabel tinbeda l-kura, f'xhur 1, 3 u 6 waqt it-terapija u perijodikament wara. Tnaqqis tad-doża ta' Rebif għandu jkun ikkunsidrat jekk l-ALT toghla aktar minn ħames darbiet mill-ULN u terġa' tittella mill-ġdid bil-mod meta l-livelli tal-eżimi jkunu ġew għan-normal. Rebif għandu jinbeda b'attenzjoni f'pazjenti bi storja ta' disturbi tal-fwied sinjifikattiva, evidenza klinika ta' mard tal-fwied, abbuż ta' l-alkoħol u livell għoli ta' serum ALT (>2.5 drabi ULN). Il-kura b'Rebif għandha titwaqqaf jekk jidher ikterus jew sintomi oħra kliniċi ta' funzjoni hażina tal-fwied. Il-kura b'Rebif għandha titwaqqaf jekk jidher ikterus jew sintomi oħra kliniċi ta' funzjoni hażina tal-fwied.

Rebif bħal interferons beta oħra, għandu l-potenzjal li johloq periklu serju għall-fwied li jinkludi kollass epatiku akut (ara sezzjoni 4.8). Il-maġġoranza tal-każijiet ta' ħsara severa fil-fwied seħħew fl-ewwel sitt xhur tal-kura. Il-mekkaniżmu għad-disfunzjoni epatika rari sintomatika mhux magħruf. L-ebda fatturi ta' riskju ma ġew identifikati.

Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinarija

Sindromu nefrotiku

Każijiet ta' sindromu nefrotiku b'nefropatiji sottostanti differenti li jinkludu glomerulosklerozi segmentali fokali li tikkollassa (FSGS), marda b'tibdil minimu (MCD), glomerulonefrite membranoproliferattiva (MPGN) u glomerulopatija membranuża (MGN) ġew irrappurtati matul il-kura bi prodotti li fihom interferon-beta. Avvenimenti ġew irrappurtati f'diversi punti ta' ħin matul il-kura u jistgħu jseħħu wara diversi snin ta' kura b'interferon-beta. Huwa rrakkomandat monitoraġġ perijodiku ta' sinjali jew sintomi bikrin, eż. edema, proteinurija u indeboliment fil-funzjoni tal-kliwi, speċjalment f'pazjenti f'riskju oghla ta' mard tal-kliwi. Hija meħtieġa kura fil-pront tas-sindrome nefrotiku u t-twaqqif tal-kura b'Rebif għandu jiġi kkunsidrat.

Abnormalitajiet fir-riżultati tat-testijiet tal-laboratorju

Abnormalitajiet tal-laboratorju huma assoċjati ma' l-użu ta' l-interferons. L-inċidenza ta' dawn hija ftit għola b'Rebif 22 milli b'Rebif 44 mikrogramma. Għaldaqstant, flimkien ma' testijiet tal-laboratorju ġeneralment mitluba sabiex tinstab l-isklerozi multipla fuq il-pazjenti, u flimkien ma' testijiet ta' eżimi tal-fwied, l-għadd komplut u differenzjat ta' ċelluli tad-demmu u l-għadd ta' platelets huma wkoll rakkomandati ta'spis (1,3 u 6 xur) wara l-introduzzjoni tal-kura ta' Rebif u imbagħad perijodikament jekk ma hemmx sintomi kliniċi. Dawn għandhom ikunu iżjed frekwenti wara l-introduzzjoni tal-kura ta' Rebif 44 mikrogramma.

Disturbi tat-tirojde

Pazjenti kkurati b'Rebif jistgħu jiżviluppaw abnormalitajiet godda jew aggravati tat-tirojde. It-test tal-funzjoni tat-tirojde hu rrakkomandat fil-bidu u jekk abnormali, kull 6-12-il xahar wara li tinbeda t-terapija. Jekk it-testijiet huma normali fil-bidu, testijiet ta' rutina mhumiex bżonnjużi iżda għandhom isiru jekk tidher disfunzjoni klinika tat-tirojde (ara sezzjoni 4.8).

Insuffiċjenza severa tal-kliewi u tal-fwied u majelosoppressjoni severi

Attenzjoni għandha tittiehed, u monitoraġġ mill-qrib għandu jkun ikkunsidrat meta jingħata interferon beta-1a lil pazjenti li jbatu minn problemi tal-kliewi u epatici u lil pazjenti li jbatu minn myelosuppression qawwija.

Antikorpi li jinnewtralizzaw

Jistgħu jinholqu antikorpi fis-serum li jinnewtralizzaw l-interferon beta-1a. L-inċidenza preċiża ta' antikorpi għadha mhix magħrufa. Informazzjoni klinika tissuggerixxi li wara 24 sa 28 xhar ta' kura b'Rebif 44 mikrogramma, madwar 13 sa 14% tal-pazjenti jiżviluppaw antikorpi persistenti fis serum għal interferon beta-1a. Il-preżenza ta' antikorpi wriet li tnaqqas ir-rispons farmakodinamiku għal interferon beta-1a (beta-2 mikroglobulina u neopterin). Għalkemm it-tifsira klinika ta' x'jagħmlu dawn l-antikorpi għadha mhix ċara, l-iżvilupp ta' antikorpi newtralizzanti hu assoċjat ma' effikaċja mnaqqsa kif jidher fuq diversi suġġetti kliniċi u fi riżultati ta' MRI. Jekk pazjent jkollu rispons fqir għat-terapija b'Rebif, u għandu antikorpi newtralizzanti, it-tabib li jikkurah għandu jerġa' jeżamina mill-ġdid ir-rata benefiċċju/riskju tat-tkomplija tat-terapija b'Rebif.

L-użu ta' testijiet varji sabiex jinstabu l-antikorpi tas-serum u sabiex tinsab id-differenza ta' definizzjonijiet ta' positività ta' antikorpi tillimita l-abilità li tiġi kkumparata l-antigeniċità bejn prodotti differenti.

Forom oħra ta' sklerosi multipla

Xi ftit informazzjoni dwar sigurtà u effikaċja tinstab għand pazjenti li mhumiex fl-isptarijiet u jbatu minn sklerosi multipla. Rebif għadu ma kienx investigat f'pazjenti bi sklerosi multipla progressiva primarja u m'għandux jintuza f'dawn il-pazjenti.

Eċċipjenti

Kontenut ta' sodium

Dan il-prodott mediċinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull doża, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

Benzyl alcohol

Dan il-prodott mediċinali fih benzyl alcohol. Benzyl alcohol jista' jikkawża reazzjonijiet allergiċi.

Immonitorja pazjenti li għandhom inqas minn 3 snin għal sintomi respiratorji.

Avża lill-pazjenti li huma tqal jew li qed iredgħu dwar ir-riskju potenzjali mill-eċċipjent benzyl alcohol, li jista' jakkumula maż-żmien u jikkawża aċidożi metabolika. Uża b'kawtela f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied jew tal-kliewi, minhabba r-riskju potenzjali mill-eċċipjent benzyl alcohol li jista' jakkumula maż-żmien u jikkawża aċidożi metabolika.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni

Ma twettaq l-ebda studju ta' interazzjoni ta' interferon beta-1a fil-bnedmin.

Interferons ġew rappurtati li jnaqqsu l-attività ta' enzimi li jiddependu minn hepatic cytochrome P450-fil-bnedmin u l-annimali. Għandha ssir attenzjoni meta jingħata Rebif flimkien ma' prodotti mediċinali ohra li għandhom indici terapewtiku qasir u li jiddependu ħafna fuq is-sistema hepatic cytochrome P450 sabiex jitnaddfu eż. anti-epilettiċi u xi tipi ta' antidipressivi.

L-effetti ta' Rebif flimkien ma' corticosteroids jew l-ormon adrenokortikotropiku (ACTH) ma ġewx studjati sistematikament. Studji kliniċi jindikaw li pazjenti li jbatu minn sklerożi multipla jistgħu jieħdu Rebif u corticosteroids jew ACTH matul l-attakki.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

Ammont kbir ta' reġistri ta' *data* (aktar minn 1,000 riżultat ta' tqala) u esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq jindikaw li m'hemm l-ebda żieda fir-riskju ta' anomaliji kongenitali maġġuri wara esponiment għall-interferon beta qabel il-konċepiment jew tali esponiment matul l-ewwel trimestru tat-tqala. Madankollu, it-tul tal-esponiment matul l-ewwel trimestru huwa inċert, minħabba li d-*data* ngābret meta l-użu ta' interferon beta kien kontra-indikat waqt it-tqala, u t-trattament x'aktarx kien interrott meta ġiet osservata u/jew ikkonfermata t-tqala. Esperjenza b'esponiment matul it-tieni u t-tielet trimestru hija limitata ħafna.

Abbażi ta' *data* dwar l-annimali (ara sezzjoni 5.3), hemm il-possibbiltà ta' riskju miżjud ta' abort spontanju. Ir-riskju ta' aborti spontanji f'nisa tqal esposti għal interferon beta ma jistax jiġi evalwat b'mod adegwat abbażi tad-*data* disponibbli bħalissa, iżda s'issa d-*data* ma tissuggerixxix riskju akbar.

Jekk meħtieġ klinikament, l-użu ta' Rebif jista' jiġi kkunsidrat waqt it-tqala.

Treddigh

Informazzjoni limitata disponibbli dwar it-trasferiment ta' interferon beta-1a fil-ħalib tas-sider tal-bniedem, flimkien mal-karatteristiċi kimiċi/fiżjoloġiċi ta' interferon beta, tissuggerixxi li l-livelli ta' interferon beta-1a li jiġu eliminati fil-ħalib tas-sider tal-bniedem huma negligibbli. Mhumiex antiċipati effetti ħżiena fuq it-trabi tat-twelid/trabi li jkunu qed jiġu mreddgħin.

Rebif jista' jintuża waqt it-treddigh.

Fertilità

L-effetti ta' Rebif fuq il-fertilità ma ġewx investigati.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Effetti relatati mas-sistema nervuża ċentrali assoċjati ma' l-użu ta' interferon beta (e.ż. sturdament) jistgħu jinfluwenzaw il-hila tal-pazjent biex issuq jew iħaddem magni (ara sezzjoni 4.8).

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

L-oghla incidenza ta' effetti mhux mixtieqa li huma assoċjati mat-terapija ta' Rebif huma relatati mas-sindromu li jixbah l-influenza. Dawn is-sintomi bħal ta' l-influenza huma aktar prominenti fil-bidu tal-kura u jitnaqqsu fil-frekwenza meta il-kura titkompla. Madwar 70% tal-pazjenti kkurati b'Rebif jistgħu jistennu li jhossu s-sindromu li jixbah lill-influenza fl-ewwel sitt xhur wara li jibew il-kura. Madwar 30% tal-pazjenti jista' jkollhom ukoll reazzjonijiet fuq il-post fejn issir l-injezzjoni, l-aktar infjammazzjoni hafifa jew eritema. Żidiet fil-parametri tal-laboratorju tal-funzjoni epatika mingħajr sintomi u tnaqqis ta' ċelluli bojod tad-demem ukoll ukoll huma komuni. Il-maġġoranza ta' l-effetti mhux mixtieqa osservati b'interferon beta huma ġeneralment ħfief u reversibbli, u jaqblu sew mar-riduzzjonijiet tad-dożi. F'każ ta' effetti mhux mixtieqa ħarxa jew persistenti, id-doża ta' Rebif tista' titnaqqas jew titwaqqaf għal xi żmien, skond kif jiddeċiedi t-tabib.

Lista ta' reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi pprezentati ġew identifikati minn studji kliniċi kif ukoll minn rapporti ta' wara t-tqegħid fis-suq (*asterisk [*] tindika reazzjonijiet avversi identifikati matul sorveljanza ta' wara t-tqegħid fis-suq*). Id-definizzjonijiet li ġejjin japplikaw għat-terminoloġija tal-frekwenza li tintuża minn hawn 'il quddiem: komuni hafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$), rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$), rari hafna ($< 1/10,000$), frekwenza mhux magħrufa (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli).

Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika

Komuni hafna:	Newtropenija, limfopenija, lewkopenija, tromboċitopenija, anemija
Rari:	Mikroangjopatija trombotika li tinkludi tromboċitopenija purpura trombotika/sindrome uremiku emolitiku* (tikketta tal-klassi għal prodotti li fihom interferon beta; ara sezzjoni 4.4), panċitopenija*

Disturbi fis-sistema endokrinarja

Mhux komuni:	Disfunzjoni tat-tirojda, il-bicċa l-kbira tidher bħala ipotirojdiżmu jew ipertirojdiżmu
--------------	---

Disturbi fis-sistema immuni

Rari:	Reazzjonijiet anafilattiċi*
-------	-----------------------------

Disturbi fil-fwied u fil-marrara

Komuni hafna:	Żieda asintomatika fit-transaminases
Komuni:	Żidiet severi fit-transaminases
Mhux komuni:	Epatite bi jew mingħajr ikterus*
Rari:	Insuffiċjenza tal-fwied* (ara sezzjoni 4.4), epatite awtoimmuni*

Disturbi psikjatriċi

Komuni:	Dipressjoni, nuqqas ta' rqaq
Rari:	Tentattiv ta' suwiċidju*

Disturbi fis-sistema nervuża

Komuni hafna:	Ugħigh ta' ras
Mhux komuni:	Puplesiji*
Frekwenza mhux magħrufa:	Sintomi newroloġiċi temporanji (i.e. ipoestesija, spażmu tal-muskoli, parestesija, diffikultà biex timxi, ebusija muskuloskeletrika) li tista' tkun tixbah aggravamenti ta' sklerosi multipla*

Disturbi fl-ghajnejn

Mhux komuni:	Mard vaskulari tar-retina (i.e. retinopatija, tikek qishom suf, ostruzzjoni ta' arterja jew vina tar-retina)*
--------------	---

Disturbi vaskulari

Mhux komuni: Avvenimenti tromboemboliċi*

Disturbi respiratorji, toraċiċi u mediastinali

Mhux komuni: Qtuġh ta' nifs*

Frekwenza mhux magħrufa: Ipertensjoni arterjali tal-pulmun* (tikketta tal-klassi għall-prodotti interferon, ara taħt Ipertensjoni arterjali tal-pulmun)

Disturbi gastro-intestinali

Komuni: Dijarrea, rimettar, dardir

Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda

Komuni: Hakk, raxx, raxx eritematuż, raxx makulo-papulari, alopeċja*

Mhux komuni: Urtikarja*

Rari: Edema ta' Quincke (anġjoedema)*, eritema multiforme*, reazzjonijiet tal-ġilda bħal dawk ta' eritema multiforme*, sindrome ta' Stevens Johnson*

Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi

Komuni: Mijaġġja, artralġja

Rari: Lupus erythematosus ikkaġunat mill-medicina*

Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinarija

Rari: Sindromu nefrotiku*, glomerulosklerozi* (ara sezzjoni 4.4)

Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata

Komuni ħafna: Infjammazzjoni fis-sit tal-injezzjoni, reazzjoni fis-sit tal-injezzjoni, sintomi bħal tal-influwenza

Komuni: Uġiġh fis-sit tal-injezzjoni, għeja, tertir, deni

Mhux komuni: Nekrozi fis-sit tal-injezzjoni, massa fis-sit tal-injezzjoni, axxess fis-sit tal-injezzjoni, infezzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni*, žieda fl-għaraq*

Rari: Ċellulite fis-sit tal-injezzjoni*

Frekwenza mhux magħrufa: Pannikulite (seħhet fis-sit tal-injezzjoni)

Popolazzjoni pedjatrika

Ma saru l-ebda provi kliniċi formali jew studji farmakokinetiċi fit-tfal jew fl-adolesxenti.

Informazzjoni limitata dwar is-sigurtà tissuggerixxi li l-profil tas-sigurtà fit-tfal u fl-adolesxenti (sentejn sa 17-il sena) li kienu qed jirċievu Rebif 22 mikrogramma jew 44 mikrogramma tliet darbiet kull ġimgha hu simili għal dak li ġie osservat fl-adulti.

Effetti tal-klassi

It-tehid ta' interferons ġie assoċjat ma' anoressja, sturdament, anzjetà, arythmias, twessigh ta' l-arterji u taħbit qawwi tal-qalb, menorragġja u metrorragġja.

Formazzjoni għola ta' awtoantikorpi tista' tidher matul il-kura bl-interferon beta.

Ipertensjoni arterjali tal-pulmun

Każijiet ta' ipertensjoni arterjali tal-pulmun (PAH) ġew irrapportati bi prodott interferon beta.

Avvenimenti ġew irrapportati f'diversi punti ta' żmien, anki sa diversi snin wara l-bidu tal-kura b'interferon beta.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professionisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz **tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali** imnizzla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

F'każ ta' doża eċċessiva, il-pazjenti għandhom jittiehdu l-isptar għal osservazzjoni u l-kura meħtieġa għandha tingħata.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Immunostimulanti, Interferons, Kodiċi ATC: LO3AB07

Interferons huma grupp ta' glikoproteini endoġeni li għandhom effetti immunomodulatorji, kontra l-virusi u antiproliferattivi.

Rebif (interferon beta-1a) jaqşam l-istess sekwenza amino aċida ma' interferon beta uman endoġenu. Jiġi prodott fi ċ-ċelluli mammalġani (ovarju tal-ħamster Ċiniż) u hu għalhekk glikosilizzat bħal proteina naturali.

Ikun xi jkun il-metodu kif tingħata d-doża, bidliet farmakodinamiċi kbar huma assoċjati mat-teħid ta' Rebif. Wara doża waħda, attività intracellulari u tas-serum ta' 2-5A sintetaċi u konċentrazzjonijiet tas-serum ta' beta-2 mikroglobulina u neopterin jogħlew fi żmien 24 siegħa, u jibdwu jonqsu fi żmien jumejn. Teħid minn taħt il-ġilda u mill-muskolu jipproduċi l-istess effetti. Wara teħid ripetut minn taħt il-ġilda kull 48 siegħa għal 4 dozi, dawn ir-risposti bioloġiċi jibqgħu għoljin, mingħajr l-ebda sinjal ta' żvilupp ta' tolleranza.

Markaturi tar-rispons bijoloġiku (eż., 2',5'-attività OAS, neopterin u beta 2-mikroglobulin) huma indotti minn interferon beta-1a wara dozi taħt il-ġilda mogħtija lil voluntiera b'saħħithom. Il-hin għall-konċentrazzjonijiet massimi wara injezzjoni waħda taħt il-ġilda kien ta' 24 sa 48 siegħa għal neopterin, beta 2-mikroglobulin u 2'5'OAS, 12-il siegħa għal MX1 u 24 siegħa għall-espressjoni tal-ġeni OAS1 u OAS2. Qċaċet ta' tul u hin simili kienu osservati għal hafna minn dawn il-markaturi wara l-ewwel u s-sitt għotja.

Il-mekkaniżmu preċiż ta' azzjoni ta' Rebif fl-isklerozi multipla għadu qiegħed jiġi studjat.

Avveniment kliniku wieħed li jissuggerixxi sklerozi multipla

Prova klinika kkontrollata waħda b'Rebif li damet sentejn twettqet f'pazjenti li kellhom avveniment kliniku wieħed li jissuggerixxi demyelination minhabba sklerozi multipla. Il-pazjenti rreġistrati fil-prova kellhom mill-inqas żewġ leżjonijiet klinikament silenżjużi fuq T2-weighted MRI scan, b'daqs ta' mill-inqas 3 mm, li mill-inqas waħda minnhom tkun ovojde jew periventrikulari jew infratentorjali. Kwalunkwe marda oħra, minbarra sklerozi multipla, li setgħet tispjega aħjar is-sinjali u s-sintomi tal-pazjent, kellha tiġi eskluża.

Il-pazjenti ntgħazlu b'mod każwali b'mod double blind biex jiehdu jew Rebif 44 mikrogramma mogħti tlett darbiet kull ġimgħa, Rebif 44 mikrogramma darba f'ġimgħa, jew placebo. Jekk ikun seħħ it-tieni avveniment kliniku demyelinating li jikkonferma sklerozi multipla definita, il-pazjenti nqelbu għall-pożoloġija rakkomandata ta' Rebif 44 mikrogramma tlett darbiet kull ġimgħa b'mod open label, filwaqt li zammew il-blinding għall-għażla każwali inizjali.

Ir-riżultati tal-effikaċja ta' Rebif 44 mikrogramma mogħti tlett darbiet kull ġimġha mqabbla mal-plaċebo minn dan l-istudju kienu kif ġej:

Statistika tal-Parametru	Kura		Paragun tal-Kura Rebif 44 mcg tiw kontra Plaċebo		
	Plaċebo (n=171)	Rebif 44 mcg tiw (n=171)	Tnaqqis fir-Riskju	Proporzjon ta’ Periklu Proporzjonali ta’ Cox [95% CI]	Log-Rank valur p
Konverżjoni McDonald (2005)					
Numru ta’ avvenimenti	144	106	51%	0.49 [0.38;0.64]	<0.001
Stima KM	85.8%	62.5%			
Konverżjoni CDMS					
Numru ta’ avvenimenti	60	33	52%	0.48 [0.31;0.73]	<0.001
Stima KM	37.5%	20.6%			
Medja ta’ leżjonijiet CUA għal kull Individwu f’kull Scan Matul il-Perjodu Double Blind					
Least Square Means (SE)	2.59 (0.30)	0.50 (0.06)	81%	0.19 [0.14;0.26]*	<0.001

tiw: tlett darbiet kull ġimġha, CI: intervall ta' kunfidenza (*confidence interval*), CUA: attiv uniku kkombinat (*combined unique active*)

* Proporzjon tal-Medja *Least Squared* [95% CI]

Għalissa, m'hemm l-ebda definizzjoni stabbilita tajba ta' pazjent f'riskju għoli, għalkemm metodoloġija aktar konservattiva hi li taċċetta mill-inqas disa' leżjonijiet iperintensi T2 fuq l-iscan inizjali u mill-inqas leżjoni waħda ġdida T2 jew leżjoni waħda ġdida li ttejjeb Gd fuq follow-scan li jittiehed mill-inqas xahar wara l-iscan inizjali. Fi kwalunkwe każ, il-kura għandha tiġi kkunsidrata biss għal pazjenti li huma kklassifikati bħala riskju għoli.

Attakki ripetuti ta' sklerozi multipla

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Rebif ġiet ippruvata f'pazjenti li jbatu minn attacchi ripetuti ta' sklerozi multipla f'dozi li jvarjaw minn 11 sa 44 mikrogramma (3-12-il miljun IU), mogħtija minn taht il-ġilda tlett darbiet fil-ġimġha. F'posoloġija liċenzjata, Rebif 44 mikrogramma instab li jnaqqas l-inċidenza (bejn wiehded u iehor bi 30% fi żmien sentejn) u s-severità ta' attacchi ripetuti f'pazjenti bi tnejn jew iżjed exaserbazzjonijiet fis-sentejn ta' qabel u bi EDSS ta' 0-5.0 meta beda l-kura. Il-proporzjon ta' pazjenti bi progressjoni ta' diżabilità, hekk kif definiti b'mill-anqas punt aktar zieda fl-EDSS konfermat tliet xhur wara, naqqas minn 39% (plaċebo) sa 27% (Rebif 44 mikrogramma). Fi żmien erba' snin, in-nuqqas tar-rata bejn wiehded u iehor ta' iggravar kienet 22% f'pazjenti kkurati b'Rebif 22 mikrogramma, u 29% f'pazjenti kkurati b'Rebif 44 mikrogramma kkomparati ma' grupp ta' pazjenti kkurati bi plaċebo għal sentejn u mbagħad jew b'Rebif 22 jew b'Rebif 44 mikrogramma għal sentejn.

Sklerozi multipla sekondarja progressiva

Fi studju ta' tliet snin f'pazjenti li jbatu minn sklerozi multipla sekondarja progressiva (EDSS 3-6.5) b'evidenza ta' progress kliniku fis-sentejn ta' qabel u li ma kellhomx relaps fit-tmien ġimġhat ta' qabel, Rebif ma kellu l-ebda effett sinjifikattiv fuq il-progress tad-diżabilità, iżda r-rata ta' attacchi ripetuti tnaqqset bi 30%. Jekk il-popolazzjoni tal-pazjenti kienet maqsuma f'żewġ gruppi (dawk b'attakki ripetuti matul il-perjodu ta' sentejn qabel ma daħlu għall-istudju u dawk mingħajr), ma kien hemm l-ebda effett fuq pazjenti li ma kellhomx attacchi ripetuti, iżda f'pazjenti li kellhom attacchi ripetuti, il-proporzjon mal-progress fid-diżabilità fl-aħħar ta' l-istudju naqqas minn 70 % (plaċebo) sa 57% (Rebif 22 mikrogrammi u 44 mikrogrammi flimkien). Dawn ir-riżultati miksuba fi grupp ta' pazjenti a posteriori għandhom ikunu interpretati bil-qies.

Sklerozi multipla progressiva primarja

Rebif s'issa ma kienx studjat f'pazjenti li jbatu minn sklerozi multipla progressiva primarja, u m'ghandux jintuza f' dawn il-pazjenti.

5.2 Taghrif farmakokinetiku

Assorbiment

F'persuni f'saħħithom wara għoti mill-vina, interferon beta-1a juri nuqqas serju multi esponenzjali, b'livelli ta' serum proporzjonali għad-doża. Għoti ta' Rebif minn taħt il-ġilda jew mill-muskolu għandhom l-istess espożizzjoni għall-interferon beta.

Distribuzzjoni

Wara injezzjonijiet ripetuti taħt il-ġilda ta' doži ta' 22 u 44 mikrogramma ta' Rebif, konċentrazzjonijiet massimi ġew tipikament osservati wara 8 sigħat, iżda dan kien varjabbli ħafna.

Eliminazzjoni

Wara l-għoti ta' doži ripetuti taħt il-ġilda f'voluntiera b'saħħithom, il-parametri farmakokinetiċi ewlenin (AUC_{tau} and C_{max}) żdiedu b'mod proporzjonali maż-żieda fid-doża minn 22 mikrogramma sa 44 mikrogramma. Il-half-life apparenti stmata hija ta' 50-60 siegħa, li hija konformi mal-akkumulazzjoni osservata wara doži multipli.

Metaboliżmu

Interferon beta-1a hu metabolizzat u mormi mill-fwied u l-kliewi.

5.3 Taghrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Taghrif mhux kliniku ibbażat fuq studji konvenzjonali ta' sigurtà farmakoloġika, effett tossiku minn doži ripetuti u effett tossiku fuq il-ġeni ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin.

Rebif ma kienx studjat għal karċinoġenicità.

Studju ta' tossicità fuq l-embriju/il-fetu fix-xadini ma weriex evidenza ta' probemi ta' riproduttività. Gie rrapportat riskju miżjud ta' korrimenti fi studji fuq l-annimali dwar interferons alfa u beta oħrajn. L-ebda informazzjoni ma tinstab fuq l-effetti ta' interferon beta-1a fuq il-fertilità maskili.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Mannitol
Poloxamer 188
L-methionine
Benzyl alkohol
Sodju aċetate
Aċidu aċitiku għal aġġustament tal-pH
Idrossidu tas-sodju għal aġġustament tal-pH
Ilma għall-injezzjonijiet

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

18-il xahar.

Wara l-ewwel injezzjoni uża fi żmien 28 jum.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżen fi friġġ (2°C - 8°C), tħallix qrib il-freezer. Tagħmlux fil-friża. Aħżen l-iskartoċċ fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

L-apparat (RebiSmart) li fih skartoċċ mimli għal-lest ta' Rebif għandu jinħażen fil-kaxxa tal-ħżin tal-apparat fil-friġġ (2°C-8°C).

Għal skop ta' użu ambulatorju, l-pazjent jista' jneħhi r-Rebif mill-friġġ u jaħżnu għal perijodu wiehed biss li ma jkunx itwal minn 14 il-gurnata f'temperatura li ma tkunx għolha minn 25°C. Wara r-Rebif għandu jerga jtipogġa fil-friġġ u jiġi użat qabel id-data ta' skadenza.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Skrataċ (ħġieg ta' tip I), b'tapp bi planger (lastku) u b'għatu li jissigilla (aluminju u lastku halobutyl) li fihom soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 1.5 mL.

Daqs tal-pakkett ta' 4 jew 12 il-skartoċċ.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar iehor

Is-soluzzjoni għall-injezzjoni fi skartoċċ mimli għal-lest hija lesta għall-użu mat-tagħmir tal-injezzjoni elettroniku RebiSmart. Għall-ħżin tal-apparat bl-iskartoċċ, ara sezzjoni 6.4.

Għall-użu multiplu. Tista' tintuża biss soluzzjoni li hija ċara għal opalexxenti mingħajr frak u mingħajr sinjali visibbli ta' deterjorament.

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
L-Olanda

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/98/063/009

EU/1/98/063/019

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 04 ta' Mejju 1998

Data tal-aħħar tiġdid: 04 ta' Mejju 2008

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Rebif 22 mikrogrammi soluzzjoni għall-injezzjoni f'pinna mimlija għal-lest

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pinna mimlija għal-lest fiha 22 mikrogrammi (6 MIU*) ta' interferon beta-1a** f' soluzzjoni ta' 0.5 mL.

* Miljun Unità Internazzjonali, meqjus permezz ta' test tal-effett kitopatiku (EKP) mqabbel ma' l-istandard interferon beta-1a li jsir fil-fabbrika li jinstab wara li jitqabbel ma' l-istandard kurrenti internazzjonali NIH (GB-23-902-531).

** magħmulin fiċ-ċelluli ta' l-ovarju tal-ħamster Ċiniez (CHO K1) li għandhom materjal ġenetiku mibdul.

Eċċipjent b'effett magħruf: Fih 2.5 mg benzyl alkohol f'kull doża ta' 0.5 mL.
Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Soluzzjoni għall-injezzjoni f'pinna mimlija għal-lest.

Soluzzjoni ċara għal opalexxenti, b'pH ta' 3.5 sa 4.5 u osmolarita ta' 250 to 450 mOsm/L.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Rebif hu indikat għall-kura ta' pazjenti bi sklerożi multipla li terġa tirkadi. Fi studji kliniċi, dan ġie karatterizzat bħala ripetizzjoni ta' 2 każi jew aktar fl-aħħar sentejn (ara sezzjoni 5.1).

L-effikaċja ma dehrinx fuq pazjenti bi sklerożi multipla sekondarja progressiva mingħajr każi ta' ripetizzjoni (ara sezzjoni 5.1).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Il-kura għandha tinbeda taħt is-supervizzjoni ta' tabib li jkollu l-esperjenza tal-kura tal-marda.

Rebif jinstab f'żewġ tipi: 22 mikrogrammi u 44 mikrogrammi.

Għal pazjenti li qegħdin jibdwew il-kura b'Rebif, hemm Rebif 22 mikrogramma u Rebif 44 mikrogramma soluzzjoni għall-injezzjoni f'pakketti ta' skrataċ għall-użu mat-tagħmir tal-injezzjoni elettroniku RebiSmart, li jippermetti titrazzjoni awtomatika tad-doża mfassla skont il-bżonnijiet tal-pazjent għall-ewwel xahar tal-kura.

Pożoloġija

Il-posoloġija rakkomandata ta' Rebif hi 44 mikrogrammi tlett darbiet fil-ġimgħa permezz ta' injezzjoni taħt il-ġilda. Doża iktar baxxa ta' 22 mikrogramma, mogħtija wkoll tlett darbiet fil-ġimgħa permezz ta' injezzjoni taħt il-ġilda, hi rakkomandata għal pazjenti li ma jittollerawx l-għola doża f'għajnejn l-ispeċjalista li jikkurahom.

Għal pazjenti li jkunu qegħdin jibdwew il-kura b'Rebif, id-doża għandha tiżdied gradwalment sabiex tkun tista' tiżviluppa takifilassi u b'hekk jitnaqqsu r-reazzjonijiet avversi.

Popolazzjoni pedjatrika

Ma saru l-ebda provi kliniċi formali jew studji farmakokinetiċi fit-tfal jew fl-adolesxenti. Madankollu, studju retrospettiv dwar koorti ta' pazjenti pedjatriċi ġabar dejta dwar is-sigurtà b'Rebif minn rekords mediċi fit-tfal (n=52) u fl-adolesxenti (n=255). Ir-riżultati ta' dan l-istudju jissuggerixxu li l-profil tas-sigurtà fit-tfal (sentejn sa 11-il sena) u fl-adolesxenti (12 sa 17-il sena) li kienu qed jirċievu Rebif 22 mikrogramma jew 44 mikrogramma taħt il-ġilda tliet darbiet kull ġimgħa hu simili għal dak li ġie osservat fl-adulti.

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Rebif fi tfal inqas minn sentejn għadhom ma ġewx determinati. Rebif ma għandux jintuża f'dan il-grupp ta' età.

Metodu ta' kif għandu jingħata

RebiDose huwa pinna mimlija għal-lest, lesta għall-użu għal injezzjoni taħt il-ġilda. Huwa maħsub għal użu singolari u għall-użu biss wara taħriġ adegwat tal-pazjent u/jew min ikun jiehū hsiebu.

Għall-ġhoti ta' Rebif b'RebiDose, l-istruzzjonijiet li hemm fil-fuljett ta' tagħrif għandhom jiġu segwiti.

Qabel l-injezzjoni u għal 24-il siegħa wara kull injezzjoni, huwa rakkomandat li jingħata analġesiku li huwa ukoll kontra d-deni sabiex jitnaqqsu is-sintomi li jixbhu l-influenza li huma assoċjati ma' l-amministrazzjoni ta' Rebif.

S'issa għadu mhux magħruf għal kemm tul ta' żmien il-pazjenti għandhom ikunu ikkurati. Sigurtà u effikaċja b'Rebif ma ntwerewx wara erba' snin ta' kura. Hu rakkomandat li l-pazjenti għandhom ikunu eżaminati mill-anqas matul it-tieni sena tal-perjodu ta' erba' snin wara li tkun inbdiet il-kura b'Rebif u d-deċiżjoni sabiex titkompla l-kura għandha ssir fuq bażi individwali mit-tabib li jikkura.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

- Sensittività eċċessiva għal interferon beta naturali jew rikombinat jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.
- Depressjoni u/jew b'ideat ta' suwiċidju (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Traċċabilità

Sabiex tittejjeb it-traċċabilità tal-prodotti mediċinali bijoloġiċi, l-isem u n-numru tal-lott tal-prodott amministrat għandhom jiġu rrekordjati.

Rakkomandazzjonijiet ġenerali

Il-pazjenti għandhom ikunu mgħarrfa bir-reazzjonijiet negattivi l-aktar frekwenti assoċjati mat-teħid ta' l-interferon beta, li jinkludi sintomi ta' sindromu li jixbah lill-influenza (ara sezzjoni 4.8). Dawn is-sintomi l-aktar jidhru malli jinbada t-teħid tat-terapija u jonqsu fil-frekwenza u s-severita' meta titkompla l-kura.

Mikroanġjopatija trombotika (TMA)

Każijiet ta' mikroanġjopatija trombotika, li tidher bħala tromboċitopenija purpura trombotika (TTP) jew sindrome uremiku emolitiku (HUS) ġew irrappurtati, li jinkludu każijiet fatali bi prodotti li fihom interferon beta. L-avvenimenti ġew irrappurtati f'diversi punti ta' żmien matul il-kura u jistgħu jsehhu wara minn diversi ġimgħat sa diversi snin wara l-bidu tal-kura b'interferon-beta. Karatteristiċi kliniċi jinkludu tromboċitopenija, bidu għdid ta' pressjoni għolja, deni, sintomi tas-sistema nervuża ċentrali (eż. konfużjoni u paresi) u indeboliment fil-funzjoni tal-kliwi. Riżultati tal-laboratorju li jissuggerixxu TMA jinkludu tnaqqis fl-għadd tal-plejtlits, żieda fil-livell ta' serum lactate

dehydrogenase (LDH) minhabba l-emolisi u xistoċiti (frammentazzjoni ta' eritroċiti) fuq film tad-dem. Għalhekk, jekk jiġu osservati l-karatteristiċi kliniċi ta' TMA, ittestjar addizzjonali tal-livelli tal-plejtlits fid-dem, LDH fis-serum, films tad-dem u l-funzjoni tal-kliewi huma rakkomandati. Jekk TMA tiġi ddijanostikata, kura fil-pront (billi tikkunsidra skambju tal-plażma) hi meħtieġa, u t-twaqqif immedjat ta' interferon beta hu rakkomandat.

Dipressjoni u formazzjoni ta' ħsieb biex jitwettag suwiċidju

Rebif għandhu jintuża bil-qies fuq pazjenti li jbatu jew batew minn dipressjoni, speċjalment dawk li kellhom ideat ta' suwiċidju. Id-dipressjoni u l-idea ta' suwiċidju huma magħrufa li jinstabu b'rata aktar għolja f'persuni li jbatu minn sklerozi multipla kif ukoll f'persuni li jużaw l-interferon. Pazjenti kkurati bl-interferon beta-1a għandhom ikunu avżati sabiex jirrapurtaw immedjatament xi sintomi ta' dipressjoni jew ideat ta' suwiċidju lit-tabib li jkun jikkurahom. Pazjenti li juru sintomi ta' dipressjoni għandhom ikunu mharsa mill-qrib matul it-terapija ma' Rebif u jkunu kkurati kif suppost. Il-waqfien mit-terapija ma' Rebif għandu jkun ikkunsidrat (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.8).

Disturbi ta' puplesija

Rebif għandu jingħata b'attenzjoni lil pazjenti li jkunu diġa' batew minn attakki ta' l-epilessija, dawk li qegħdin jiehdu kura kontra l-epilessija, speċjalment jekk l-epilessija tagħhom mhuwiex ikkontrollat sew b'dan il-mediċini. (ara sezzjonijiet 4.5 u 4.8).

Mard kardijaku

Pazjenti b'mard tal-qalb, bħall-angina, attakk tal-qalb kongestiv jew arrhythmia, għandhom ikunu mharsa mill-qrib sabiex isir magħruf jekk il-kundizzjoni klinika tagħhom teħżienx matul it-tnedija tat-terapija bl-interferon beta-1a. Sintomi ta' sindromu li jixbah lill-influenza assoċjati mat-terapija bl-interferon beta-1a jistgħu jkunu ta' stress fuq pazjenti li jbatu bil-qalb.

Nekrozi fis-sit tal-injezzjoni

Nekrozi fis-sit ta' l-injezzjoni (ISN) kien rappurtat fuq pazjenti li jużaw ir-Rebif (ara sezzjoni 4.8). Sabiex jitnaqqas ir-riskju ta' nekrozi fis-sit ta' l-injezzjoni l-pazjenti għandhom ikunu mgħarrfa sabiex:

- jużaw teknika ta' injezzjoni asettika
- jbiddu is-sit ta' l-injezzjoni ma' kull doża.

Il-proċedura għat-tehid mill-pazjent stess għandha tkun eżaminata mill-ġdid kull tant żmien speċjalment jekk reazzjonijiet fejn ikunu saru l-injezzjonijiet ikunu deħru. Jekk fil-pazjent jidher xi qsim fil-ġilda, li jista' jkun assoċjat ma' nefha jew telf ta' likwidu mis-sit ta' l-injezzjoni, il-pazjent għandu jkun mgħarraf sabiex jikkonsulta mat-tabib qabel ikompli l-injezzjonijiet b'Rebif. Jekk il-pazjent ikollu ħafna ġrieħi, Rebif għandu jitwaqqaf sakemm il-ġrieħi ifiequ. Pazjenti bi ftit ġrieħi jistgħu jkomplu jekk in-nekrozi ma tkunx estensiva ħafna.

Disfunzjoni epatika

Fi provi kliniċi b'Rebif, elevazzjonijiet mingħajr sintomi ta' transminases epatika (b'mod partikolari ALT) kienu komuni u bejn 1 u 3% tal-pazjenti żviluppaw elevazzjoni ta' transminases epatika aktar minn 5 darbiet l-għola limitu normali (ULN-upper limit of normal). Jekk ma hemmx sintomi kliniċi, il-livelli ta' serum ALT għandhom ikunu monitorjati qabel tinbda l-kura, f'xhur 1, 3 u 6 waqt it-terapija u perjodikament wara. Tnaqqis tad-doża ta' Rebif għandu jkun ikkunsidrat jekk l-ALT toghla aktar minn ħames darbiet mill-ULN u terġa' tittella mill-ġdid bil-mod meta l-livelli tal-eżimi jkunu ġew għan-normal. Rebif għandu jinbda b'attenzjoni f'pazjenti bi storja ta' disturbi tal-fwied sinjifikattiva, evidenza klinika ta' mard tal-fwied, abbuż ta' l-alkoħol u livell għoli ta' serum ALT (>2.5 drabi ULN). Il-kura b'Rebif għandha titwaqqaf jekk jidher ikterus jew sintomi oħra kliniċi ta' funzjoni hażina tal-fwied.

Rebif bħal interferons beta oħra, għandu l-potenzjal li johloq periklu serju għall-fwied li jinkludi kollass epatiku akut (ara sezzjoni 4.8). Il-maġġoranza tal-każijiet ta' hsara severa fil-fwied sehhew fl-ewwel sitt xhur tal-kura. Il-mekkaniżmu għad-disfunzjoni epatika rari sintomatika mhux magħruf. L-ebda fatturi ta' riskju ma ġew identifikati.

Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinaria

Sindromu nefrotiku

Każijiet ta' sindromu nefrotiku b'nefropatiji sottostanti differenti li jinkludu glomerulosklerozi segmentali fokali li tikkollassa (FSGS), marda b'tibdil minimu (MCD), glomerulonefrite membranoproliferattiva (MPGN) u glomerulopatia membranza (MGN) ġew irrappurtati matul il-kura bi prodotti li fihom interferon-beta. Avvenimenti ġew irrappurtati f'diversi punti ta' hin matul il-kura u jistgħu jsehhu wara diversi snin ta' kura b'interferon-beta. Huwa rrakkomandat monitoraġġ perijodiku ta' sinjali jew sintomi bikrin, eż. edema, proteinurija u indeboliment fil-funzjoni tal-kliewi, speċjalment f'pazjenti f'riskju oghla ta' mard tal-kliewi. Hija meħtieġa kura fil-pront tas-sindrome nefrotiku u t-twaqqif tal-kura b'Rebif għandu jiġi kkunsidrat.

Abnormalitajiet fir-riżultati tat-testijiet tal-laboratorju

Abnormalitajiet tal-laboratorju huma assoċjati ma' l-użu ta' l-interferons. Għaldaqstant, flimkien ma' testijiet tal-laboratorju ġeneralment mitluba sabiex tinstab l-isklerozi multipla fuq il-pazjenti, u flimkien ma' testijiet ta' enzimi tal-fwied, l-għadd komplut u differenzjat ta' ċelluli tad-demmu u l-għadd ta' platelets huma wkoll rakkomandati ta'spis (1,3 u 6 xur) wara l-introduzzjoni tal-kura ta' Rebif u imbagħad perijodikament jekk ma hemmx sintomi kliniċi.

Disturbi tat-tirojde

Pazjenti kkurati b'Rebif jistgħu jiżviluppaw abnormalitajiet ġodda jew aggravati tat-tirojde. It-test tal-funzjoni tat-tirojde hu rrakkomandat fil-bidu u jekk abnormali, kull 6-12-il xhar wara li tinbeda t-terapija. Jekk it-testijiet huma normali fil-bidu, testijiet ta' rutina mhumiex bżonnjużi iżda għandhom isiru jekk tidher disfunzjoni klinika tat-tirojde (ara sezzjoni 4.8).

Insuffiċjenza severa tal-kliewi u tal-fwied u majelosoppressjoni severi

Attenzjoni għandha tittiehed, u monitoraġġ mill-qrib għandu jkun ikkunsidrat meta jinghata interferon beta-1a lil pazjenti li jbatu minn problemi tal-kliewi u epatici u lil pazjenti li jbatu minn myelosuppression qawwija.

Antikorpi li jinnewtralizzaw

Jistgħu jinholqu antikorpi fis-serum li jinnewtralizzaw l-interferon beta-1a. L-inċidenza preċiża ta' antikorpi għadha mhix magħrufa. Informazzjoni klinika tissuggerixxi li wara 24 sa 28 xhar ta' kura b'Rebif 22 mikrogramma, madwar 24% tal-pazjenti jiżviluppaw antikorpi persistenti fis serum għal interferon beta-1a. Il-preżenza ta' antikorpi wriet li tnaqqas ir-rispons farmakodinamiku għal interferon beta-1a (beta-2 mikroglobulina u neopterin). Għalkemm it-tifsira klinika ta' x'jagħmlu dawn l-antikorpi għadha mhix ċara, l-iżvilupp ta' antikorpi newtralizzanti hu assoċjat ma' effikaċja mnaqqsa kif jidher fuq diversi sugġetti kliniċi u fi riżultati ta' MRI. Jekk pazjent jkollu rispons fqir għat-terapija b'Rebif, u għandu antikorpi newtralizzanti, it-tabib li jikkurah għandu jerga' jeżamina mill-ġdid ir-rata benefiċċju/riskju tat-tkomplija tat-terapija b'Rebif.

L-użu ta' testijiet varji sabiex jinstabu l-antikorpi tas-serum u sabiex tinsab id-differenza ta' definizzjonijiet ta' positività ta' antikorpi tillimita l-abilità li tiġi kkumparata l-antiġenicità bejn prodotti differenti.

Forom ohra ta' sklerosi multipla

Xi ftit informazzjoni dwar sigurtà u effikaċja tinstab għand pazjenti li mhumiex fl-isptarijiet u jbatu minn sklerozi multipla. Rebif għadu ma kienx investigat f'pazjenti bi sklerosi multipla progressiva primarja u m'għandux jintuża f'dawn il-pazjenti.

Eċċipjenti

Kontenut ta' sodium

Dan il-prodott mediċinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull doża, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

Benzyl alcohol

Dan il-prodott mediċinali fih benzyl alcohol. Benzyl alcohol jista' jikkawża reazzjonijiet allergiċi.

Immonitorja pazjenti li għandhom inqas minn 3 snin għal sintomi respiratorji.

Avża lill-pazjenti li huma tqal jew li qed iredgħu dwar ir-riskju potenzjali mill-eċċipjent benzyl alcohol, li jista' jakkumula maż-żmien u jikkawża aċidożi metabolika. Uża b'kawtela f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied jew tal-kliwi, minhabba r-riskju potenzjali mill-eċċipjent benzyl alcohol li jista' jakkumula maż-żmien u jikkawża aċidożi metabolika.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni

Ma twettaq l-ebda studju ta' interazzjoni ta' interferon beta-1a fil-bnedmin.

Interferons ġew rappurtati li jnaqqsu l-attività ta' enzimi li jiddependu minn hepatic cytochrome P450-fil-bnedmin u l-annimali. Għandha ssir attenzjoni meta jingħata Rebif flimkien ma' prodotti mediċinali ohra li għandhom indiċi terapewtiku qasir u li jiddependu ħafna fuq is-sistema hepatic cytochrome P450 sabiex jitnaddfu eż .: anti-epilettiċi u xi tipi ta' antidipressivi.

L-effetti ta' Rebif flimkien ma' corticosteroids jew l-ormon adrenokortikotropiku (ACTH) ma ġewx studjati sistematikament. Studji kliniċi jindikaw li pazjenti li jbatu minn sklerozi multipla jistgħu jieħdu Rebif u corticosteroids jew ACTH matul l-attakki.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

Ammont kbir ta' registri ta' *data* (aktar minn 1,000 riżultat ta' tqala) u esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq jindikaw li m'hemm l-ebda żieda fir-riskju ta' anomaliji kongenitali maġġuri wara esponiment għall-interferon beta qabel il-konċepiment jew tali esponiment matul l-ewwel trimestru tat-tqala. Madankollu, it-tul tal-esponiment matul l-ewwel trimestru huwa incert, minhabba li d-*data* ngabret meta l-użu ta' interferon beta kien kontraindikant waqt it-tqala, u t-trattament x'aktarx kien interrott meta ġiet osservata u/jew ikkonfermata t-tqala. Esperjenza b'esponiment matul it-tieni u t-tielet trimestru hija limitata ħafna.

Abbażi ta' *data* dwar l-annimali (ara sezzjoni 5.3), hemm il-possibbiltà ta' riskju miżjud ta' abort spontanju. Ir-riskju ta' aborti spontanji f'nisa tqal esposti għal interferon beta ma jistax jiġi evalwat b'mod adegwat abbażi tad-data disponibbli bħalissa, iżda s'issa d-*data* ma tissuggerixx riskju akbar.

Jekk meħtieġ klinikament, l-użu ta' Rebif jista' jiġi kkunsidrat waqt it-tqala.

Treddigh

Informazzjoni limitata disponibbli dwar it-trasferiment ta' interferon beta-1a fil-ħalib tas-sider tal-bniedem, flimkien mal-karatteristiċi kimiċi/fiżjoloġiċi ta' interferon beta, tissuġġerixxi li l-livelli ta' interferon beta-1a li jiġu eliminati fil-ħalib tas-sider tal-bniedem huma negligibbli. Mhumex antiċipati effetti ħżiena fuq it-trabi tat-twelid/trabi li jkunu qed jiġu mreddgħin.

Rebif jista' jintuża waqt it-treddigh.

Fertilità

L-effetti ta' Rebif fuq il-fertilità ma ġewx investigati.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Effetti relatati mas-sistema nervuża ċentrali assoċjati ma' l-użu ta' interferon beta (e.ż. sturdament) jistgħu jinfluwenzaw il-hila tal-pazjent biex issuq jew iħaddem magni (ara sezzjoni 4.8).

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

L-ogħla incidenza ta' effetti mhux mixtieqa li huma assoċjati mat-terapija ta' Rebif huma relatati mas-sindromu li jixbah l-influenza. Dawn is-sintomi bħal ta' l-influenza huma aktar prominenti fil-bidu tal-kura u jitnaqqsu fil-frekwenza meta il-kura titkompla. Madwar 70% tal-pazjenti kkurati b'Rebif jistgħu jistennu li jhossu s-sindromu li jixbah lill-influenza fl-ewwel sitt xhur wara li jibew il-kura. Madwar 30% tal-pazjenti jista' jkollhom ukoll reazzjonijiet fuq il-post fejn issir l-injezzjoni, l-aktar infjammazzjoni ħafifa jew eritema. Żidiet fil-parametri tal-laboratorju tal-funzjoni epatika mingħajr sintomi u tnaqqis ta' ċelluli bojod tad-demm ukoll huma komuni.

Il-maġġoranza ta' l-effetti mhux mixtieqa osservati b'interferon beta-1a huma ġeneralment ħfief u reversibbli, u jaqblu sew mar-riduzzjonijiet tad-dożi. F'każ ta' effetti mhux mixtieqa ħarxa jew persistenti, id-doża ta' Rebif tista' titnaqqas jew titwaqqaf għal xi żmien, skond kif jiddeċiedi t-tabib.

Lista ta' reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi ppreżentati ġew identifikati minn studji kliniċi kif ukoll minn rapporti ta' wara t-tqegħid fis-suq (*asterisk [*] tindika reazzjonijiet avversi identifikati matul sorveljanza ta' wara t-tqegħid fis-suq*). Id-definizzjonijiet li ġejjin japplikaw għat-terminoloġija tal-frekwenza li tintuża minn hawn 'il quddiem: komuni ħafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$), rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$), rari ħafna ($< 1/10,000$), frekwenza mhux magħrufa (ma tistax tittiehed stima mid-*data* disponibbli).

Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika

Komuni ħafna:	Newtopenija, limfopenija, lewkopenija, tromboċitopenija, anemija
Rari:	Mikroangjopatija trombotika li tinkludi tromboċitopenija purpura trombotika/sindrome uremiku emolitiku* (tikketta tal-klassi għal prodotti li fihom interferon beta; ara sezzjoni 4.4), panċitopenija*

Disturbi fis-sistema endokrinarja

Mhux komuni:	Disfunzjoni tat-tirojde, il-biċċa l-kbira tidher bħala ipotirojdiżmu jew ipertirojdiżmu
--------------	---

Disturbi fis-sistema immuni

Rari:	Reazzjonijiet anafilattiċi*
-------	-----------------------------

Disturbi fil-fwied u fil-marrara

Komuni ħafna:	Żieda asintomatika fit-transaminases
Komuni:	Żidiet severi fit-transaminases
Mhux komuni:	Epatite bi jew mingħajr ikterus*
Rari:	Insuffiċjenza tal-fwied* (ara sezzjoni 4.4), epatite awtoimmuni*

Disturbi psikjatriċi

Komuni:	Dipressjoni, nuqqas ta' rqaq
Rari:	Tentattiv ta' suwiċidju*

Disturbi fis-sistema nervuża

Komuni ħafna:	Ugħigh ta' ras
Mhux komuni:	Puplesiji*
Frekwenza mhux magħrufa:	Sintomi newroloġiċi temporanji (i.e. ipoestesija, spażmu tal-muskoli, parestesija, diffikultà biex timxi, ebusija muskuloskeletrika) li tista' tkun tixbah aggravamenti ta' sklerosi multipla*

Disturbi fl-għajnejn

Mhux komuni:	Mard vaskulari tar-retina (i.e. retinopatija, tikek qishom suf, ostruzzjoni ta' arterja jew vina tar-retina)*
--------------	---

Disturbi vaskulari

Mhux komuni:	Avvenimenti tromboemboliċi*
--------------	-----------------------------

Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali

Mhux komuni:	Qtugħ ta' nifs*
Frekwenza mhux magħrufa:	Ipertensjoni arterjali tal-pulmun* (tikketta tal-klassi għall-prodotti interferon, ara taħt Ipertensjoni arterjali tal-pulmun)

Disturbi gastro-intestinali

Komuni:	Dijarrea, rimettar, dardir
---------	----------------------------

Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda

Komuni:	Ħakk, raxx, raxx eritematuż, raxx makulo-papulari, alopeċja*
Mhux komuni:	Urtikarja*
Rari:	Edema ta' Quincke (anġjoedema)*, eritema multiforme*, reazzjonijiet tal-ġilda bħal dawk ta' eritema multiforme*, sindrome ta' Stevens Johnson*

Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi

Komuni:	Mijaġġa, artralġja
Rari:	Lupus erythematosus ikkaġunat mill-medicina*

Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinarja

Rari:	Sindromu nefrotiku*, glomerulosklerozi* (ara sezzjoni 4.4)
-------	--

Disturbi generali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata

Komuni ħafna:	Infjammazzjoni fis-sit tal-injezzjoni, reazzjoni fis-sit tal-injezzjoni, sintomi bħal tal-influwenza
Komuni:	Ugħigh fis-sit tal-injezzjoni, għeja, tertir, deni
Mhux komuni:	Nekrozi fis-sit tal-injezzjoni, massa fis-sit tal-injezzjoni, axxess fis-sit tal-injezzjoni, infezzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni*, żieda fl-għaraq*
Rari:	Ċellulite fis-sit tal-injezzjoni*
Frekwenza mhux magħrufa:	Pannikulite (seħhet fis-sit tal-injezzjoni)

Popolazzjoni pedjatrika

Ma saru l-ebda provi kliniċi formali jew studji farmakokinetiċi fit-tfal jew fl-adolesxenti. Informazzjoni limitata dwar is-sigurtà tissuggerixxi li l-profil tas-sigurtà fit-tfal u fl-adolesxenti (sentejn sa 17-il sena) li kienu qed jirċievu Rebif 22 mikrogramma jew 44 mikrogramma tliet darbiet kull ġimgħa hu simili għal dak li ġie osservat fl-adulti.

Effetti tal-klassi

It-teħid ta' interferons ġie assoċjat ma' anoressja, sturdament, anzjetà, arhythmias, twessigh ta' l-arterji u taħbit qawwi tal-qalb, menorragġa u metrorragġa. Formazzjoni għola ta' awtoantikorpi tista' tidher matul il-kura bl-interferon beta.

Ipertensjoni arterjali tal-pulmun

Każijiet ta' ipertensjoni arterjali tal-pulmun (PAH) ġew irrapportati bi prodotti interferon beta. Avvenimenti ġew irrapportati f'diversi punti ta' żmien, anki sa diversi snin wara l-bidu tal-kura b'interferon beta.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professionisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

F'każ ta' doża eċċessiva, il-pazjenti għandhom jittieħdu l-isptar għal osservazzjoni u l-kura meħtieġa għandha tingħata.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Immunostimulanti, Interferons, Kodiċi ATC: LO3AB07

Interferons huma grupp ta' glikoproteini endoġeni li għandhom effetti immunodulatorji, kontra l-virus u antiproliferattivi.

Rebif (interferon beta-1a) jaqşam l-istess sekwenza amino aċida ma' interferon beta uman endoġenu. Jiġi prodott fiċ-ċelluli mammalġani (ovarju tal-ħamster Ċiniż) u hu għalhekk glikosilizzat bħal proteina naturali.

Ikun xi jkun il-metodu kif tingħata d-doża, bidliet farmakodinamiċi kbar huma assoċjati mat-teħid ta' Rebif. Wara doża waħda, attività intracellulari u tas-serum ta' 2-5A sintetaċi u konċentrazzjonijiet tas-serum ta' beta-2 mikroglobulina u neopterin jgħolew fi żmien 24 siegħa, u jibdeu jonqsu fi żmien jumejn. Teħid minn taħt il-ġilda u mill-muskolu jipproduċi l-istess effetti. Wara teħid ripetut minn taħt il-ġilda kull 48 siegħa għal 4 dożi, dawn ir-risposti bioloġiċi jibqgħu għoljin, mingħajr l-ebda sinjal ta' żvilupp ta' tolleranza.

Markaturi tar-rispons bijoloġiku (eż., 2',5'-attività OAS, neopterin u beta 2-microglobulin) huma indotti minn interferon beta-1a wara dożi taht il-ġilda mogħtija lil voluntiera b'saħħithom. Il-hin għall-konċentrazzjonijiet massimi wara injezzjoni waħda taht il-ġilda kien ta' 24 sa 48 siegħa għal neopterin, beta 2-microglobulin u 2'5'OAS, 12-il siegħa għal MX1 u 24 siegħa għall-espressjoni tal-ġeni OAS1 u OAS2. Qċaċet ta' tul u hin simili kienu osservati għal ħafna minn dawn il-markaturi wara l-ewwel u s-sitt għotja.

Il-mekkanizmu preċiż ta' azzjoni ta' Rebif fl-isklerożi multipla għadu qiegħed jiġi studjat.

Attakki ripetuti ta' sklerożi multipla

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Rebif ġiet ippruvata f'pazjenti li jbatu minn attacchi ripetuti ta' sklerożi multipla f'dożi li jvarjaw minn 11 sa 44 mikrogramma (3-12-il miljun IU), mogħtija minn taht il-ġilda tlett darbiet fil-ġimgħa. F'posoloġija liċenzjata, Rebif 22 mikrogramma instab li jnaqqas l-inċidenza (bejn wiehded u iehor bi 30% fi żmien sentejn) u s-severità ta' attacchi ripetuti f'pazjenti bi tnejn jew iżjed exaserbazzjonijiet fis-sentejn ta' qabel u bi EDSS ta' 0-5.0 meta beda l-kura. Il-proporzjon ta' pazjenti bi progressjoni ta' diżabilità, hekk kif definiti b'mill-anqas punt aktar zieda fl-EDSS konfermat tliet xhur wara, naqqas minn 39% (placebo) sa 30% (Rebif 22 mikrogramma). Fi żmien erba' snin, in-nuqqas tar-rata bejn wiehded u iehor ta' iggravar kienet 22% f'pazjenti kkurati b'Rebif 22 mikrogramma, u 29% f'pazjenti kkurati b'Rebif 44 mikrogramma kkomparati ma' grupp ta' pazjenti ikkurati bi placebo għal sentejn u mbagħad jew b'Rebif 22 jew b'Rebif 44 mikrogramma għal sentejn.

Sklerożi multipla sekondarja progressiva

Fi studju ta' tliet snin f'pazjenti li jbatu minn sklerożi multipla sekondarja progressiva (EDSS 3-6.5) b'evidenza ta' progress kliniku fis-sentejn ta' qabel u li ma kellhomx relaps fit-tmien ġimgħat ta' qabel, Rebif ma kellu l-ebda effett sinjifikattiv fuq il-progress tad-diżabilità, iżda r-rata ta' attacchi ripetuti tnaqqset bi 30%. Jekk il-popolazzjoni tal-pazjenti kienet maqsuma f'żewġ gruppi (dawk b'attakki ripetuti matul il-perjodu ta' sentejn qabel ma daħlu għall-istudju u dawk mingħajr), ma kien hemm l-ebda effett fuq pazjenti li ma kellhomx attacchi ripetuti, iżda f'pazjenti li kellhom attacchi ripetuti, il-proporzjon mal-progress fid-diżabilità fl-aħħar ta' l-istudju naqqas minn 70 % (placebo) sa 57% (Rebif 22 mikrogrammi u 44 mikrogrammi flimkien). Dawn ir-riżultati miksuba fi grupp ta' pazjenti a posteriori għandhom ikunu interpretati bil-qies.

Sklerożi multipla progressiva primarja

Rebif s'issa ma kienx studjat f'pazjenti li jbatu minn sklerożi multipla progressiva primarja, u m'għandux jintuża f' dawn il-pazjenti.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

F'persuni f'saħħithom wara għoti mill-vina, interferon beta-1a juri nuqqas serju multi esponenzjali, b'livelli ta' serum proporzjonali għad-doża. Għoti ta' Rebif minn taht il-ġilda jew mill-muskolu għandhom l-istess espożizzjoni għall-interferon beta.

Distribuzzjoni

Wara injezzjonijiet ripetuti taht il-ġilda ta' dożi ta' 22 u 44 mikrogramma ta' Rebif, konċentrazzjonijiet massimi ġew tipikament osservati wara 8 sigħat, iżda dan kien varjabbli ħafna.

Eliminazzjoni

Wara l-għoti ta' dożi ripetuti taht il-ġilda f'voluntiera b'saħħithom, il-parametri farmakokinetiċi ewlenin (AUC_{tau} and C_{max}) żdiedu b'mod proporzjonali maż-żieda fid-doża minn 22 mikrogramma sa 44 mikrogramma. Il-half-life apparenti stmata hija ta' 50-60 siegħa, li hija konformi mal-akkumulazzjoni osservata wara dożi multipli.

Metaboliżmu

Interferon beta-1a hu metabolizzat u mormi mill-fwied u l-kliewi.

5.3 Taghrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Taghrif mhux kliniku ibbażat fuq studji konvenzjonali ta' sigurtà farmakoloġika, effett tossiku minn dożi ripetuti u effett tossiku fuq il-ġeni ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin.

Rebif ma kienx studjat għal karċinoġenicità.

Studju ta' tossicità fuq l-embriju/il-fetu fix-xadini ma wariex evidenza ta' probemi ta' riproduttività. Għe rrapportat riskju miżjud ta' korrimenti fi studji fuq l-annimali dwar interferons alfa u beta oħrajn. L-ebda informazzjoni ma tinstab fuq l-effetti ta' interferon beta-1a fuq il-fertilità maskili.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Mannitol
Poloxamer 188
L-methionine
Benzyl alcohol
Sodju aċetate
Aċidu aċitiku għal aġġustament tal-pH
Idrossidu tas-sodju għal aġġustament tal-pH
Ilma għall-injezzjonijiet

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

18-il xahar.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżen fi friġġ (2°C - 8°C), thallix qrib il-freezer. Tagħmlux fil-friża. Aħżen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mid-dawl.

Għal skop ta' użu ambulatorju, l-pazjent jista' jneħhi r-Rebif mill-friġġ u jaħznu għal perijodu wiehed biss li ma jkunx itwal minn 14 il-gurnata f'temperatura li ma tkunx għolha minn 25°C. Wara r-Rebif għandu jerga jtipogġa fil-friġġ u jiġi użat qabel id-data ta' skadenza.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm go fih

Siringa waħda ta' 1 mL tal-ħġieġ tat-tip I, b'labra magħmulha minn azzar li ma jittebbax, bi 0.5 mL ta' soluzzjoni.

Is-siringa hija ssiġillata f'injettatur ta' pinna li tintrema wara l-użu msejha RebiDose.

Daqsijiet tal-pakkett ta' 1, 3 jew 12-il pinna mimlija għal-lest.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar iehor

Is-soluzzjoni għall-injezzjoni f'pinna mimlija għal-lest hija lesta għall-użu. Il-kartuna fiha fuljett ta' tagħrif b'istruzzjonijiet sħaħ għall-użu u l-immaniġġar.

Għall-użu singolari biss. Tista tintuża biss soluzzjoni li hija ċara għal opalexxenti mingħajr frak u mingħajr sinjali visibbli ta' deterjorament.

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
L-Olanda

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 04 ta' Mejju 1998
Data tal-aħħar tiġdid: 04 ta' Mejju 2008

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Rebif 44 mikrogrammi soluzzjoni għall-injezzjoni f'pinna mimlija għal-lest

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pinna mimlija għal-lest fiha 44 mikrogrammi (12 MIU*) ta' interferon beta-1a** f'soluzzjoni ta' 0.5 mL.

* Miljun Unità Internazzjonali meqjus permezz ta' test tal-effett kitopatiku (EKP) mqabbel ma' l-istandard interferon beta-1a li jsir fil-fabbrika li jinstab wara li jitqabbel ma' l-istandard kurrenti internazzjonali NIH (GB-23-902-531).

** magħmulin fiċ-Ċelluli ta' l-ovarju tal-ħamster Ċiniz (CHO-K1) li għandhom materjal ġenetiku mibdul.

Eċċipjent b'effett magħruf: Fih 2.5 mg benzyl alkohol f'kull doża ta' 0.5 mL.
Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Soluzzjoni għall-injezzjoni f'pinna mimlija għal-lest.

Soluzzjoni ċara għal opalexxenti, b'pH ta' 3.5 sa 4.5 u osmolarita ta' 250 to 450 mOsm/L.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Rebif hu indikat għall-kura ta'

- pazjenti b'avveniment demyelinating wieħed bi proċess infjammatorju attiv, jekk dijanjosi alternattivi jkunu ġew esklużi, u jekk huma ddeterminati li huma f'riskju għoli li jiżviluppaw sklerozi multipla definita klinikament (ara sezzjoni 5.1)
- pazjenti bi sklerozi multipla li terġa tirkadi. Fi studji kliniċi, dan ġie karatterizzat bħala ripetizzjoni ta' 2 każi jew aktar fl-aħħar sentejn (ara sezzjoni 5.1).

L-effikaċja ma dehrith fuq pazjenti bi sklerozi multipla sekondarja progressiva mingħajr każi ta' ripetizzjoni (ara sezzjoni 5.1).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Il-kura għandha tinbeda taħt is-superviżjoni ta' tabib li jkollu l-esperjenza tal-kura tal-marda.

Rebif jinstab f'żewġ tipi: 22 mikrogrammi u 44 mikrogrammi.

Għal pazjenti li qegħdin jibdew il-kura b'Rebif, hemm Rebif 22 mikrogramma u Rebif 44 mikrogramma soluzzjoni għall-injezzjoni f'pakketti ta' skrataċ għall-użu mat-tagħmir tal-injezzjoni elettroniku RebiSmart, li jippermetti titrazzjoni awtomatika tad-doża mfassla skont il-bżonnijiet tal-pazjent għall-ewwel xahar tal-kura.

Pożoloġija

Meta l-ewwel jibdew il-kura b'Rebif sabiex jippermettu li tiżviluppa takifilassi u b'hekk jitnaqqsu r-reazzjonijiet avversi, hu rakkomandat li l-pazjenti jinbdew b'doża ta' 8.8 mikrogrammi taħt il-ġilda u li d-doża tiżdied fuq perjodu ta' 4 ġimgħat sad-doża mixtieqa, skont l-iskeda li ġejja:

	Titrazzjoni Rakkomandata (% tad-doża finali)	Titrazzjoni tad-doża għal Rebif 44 mikrogramma tlett darbiet kull ġimgħa (tiw)
Ġimgħat 1-2	20%	8.8 mikrogrammi tiw
Ġimgħat 3-4	50%	22 mikrogramma tiw
Ġimgħat 5+	100%	44 mikrogramma tiw

L-ewwel avveniment demyelinating

Il-pożoloġija għal pazjenti li kellhom l-ewwel avveniment demyelinating hi ta' 44 mikrogramma ta' Rebif mogħti tlett darbiet kull ġimgħa permezz ta' injezzjoni taħt il-ġilda.

Sklerozi multipla li tirkadi:

Il-posoloġija rakkomandata ta' Rebif hi 44 mikrogrammi tlett darbiet fil-ġimgħa permezz ta' injezzjoni taħt il-ġilda. Doża iktar baxxa ta' 22 mikrogramma, mogħtija wkoll tlett darbiet fil-ġimgħa permezz ta' injezzjoni taħt il-ġilda, hi rakkomandata għal pazjenti li ma jittollerawx l-għola doża f' għajnejn l-ispeċjalista li jikkurahom.

Popolazzjoni pedjatrika

Ma saru l-ebda provi kliniċi formali jew studji farmakokinetiċi fit-tfal jew fl-adolesxenti. Madankollu, studju retrospettiv dwar koorti ta' pazjenti pedjatriċi għabar dejta dwar is-sigurtà b'Rebif minn rekords mediċi fit-tfal (n=52) u fl-adolesxenti (n=255). Ir-riżultati ta' dan l-istudju jissuggerixxu li l-profil tas-sigurtà fit-tfal (sentejn sa 11-il sena) u fl-adolesxenti (12 sa 17-il sena) li kienu qed jirċievu Rebif 22 mikrogramma jew 44 mikrogramma taħt il-ġilda tliet darbiet kull ġimgħa hu simili għal dak li gie osservat fl-adulti.

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Rebif fi tfal inqas minn sentejn għadhom ma ġewx determinati. Rebif ma għandux jintuża f'dan il-grupp ta' età.

Metodu ta' kif għandu jingħata

RebiDose huwa pinna mimlija għal-lest, lesta għall-użu għal injezzjoni taħt il-ġilda. Huwa maħsub għal użu singolari u għall-użu biss wara taħriġ adegwat tal-pazjent u/jew min ikun jieh u hsebu.

Għall-għoti ta' Rebif b'RebiDose, l-istruzzjonijiet li hemm fil-fuljett ta' tagħrif għandhom jiġu segwiti.

Qabel l-injezzjoni u għal 24-il siegħa wara kull injezzjoni, huwa rakkomandat li jingħata analġesiku li huwa ukoll kontra d-deni sabiex jitnaqqsu is-sintomi li jixbhu l-influenza li huma assoċjati ma' l-amministrazzjoni ta' Rebif.

S'issa għadu mhux magħruf għal kemm tul ta' żmien il-pazjenti għandhom ikunu ikkurati. Sigurtà u effikaċja b'Rebif ma ntwerewx wara erba' snin ta' kura. Hu rakkomandat li l-pazjenti għandhom ikunu eżaminati mill-anqas matul it-tieni sena tal-perjodu ta' erba' snin wara li tkun inbdiet il-kura b'Rebif u d-deċiżjoni sabiex titkompla l-kura għandha ssir fuq bażi individwali mit-tabib li jikkura.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

- Sensittività eċċessiva għal interferon beta naturali jew rikombinat jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.
- Depressjoni u/jew b'ideat ta' suwiċidju (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawżjonijiet għall-użu

Traċċabilità

Sabiex tittejjeb it-traċċabilità tal-prodotti mediċinali bijoloġiċi, l-isem u n-numru tal-lott tal-prodott amministrat għandhom jiġu rrekordjati.

Rakkomandazzjonijiet ġenerali

Il-pazjenti għandhom ikunu mgħarrfa bir-reazzjonijiet negattivi l-aktar frekwenti assoċjati mat-tehid ta' l-interferon beta, li jinkludi sintomi ta' sindromu li jixbah lill-influenza (ara sezzjoni 4.8). Dawn is-sintomi l-aktar jidhru malli jinbada t-tehid tat-terapija u jonqsu fil-frekwenza u s-severita' meta titkompla l-kura.

Mikroanġjopatija trombotika (TMA)

Każijiet ta' mikroanġjopatija trombotika, li tidher bħala tromboċitopenija purpura trombotika (TTP) jew sindrome uremiku emolitiku (HUS) ġew irrappurtati, li jinkludu każijiet fatali bi prodotti li fihom interferon beta. L-avvenimenti ġew irrappurtati f'diversi punti ta' żmien matul il-kura u jistgħu jsejnhu wara minn diversi ġimgħat sa diversi snin wara l-bidu tal-kura b'interferon-beta. Karatteristiċi kliniċi jinkludu tromboċitopenija, bidu ġdid ta' pressjoni għolja, deni, sintomi tas-sistema nervuża ċentrali (eż. konfużjoni u paresi) u indeboliment fil-funzjoni tal-kliwi. Riżultati tal-laboratorju li jissuġġerixxu TMA jinkludu tnaqqis fl-għadd tal-plejtlits, żieda fil-livell ta' serum lactate dehydrogenase (LDH) minhabba l-emolisi u xistoċiti (frammentazzjoni ta' eritroċiti) fuq film tad-demem. Għalhekk, jekk jiġu osservati l-karatteristiċi kliniċi ta' TMA, ittestjar addizzjonali tal-livelli tal-plejtlits fid-demem, LDH fis-serum, films tad-demem u l-funzjoni tal-kliwi huma rakkomandati. Jekk TMA tiġi ddijanostikata, kura fil-pront (billi tikkunsidra skambju tal-plażma) hi meħtieġa, u t-twaqqif immedjat ta' interferon beta hu rakkomandat.

Dipressjoni u formazzjoni ta' ħsieb biex jitwettaq suwiċidju

Rebif għandhu jintuża bil-qies fuq pazjenti li jbatu jew batew minn dipressjoni, speċjalment dawk li kellhom ideat ta' suwiċidju. Id-dipressjoni u l-idea ta' suwiċidju huma magħrufa li jinstabu b'rata aktar għolja f'persuni li jbatu minn sklerożi multipla kif ukoll f'persuni li jużaw l-interferon. Pazjenti kkurati bl-interferon beta-1a għandhom ikunu avżati sabiex jirrapurtaw immedjatament xi sintomi ta' dipressjoni jew ideat ta' suwiċidju lit-tabib li jkun jikkurahom. Pazjenti li juru sintomi ta' dipressjoni għandhom ikunu mħarsa mill-qrib matul it-terapija ma' Rebif u jkunu kkurati kif suppost. Il-waqfien mit-terapija ma' Rebif għandu jkun ikkunsidrat (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.8).

Disturbi ta' puplesija

Rebif għandu jingħata b'attenzjoni lil pazjenti li jkunu diġa' batew minn attakki ta' l-epilessija, dawk li qegħdin jiehdu kura kontra l-epilessija, speċjalment jekk l-epilessija tagħhom mhuwiex ikkontrollat sew b'dan il-mediċini. (ara sezzjonijiet 4.5 u 4.8).

Mard kardijaku

Pazjenti b'mard tal-qalb, bħall-aġina, attakk tal-qalb kongestiv jew arrhythmia, għandhom ikunu mħarsa mill-qrib sabiex isir magħruf jekk il-kundizzjoni klinika tagħhom teħżienx matul it-tnedija tat-terapija bl-interferon beta-1a. Sintomi ta' sindromu li jixbah lill-influenza assoċjati mat-terapija bl-interferon beta-1a jistgħu jkunu ta' stress fuq pazjenti li jbatu bil-qalb.

Nekrozi fis-sit tal-injezzjoni

Nekrozi fis-sit ta' l-injezzjoni (ISN) kien rappurtat fuq pazjenti li jużaw ir-Rebif (ara sezzjoni 4.8). Sabiex jitnaqqas ir-riskju ta' nekrozi fis-sit ta' l-injezzjoni l-pazjenti għandhom ikunu mgħarrfa sabiex:

- jużaw teknika ta' injezzjoni asettika
- jbiddu is-sit ta' l-injezzjoni ma' kull doża.

Il-proċedura għat-tehid mill-pazjent stess għandha tkun eżaminata mill-ġdid kull tant żmien speċjalment jekk reazzjonijiet fejn ikunu saru l-injezzjonijiet ikunu deħru. Jekk fil-pazjent jidher xi qsim fil-ġilda, li jista' jkun assoċjat ma' nefha jew telf ta' likwidu mis-sit ta' l-injezzjoni, il-pazjent għandu jkun mgħarrf sabiex jikkonsulta mat-tabib qabel ikompli l-injezzjonijiet b'Rebif. Jekk il-pazjent ikollu hafna griegi, Rebif għandu jitwaqqaf sakemm il-grieghi ifiequ. Pazjenti bi ftit griegi jistgħu jkomplu jekk in-nekrozi ma tkunx estensiva hafna.

Disfunzjoni epatika

Fi provi kliniċi b'Rebif, elevazzjonijiet mingħajr sintomi ta' transminases epatika (b'mod partikolari ALT) kienu komuni u bejn 1 u 3% tal-pazjenti żviluppaw elevazzjoni ta' transminases epatika aktar minn 5 darbiet l-għola limitu normali (ULN-upper limit of normal). Jekk ma hemmx sintomi kliniċi, il-livelli ta' serum ALT għandhom ikunu monitorjati qabel tinbeda l-kura, f'xhur 1, 3 u 6 waqt it-terapija u perijodikament wara. Tnaqqis tad-doża ta' Rebif għandu jkun ikkunsidrat jekk l-ALT toghla aktar minn ħames darbiet mill-ULN u terġa' tittella mill-ġdid bil-mod meta l-livelli tal-eżimi jkunu ġew għan-normal. Rebif għandu jinbeda b'attenzjoni f'pazjenti bi storja ta' disturbi tal-fwied sinjifikattiva, evidenza klinika ta' mard tal-fwied, abbuż ta' l-alkoħol u livell għoli ta' serum ALT (>2.5 drabi ULN). Il-kura b'Rebif għandha titwaqqaf jekk jidhru ikterus jew sintomi oħra kliniċi ta' funzjoni hażina tal-fwied.

Rebif bħal interferons beta oħra, għandu l-potenzjal li jgħallq periklu serju għall-fwied li jinkludi kollass epatiku akut (ara sezzjoni 4.8). Il-maġġoranza tal-każijiet ta' ħsara severa fil-fwied seħħew fl-ewwel sitt xhur tal-kura. Il-mekkaniżmu għad-disfunzjoni epatika rari sintomatika mhux magħruf. L-ebda fatturi ta' riskju ma ġew identifikati.

Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinarija

Sindromu nefrotiku

Każijiet ta' sindromu nefrotiku b'nefropatiji sottostanti differenti li jinkludu glomerulosklerozi segmentali fokali li tikkollassa (FSGS), marda b'tibdil minimu (MCD), glomerulonefrite membranoproliferattiva (MPGN) u glomerulopatiya membranza (MGN) ġew irrappurtati matul il-kura bi prodotti li fihom interferon-beta. Avvenimenti ġew irrappurtati f'diversi punti ta' ħin matul il-kura u jistgħu jseħħu wara diversi snin ta' kura b'interferon-beta. Huwa rrakkomandat monitoraġġ perijodiku ta' sinjali jew sintomi bikrin, eż. edema, proteinurija u indeboliment fil-funzjoni tal-kliwi, speċjalment f'pazjenti f'riskju oġġla ta' mard tal-kliwi. Hija meħtieġa kura fil-pront tas-sindrome nefrotiku u t-twaqqif tal-kura b'Rebif għandu jiġi kkunsidrat.

Abnormalitajiet fir-riżultati tat-testijiet tal-laboratorju

Abnormalitajiet tal-laboratorju huma assoċjati ma' l-użu ta' l-interferons. L-inċidenza ta' dawn hija ftit għola b'Rebif 22 milli b'Rebif 44 mikrogramma. Għaldaqstant, flimkien ma' testijiet tal-laboratorju ġeneralment mitluba sabiex tinstab l-isklerozi multipla fuq il-pazjenti, u flimkien ma' testijiet ta' enzimi tal-fwied, l-għadd komplut u differenzjat ta' ċelluli tad-demmu u l-għadd ta' platelets huma wkoll rakkomandati ta'spis (1,3 u 6 xur) wara l-introduzzjoni tal-kura ta' Rebif u imbagħad perijodikament jekk ma hemmx sintomi kliniċi. Dawn għandhom ikunu iżjed frekwenti wara l-introduzzjoni tal-kura ta' Rebif 44 mikrogramma.

Disturbi tat-tirojde

Pazjenti kkurati b'Rebif jistgħu jiżviluppaw abnormalitajiet godda jew aggravati tat-tirojde. It-test tal-funzjoni tat-tirojde hu rrakkomandat fil-bidu u jekk abnormali, kull 6-12-il xhar wara li tinbeda t-terapija. Jekk it-testijiet huma normali fil-bidu, testijiet ta' rutina mhumiex bżonnjużi iżda għandhom isiru jekk tidher disfunzjoni klinika tat-tirojde (ara sezzjoni 4.8).

Insuffiċjenza severa tal-kliewi u tal-fwied u majelosoppressjoni severi

Attenzjoni għandha tittiehed, u monitoraġġ mill-qrib għandu jkun ikkunsidrat meta jingħata interferon beta-1a lil pazjenti li jbatu minn problemi tal-kliewi u epatici u lil pazjenti li jbatu minn myelosuppression qawwija.

Antikorpi li jinnewtralizzaw

Jistgħu jinholqu antikorpi fis-serum li jinnewtralizzaw l-interferon beta-1a. L-inċidenza preċiża ta' antikorpi għadha mhix magħrufa. Informazzjoni klinika tissuggerixxi li wara 24 sa 28 xhar ta' kura b'Rebif 44 mikrogramma, madwar 13 sa 14% tal-pazjenti jiżviluppaw antikorpi persistenti fis serum għal interferon beta-1a. Il-preżenza ta' antikorpi wriet li tnaqqas ir-rispons farmakodinamiku għal interferon beta-1a (beta-2 mikroglobulina u neopterin). Għalkemm it-tifsira klinika ta' x'jagħmlu dawn l-antikorpi għadha mhix ċara, l-iżvilupp ta' antikorpi newtralizzanti hu assoċjat ma' effikaċja mnaqqsa kif jidher fuq diversi suġġetti kliniċi u fi riżultati ta' MRI. Jekk pazjent jkollu rispons fqir għat-terapija b'Rebif, u għandu antikorpi newtralizzanti, it-tabib li jikkurah għandu jerġa' jeżamina mill-ġdid ir-rata benefiċċju/riskju tat-tkomplija tat-terapija b'Rebif.

L-użu ta' testijiet varji sabiex jinstabu l-antikorpi tas-serum u sabiex tinsab id-differenza ta' definizzjonijiet ta' positività ta' antikorpi tillimita l-abilità li tiġi kkumparata l-antigeniċità bejn prodotti differenti.

Forom oħra ta' sklerosi multipla

Xi ftit informazzjoni dwar sigurtà u effikaċja tinstab għand pazjenti li mhumiex fl-isptarijiet u jbatu minn sklerosi multipla. Rebif għadu ma kienx investigat f'pazjenti bi sklerosi multipla progressiva primarja u m'għandux jintuża f'dawn il-pazjenti.

Eċċipjenti

Kontenut ta' sodium

Dan il-prodott mediċinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull doża, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

Benzyl alcohol

Dan il-prodott mediċinali fih benzyl alcohol. Benzyl alcohol jista' jikkawża reazzjonijiet allergiċi.

Immonitorja pazjenti li għandhom inqas minn 3 snin għal sintomi respiratorji.

Avża lill-pazjenti li huma tqal jew li qed iredgħu dwar ir-riskju potenzjali mill-eċċipjent benzyl alcohol, li jista' jakkumula maż-żmien u jikkawża aċidożi metabolika. Uża b'kawtela f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied jew tal-kliewi, minhabba r-riskju potenzjali mill-eċċipjent benzyl alcohol li jista' jakkumula maż-żmien u jikkawża aċidożi metabolika.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni

Ma twettaq l-ebda studju ta' interazzjoni ta' interferon beta-1a fil-bnedmin.

Interferons ġew rappurtati li jnaqqsu l-attività ta' enzimi li jiddependu minn hepatic cytochrome P450-fil-bnedmin u l-annimali. Għandha ssir attenzjoni meta jingħata Rebif flimkien ma' prodotti mediċinali ohra li għandhom indici terapewtiku qasir u li jiddependu ħafna fuq is-sistema hepatic cytochrome P450 sabiex jitnaddfu eż. anti-epilettiċi u xi tipi ta' antidipressivi.

L-effetti ta' Rebif flimkien ma' corticosteroids jew l-ormon adrenokortikotropiku (ACTH) ma ġewx studjati sistematikament. Studji kliniċi jindikaw li pazjenti li jbatu minn sklerożi multipla jistgħu jieħdu Rebif u corticosteroids jew ACTH matul l-attakki.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

Ammont kbir ta' reġistri ta' *data* (aktar minn 1,000 riżultat ta' tqala) u esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq jindikaw li m'hemm l-ebda żieda fir-riskju ta' anomaliji konġenitali maġġuri wara esponiment għall-interferon beta qabel il-konċepiment jew tali esponiment matul l-ewwel trimestru tat-tqala. Madankollu, it-tul tal-esponiment matul l-ewwel trimestru huwa inċert, minħabba li d-*data* ngābret meta l-użu ta' interferon beta kien kontra-indikat waqt it-tqala, u t-trattament x'aktarx kien interrott meta ġiet osservata u/jew ikkonfermata t-tqala. Esperjenza b'esponiment matul it-tieni u t-tielet trimestru hija limitata ħafna.

Abbażi ta' *data* dwar l-annimali (ara sezzjoni 5.3), hemm il-possibbiltà ta' riskju miżjud ta' abort spontanju. Ir-riskju ta' aborti spontanji f'nisa tqal esposti għal interferon beta ma jistax jiġi evalwat b'mod adegwat abbażi tad-*data* disponibbli bħalissa, iżda s'issa d-*data* ma tissuggerixxix riskju akbar.

Jekk meħtieġ klinikament, l-użu ta' Rebif jista' jiġi kkunsidrat waqt it-tqala.

Treddigh

Informazzjoni limitata disponibbli dwar it-trasferiment ta' interferon beta-1a fil-ħalib tas-sider tal-bniedem, flimkien mal-karatteristiċi kimiċi/fiżjoloġiċi ta' interferon beta, tissuggerixxi li l-livelli ta' interferon beta-1a li jiġu eliminati fil-ħalib tas-sider tal-bniedem huma negligibbli. Mhumiex antiċipati effetti ħżiena fuq it-trabi tat-twelid/trabi li jkunu qed jiġu mreddgħin.

Rebif jista' jintuża waqt it-treddigh.

Fertilità

L-effetti ta' Rebif fuq il-fertilità ma ġewx investigati.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Effetti relatati mas-sistema nervuża ċentrali assoċjati ma' l-użu ta' interferon beta (e.ż. sturdament) jistgħu jinfluwenzaw il-hila tal-pazjent biex issuq jew iħaddem magni (ara sezzjoni 4.8).

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

L-oghla incidenza ta' effetti mhux mixtieqa li huma assoċjati mat-terapija ta' Rebif huma relatati mas-sindromu li jixbah l-influenza. Dawn is-sintomi bħal ta' l-influenza huma aktar prominenti fil-bidu tal-kura u jitnaqqsu fil-frekwenza meta il-kura titkompla. Madwar 70% tal-pazjenti kkurati b'Rebif jistgħu jistennu li jhossu s-sindromu li jixbah lill-influenza fl-ewwel sitt xhur wara li jibew il-kura. Madwar 30% tal-pazjenti jista' jkollhom ukoll reazzjonijiet fuq il-post fejn issir l-injezzjoni, l-aktar infjammazzjoni hafifa jew eritema. Židiet fil-parametri tal-laboratorju tal-funzjoni epatika mingħajr sintomi u tnaqqis ta' ċelluli bojod tad-demem ukoll huma komuni.

Il-maġġoranza ta' l-effetti mhux mixtieqa osservati b'interferon beta-1a huma ġeneralment hfief u reversibbli, u jaqblu sew mar-riduzzjonijiet tad-doži. F'każ ta' effetti mhux mixtieqa ħarxa jew persistenti, id-doża ta' Rebif tista' titnaqqas jew titwaqqaf għal xi żmien, skond kif jiddeċiedi t-tabib.

Lista ta' reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi pprezentati ġew identifikati minn studji kliniċi kif ukoll minn rapporti ta' wara t-tqegħid fis-suq (*asterisk [*] tindika reazzjonijiet avversi identifikati matul sorveljanza ta' wara t-tqegħid fis-suq*). Id-definizzjonijiet li ġejjin japplikaw għat-terminoloġija tal-frekwenza li tintuża minn hawn 'il quddiem: komuni hafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$), rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$), rari hafna ($< 1/10,000$), frekwenza mhux magħrufa (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli).

Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika

Komuni hafna:	Newtropenija, limfopenija, lewkopenija, tromboċitopenija, anemija
Rari:	Mikroangjopatija trombotika li tinkludi tromboċitopenija purpura trombotika/sindrome uremiku emolitiku* (tikketta tal-klassi għal prodotti li fihom interferon beta; ara sezzjoni 4.4), panċitopenija*

Disturbi fis-sistema endokrinarja

Mhux komuni:	Disfunzjoni tat-tirojde, il-biċċa l-kbira tidher bħala ipotirojdiżmu jew ipertirojdiżmu
--------------	---

Disturbi fis-sistema immuni

Rari:	Reazzjonijiet anafilattiċi*
-------	-----------------------------

Disturbi fil-fwied u fil-marrara

Komuni hafna:	Žieda asintomatika fit-transaminases
Komuni:	Židiet severi fit-transaminases
Mhux komuni:	Epatite bi jew mingħajr ikterus*
Rari:	Insuffiċjenza tal-fwied* (ara sezzjoni 4.4), epatite awtoimmuni*

Disturbi psikjatriċi

Komuni:	Dipressjoni, nuqqas ta' rqad
Rari:	Tentattiv ta' suwiċidju*

Disturbi fis-sistema nervuża

Komuni hafna:	Ugħigh ta' ras
Mhux komuni:	Puplesiji*
Frekwenza mhux magħrufa:	Sintomi newroloġiċi temporanji (i.e. ipoestesija, spażmu tal-muskoli, parestesija, diffikultà biex timxi, ebusija muskuloskeletrika) li tista' tkun tixbah aggravamenti ta' sklerosi multipla*

Disturbi fl-ghajnejn

Mhux komuni: Mard vaskulari tar-retina (i.e. retinopatija, tikek qishom suf, ostruzzjoni ta' arterja jew vina tar-retina)*

Disturbi vaskulari

Mhux komuni: Avvenimenti tromboemboliċi*

Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali

Mhux komuni: Qtuġh ta' nifs*

Frekwenza mhux magħrufa: Ipertensjoni arterjali tal-pulmun* (tikketta tal-klassi għall-prodotti interferon, ara taħt Ipertensjoni arterjali tal-pulmun)

Disturbi gastro-intestinali

Komuni: Dijarrea, rimettar, dardir

Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda

Komuni: Ħakk, raxx, raxx eritematuż, raxx makulo-papulari, alopeċja*

Mhux komuni: Urtikarja*

Rari: Edema ta' Quincke (angjoedema)*, eritema multiforme*, reazzjonijiet tal-ġilda bħal dawk ta' eritema multiforme*, sindrome ta' Stevens Johnson*

Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi

Komuni: Mijalgja, artralġja

Rari: Lupus erythematosus ikkaġunat mill-mediċina*

Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinarija

Rari: Sindromu nefrotiku*, glomerulosklerozi* (ara sezzjoni 4.4)

Disturbi generali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata

Komuni ħafna: Infjammazzjoni fis-sit tal-injezzjoni, reazzjoni fis-sit tal-injezzjoni, sintomi bħal tal-influenza

Komuni: Uġiġh fis-sit tal-injezzjoni, għeja, tertir, deni

Mhux komuni: Nekrozi fis-sit tal-injezzjoni, massa fis-sit tal-injezzjoni, axxess fis-sit tal-injezzjoni, infezzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni*, žieda fl-għaraq*

Rari: Ċellulite fis-sit tal-injezzjoni*

Frekwenza mhux magħrufa: Pannikulite (seħħet fis-sit tal-injezzjoni)

Popolazzjoni pedjatrika

Ma saru l-ebda provi kliniċi formali jew studji farmakokinetiċi fit-tfal jew fl-adolesxenti.

Informazzjoni limitata dwar is-sigurtà tissuggerixxi li l-profil tas-sigurtà fit-tfal u fl-adolesxenti (sentejn sa 17-il sena) li kienu qed jirċievu Rebif 22 mikrogramma jew 44 mikrogramma tliet darbiet kull ġimgħa hu simili għal dak li ġie osservat fl-adulti.

Effetti tal-klassi

It-teħid ta' interferons ġie assoċjat ma' anoressja, sturdament, anzjetà, arhythmias, twessigħ ta' l-arterji u taħbit qawwi tal-qalb, menorraġja u metrorraġja.

Formazzjoni għola ta' awtoantikorpi tista' tidher matul il-kura bl-interferon beta.

Ipertensjoni arterjali tal-pulmun

Każijiet ta' ipertensjoni arterjali tal-pulmun (PAH) ġew irrapportati bi prodotti interferon beta. Avvenimenti ġew irrapportati f'diversi punti ta' żmien, anki sa diversi snin wara l-bidu tal-kura b'interferon beta.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professionisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imnizzla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

F'każ ta' doża eċċessiva, il-pazjenti għandhom jittiehdu l-isptar għal osservazzjoni u l-kura meħtieġa għandha tingħata.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Immunostimulanti, Interferons, Kodiċi ATC: LO3AB07

Interferons huma grupp ta' glikoproteini endoġeni li għandhom effetti immunomodulatorji, kontra l-virusi u antiproliferattivi.

Rebif (interferon beta-1a) jaqşam l-istess sekwenza amino aċida ma' interferon beta uman endoġenu. Jiġi prodott fi ċelluli mammalġani (ovarju tal-ħamster Ċiniż) u hu għalhekk glikosilizzat bħal proteina naturali.

Ikun xi jkun il-metodu kif tingħata d-doża, bidliet farmakodinamiċi kbar huma assoċjati mat-teħid ta' Rebif. Wara doża waħda, attività intracellulari u tas-serum ta' 2-5A sintetaċi u konċentrazzjonijiet tas-serum ta' beta-2 mikroglobulina u neopterin jogħlew fi żmien 24 siegħa, u jibdwu jonqsu fi żmien jumejn. Teħid minn taħt il-ġilda u mill-muskolu jipproduċi l-istess effetti. Wara teħid ripetut minn taħt il-ġilda kull 48 siegħa għal 4 dożi, dawn ir-risposti bioloġiċi jibqgħu għoljin, mingħajr l-ebda sinjal ta' żvilupp ta' tolleranza.

Markaturi tar-rispons bijoloġiku (eż., 2',5'-attività OAS, neopterin u beta 2-mikroglobulin) huma indotti minn interferon beta-1a wara dożi taħt il-ġilda mogħtija lil voluntiera b'saħħithom. Il-ħin għall-konċentrazzjonijiet massimi wara injezzjoni waħda taħt il-ġilda kien ta' 24 sa 48 siegħa għal neopterin, beta 2-mikroglobulin u 2'5'OAS, 12-il siegħa għal MX1 u 24 siegħa għall-espressjoni tal-ġeni OAS1 u OAS2. Qçaċet ta' tul u ħin simili kienu osservati għal ħafna minn dawn il-markaturi wara l-ewwel u s-sitt għotja.

Il-mekkaniżmu preċiż ta' azzjoni ta' Rebif fl-isklerożi multipla għadu qiegħed jiġi studjat.

Avveniment kliniku wieħed li jissuġġerixxi sklerożi multipla

Prova klinika kkontrollata waħda b'Rebif li damet sentejn twettqet f'pazjenti li kellhom avveniment kliniku wieħed li jissuġġerixxi demyelination minħabba sklerożi multipla. Il-pazjenti rreġistrati fil-prova kellhom mill-inqas żewġ leżjonijiet klinikament silenżjużi fuq T2-weighted MRI scan, b'daqqs ta' mill-inqas 3 mm, li mill-inqas waħda minnhom tkun ovojde jew periventrikulari jew infratentorjali. Kwalunkwe marda oħra, minbarra sklerożi multipla, li setgħet tispjega aħjar is-sinjali u s-sintomi tal-pazjent, kellha tiġi eskluża.

Il-pazjenti ntgħazlu b'mod każwali b'mod double blind biex jieħdu jew Rebif 44 mikrogramma mogħti tlett darbiet kull ġimgħa, Rebif 44 mikrogramma darba f'ġimgħa, jew placebo. Jekk ikun seħħ it-tieni avveniment kliniku demyelinating li jikkonferma sklerożi multipla definita, il-pazjenti nqelbu għall-pożoloġija rakkomandata ta' Rebif 44 mikrogramma tlett darbiet kull ġimgħa b'mod open label, filwaqt li zammew il-blinding għall-għażla każwali inizjali.

Ir-riżultati tal-effikaċja ta' Rebif 44 mikrogramma mogħti tlett darbiet kull ġimgha mqabbla mal-placebo minn dan l-istudju kienu kif ġej:

Statistika tal-Parametru	Kura		Paragun tal-Kura Rebif 44 mcg tiw kontra Placebo		
	Placebo (n=171)	Rebif 44 mcg tiw (n=171)	Tnaqqis fir-Riskju	Proporzjon ta’ Periklu Proporzjonali ta’ Cox [95% CI]	Log-Rank valur p
Konverżjoni McDonald (2005)					
Numru ta’ avvenimenti	144	106	51%	0.49 [0.38;0.64]	<0.001
Stima KM	85.8%	62.5%			
Konverżjoni CDMS					
Numru ta’ avvenimenti	60	33	52%	0.48 [0.31;0.73]	<0.001
Stima KM	37.5%	20.6%			
Medja ta’ leżjonijiet CUA għal kull Individwu f’kull Scan Matul il-Perjodu Double Blind					
Least Square Means (SE)	2.59 (0.30)	0.50 (0.06)	81%	0.19 [0.14;0.26]*	<0.001

tiw: tlett darbiet kull ġimgha, CI: intervall ta' kunfidenza (*confidence interval*), CUA: attiv uniku kkombinat (*combined unique active*)

* Proporzjon tal-Medja *Least Squared* [95% CI]

Għalissa, m'hemm l-ebda definizzjoni stabbilita tajba ta' pazjent f'riskju għoli, għalkemm metodoloġija aktar konservattiva hi li taċċetta mill-inqas disa' leżjonijiet iperintensi T2 fuq l-iscan inizjali u mill-inqas leżjoni waħda ġdida T2 jew leżjoni waħda ġdida li ttejjeb Gd fuq follow-scan li jittiehed mill-inqas xahar wara l-iscan inizjali. Fi kwalunkwe każ, il-kura għandha tiġi kkunsidrata biss għal pazjenti li huma kklassifikati bħala riskju għoli.

Attakki ripetuti ta' sklerozi multipla

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Rebif ġiet ippruvata f'pazjenti li jbatu minn attakki ripetuti ta' sklerozi multipla f'dozi li jvarjaw minn 11 sa 44 mikrogramma (3-12-il miljun IU), mogħtija minn taħt il-ġilda tlett darbiet fil-ġimgha. F'posoloġija liċenzjata, Rebif 44 mikrogramma instab li jnaqqas l-inċidenza (bejn wiehded u iehor bi 30% fi żmien sentejn) u s-severità ta' attakki ripetuti f'pazjenti bi tnejn jew iżjed exaserbazzjonijiet fis-sentejn ta' qabel u bi EDSS ta' 0-5.0 meta beda l-kura. Il-proporzjon ta' pazjenti bi progressjoni ta' diżabilità, hekk kif definiti b'mill-anqas punt aktar zieda fl-EDSS konfermat tliet xhur wara, naqqas minn 39% (placebo) sa 27% (Rebif 44 mikrogramma). Fi żmien erba' snin, in-nuqqas tar-rata bejn wiehded u iehor ta' iggravar kienet 22% f'pazjenti kkurati b'Rebif 22 mikrogramma, u 29% f'pazjenti kkurati b'Rebif 44 mikrogramma kkomparati ma' grupp ta' pazjenti kkurati bi placebo għal sentejn u mbagħad jew b'Rebif 22 jew b'Rebif 44 mikrogramma għal sentejn.

Sklerozi multipla sekondarja progressiva

Fi studju ta' tliet snin f'pazjenti li jbatu minn sklerozi multipla sekondarja progressiva (EDSS 3-6.5) b'evidenza ta' progress kliniku fis-sentejn ta' qabel u li ma kellhomx relaps fit-tmien ġimghat ta' qabel, Rebif ma kellu l-ebda effett sinjifikattiv fuq il-progress tad-diżabilità, iżda r-rata ta' attakki ripetuti tnaqqset bi 30%. Jekk il-popolazzjoni tal-pazjenti kienet maqsuma f'żewġ gruppi (dawk b'attakki ripetuti matul il-perjodu ta' sentejn qabel ma daħlu għall-istudju u dawk mingħajr), ma kien hemm l-ebda effett fuq pazjenti li ma kellhomx attakki ripetuti, iżda f'pazjenti li kellhom attakki ripetuti, il-proporzjon mal-progress fid-diżabilità fl-aħħar ta' l-istudju naqqas minn 70 % (placebo) sa 57% (Rebif 22 mikrogrammi u 44 mikrogrammi flimkien). Dawn ir-riżultati miksuba fi grupp ta' pazjenti a posteriori għandhom ikunu interpretati bil-qies.

Sklerozi multipla progressiva primarja

Rebif s'issa ma kienx studjat f'pazjenti li jbatu minn sklerozi multipla progressiva primarja, u m'ghandux jintuza f' dawn il-pazjenti.

5.2 Taghrif farmakokinetiku

Assorbiment

F'persuni f'saħħithom wara għoti mill-vina, interferon beta-1a juri nuqqas serju multi esponenzjali, b'livelli ta' serum proporzjonali għad-doża. Għoti ta' Rebif minn taħt il-ġilda jew mill-muskolu għandhom l-istess espożizzjoni għall-interferon beta.

Distribuzzjoni

Wara injezzjonijiet ripetuti taħt il-ġilda ta' doži ta' 22 u 44 mikrogramma ta' Rebif, konċentrazzjonijiet massimi ġew tipikament osservati wara 8 sigħat, iżda dan kien varjabbli ħafna.

Eliminazzjoni

Wara l-għoti ta' doži ripetuti taħt il-ġilda f'voluntiera b'saħħithom, il-parametri farmakokinetiċi ewlenin (AUC_{tau} and C_{max}) żdiedu b'mod proporzjonali maż-żieda fid-doża minn 22 mikrogramma sa 44 mikrogramma. Il-half-life apparenti stmata hija ta' 50-60 siegħa, li hija konformi mal-akkumulazzjoni osservata wara doži multipli.

Metaboliżmu

Interferon beta-1a hu metabolizzat u mormi mill-fwied u l-kliewi.

5.3 Taghrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Taghrif mhux kliniku ibbażat fuq studji konvenzjonali ta' sigurtà farmakoloġika, effett tossiku minn doži ripetuti u effett tossiku fuq il-ġeni ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin.

Rebif ma kienx studjat għal karċinoġenicità.

Studju ta' tossicità fuq l-embriju/il-fetu fix-xadini ma weriex evidenza ta' probemi ta' riproduttività. Għe rrapportat riskju miżjud ta' korrimenti fi studji fuq l-annimali dwar interferons alfa u beta oħrajn. L-ebda informazzjoni ma tinstab fuq l-effetti ta' interferon beta-1a fuq il-fertilità maskili.

6. TAGHRIF FARMACEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Mannitol
Poloxamer 188
L-methionine
Benzyl alkohol
Sodju aċetate
Aċidu aċitiku għal aġġustament tal-pH
Idrossidu tas-sodju għal aġġustament tal-pH
Ilma għall-injezzjonijiet

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

18-il xahar.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżen fi friġġ (2°C - 8°C), thallix qrib il-freezer. Tagħmlux fil-friża. Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

Għal skop ta' użu ambulatorju, l-pazjent jista' jneħhi r-Rebif mill-friġġ u jaħżnu għal perijodu wieħed biss li ma jkunx itwal minn 14 il-ġurnata f'temperatura li ma tkunx għolha minn 25°C. Wara r-Rebif għandu jerga' jitpoġġa fil-friġġ u jiġi użat qabel id-data ta' skadenza.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Siringa waħda ta' 1 mL tal-ħġieġ tat-tip I, b'labra magħmulha minn azzar li ma jittebbax, bi 0.5 mL ta' soluzzjoni.

Is-siringa hija ssiġillata f'injettatur ta' pinna li tintrema wara l-użu msejha RebiDose.

Daqsijiet tal-pakkett ta' 1, 3 jew 12-il pinna mimlija għal-lest.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar iehor

Is-soluzzjoni għall-injezzjoni f'pinna mimlija għal-lest hija lesta għall-użu. Il-kartuna fiha fuljett ta' tagħrif b'istruzzjonijiet sħaħ għall-użu u l-immaniġġar.

Għall-użu singolari biss. Tista' tintuża biss soluzzjoni li hija ċara għal opalexxenti mingħajr frak u mingħajr sinjali visibbli ta' deterjorament.

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
L-Olanda

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 04 ta' Mejju 1998

Data tal-aħħar tiġdid: 04 ta' Mejju 2008

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

ANNESS II

- A. MANIFATTURI TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

A. MANIFATTURI TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifatturi tas-sustanza bijoloġika attiva

Merck Serono SA – Corsier-sur-Vevey
Route de Fenil – Z.I.B.
CH-1804 Corsier-sur-Vevey
L-Iżvizzera

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott

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

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu ppreżentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA
KAXXA TA' 1, 3, 12 U 36 SIRINGA**

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Rebif 22 mikrogrammi soluzzjoni għall-injezzjoni ġo siringa mimlija għal-lest

Interferon beta-1a

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Komposizzjoni: Kull siringa mimlija għal-lest (0.5 mL) fiha 22 mikrogrammi (6 MIU) ta' interferon beta-1a.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Mannitol, poloxamer 188, L-methionine, benzyl alkohol, sodium acetate, acetic acid u sodium hydroxide għal aġġustament tal-pH u ilma għall-injezzjoni.
Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Soluzzjoni għall-injezzjoni.

Siringa waħda mimlija għal-lesta.
3 siringi mimlija għal-lest.
12-il siringa mimlija għal-lest.
36 siringa mimlija għal-lest.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu għal taħt il-ġilda.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Għal doża waħda biss.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA
JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fi friġġ.

Tagħmlux fil-friża.

Ahżen is-siringa fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl. Il-pazjent jista' jaħżen Rebif f'temperatura ta' 25°C jew inqas għal perjodu wieħed ta' mhux iktar minn 14-il jum. Wara r-Rebif għandu jerga jitpoġġa fil-friġġ u jiġi użat qabel id-data ta' skadenza.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GħAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDICINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDICINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
L-Olanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/98/063/001 siringa waħda mimlija għal-lest
EU/1/98/063/002 3 siringi mimlija għal-lest
EU/1/98/063/003 12-il siringa mimlija għal-lest
EU/1/98/063/020 36 siringa mimlija għal-lest.

13. NUMRU TAL-LOTT

LOTT

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott medicinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

rebif 22

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - <i>DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM</i>
--

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN SIRINGA MIMLIJA GHAL-LEST
--

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA
--

Rebif 22 mcg soluzzjoni għall-injezzjoni

Interferon beta-1a
SC (Użu għal taht il-ġilda)

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA
--

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

LOTT

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

22 mikrogrammi (6 miljuni IU)/0.5 mL

6. OHRAJN

Merck Europe B.V.

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA
KAXXA TA' 1, 3, 12 U 36 SIRINGA**

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Rebif 44 mikrogrammi soluzzjoni għall-injezzjoni go siringa mimlija għal-lest

Interferon beta-1a

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Komposizzjoni: Kull siringa mimlija għal-lest (0.5 mL) fiha 44 mikrogrammi (12 MIU) ta' interferon beta-1a.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Mannitol, poloxamer 188, L-methionine, benzyl alkohol, sodium acetate, acetic acid u sodium hydroxide għal aġġustament tal-pH u ilma għall-injezzjoni.
Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Soluzzjoni għall-injezzjoni.

Siringa waħda mimlija għal-lesta.
3 siringi mimlija għal-lest.
12-il siringa mimlija għal-lest.
36 siringa mimlija għal-lest.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu għal taħt il-gilda.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Għal doża waħda biss.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA
JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fi frigġ.

Tagħmlux fil-frیża.

Ahżen is-siringa fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl. Il-pazjent jista' jaħżen Rebif f'temperatura ta' 25°C jew inqas għal perjodu wieħed ta' mhux iktar minn 14-il jum. Wara r-Rebif għandu jerġa jtippoġġa fil-frigġ u jiġi użat qabel id-data ta' skadenza.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
L-Olanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/98/063/004 siringa waħda mimlija għal-lesta
EU/1/98/063/005 3 siringi mimlija għal-lest
EU/1/98/063/006 12-il siringa mimlija għal-lesti
EU/1/98/063/021 36 siringa mimlija għal-lest

13. NUMRU TAL-LOTT

LOTT

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

rebif 44

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - <i>DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM</i>
--

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN SIRINGA MIMLIJA GHAL-LEST
--

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA
--

Rebif 44 mcg soluzzjoni għall-injezzjoni

Interferon beta-1a
SC (Użu għal taht il-ġilda)

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA
--

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

LOTT

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

44 mikrogrammi(12 miljuni IU)/0.5 mL

6. OHRAJN

Merck Europe B.V.

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA
KAXXA TA' 4 U 12 SKRATAĊĊ**

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Rebif 22 mikrogrammi/0.5 mL soluzzjoni għall-injezzjoni fi skartoċċ

Interferon beta-1a

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Komposizzjoni: Kull skartoċċ fih 66 mikrogrammi (18 MIU) ta' interferon beta-1a f'soluzzjoni ta' 1.5 mL.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Mannitol, poloxamer 188, L-methionine, benzyl alkohol, sodium acetate, acetic acid u sodium hydroxide għal aġġustament tal-pH u ilma għall-injezzjoni.
Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Soluzzjoni għall-injezzjoni.

4 skrataċċ

12 skrataċċ

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu għal taħt il-ġilda.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Għal doża multipla.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA
JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS
Wara l-ewwel injezzjoni, uża fi żmien 28 jum.

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fi frigġ.

Tagħmlux fil-frیża.

Ahżen l-iskartoċċ fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

L-apparat li fih skartoċċ ta' Rebif għandu jinħażen fil-kaxxa tal-ħżin tal-apparat fil-frigġ (2°C-8°C). Il-pazjent jista' jaħżen Rebif f' temperatura ta' 25°C jew inqas għal perjodu wiehed ta' mhux iktar minn 14-il jum. Wara r-Rebif għandu jerga jitpoġġa fil-frigġ u jiġi użat qabel id-data ta' skadenza.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
L-Olanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/98/063/008 4 skrataċċ
EU/1/98/063/018 12 skrataċċ

13. NUMRU TAL-LOTT

LOTT

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

rebif 22/0.5

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - <i>DATA LI TINQARA MILL</i>-BNIEDEM
--

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN SKARTOĊĊ

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA
--

Rebif 22 mcg/0.5 mL soluzzjoni għall-injezzjoni

Interferon beta-1a
SC (Użu għal taht il-ġilda)

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA
--

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

LOTT

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

66 mikrogrammi (18-il miljun IU)/1.5 mL

6. OHRAJN

Merck Europe B.V.

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA
KAXXA TA' 4 U 12 SKRATAĊĊ**

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Rebif 44 mikrogrammi/0.5 mL soluzzjoni għall-injezzjoni fi skartoċċ

Interferon beta-1a

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Komposizzjoni: Kull skartoċċ fih 132 mikrogrammi (36 MIU) ta' interferon beta-1a f'soluzzjoni ta' 1.5 mL.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Mannitol, poloxamer 188, L-methionine, benzyl alkohol, sodium acetate, acetic acid u sodium hydroxide għal aġġustament tal-pH u ilma għall-injezzjoni.
Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Soluzzjoni għall-injezzjoni.

4 skrataċċ

12 skrataċċ

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu għal taħt il-ġilda.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Għal doża multipla.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA
JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS
Wara l-ewwel injezzjoni, uża fi żmien 28 jum.

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fi frigġ.

Tagħmlux fil-frیża.

Ahżen l-iskartoċċ fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

L-apparat li fih skartoċċ ta' Rebif għandu jinħażen fil-kaxxa tal-ħżin tal-apparat fil-frigġ (2°C-8°C). Il-pazjent jista' jaħżen Rebif f' temperatura ta' 25°C jew inqas għal perjodu wiehed ta' mhux iktar minn 14-il jum. Wara r-Rebif għandu jerġa jitpoġġa fil-frigġ u jiġi użat qabel id-data ta' skadenza.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
L-Olanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/98/063/009 4 skrataċċ

EU/1/98/063/019 12 skrataċċ

13. NUMRU TAL-LOTT

LOTT

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

rebif 44/0.5

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - <i>DATA LI TINQARA MILL</i>-BNIEDEM
--

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN SKARTOĊĊ

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA
--

Rebif 44 mcg/0.5 mL soluzzjoni għall-injezzjoni

Interferon beta-1a
SC (Użu għal taht il-ġilda)

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA
--

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

LOTT

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

132 mikrogrammi (36 miljun IU)/1.5 mL

6. OHRAJN

Merck Europe B.V.

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA
KAXXA TA' 1, 3 U 12-IL PINNA MIMLIJA GHAL-LEST**

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Rebif 22 mikrogrammi soluzzjoni għall-injezzjoni f'pinna mimlija għal-lest

Interferon beta-1a

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Komposizzjoni: Kull pinna mimlija għal-lest lesta għall-użu fiha 22 mikrogrammi (6 MIU) ta' interferon beta-1a f'soluzzjoni ta' 0.5 mL.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Mannitol, poloxamer 188, L-methionine, benzyl alkohol, sodium acetate, acetic acid u sodium hydroxide għal aġġustament tal-pH u ilma għall-injezzjoni.
Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Soluzzjoni għall-injezzjoni.

1 pinna mimlija għal-lest. RebiDose.

3 pinen mimlijin għal-lest. RebiDose.

12-il pinna mimlija għal-lest. RebiDose.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu għal taht il-gilda.

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Għal doża waħda biss.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA
JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fi friġġ.

Tagħmlux fil-friża.

Ahżen il-pinna mimlija għal-lest fil-pakkett originali sabiex tilqa' mid-dawl. Il-pazjent jista' jaħżen Rebif f'temperatura ta' 25°C jew inqas għal perjodu wiehed ta' mhux iktar minn 14-il jum. Wara r-Rebif għandu jerga jitpoġġa fil-friġġ u jiġi użat qabel id-data ta' skadenza.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
L-Olanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/98/063/011 1 pinna mimlija għal-lest
EU/1/98/063/012 3 pinen mimlijin għal-lest
EU/1/98/063/013 12-il pinna mimlija għal-lest

13. NUMRU TAL-LOTT

LOTT

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGĦATA

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

rebif 22

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - <i>DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM</i>
--

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN PINNA MIMLIJA GHAL-LEST
--

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA
--

Rebif 22 mikrogrammi soluzzjoni għall-injezzjoni

Interferon beta-1a
SC (Użu għal taht il-ġilda)

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA
--

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

LOTT

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

22 mikrogrammi (6 miljuni IU)/0.5 mL

6. OHRAJN

Merck Europe B.V.

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA
KAXXA TA' 1, 3 U 12-IL PINNA MIMLIJA GHAL-LEST**

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Rebif 44 mikrogrammi soluzzjoni għall-injezzjoni f'pinna mimlija għal-lest

Interferon beta-1a

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Komposizzjoni: Kull pinna mimlija għal-lest fiha 44 mikrogrammi (12 MIU) ta' interferon beta-1a f'soluzzjoni ta' 0.5 mL.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Mannitol, poloxamer 188, L-methionine, benzyl alkohol, sodium acetate, acetic acid u sodium hydroxide għal aġġustament tal-pH u ilma għall-injezzjoni.
Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Soluzzjoni għall-injezzjoni.

1 pinna mimlija għal-lest. RebiDose.

3 pinen mimlijin għal-lest. RebiDose.

12-il pinna mimlija għal-lest. RebiDose.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu għal taht il-gilda.

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Għal doża waħda biss.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA
JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fi friġġ.

Tagħmlux fil-friża.

Ahżen il-pinna mimlija għal-lest fil-pakkett originali sabiex tilqa' mid-dawl. Il-pazjent jista' jaħżen Rebif f'temperatura ta' 25°C jew inqas għal perjodu wiehed ta' mhux iktar minn 14-il jum. Wara r-Rebif għandu jerga jitpoġġa fil-friġġ u jiġi użat qabel id-data ta' skadenza.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GħAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
L-Olanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/98/063/014 1 pinna mimlija għal-lest
EU/1/98/063/015 3 pinen mimlijin għal-lest
EU/1/98/063/016 12-il pinna mimlija għal-lest

13. NUMRU TAL-LOTT

LOTT

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

rebif 44

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - <i>DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM</i>
--

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN PINNA MIMLIJA GHAL-LEST
--

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA
--

Rebif 44 mikrogrammi soluzzjoni għall-injezzjoni

Interferon beta-1a
SC (Użu għal taht il-ġilda)

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA
--

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

LOTT

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

44 mikrogrammi(12 miljuni IU)/0.5 mL

6. OHRAJN

Merck Europe B.V.

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Rebif 22 mikrogrammi soluzzjoni għall-injezzjoni għo siringa mimlija għal-lest Interferon beta-1a

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tuża din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terga' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu Rebif u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Rebif
3. Kif għandek tuża Rebif
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Rebif
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Rebif u għalxiex jintuża

Rebif jiffurma parti mill-klassi tal-medicini magħrufa bħala interferons. Dawn huma sustanzi naturali li jibgħati messagħi bejn iċ-ċelluli. L-interferons huma prodotti mill-gisem u għandhom parti importanti fis-sistema immunitarja. Permezz ta' mekkaniżmi li mhumuex magħrufa sew, l-interferons jgħinu jillimitaw il-ħsara lis-sistema nervuża assoċjata ma' l-isklerożi multipla.

Rebif hi proteina pura ħafna u li tinħall sew u hi simili għall-interferon beta naturali li jagħmel il-gisem tal-bniedem.

Rebif jintuża għall-kura ta' l-isklerożi multipla. Deher li naqqas in-numru u s-severita' ta' l-attakki ripetuti u li jnaqqas il-progressjoni tad-dizabilita'.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Rebif

Tużax Rebif

- jekk inti allergiku għal interferon beta naturali jew artifiċjali jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imnizzla fis-sezzjoni 6).
- jekk inti dipress b'mod gravi.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek qabel tuża Rebif.

- Rebif għandu jintuża biss taħt is-supervizjoni tat-tabib tiegħek.
- Nekrozi fis-sit ta' l-injezzjoni (qsim fil-gilda u qerda tat-tessut) għet rappurtata f'pazjenti kkurati b'Rebif. Sabiex tnaqqas ir-riskju aqra sew u segwi l-istruzzjonijiet mogħtija taħt "Kif tuża Rebif". Jekk ikollok reazzjonijiet inkwetanti fil-post tat-tilqim, kellem lit-tabib tiegħek.
- Kellem lit-tabib jew l-ispizjar tiegħek qabel tieħu Rebif jekk inti allergiku (għandek sensitività eċċessiva) għal xi medicini oħra.

- Emboli tad-demmm fil-vini ż-żgħar jistgħu jseħħu waqt il-kura tiegħek. Dawn emboli jistgħu jaffettwaw il-kliewi tiegħek. Dan jista' jigri diversi ġimgħat sa diversi snin wara li tibda Rebif. It-tabib tiegħek tista' tixtieq li jiċċekkja l-pressjoni tad-demmm tiegħek, demm (għadd tal-plejtlets) u l-funzjoni tal-kliewi tiegħek.

Informa lit-tabib tiegħek jekk tbat minn mard tal-

- mudullun,
- kliewi,
- fwied,
- qalb,
- tirojde
- jew jekk kellek dipressjoni
- jew jekk għandek storja ta' attakki ta' epilessija

sabiex hu/hi jkun jista' jsegwi mill-qrib il-kura tiegħek u jekk jiżienux dawn il-kundizzjonijiet.

Mediċini oħra u Rebif

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tuża, użajt dan l-aħħar jew tista' tuża xi mediċini oħra. B'mod partikulari għandek tgħid lit-tabib tiegħek jekk qed tuża mediċini kontra l-epillesija u kontra d-dipressjoni.

Tqala u treddigh

Jekk inti tqila, taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek qabel tiehu din il-mediċina.

Mhumiex mistennija effetti ta' ħsara fuq it-tarbija tat-twelid/tarbija li tkun qed tiġi mreddgħa. Rebif jista' jintuża waqt it-treddigh.

Sewqan u thaddim ta' magni

Effetti tal-marda innifisha jew tal-kura tagħha jistgħu jinfluwenzaw l-abilità ta' sewqan jew ta' użu ta' magni tiegħek. Għandek titkellem mat-tabib tiegħek jekk dan jgħodd għalik.

Rebif fih sodium u benzyl alcohol

Din il-mediċina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull doża, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

Din il-mediċina fiha 2.5 mg ta' benzyl alkohol f'kull doża. Benzyl alcohol jista' jikkawża reazzjonijiet allergiċi.

Benzyl alcohol għe marbut mar-riskju ta' effetti sekondarji severi inklużi problemi tan-nifs (imsejha "gasping syndrome") fi tfal żgħar.

Tużax għal aktar minn ġimgħa fi tfal żgħar sa (inqas minn 3 snin), sakemm ma jingħatax parir mit-tabib jew mill-ispizjar tiegħek.

Staqs li tabib jew lill-ispizjar tiegħek għal parir jekk inti tqila jew qed tredda' jew jekk għandek mard tal-fwied jew tal-kliewi. Dan huwa minhabba li ammonti kbar ta' benzyl alcohol jistgħu jibnu fil-ġisem tiegħek u jistgħu jikkawżaw effetti sekondarji (imsejha "aċidożi metabolika – metabolic acidosis").

3. Kif ghandek tuża Rebif

Dejjem ghandek tuża din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib. Iċċekkja mat-tabib tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Meta tibda tuża Rebif, huwa rakkomandat li tibda t-trattament b'żieda gradwali fid-doża (l-hekk imsejha 'titrazzjoni tad-doża') matul l-ewwel 4 ġimgħat biex tgħin tnaqqas l-effetti sekondarji. Rebif huwa disponibbli fi skrataċ ta' 22 mikrogramma u 44 mikrogramma għall-użu mal-apparat elettroniku għall-injezzjoni RebiSmart, li jaġġusta awtomatikament id-doża tiegħek matul l-ewwel xahar ta' trattament.

Doża

Id-doża normali hi 44 mikrogrammi (12 miljun IU) mogħtija tlett darbiet fil-ġimgħa. It-tabib tiegħek tak riċetta għal doża iktar baxxa ta' 22 mikrogrammi (6 miljun IU) mogħtija tlett darbiet fil-ġimgħa. Din id-doża aktar baxxa hi rakkomandata għal pazjenti li ma jittolerawx l-ghola doża.

Rebif għandu jingħata tlett darbiet fil-ġimgħa, u jekk possibbli:

- fl-istess tlett ijiem kull ġimgħa (għall-inqas 48 siegħa bejniethom, eż. it-Tnejn, l-Erbgħa, il-Ġimgħa)
- fl-istess hin tal-ġurnata (preferibbilment filgħaxija).

Użu fit-tfal u fl-adolexxenti (sentejn sa 17-il sena)

Ma saru l-ebda studji kliniċi formali fit-tfal u fl-adolexxenti. Madankollu hemm xi dejta klinika disponibbli li tissuggerixxi li l-profil tas-sigurtà fit-tfal u fl-adolexxenti li jkunu qed jirċievu Rebif 22 mikrogramma jew Rebif 44 mikrogramma tliet darbiet fil-ġimgħa hu simili għal dak osservat fl-adulti.

Użu fit-tfal (inqas minn sentejn)

Rebif mhuwix rakkomandat għall-użu fi tfal li jkollhom inqas minn sentejn.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Rebif hu maħsub għal injezzjoni subkutaneja (taht il-ġilda).

L-ewwel injezzjoni(jiet) trid issir taht is-superviżjoni ta' persuna kwalifikata fil-kura tas-saħħa. Wara taħriġ adegwat, inti, membru tal-familja, ħabib jew persuna oħra li tiegħu ħsieb il-pazjent tistgħu tużaw s-siringi Rebif biex tagħtu l-medicina d-dar. Jista' jingħata wkoll permezz ta' awtoinjettatur xieraq.

Għat-tehid ta' Rebif, jekk jogħġbok aqra sew dawn l-istruzzjonijiet segwenti:

Din il-medicina hi għall-użu singolari biss.

Trid tintuża biss soluzzjoni li hija ċara għal opalexxenti mingħajr frak u mingħajr sinjali visibbli ta' deterjorament.

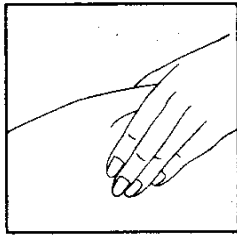
Kif ghandek tinjetta Rebif



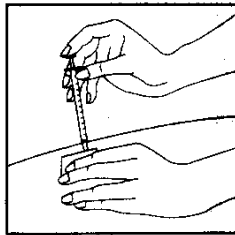
- Aghżel sit għall-injezzjoni. It-tabib tiegħek għandu jtik parir dwar postijiet tajba għall-injezzjoni (postijiet tajba jinkludu n-naħa ta' fuq tal-koxxa u n-naħa t'isfel taż-żaqq). Żomm is-siringa bħal lapas jew dart. Nagħtuk parir li tiftakar il-postijiet fejn tkun għamilt l-injezzjoni u tiddilhom, biex b'hekk l-ebda post ma jsirulu ħafna injezzjonijiet wara xulxin sabiex jitnaqqas ir-riskju ta' nekrozi tas-sit tal-injezzjoni.
NOTA: tużax postijiet fejn thoss balal, għoqod jew uġiġħ : tkellem mat-tabib jew professur tiegħek dwar dak li ssib.

- Aħsel idejk sewwa bl-ilma u s-sapun.
- Nehhi Rebif mill-pakkett billi tiġbed lura l-plastik li jiksiha.

- Qabel l-injezzjonijiet, uża tajjara bl-alkohol sabiex tnaddaf il-ġilda fejn se ssir l-injezzjoni. Agħti ċans lill-ġilda sabiex tinxef. Jekk jibqa' ftit alkohol fuq il-ġilda, dan jista' jnigġżek.



- Oqros bil-mod il-ġilda madwar il-post (sabiex tgħolliha ftit).
- Serrah il-polz fuq il-ġilda madwar il-post, dahhal il-labra f'angolu ta' 90 grad direttament fil-ġilda b'moviment sod u ta' malajr.



- Injetta l-medicina billi timbotta bil-mod u minghajr tregħid (agħfas il-plunger kollu 'l isfel sakemm is-siringa tkun vojta).
- Żomm tajjara fil-post fejn tkun saret l-injezzjoni. Nehhi l-labra minn ġol-ġilda.

- Immassaġġja bil-mod il-post fejn tkun saret l-injezzjoni b'tajjara jew garża.
- Ehles mill-affarijiet kollha wżati : malli tispiċċa l-injezzjoni tiegħek, armi s-siringa tiegħek f'post xieraq.

Jekk tuża Rebif aktar milli suppost

F'każ ta' doża żejda, informa lit-tabib tiegħek immedjatament.

Jekk tinsa tuża Rebif

Jekk taqbez doża, kompli hu l-injezzjoni mill-jum tad-doża li jkun imissek. M'għandekx tuża doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tiegħu.

Jekk tieqaf tuża Rebif

L-effetti ta' Rebif jistgħu ma jgħux innutati immedjatament. Għalhekk m'għandekx tieqaf tuża Rebif iżda kompli użah regolarment biex tikseb ir-riżultat mixtieq. Jekk ma tkunx ċert/a dwar il-benefiċċji, jekk jogħġbok kellew lit-tabib tiegħek.

M'għandekx twaqqaf il-kura minghajr ma tinforma lit-tabib tiegħek l-ewwel.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Għid lit-tabib tiegħek immedjatament u ieqaf uża Rebif jekk tesperjenza kwalunkwe minn dawn l-effetti mhux mixtieqa serji

- **Reazzjonijiet allergiċi serji (ipersensittività).** Jekk immedjatament wara li tingħata Rebif thoss qtuħ ta' nifs f'daqqa, li timmanifesta ruhha b'tinfih tal-wiċċ, xuftejn, ilsien jew griżmejn, urtikarja, ħakk f'kull parti tal-ġisem, u sensazzjoni ta' dgħjufija/debulizza jew hass ħażin, ikkuntatja lit-tabib tiegħek minnufih jew fittex attenzjoni medika immedjatament. Dawn ir-reazzjonijiet huma *rari* (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 1,000).

- Informa lit-tabib tiegħek immedjatament jekk t'esperjenza kwalinkwe minn dawn is-sintomi possibbli f'każ ta' **mard tal-fwied**: suffejra (sfurija tal-ġilda jew ta' l-abjad ta' l-ġhajnejn), ħakk mifrux, nuqqas ta' aptit akkumpanjat minn nawsja u rimettar u tbengil faċli tal-ġilda. Problemi severi fil-fwied jistgħu jkunu assoċjati ma' sinjali addizzjonali, eż. diffikultà fil-konċentrazzjoni, ħedla u konfużjoni.
- **Id-dipressjoni** hi *komuni* (tista' taffettwa sa persuna 1 minn kull 10) f'pazjenti kkurati bi sklerosi multipla. Jekk thossok **depress jew tiżvillupa hsiebijiet suwiċidali**, għid lit-tabib immedjatament.

Kellem lit-tabib tiegħek jekk ikollok xi wiehed minn dawn l-effetti sekondarji:

- **Sintomi bħal ta' l-influenza**, bħal uġiġħ ta' ras, deni, bard, uġiġħ fil-muskoli u l-ġogi, għeja u nawsja huma *komuni ħafna* (jistgħu jaffettwaw iktar minn persuna 1 minn kull 10). Dawn is-sintomi issoltu huma moderati, huma iżjed komuni fil-bidu tal-kura u jonqsu b'użu kontinwat. Biex jgħin innaqqas dawn is-sintomi t-tabib tiegħek jista' jgħidli tiegħu pillola li tnaqqas id-deni qabel doża ta' Rebif u imbagħad għal 24 siegħa wara kull-injezzjoni.
- **Reazzjonijiet fis-sit ta' l-injezzjoni**, inklużi ħmura, nefha, diskolorazzjoni, infjammazzjoni, uġiġħ u tifrik tal-ġilda huma *komuni ħafna*. L-okkorenza ta' reazzjonijiet fis-sit ta' l-injezzjoni tonqos maż-żmien. Distruzzjoni tat-tessut (nekrozi), axxess u ċappa fis-sit ta' l-injezzjoni huma *mhux komuni* (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100). Ara rakkomandazzjonijiet fis-sezzjoni "Twissijiet u prekawzzjonijiet" biex tnaqqas ir-riskju fis-sit ta' l-injezzjoni. Is-sit ta' l-injezzjoni jista' jiġi infettat (*mhux komuni*); il-ġilda tista' tinteffaħ b'mod artab jew iebes u s-sitt kollu jista' jwegġa ħafna. Jekk tesperjenza kwalinkwe minn dawn is-sintomi, kkuntatja lit-tabib tiegħek għal parir.
- **Ċerti testijiet tal-laboratorju** jistgħu jinbidlu. Dawn il-bidliet is-soltu mhumieħ innutati mill-pazjent (ma jkunx hemm sintomi), huma riversibbli u moderati, u ħafna drabi ma jirrikjedux kura partikolari. In-numru ta' ċelloli tad-demmi ħomor, ċelloli tad-demmi bojod u platelets jista' jonqos jew individwalment (*komuni ħafna*) jew kollha f'daqqa (*rari*). Is-sintomi possibbli li jirriżultaw minn dawn it-tibdiliet jistgħu jinkludu għeja, kapaċita' mnaqsa (ridotta) biex tiġi miġġielda l-infezzjoni, tbengil jew fsada mingħajr spjegazzjoni. Testijiet tal-funzjoni tal-fwied jistgħu jkunu affettwati (*komuni ħafna*). Infjammazzjoni tal-fwied gie wkoll irrapurtat (*mhux komuni*). Jekk tesperjenza sintomi li jindikaw problemi fil-fwied akkompanjati minn sintomi ohra bħall nawsja, rimettar, suffejra, jekk jogħġbok ikkuntattja lit-tabib tiegħek immedjatament (ara "Għid lit-tabib tiegħek immedjatament...").
- **Disfunzjoni tat-tirojde mhijiex komuni**. It-tirojde tista' tiffunzjona b'mod eċċessiv, jew insuffiċjenti. Dawn it-tibdiliet fl-attività tat-tirojde kważi dejjem ma' jinthassux bħala sintomi mill-pazjent, madankollu t-tabib tiegħek jista' jirrakomanda testijiet kif xieraq.
- **MS rikaduta falza (frekwenza mhux magħrufa)**: Hemm possibbiltà li fil-bidu tal-kura tiegħek b'Rebif tista' tesperjenza sintomi li jixbħu dawk f'rikaduta ta' sklerozi multipla. Per eżempju, il-muskoli tiegħek ikunu taħt tensjoni kbira jew dgħijfa ħafna, ma jhallukx tiċċaqlaq kif trid. F'ċerti każi dawn is-sintomi huma assoċjati ma' deni jew sintomi bħal ta' l-influenza kif deskritti hawn fuq. Jekk tinnota kwalinkwe minn dawn l-effetti mhux mixtieqa kellem lit-tabib tiegħek.

Effetti mhux mixtieqa ohrajn jinkludu:

Komuni ħafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10):

- Uġiġħ ta' ras

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10):

- Insomnia (diffikulta biex torqod)
- Dijareja, nawsja, rimettar
- Ħakk, raxx (erruzjonjiet tal-ġilda)
- Uġiġ fil-muskoli u fil-ġogi
- Għeja, deni, bard
- Telf ta' xagħar

Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100):

- Horriqija
- Puplesiji epilettici
- Infjammazzjoni tal-fwied (epatite)
- Diffikultajiet biex tieħu n-nifs
- Emboli tad-demem bħal trombozi tal-vini profondi
- Disturbi tar-retina (in-naħa ta' wara tal-ġajjn) bħal infjammazzjoni jew emboli tad-demem b'disturbi konsegwenti tal-vista (disturbi tal-vista, telf ta' vista)
- Żieda fl-ġharaq

Rari (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 1,000):

- Tentattiv ta' suwiċidju
- Reazzjonijiet serji tal-ġilda - xi wħud b'leżjonijiet tal-mukuża
- Emboli tad-demem fil-vini ż-żgħar li jistgħu jaffettwaw il-kliewi tiegħek (purpura tromboċitopenika jew sindromu uremiku emolitiku). Sintomi jistgħu jinkludu żieda fit-tbengil, fsada, deni, dgħjufija estrema, uġiġ ta' ras, sturdament jew mejt. It-tabib tiegħek jista' jsib tibdil fid-demem tiegħek u l-funzjoni tal-kliewi tiegħek.
- Lupus erythematosus ikkaġunati mill-medicina: effett sekondarju tal-użu fit-tul ta' Rebif. Sintomi jistgħu jinkludu uġiġ fil-muskoli, uġiġ fil-ġogi u nefħa, u raxx. Jista' jkolluk ukoll sinjali oħrajn bħal deni, telf ta' piż, u għeja kbira. Normalment is-sintomi jgħibu fi żmien ġimgħa jew ġimgħtejn wara li l-kura titwaqqaf.
- Problemi fil-kliewi li jinkludu ċikatriċi li jistgħu jnaqqsu l-funzjoni tal-kliewi tiegħek. Jekk ikolluk xi wħud jew dawn is-sintomi kollha:
 - awrina bir-raqħwa
 - għeja
 - nefħa, b'mod partikolari fl-għekiesi u fil-kappell tal-ġajjn, u żieda fil-piż.Għid lit-tabib tiegħek għax dawn jistgħu jkunu sinjali ta' problema possibbli fil-kliewi.

L-effetti mhux mixtieqa li ġejjin ġew irrapurtati għal interferon beta (frekwenza mhux magħrufa)

- Sturdament
- Anzjetà
- Nuqqas ta' aptit
- Twessigħ ta' l-arterji u taħbit qawwi tal-qalb
- Irregolaritajiet u/jew tibdil fil-menstruazzjoni.
- Ipertensjoni arterjali tal-pulmun - marda ta' tidjiq sever tal-vini/arterji fil-pulmun li tirriżulta fi pressjoni għolja tad-demem fil-vini/arterji li jgħorru d-demem mill-qalb għall-pulmun. Ipertensjoni arterjali tal-pulmun ġiet osservata f'diversi punti ta' żmien matul il-kura, anki diversi snin wara li tinbeda l-kura b'Rebif.
- Infjammazzjoni tat-tessut xaħmi ta' taht il-ġilda (pannikulite), li tista' ġġiegħel lill-ġilda tinħass iebes u possibbilment tiżviluppa boċċi jew irqajja homor li juġġu.

M'għandekx twaqqaf jew tbiddel il-medikazzjoni mingħajr il-parir tat-tabib.

Tfal u adolexxenti

L-effetti sekondarji fit-tfal u fl-adolexxenti huma simili għal dawk osservati fl-adulti.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'[Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Rebif

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq it-tikketta wara JIS.

Aħzen fi friġġ (2°C - 8°C).

Tagħmlux fil-friża. (Sabiex tevita ffirizar aċċidentali, thallix qrib il-freezer).

Għal skop ta' użu ambulatorju, tista' tneħhi r-Rebif mil-friġġ u taħżnu għal perijodu wieħed biss li ma jkunx itwal minn 14 il-ġurnata f'temperatura li ma tkunx għolha minn 25°C. Wara r-Rebif għandu jerga jitpoġġa fil-friġġ u jiġi użat qabel id-data ta'skadenza.

Aħzen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

Tużax din il-medicina jekk tinnota sinjali viżibbli ta' deterjorament bħal meta s-soluzzjoni ma tkunx għadha ċara jew jekk ikun fiha l-frak.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

X'fih Rebif

- Is-sustanza attiva hi interferon beta-1a. Kull siringa fih 22 mikrogrammi li jikkorrispondu għal 6-il miljun Unità Internazzjonali (IU) ta' interferon beta-1a.
- Is-sustanzi l-oħra huma mannitol, poloxamer 188, L-methionine, benzyl alcohol, sodium acetate, acetic acid, sodium hydroxide u ilma għall-injezzjoni.

Kif jidher Rebif u l-kontenut tal-pakkett

Rebif huwa disponibbli bħala soluzzjoni għall-injezzjoni go siringa mimlija għal-lest b'labra mwahħla għall-amministrazzjoni mill-pazjent stess. Is-soluzzjoni ta' Rebif hija ċara għal opalexxenti. Is-siringa mimlija għal-lest hija lesta għall-użu u fiha 0.5 mL ta' soluzzjoni.

Rebif huwa disponibbli f'pakketti ta' 1, 3, 12 u 36 siringa mimlija għal-lest. Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkun fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
L-Olanda

Manifattur

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

Sorsi ohra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>.

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Rebif 44 mikrogrammi soluzzjoni għall-injezzjoni għo siringa mimlija għal-lest Interferon beta-1a

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tuża din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terga' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhum Rebif u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Rebif
3. Kif għandek tuża Rebif
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Rebif
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum Rebif u għalxiex jintuża

Rebif jiffurma parti mill-klassi tal-medicini magħrufa bħala interferons. Dawn huma sustanzi naturali li jibgħati messagġi bejn iċ-ċelluli. L-interferons huma prodotti mill-gisem u għandhom parti importanti fis-sistema immunitarja. Permezz ta' mekkaniżmi li mhuwiex magħrufa sew, l-interferons jgħinu jillimitaw il-ħsara lis-sistema nervuża assoċjata ma' l-isklerożi multipla.

Rebif hi proteina pura ħafna u li tinhall sew u hi simili għall-interferon beta naturali li jagħmel il-gisem tal-bniedem.

Rebif jintuża għall-kura ta' l-isklerożi multipla. Deher li naqqas in-numru u s-severita' ta' l-attakki ripetuti u li jnaqqas il-progressjoni tad-dizabilita'. Hu wkoll approvat għall-użu f'pazjenti li kellhom avveniment kliniku wieħed li x'aktarx ikun l-ewwel sinjal ta' sklerożi multipla.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Rebif

Tużax Rebif

- jekk inti allergiku għal interferon beta naturali jew artifiċjali jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imnizzla fis-sezzjoni 6).
- jekk inti dipress b'mod gravi.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek qabel tuża Rebif.

- Rebif għandu jintuża biss taħt is-supervizjoni tat-tabib tiegħek.
- Nekrozi fis-sit ta' l-injezzjoni (qsim fil-gilda u qerda tat-tessut) għet rappurtata f'pazjenti kkurati b'Rebif. Sabiex tnaqqas ir-riskju aqra sew u segwi l-istruzzjonijiet mogħtija taħt "Kif tuża Rebif". Jekk ikollok reazzjonijiet inkwetanti fil-post tat-tilqim, kellem lit-tabib tiegħek.
- Kellem lit-tabib jew l-ispizjar tiegħek qabel tiehu Rebif jekk inti allergiku (għandek sensitività eċċessiva) għal xi medicini oħra.

- Emboli tad-demmm fil-vini ż-żgħar jistgħu jseħhu waqt il-kura tiegħek. Dawn emboli jistgħu jaffettwaw il-kliewi tiegħek. Dan jista' jigri diversi ġimgħat sa diversi snin wara li tibda Rebif. It-tabib tiegħek tista' tixtieq li jiċċekkja l-pressjoni tad-demmm tiegħek, demm (għadd tal-plejtlets) u l-funzjoni tal-kliewi tiegħek.

Informa lit-tabib tiegħek jekk tbat minn mard tal-

- mudullun,
- kliewi,
- fwied,
- qalb,
- tirojde
- jew jekk kellek dipressjoni
- jew jekk għandek storja ta' attakki ta' epilessija

sabiex hu/hi jkun jista' jsegwi mill-qrib il-kura tiegħek u jekk jiżienux dawn il-kundizzjonijiet.

Mediċini oħra u Rebif

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tuża, użajt dan l-aħħar jew tista' tuża xi mediċini oħra. B'mod partikulari għandek tgħid lit-tabib tiegħek jekk qed tuża mediċini kontra l-epillesija u kontra d-dipressjoni.

Tqala u treddigh

Jekk inti tqila, taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek qabel tiehu din il-mediċina.

Mhumiex mistennija effetti ta' ħsara fuq it-tarbija tat-twelid/tarbija li tkun qed tiġi mreddgħa. Rebif jista' jintuża waqt it-treddigh.

Sewqan u thaddim ta' magni

Effetti tal-marda innifisha jew tal-kura tagħha jistgħu jinfluwenzaw l-abilità ta' sewqan jew ta' użu ta' magni tiegħek. Għandek titkellem mat-tabib tiegħek jekk dan jgħodd għalik.

Rebif fih sodium u benzyl alcohol

Din il-mediċina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull doża, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

Din il-mediċina fiha 2.5 mg ta' benzyl alkohol f'kull doża. Benzyl alcohol jista' jikkawża reazzjonijiet allergiċi.

Benzyl alcohol għe marbut mar-riskju ta' effetti sekondarji severi inklużi problemi tan-nifs (imsejha "gasping syndrome") fi tfal żgħar.

Tużax għal aktar minn ġimgħa fi tfal żgħar sa (inqas minn 3 snin), sakemm ma jingħatax parir mit-tabib jew mill-ispizjar tiegħek.

Staqs li tabib jew lill-ispizjar tiegħek għal parir jekk inti tqila jew qed tredra' jew jekk għandek mard tal-fwied jew tal-kliewi. Dan huwa minhabba li ammonti kbar ta' benzyl alcohol jistgħu jibnu fil-ġisem tiegħek u jistgħu jikkawżaw effetti sekondarji (imsejha "aċidożi metabolika – metabolic acidosis").

3. Kif ghandek tuża Rebif

Dejjem ghandek tuża din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib. Iċċekkja mat-tabib tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Meta tibda tuża Rebif, huwa rakkomandat li tibda t-trattament b'żieda gradwali fid-doża (l-hekk imsejha 'titrazzjoni tad-doża') matul l-ewwel 4 ġimgħat biex tgħin tnaqqas l-effetti sekondarji. Rebif huwa disponibbli fi skrataċ ta' 22 mikrogramma u 44 mikrogramma għall-użu mal-apparat elettroniku għall-injezzjoni RebiSmart, li jaġġusta awtomatikament id-doża tiegħek matul l-ewwel xahar ta' trattament.

Doża

Pazjenti li kellhom avveniment kliniku wieħed

Id-doża normali hi 44 mikrogrammi (12 miljun IU) mogħtija tlett darbiet fil-ġimgħa.

Pazjenti bi sklerożi multipla

Id-doża normali hi 44 mikrogrammi (12 miljun IU) mogħtija tlett darbiet fil-ġimgħa.

Doża iktar baxxa ta' 22 mikrogrammi (6 miljun IU) mogħtija tlett darbiet fil-ġimgħa hi rakkomandata għal pazjenti li ma jittolerawx l-għola doża.

Rebif għandu jingħata tlett darbiet fil-ġimgħa, u jekk possibbli:

- fl-istess tlett ijiem kull ġimgħa (għall-inqas 48 siegħa bejniethom, eż. it-Tnejn, l-Erbgħa, il-Ġimgħa)
- fl-istess hin tal-ġurnata (preferibbilment filgħaxija).

Użu fit-tfal u fl-adolexxenti (sentejn sa 17-il sena)

Ma saru l-ebda studji kliniċi formali fit-tfal u fl-adolexxenti. Madankollu hemm xi dejta klinika disponibbli li tissuggerixxi li l-profil tas-sigurtà fit-tfal u fl-adolexxenti li jkunu qed jirċievu Rebif 22 mikrogramma jew Rebif 44 mikrogramma tliet darbiet fil-ġimgħa hu simili għal dak osservat fl-adulti.

Użu fit-tfal (inqas minn sentejn)

Rebif mhuwiex rakkomandat għall-użu fi tfal li jkollhom inqas minn sentejn.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Rebif hu maħsub għal injezzjoni subkutaneja (taħt il-ġilda).

L-ewwel injezzjoni(jiet) trid issir taħt is-superviżjoni ta' persuna kwalifikata fil-kura tas-saħħa. Wara taħriġ adegwat, inti, membru tal-familja, ħabib jew persuna oħra li tiegħu ħsieb il-pazjent tistgħu tużaw s-siringi Rebif biex tagħtu l-medicina d-dar. Jista' jingħata wkoll permezz ta' awtoinjettatur xieraq.

Għat-tehid ta' Rebif, jekk jogħġbok aqra sew dawn l-istruzzjonijiet segwenti:

Din il-medicina hi għall-użu singolari biss.

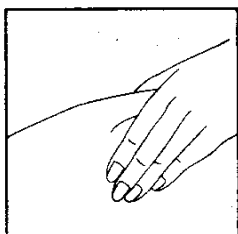
Trid tintuża biss soluzzjoni li hija ċara għal opalexxenti mingħajr frak u mingħajr sinjali visibbli ta' deterjorament.

Kif għandek tinjetta Rebif

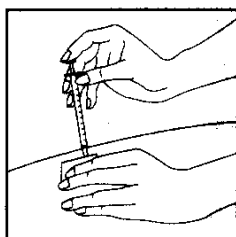


- Aghżel sit għall-injezzjoni. It-tabib tiegħek għandu jtik parir dwar postijiet tajba għall-injezzjoni (postijiet tajba jinkludu n-naħa ta' fuq tal-koxxa u n-naħa t'isfel taż-żaqq). Żomm is-siringa bħal lapes jew dart. Nagħtuk parir li tiftakar il-postijiet fejn tkun għamilt l-injezzjoni u tbiddilhom, biex b'hekk l-ebda post ma jsirulu ħafna injezzjonijiet wara xulxin sabiex jitnaqqas ir-riskju ta' nekrozi tas-sit tal-injezzjoni.
NOTA: tużax postijiet fejn thoss balal, għoqod jew uġigh : tkellem mat-tabib jew professur tiegħek dwar dak li ssib.

- Aħsel idejk sewwa bl-ilma u s-sapun.
- Nehhi Rebif mill-pakkett billi tiġbed lura l-plastik li jiksiha.
- Qabel l-injezzjonijiet, uża tajjara bl-alkohol sabiex tnaddaf il-ġilda fejn se ssir l-injezzjoni. Aġti ċans lill-ġilda sabiex tinxef. Jekk jibqa' f'it alkohol fuq il-ġilda, dan jista' jniggżek.



- Oqros bil-mod il-ġilda madwar il-post (sabiex tgħolliha f'it).
- Serrah il-polz fuq il-ġilda madwar il-post, dahhal il-labra f'angolu ta' 90 grad direttament fil-ġilda b'moviment sod u ta' malajr.



- Injetta l-medicina billi timbotta bil-mod u mingħajr tregħid (aghfas il-plunger kollu 'l isfel sakemm is-siringa tkun vojta).
- Żomm tajjara fil-post fejn tkun saret l-injezzjoni. Nehhi l-labra minn ġol-ġilda.

- Immassaġġja bil-mod il-post fejn tkun saret l-injezzjoni b'tajjara jew garża.
- Ehles mill-affarijiet kollha wżati : malli tispicċa l-injezzjoni tiegħek, armi s-siringa tiegħek f'post xieraq.

Jekk tuża Rebif aktar milli suppost

F'każ ta' doża żejda, informa lit-tabib tiegħek immedjatament.

Jekk tinsa tuża Rebif

Jekk taqbez doża, kompli hu l-injezzjoni mill-jum tad-doża li jkun imissek. M'għandekx tuża doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tieħu.

Jekk tieqaf tuża Rebif

L-effetti ta' Rebif jistgħu ma jiġux innutati immedjatament. Għalhekk m'għandekx tieqaf tuża Rebif iżda kompli użah regolarment biex tikseb ir-riżultat mixtieq. Jekk ma tkunx ċert/a dwar il-benefiċċji, jekk jogħġbok kellem lit-tabib tiegħek.

M'għandekx twaqqaf il-kura mingħajr ma tinforma lit-tabib tiegħek l-ewwel.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek.

4. Effetti sekundarji possibbli

Bhal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawza effetti sekundarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Għid lit-tabib tiegħek immedjatament u ieqaf uża Rebif jekk tesperjenza kwalinkwe minn dawn l-effetti mhux mixtieqa serji

- **Reazzjonijiet allergiċi serji (ipersensittività).** Jekk immedjatament wara li tingħata Rebif thoss qtuħ ta' nifs f'daqqa, li timmanifesta ruhha b'tinfiħ tal-wieċ, xuftejn, ilsien jew griżmejn, urtikarja, ħakk f'kull parti tal-ġisem, u sensazzjoni ta' dghjufija/debulizza jew hass ħażin, ikkuntatja lit-tabib tiegħek minnufih jew fittex attenzjoni medika immedjatament. Dawn ir-reazzjonijiet huma *rari* (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 1,000).
- Informa lit-tabib tiegħek immedjatament jekk t'esperjenza kwalinkwe minn dawn is-sintomi possibbli f'każ ta' **mard tal-fwied:** suffejra (sfurija tal-ġilda jew ta' 'l-abjad ta' l-għajnejn), ħakk mifrux, nuqqas ta' aptit akkumpanjat minn nawsja u rimettar u tbengil faċli tal-ġilda. Problemi severi fil-fwied jistgħu jkunu assoċjati ma' sinjali addizzjonali, eż. diffikultà fil-koncentrazzjoni, ħedla u konfużjoni.
- **Id-dipressjoni** hi *komuni* (tista' taffettwa sa persuna 1 minn kull 10) f'pazjenti kkurati bi sklerosi multipla. Jekk thossok **depress jew tiżvillupa ħsiebijiet suwiċidali**, għid lit-tabib immedjatament.

Kellem lit-tabib tiegħek jekk ikollok xi wiehed minn dawn l-effetti sekundarji:

- **Sintomi bhal ta' l-influenza**, bhal uġiħ ta' ras, deni, bard, uġiħ fil-muskoli u l-ġogi, għeja u nawsja huma *komuni ħafna* (jistgħu jaffettwaw iktar minn persuna 1 minn kull 10). Dawn is-sintomi issoltu huma moderati, huma iżjed komuni fil-bidu tal-kura u jonqsu b'użu kontinwat. Biex jgħin innaqqas dawn is-sintomi t-tabib tiegħek jista' jgħidli tiegħu pillola li tnaqqas id-deni qabel doża ta' Rebif u imbagħad għal 24 siegħa wara kull-injezzjoni.
- **Reazzjonijiet fis-sit ta' l-injezzjoni**, inklużi ħmura, nefħa, diskolorazzjoni, infjammazzjoni, uġiħ u tifrik tal-ġilda huma *komuni ħafna*. L-okkorenza ta' reazzjonijiet fis-sit ta' 'l-injezzjoni tonqos maż-żmien. Distruzzjoni tat-tessut (nekrozi), axxess u ċappa fis-sit ta' 'l-injezzjoni huma *mhux komuni* (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100). Ara rakkomandazzjonijiet fis-sezzjoni "Twissijiet u prekawzzjonijiet" biex tnaqqas ir-riskju fis-sit ta' 'l-injezzjoni. Is-sit ta' 'l-injezzjoni jista' jiġi infettat (*mhux komuni*); il-ġilda tista' tinteffaħ b'mod artab jew iebes u s-sitt kollu jista' jwegħa ħafna. Jekk tesperjenza kwalinkwe minn dawn is-sintomi, kkuntatja lit-tabib tiegħek għal parir.
- Ċerti **testijiet tal-laboratorju** jistgħu jinbidlu. Dawn il-bidliet is-soltu mhumiex innutati mill-pazjent (ma jkunx hemm sintomi), huma riversibbli u moderati, u ħafna drabi ma jirrikjedux kura partikolari. In-numru ta' ċelloli tad-demmi ħomor, ċelloli tad-demmi bojod u platelets jista' jonqos jew individwalment (*komuni ħafna*) jew kollha f'daqqa (*rari*). Is-sintomi possibbli li jirriżultaw minn dawn it-tbidliet jistgħu jinkludu għeja, kapacieta mnaqqsa (ridotta) biex tiġi miġġielda l-infezzjoni, tbengil jew fsada mingħajr spjegazzjoni. Testijiet tal-funzjoni tal-fwied jistgħu jkunu affettwati (*komuni ħafna*). Infjammazzjoni tal-fwied ġie wkoll irrapurtat (*mhux komuni*). Jekk tesperjenza sintomi li jindikaw problemi fil-fwied akkompanjati minn sintomi oħra bħall nawsja, rimettar, suffejra, jekk jogħġbok ikkuntatja lit-tabib tiegħek immedjatament (ara "Għid lit-tabib tiegħek immedjatament...").

- **Disfunzjoni tat-tirojde mhijiex komuni.** It-tirojde tista tiffunzjoni b'mod eċċessiv, jew insuffiċjenti. Dawn it-tibdiliet fl-attività tat-tirojde kważi dejjem ma' jinhassux bħala sintomi mill-pazjent, madankollu t-tabib tiegħek jista jirrakomanda testijiet kif xieraq.
- **MS rikaduta falza (*frekwenza mhux magħrufa*):** Hemm possibiltà li fil-bidu tal-kura tiegħek b'Rebif tista' tesperjenza sintomi li jixbħu dawk f'rikaduta ta' sklerozi multipla. Per eżempju, il-muskoli tiegħek ikunu taħt tensjoni kbira jew dgħijfa ħafna, ma jhallukx tiċċaqtaq kif trid. F'ċerti każi dawn is-sintomi huma assoċjati ma deni jew sintomi bħal ta' l-influenza kif deskritti hawn fuq. Jekk tinnota kwalunkwe minn dawn l-effetti mhux mixtieqa kellem lit-tabib tiegħek.

Effetti mhux mixtieqa oħrajn jinkludu:

Komuni (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10):

- Uġiġħ ta' ras

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10):

- Insomnia (diffikulta biex torqod)
- Dijareja, nawsja, rimettar
- Ħakk, raxx (erruzjonijiet tal-ġilda)
- Uġiġħ fil-muskoli u fil-ġogi
- Gheja, deni, bard
- Telf ta' xagħar

Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100):

- Ħorriqija
- Puplesiji epilettiċi
- Infjammazzjoni tal-fwied (epatite)
- Diffikultajiet biex tiehu n-nifs
- Emboli tad-demmi bħal trombozi tal-vini profondi
- Disturbi tar-retina (in-naħa ta' wara tal-ġajnejn) bħal infjammazzjoni jew emboli tad-demmi b'disturbi konsegwenti tal-vista (disturbi tal-vista, telf ta' vista)
- Żieda fl-gharaq

Rari (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 1,000):

- Tentattiv ta' suwiċidju
- Reazzjonijiet serji tal-ġilda - xi wħud b'leżjonijiet tal-mukuża
- Emboli tad-demmi fil-vini ż-żgħar li jistgħu jaffettwaw il-kliwi tiegħek (purpura tromboċitopenika jew sindromu uremiku emolitiku). Sintomi jistgħu jinkludu żieda fit-tbengil, fsada, deni, dgħjufija estrema, uġiġħ ta' ras, sturdament jew mejt. It-tabib tiegħek jista 'jsib tibdil fid-demmi tiegħek u l-funzjoni tal-kliwi tiegħek.
- Lupus erythematosus ikkagunati mill-medicina: effetti sekondarju tal-użu fit-tul ta' Rebif. Sintomi jistgħu jinkludu uġiġħ fil-muskoli, uġiġħ fil-ġogi u nefha, u raxx. Jista' jkolluk ukoll sinjali oħrajn bħal deni, telf ta' piż, u gheja kbira. Normalment is-sintomi jgħibu fi żmien ġimgħa jew ġimgħtejn wara li l-kura titwaqqaf.
- Problemi fil-kliwi li jinkludu ċikatriċi li jistgħu jnaqqsu l-funzjoni tal-kliwi tiegħek. Jekk ikolluk xi wħud jew dawn is-sintomi kollha:
 - awrina bir-raqħwa
 - gheja
 - nefha, b'mod partikolari fl-ghiekiesi u fil-kappell tal-ġajnejn, u żieda fil-piż.
 Ghid lit-tabib tiegħek għax dawn jistgħu jkunu sinjali ta' problema possibbli fil-kliwi.

L-effetti mhux mixtieqa li għejjin għew irrapurtati għal interferon beta (*frekwenza mhux magħrufa*)

- Sturdament
- Anzjeta
- Nuqqas ta' aptit
- Twessigħ ta' l-arterji u taħbit qawwi tal-qalb

- Irregolaritajiet u/jew tiddil fil-menstruazzjoni.
- Ipertensjoni arterjali tal-pulmun - marda ta' tidjiq sever tal-vini/arterji fil-pulmun li tirriżulta fi pressjoni għolja tad-demmi fil-vini/arterji li jgħorru d-demmi mill-qalb għall-pulmun. Ipertensjoni arterjali tal-pulmun għet osservata f'diversi punti ta' żmien matul il-kura, anki diversi snin wara li tinbeda l-kura b'Rebif.
- Infjammazzjoni tat-tessut xahmi ta' taht il-ġilda (pannikulite), li tista' gġieghel lill-ġilda tinħass iebes u possibbilment tiżviluppa boċċi jew irqajja homor li juġġu.

M'għandekx twaqqaf jew tbiddel il-medikazzjoni mingħajr il-parir tat-tabib.

Tfal u adolexxenti

L-effetti sekondarji fit-tfal u fl-adolexxenti huma simili għal dawk osservati fl-adulti.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Rebif

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq it-tikketta wara JIS.

Aħzen fi frigġ (2°C - 8°C).

Tagħmlux fil-friza. (Sabiex tevita ffirizar aċċidentali, thallix qrib il-freezer).

Għal skop ta' użu ambulatorju, tista' tneħhi r-Rebif mil-frigġ u taħżnu għal perijodu wieħed biss li ma jkunx itwal minn 14 il-għurnata f'temperatura li ma tkunx għolja minn 25°C . Wara r-Rebif għandu jerga jtipogġa fil-frigġ u jiġi użat qabel id-data ta'skadenza.

Aħzen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

Tużax din il-medicina jekk tinnota sinjali viżibbli ta' deterjorament bħal meta s-soluzzjoni ma tkunx għadha ċara jew jekk ikun fiha l-frak.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadkx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

X'fih Rebif

- Is-sustanza attiva hi interferon beta-1a. Kull siringa fih 44 mikrogrammi li jikkorrispondu għal 12 miljun Unità Internazzjonali (IU) ta' interferon beta-1a.
- Is-sustanzi l-oħra huma mannitol, poloxamer 188, L-methionine, benzyl alcohol, sodium acetate, acetic acid, sodium hydroxide u ilma għall-injezzjoni.

Kif jidher Rebif u l-kontenut tal-pakkett

Rebif huwa disponibbli bħala soluzzjoni għall-injezzjoni go siringa mimlija għal-lest b'labra mwahħla għall-amministrazzjoni mill-pazjent stess. Is-soluzzjoni ta' Rebif hija ċara għal opalexxenti. Is-siringa mimlija għal-lest hija lesta għall-użu u fiha 0.5 mL ta' soluzzjoni.

Rebif huwa disbonibbli f'pakketti ta' 1, 3, 12 u 36 siringa mimlija għal-lest. Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
L-Olanda

Manifattur

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

Sorsi ohra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>.

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Rebif 22 mikrogrammi /0.5 mL soluzzjoni għall-injezzjoni fi skartoċċ Interferon beta-1a

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tuża din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhum Rebif u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Rebif
3. Kif għandek tuża Rebif
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Rebif
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum Rebif u għalxiex jintuża

Rebif jiffurma parti mill-klassi tal-medicini magħrufa bħala interferons. Dawn huma sustanzi naturali li jibgħati messagġi bejn iċ-ċelluli. L-interferons huma prodotti mill-gisem u għandhom parti importanti fis-sistema immunitarja. Permezz ta' mekkaniżmi li mhumwiex magħrufa sew, l-interferons jgħinu jillimitaw il-ħsara lis-sistema nervuża assoċjata ma' l-isklerożi multipla.

Rebif hi proteina pura ħafna u li tinhall sew u hi simili għall-interferon beta naturali li jagħmel il-gisem tal-bniedem.

Rebif jintuża għall-kura ta' l-isklerożi multipla. Deher li naqqas in-numru u s-severita' ta' l-attakki ripetuti u li jnaqqas il-progressjoni tad-dizabilita'.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Rebif

Tużax Rebif

- jekk inti allergiku għal interferon beta naturali jew artifiċjali jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imnizzla fis-sezzjoni 6).
- jekk inti dipress b'mod gravi.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek qabel tuża Rebif.

- Rebif għandu jintuża biss taħt is-supervizjoni tat-tabib tiegħek.
- Nekrozi fis-sit ta' l-injezzjoni (qsim fil-gilda u qerda tat-tessut) għet rappurtata f'pazjenti kkurati b'Rebif. Sabiex tnaqqas ir-riskju aqra sew u segwi l-istruzzjonijiet mogħtija taħt "Kif tuża Rebif". Jekk ikollok reazzjonijiet inkwetanti fil-post tat-tilqim, kellem lit-tabib tiegħek.
- Kellem lit-tabib jew l-ispizjar tiegħek qabel tieħu Rebif jekk inti allergiku (għandek sensitività eċċessiva) għal xi medicini oħra.

- Emboli tad-demmm fil-vini ż-żgħar jistgħu jseħhu waqt il-kura tiegħek. Dawn emboli jistgħu jaffettwaw il-kliewi tiegħek. Dan jista' jigri diversi ġimgħat sa diversi snin wara li tibda Rebif. It-tabib tiegħek tista' tixtieq li jiċċekkja l-pressjoni tad-demmm tiegħek, demm (għadd tal-plejtlets) u l-funzjoni tal-kliewi tiegħek.

Informa lit-tabib tiegħek jekk tbat minn mard tal-

- mudullun,
- kliewi,
- fwied,
- qalb,
- tirojde
- jew jekk kellek dipressjoni
- jew jekk għandek storja ta' attacki ta' epilessija

sabiex hu/hi jkun jista' jsegwi mill-qrib il-kura tiegħek u jekk jiżienux dawn il-kundizzjonijiet.

Mediċini oħra u Rebif

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tuża, użajt dan l-aħħar jew tista' tuża xi mediċini oħra. B'mod partikulari għandek tgħid lit-tabib tiegħek jekk qed tuża mediċini kontra l-epillesija u kontra d-dipressjoni.

Tqala u treddigh

Jekk inti tqila, taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek qabel tiehu din il-mediċina.

Mhumiex mistennija effetti ta' ħsara fuq it-tarbija tat-twelid/tarbija li tkun qed tiġi mreddgħa. Rebif jista' jintuża waqt it-treddigh.

Sewqan u thaddim ta' magni

Effetti tal-marda innifisha jew tal-kura tagħha jistgħu jinfluwenzaw l-abilità ta' sewqan jew ta' użu ta' magni tiegħek. Għandek titkellem mat-tabib tiegħek jekk dan jgħodd għalik.

Rebif fih sodium u benzyl alcohol

Din il-mediċina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull doża, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

Din il-mediċina fiha 2.5 mg ta' benzyl alcohol f'kull doża. Benzyl alcohol jista' jikkawża reazzjonijiet allergiċi.

Benzyl alcohol għe marbut mar-riskju ta' effetti sekondarji severi inklużi problemi tan-nifs (imsejha "gasping syndrome") fi tfal żgħar.

Tużax għal aktar minn ġimgħa fi tfal żgħar sa (inqas minn 3 snin), sakemm ma jingħatax parir mit-tabib jew mill-ispizjar tiegħek.

Staqs li tabib jew lill-ispizjar tiegħek għal parir jekk inti tqila jew qed tredda' jew jekk għandek mard tal-fwied jew tal-kliewi. Dan huwa minhabba li ammonti kbar ta' benzyl alcohol jistgħu jibnu fil-ġisem tiegħek u jistgħu jikkawżaw effetti sekondarji (imsejha "aċidożi metabolika – *metabolic acidosis*").

3. Kif għandek tuża Rebif

Din il-mediċina hi għall-użu b'ħafna dozi.

Dejjem għandek tuża din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib. Iċċekkja mat-tabib tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Dożaġġ tat-titrizzjoni inizjali:

Meta tibda tuża Rebif, huwa rakkomandat li tibda t-trattament b'żieda gradwali fid-doża (l-hekk imsejha 'titrizzjoni tad-doża') fuq perjodu ta' 4 ġimgħat sabiex jitnaqqsu xi whud mill-effetti sekondarji, huwa rakkomandat li:

- Matul l-ewwel u t-tieni ġimgħa, għandu jiġi injettat Rebif 8.8 mikrogrammi tliet darbiet fil-ġimgħa.
- Matul it-tielet u r-raba' ġimgħa, għandu jiġi injettat Rebif 22 mikrogramma tliet darbiet fil-ġimgħa.

Mill-hames ġimgħa 'l quddiem, wara li tkun lestejt il-perjodu ta' inizjazzjoni tiegħek, inti se ssegwi l-kors tad-doża normali preskritt mit-tabib tiegħek.

Doża normali

Id-doża normali hi 44 mikrogrammi (12 miljun IU) mogħtija tlett darbiet fil-ġimgħa. It-tabib tiegħek tak riċetta għal doża iktar baxxa ta' 22 mikrogrammi (6 miljun IU) mogħtija tlett darbiet fil-ġimgħa. Din id-doża aktar baxxa hi rakkomandata għal pazjenti li ma jittolerawx l-għola doża.

Rebif għandu jingħata tlett darbiet fil-ġimgħa, u jekk possibbli:

- fl-istess tlett ijiem kull ġimgħa (għall-inqas 48 siegħa bejniethom, eż. it-Tnejn, l-Erbgħa, il-Ġimgħa)
- fl-istess hin tal-ġurnata (preferibbilment filgħaxija).

Użu fit-tfal u fl-adolexxenti (sentejn sa 17-il sena)

Ma saru l-ebda studji kliniċi formali fit-tfal u fl-adolexxenti. Madankollu hemm xi dejta klinika disponibbli li tissuggerixxi li l-profil tas-sigurtà fit-tfal u fl-adolexxenti li jkunu qed jirċievu Rebif 22 mikrogramma jew Rebif 44 mikrogramma tliet darbiet fil-ġimgħa hu simili għal dak osservat fl-adulti.

Użu fit-tfal (inqas minn sentejn)

Rebif mhuwiex rakkomandat għall-użu fi tfal li jkollhom inqas minn sentejn.

Metodu ta' kif għandu jingħata

- Rebif hu maħsub għal injezzjoni subkutaneja (taħt il-ġilda).
- L-ewwel injezzjoni(jiet) trid issir taħt is-superviżjoni ta' persuna kwalifikata fil-kura tas-saħħa. Wara tahriġ adegwat, inti, membru tal-familja, habib jew persuna oħra li tiehu ħsieb il-pazjent tistgħu tużaw l-iskartoċċi Rebif bit-tagħmir tiegħek biex tagħtu l-medicina d-dar.
- L-iskartoċċ għandu jintuża mat-tagħmir tal-injezzjoni elettroniku RebiSmart.
- Istruzzjonijiet sħaħ għall-użu huma pprovduti mat-tagħmir tiegħek. Jekk jogħġbok segwihom b'attenzjoni.
- Hawn taħt għandek issib istruzzjonijiet fil-qosor dwar kif tuża l-iskrataċ ta' Rebif.

Qabel ma tibda

- Aħsel idejk sewwa bl-ilma u bis-sapun.
- Nehhi l-iskartoċċ ta' Rebif mill-pakkett bil-folji billi tqaxxar lura il-kisja tal-plastik.
- Iċċekkja (dritt wara li tneħħih mill-frigġ) li l-iskartoċċ ma jkunx iffriżat aċċidentalment fil-pakkett jew fit-tagħmir. Għandha tintuża biss soluzzjoni li tkun minn ċara sa opalexxenti, bla kulur u mingħajr frak, u li ma jkollha l-ebda sinjali ta' deterjorament.
- Biex tpoġġi l-iskartoċċ fl-apparat u tagħti l-injezzjoni, segwi l-manwal tal-istruzzjonijiet għall-użu (Istruzzjonijiet dwar l-użu) ipprovduti mat-tagħmir tiegħek.

Fejn għandek tinjetta Rebif



- Aghżel sit għall-injezzjoni. It-tabib tiegħek għandu jtik parir dwar postijiet tajba għall-injezzjoni (postijiet tajba jinkludu n-naħa ta' fuq tal-koxxa u n-naħa t'isfel taż-żaqq). Żomm is-siringa bħal lapes jew dart. Nagħtuk parir li tiftakar il-postijiet fejn tkun għamilt l-injezzjoni u tbiddilhom, biex b'hekk l-ebda post ma jsirulu ħafna injezzjonijiet wara xulxin sabiex jitnaqqas ir-riskju ta' nekrozi tas-sit tal-injezzjoni.
NOTA: tużax postijiet fejn thoss balal, għoqod jew uġiġħ : tkellem mat-tabib jew professur tiegħek dwar dak li ssib.
- Qabel l-injezzjoni uża tajjara bl-alkoħol biex tnaddaf il-ġilda fis-sit tal-injezzjoni. Halli l-ġilda tinxef. Jekk ikun baqa' xi ftit alkoħol fuq il-ġilda, tista' thoss sensazzjoni ta' tingiż.

Kif għandek tinjetta Rebif

- It-tabib tiegħek ser jgħidlek kif għandek tagħżel id-doża t-tajba. Jekk jogħġbok aqra wkoll l-istruzzjonijiet li jinsabu fil-manwal ipprovdut mat-tagħmir tiegħek (RebiSmart).

RebiSmart	• RebiSmart huwa pprogrammat biex jiggwidak matul il-proċess ta' inizjazzjoni kollu u jżid id-doża awtomatikament matul il-perjodu ta' inizjazzjoni. Jagħtik ukoll istruzzjonijiet meta jkollok bżonn tibdel l-iskartoċċ. • Int jew it-tabib tiegħek se jkollkom bżonn tagħżlu d-doża preskritta permezz tal-menu RebiSmart biex tiżguraw ir-reġistrazzjoni t-tajba tad-doża tiegħek. • Biex tattiva l-menu ta' "inizjazzjoni/titrazzjoni" int jew it-tabib tiegħek l-ewwel tridu tagħżlu 44 mikrogramma, imbagħad 'inizjazzjoni/titrazzjoni', tagħżel 'mixgħul' u tikkonferma 'inizjazzjoni/titrazzjoni mixgħul' billi tagħfas 'ok'. • L-apparat se jiżgura li: - o Matul l-ewwel u t-tieni ġimgħa, jiġu injettati Rebif 8.8 mikrogrammi tliet darbiet fil-ġimgħa. - o Matul it-tielet u r-raba' ġimgħa, jiġu injettati Rebif 22 mikrogramma tliet darbiet fil-ġimgħa. • Mill-ħames ġimgħa 'l quddiem, RebiSmart se jaqleb awtomatikament għall-kors tad-doża normali. Jekk jogħġbok aċċerta ruhek qabel l-injezzjoni, li d-doża muriġa fuq l-iscreen tat-tagħmir tikkorrispondi għad-doża ta' 22 mikrogramma li għaliha ngħatajt riċetta. • Poġġi l-apparat RebiSmart f'angolu ta' 90° mal-ġilda. • Aghfas il-buttuna tal-injezzjoni. Waqt l-injezzjoni, il-buttuna ser itteptep. • Stenna sakemm id-dawl jintefa. Dan ifisser li l-injezzjoni tkun ingħatat kollha. • Nehhi RebiSmart mis-sit tal-injezzjoni.
------------------	---

Wara l-injezzjoni ta' Rebif b'RebiSmart

- Nehhi u armi l-labra skont il-manwal tal-istruzzjonijiet ipprovdut mat-tagħmir tiegħek.
- Immassaġġja bil-mod il-post fejn tkun saret l-injezzjoni b'tajjara jew garża niexfa.
- Ahżen it-tagħmir tiegħek li jkun fih skartoċċ ta' Rebif skont l-istruzzjonijiet f'sezzjoni 5 "Kif taħzen Rebif".

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' dan il-prodott, staqsi lit-tabib, lill-infermiera jew lill-ispizjar tiegħek.

Jekk tuża Rebif aktar milli suppost

F'każ ta' doża żejda, informa lit-tabib tiegħek immedjatament.

Jekk tinsa tuża Rebif

Jekk taqbez doża, kompli hu l-injezzjoni mill-jum tad-doża li jkun imissek. M'għandekx tiehu doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tiehu.

Jekk tiegħaf tuża Rebif

L-effetti ta' Rebif jistgħu ma jgħux innutati immedjatament. Għalhekk m'għandekx tiegħaf tuża Rebif iżda kompli użah regolarment biex tikseb ir-riżultat mixtieq. Jekk ma tkunx ċert/a dwar il-benefiċċji, jekk jogħġbok kellem lit-tabib tiegħek.

M'għandekx twaqqaf il-kura mingħajr ma tinforma lit-tabib tiegħek l-ewwel.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Għid lit-tabib tiegħek immedjatament u ieqaf uża Rebif jekk tesperjenza kwalinkwe minn dawn l-effetti mhux mixtieqa serji

- **Reazzjonijiet allergiċi serji (ipersensittività).** Jekk immedjatament wara li tingħata Rebif thoss qtuħ ta' nifs f'daqqa, li timmanifesta ruħha b'tinfih tal-wieċ, xuftejn, ilsien jew griżmejn, urtikarja, ħakk f'kull parti tal-ġisem, u sensazzjoni ta' dgħjufija/debulizza jew hass ħażin, ikkuntatja lit-tabib tiegħek minnufih jew fittex attenzjoni medika immedjatament. Dawn ir-reazzjonijiet huma *rari* (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 1,000 persuna).
- Informa lit-tabib tiegħek immedjatament jekk t'esperjenza kwalinkwe minn dawn is-sintomi possibbli f'każ ta' **mard tal-fwied:** suffejra (sfurija tal-ġilda jew ta' l-abjad ta' l-għajnejn), ħakk mifruħ, nuqqas ta' aptit akkumpanjat minn nawsja u rimettar u tbengil faċli tal-ġilda. Problemi severi fil-fwied jistgħu jkunu assoċjati ma' sinjali addizzjonali, eż. diffikultà fil-koncentrazzjoni, ħedla u konfużjoni.
- **Id-dipressjoni** hi *komuni* (tista' taffettwa sa persuna 1 minn kull 10) f'pazjenti kkurati bi sklerosi multipla. Jekk thossok **depress jew tiżvillupa ħsiebijiet suwiċidali**, għid lit-tabib immedjatament.

Kellem lit-tabib tiegħek jekk ikollok xi wiehed minn dawn l-effetti sekondarji:

- **Sintomi bhal ta' l-influenza**, bhal uġiħ ta' ras, deni, bard, uġiħ fil-muskoli u l-ġogi, għeja u nawsja huma *komuni ħafna* (jistgħu jaffettwaw iktar minn persuna 1 minn kull 10). Dawn is-sintomi issoltu huma moderati, huma iżjed komuni fil-bidu tal-kura u jonqsu b'użu kontinwat. Biex jgħin innaqqas dawn is-sintomi t-tabib tiegħek jista' j avvżak tiegħu pillola li tnaqqas id-deni qabel doża ta' Rebif u imbagħad għal 24 siegħa wara kull-injezzjoni.
- **Reazzjonijiet fis-sit ta' l-injezzjoni**, inklużi ħmura, nefha, diskolorazzjoni, infjammazzjoni, uġiħ u tifrik tal-ġilda huma *komuni ħafna*. L-okkorenza ta' reazzjonijiet fis-sit ta' l-injezzjoni tonqos maż-żmien. Distruzzjoni tat-tessut (nekrozi), axxess u ċappa fis-sit ta' l-injezzjoni huma *mhux komuni* (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100). Ara rakkomandazzjonijiet fis-sezzjoni "Twissijiet u prekawzzjonijiet" biex tnaqqas ir-riskju fis-sit ta' l-injezzjoni. Is-sit ta' l-injezzjoni jista' jiġi infettat (*mhux komuni*); il-ġilda tista' tinteffaħ b'mod artab jew iebes u s-sitt kollu jista' jwegħa ħafna. Jekk tesperjenza kwalinkwe minn dawn is-sintomi, ikkuntatja lit-tabib tiegħek għal parir.

- Ċerti **testijiet tal-laboratorju** jistgħu jinbidlu. Dawn il-bidliet is-soltu mhumiex innutati mill-pazjent (ma jkunx hemm sintomi), huma reversibbli u moderati, u hafna drabi ma jirrikjedux kura partikolari.
In-numru ta' ċelloli tad-demm ħomor, ċelloli tad-demm bojod u platelets jista' jonqos jew individwalment (*komuni hafna*) jew kollha f'daqqa (*rari*). Is-sintomi possibbli li jirrizultaw minn dawn it-tibdiliet jistgħu jinkludu gheja, kapaċita mnaqqa (ridotta) biex tiġi miġġielda l-infezzjoni, tbengil jew fsada mingħajr spjegazzjoni. Testijiet tal-funzjoni tal-fwied jistgħu jkun affettwati (*komuni hafna*). Infjammazzjoni tal-fwied ġie wkoll irrapurtat (*mhux komuni*). Jekk tesperjenza sintomi li jindikaw problemi fil-fwied akkompanjati minn sintomi oħra bħall nawsja, rimettar, suffejra, jekk jogħġbok ikkuntattja lit-tabib tiegħek immedjatament (ara "Għid lit-tabib tiegħek immedjatament...").
- **Disfunzjoni tat-tirojde mhijiex komuni.** It-tirojde tista tiffunzjona b'mod eċċessiv, jew insuffiċjenti. Dawn it-tibdiliet fl-attività tat-tirojde kważi dejjem ma' jinthassux bħala sintomi mill-pazjent, madankollu t-tabib tiegħek jista jirrakomanda testijiet kif xieraq.
- **MS rikaduta falza (*frequenza mhux magħrufa*):** Hemm possibiltà li fil-bidu tal-kura tiegħek b'Rebif tista' tesperjenza sintomi li jixbħu dawk f'rikaduta ta' sklerozi multipla. Per eżempju, il-muskoli tiegħek ikunu taħt tensjoni kbira jew dgħijfa hafna, ma jhallukx tiċċaqlaq kif trid. F'ċerti każi dawn is-sintomi huma assoċjati ma deni jew sintomi bħal ta' l-influenza kif deskritti hawn fuq. Jekk tinnota kwalunkwe minn dawn l-effetti mhux mixtieqa kellek lit-tabib tiegħek.

Effetti mhux mixtieqa oħrajn jinkludu:

Komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10):

- Uġiġħ ta' ras

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10):

- Insomnia (diffikulta biex torqod)
- Dijareja, nawsja, rimettar
- Ħakk, raxx (erruzjonijiet tal-ġilda)
- Uġiġħ fil-muskoli u fil-ġogi
- Gheja, deni, bard
- Telf ta' xagħar

Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100):

- Horriqija
- Puplesiji epilettiċi
- Infjammazzjoni tal-fwied (epatite)
- Diffikultajiet biex tieħu n-nifs
- Emboli tad-demmi bħal trombozi tal-vini profondi
- Disturbi tar-retina (in-naħa ta' wara tal-għajnejn) bħal infjammazzjoni jew emboli tad-demmi b'disturbi konsegwenti tal-vista (disturbi tal-vista, telf ta' vista)
- Żieda fl-għaraq

Rari (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 1,000):

- Tentattiv ta' suwiċidju
- Reazzjonijiet serji tal-ġilda - xi wħud b'leżjonijiet tal-mukuża
- Emboli tad-demmi fil-vini ż-żgħar li jistgħu jaffettwaw il-kliewi tiegħek (purpura tromboċitopenika jew sindromu uremiku emolitiku). Sintomi jistgħu jinkludu żieda fit-tbengil, fsada, deni, dgħjufija estrema, uġiġħ ta' ras, sturdament jew mejt. It-tabib tiegħek jista 'jsib tibdil fid-demmi tiegħek u l-funzjoni tal-kliewi tiegħek.
- Lupus erythematosus ikkaġunati mill-medicina: effett sekondarju tal-użu fit-tul ta' Rebif. Sintomi jistgħu jinkludu uġiġħ fil-muskoli, uġiġħ fil-ġogi u nefħa, u raxx. Jista' jkolluk ukoll sinjali oħrajn bħal deni, telf ta' piż, u gheja kbira. Normalment is-sintomi jgħibu fi żmien ġimgha jew ġimagħtejn wara li l-kura titwaqqaf.

- Problemi fil-kliewi li jinkludu ċikatriċi li jistgħu jnaqqsu l-funzjoni tal-kliewi tiegħek. Jekk ikollok xi wħud jew dawn is-sintomi kollha:
 - awrina bir-raqħwa
 - għeja
 - nefħa, b'mod partikolari fl-għekiesi u fil-kappell tal-għajn, u zieda fil-piż.
 Għid lit-tabib tiegħek għax dawn jistgħu jkunu sinjali ta' problema possibbli fil-kliewi.

L-effetti mhux mixtieqa li għejjin għew irrapurtati għal interferon beta (frekwenza mhux magħrufa)

- Sturdament
- Anzjetà
- Nuqqas ta' aptit
- Twessigh ta' l-arterji u taħbit qawwi tal-qalb
- Irregolaritajiet u/jew tibdil fil-menstruazzjoni.
- Ipertensjoni arterjali tal-pulmun - marda ta' tidjiq sever tal-vini/arterji fil-pulmun li tirriżulta fi pressjoni għolja tad-demmi fil-vini/arterji li jgħorru d-demmi mill-qalb għall-pulmun. Ipertensjoni arterjali tal-pulmun għet osservata f'diversi punti ta' żmien matul il-kura, anki diversi snin wara li tinbeda l-kura b'Rebif.
- Infjammazzjoni tat-tessut xaħmi ta' taħt il-ġilda (pannikulite), li tista' għiegħel lill-ġilda tinħass iebes u possibbilment tiżviluppa boċċi jew irqajja ħomor li juġġu.

M'għandekx twaqqaf jew tbiddel il-medikazzjoni mingħajr il-parir tat-tabib.

Tfal u adolexxenti

L-effetti sekondarji fit-tfal u fl-adolexxenti huma simili għal dawk osservati fl-adulti.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellek lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'[Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Rebif

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq it-tikketta wara JIS.

Aħzen fi friġġ (2°C - 8°C).

Tagħmlux fil-friza. (Sabiex tevita ffirizar aċċidentali, thallix qrib il-freezer).

Wara l-ewwel injezzjoni, uża fi żmien 28 jum.

L-apparat (RebiSmart) fihom skartoċċ mimli bil-lest ta' Rebif li għandu jinħażen fil-pakkett oriġinali fil-friġġ (2°C – 8°C). Għal skop ta' użu ambulatorju, tista' tneħhi r-Rebif mill-friġġ u taħżnu għal perijodu wieħed biss li ma jkunx itwal minn 14 il-ġurnata f'temperatura li ma tkunx għolja minn 25°C. Wara r-Rebif għandu jerga jitpoġġa fil-friġġ u jiġi użat qabel id-data ta'skadenza.

Aħzen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

Tużax din il-medicina jekk tinnota sinjali viżibbli ta' deterjorament bħal meta s-soluzzjoni fl-iskartoċċ ma tkunx għadha ċara u bla kulur jew jekk ikun fiha l-frak.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispiżjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadexx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

X'fih Rebif

- Is-sustanza attiva hi interferon beta-1a. Kull skartoċċ fih 66 mikrogrammi li jikkorrispondu għal 18-il miljun Unità Internazzjonali (IU) ta' interferon beta-1a.
- Is-sustanzi l-oħra huma mannitol, poloxamer 188, L-methionine, benzyl alkohol, sodium acetate, acetic acid, sodium hydroxide u ilma għall-injezzjoni.

Kif jidher Rebif u l-kontenut tal-pakkett

Skartoċċ mimli għal-lest (ħġieġ ta' tip 1) b'tapp bi planger (lastku) u b'għatu li jissigilla (aluminju u lastku halobutyl), li fih soluzzjoni ta' 1.5 mL. Daqs tal-pakkett ta' 4 jew 12 il-skartoċċ. Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

L-iskartoċċ għandu jintuża mat-tagħmir tal-injezzjoni elettroniku RebiSmart elettroniku. It-tagħmir hu pprovdut separatament.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
L-Olanda

Manifattur

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-aħhar f'

Sorsi ohra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>.

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Rebif 44 mikrogrammi/0.5 mL soluzzjoni għall-injezzjoni fi skartoċċ Interferon beta-1a

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tuża din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terga' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhum Rebif u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Rebif
3. Kif għandek tuża Rebif
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Rebif
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum Rebif u għalxiex jintuża

Rebif jiffurma parti mill-klassi tal-medicini magħrufa bħala interferons. Dawn huma sustanzi naturali li jibgħati messagġi bejn iċ-ċelluli. L-interferons huma prodotti mill-gisem u għandhom parti importanti fis-sistema immunitarja. Permezz ta' mekkaniżmi li mhuwiex magħrufa sew, l-interferons jgħinu jillimitaw il-ħsara lis-sistema nervuża assoċjata ma' l-isklerożi multipla.

Rebif hi proteina pura ħafna u li tinhall sew u hi simili għall-interferon beta naturali li jagħmel il-gisem tal-bniedem.

Rebif jintuża għall-kura ta' l-isklerożi multipla. Deher li naqqas in-numru u s-severita' ta' l-attakki ripetuti u li jnaqqas il-progressjoni tad-dizabilita'. Hu wkoll approvat għall-użu f'pazjenti li kellhom avveniment kliniku wieħed li x'aktarx ikun l-ewwel sinjal ta' sklerożi multipla.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Rebif

Tużax Rebif

- jekk inti allergiku għal interferon beta naturali jew artifiċjali jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imnizzla fis-sezzjoni 6).
- jekk inti dipress b'mod gravi.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek qabel tuża Rebif.

- Rebif għandu jintuża biss taħt is-supervizjoni tat-tabib tiegħek.
- Nekrozi fis-sit ta' l-injezzjoni (qsim fil-gilda u qerda tat-tessut) għet rappurtata f'pazjenti kkurati b'Rebif. Sabiex tnaqqas ir-riskju aqra sew u segwi l-istruzzjonijiet mogħtija taħt "Kif tuża Rebif". Jekk ikollok reazzjonijiet inkwetanti fil-post tat-tilqim, kellem lit-tabib tiegħek.
- Kellem lit-tabib jew l-ispizjar tiegħek qabel tiehu Rebif jekk inti allergiku (għandek sensitività eċċessiva) għal xi medicini oħra.

- Emboli tad-demmm fil-vini ż-żgħar jistgħu jseħhu waqt il-kura tiegħek. Dawn emboli jistgħu jaffettwaw il-kliewi tiegħek. Dan jista' jigri diversi ġimghat sa diversi snin wara li tibda Rebif. It-tabib tiegħek tista' tixtieq li jiċċekkja l-pressjoni tad-demmm tiegħek, demm (għadd tal-plejtlets) u l-funzjoni tal-kliewi tiegħek.

Informa lit-tabib tiegħek jekk tbat minn mard tal-

- mudullun,
- kliewi,
- fwied,
- qalb,
- tirojde
- jew jekk kellek dipressjoni
- jew jekk għandek storja ta' attakki ta' epilessija

sabiex hu/hi jkun jista' jsegwi mill-qrib il-kura tiegħek u jekk jiżienux dawn il-kundizzjonijiet.

Mediċini oħra u Rebif

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tuża, użajt dan l-aħħar jew tista' tuża xi mediċini oħra. B'mod partikulari għandek tgħid lit-tabib tiegħek jekk qed tuża mediċini kontra l-epillesija u kontra d-dipressjoni.

Tqala u treddigh

Jekk inti tqila, taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek qabel tiehu din il-mediċina.

Mhumiex mistennija effetti ta' ħsara fuq it-tarbija tat-twelid/tarbija li tkun qed tiġi mreddgħa. Rebif jista' jintuża waqt it-treddigh.

Sewqan u thaddim ta' magni

Effetti tal-marda innifisha jew tal-kura tagħha jistgħu jinfluwenzaw l-abilità ta' sewqan jew ta' użu ta' magni tiegħek. Għandek titkellem mat-tabib tiegħek jekk dan jgħodd għalik.

Rebif fih sodium u benzyl alcohol

Din il-mediċina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull doża, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

Din il-mediċina fiha 2.5 mg ta' benzyl alkohol f'kull doża. Benzyl alcohol jista' jikkawża reazzjonijiet allergiċi.

Benzyl alcohol għe marbut mar-riskju ta' effetti sekondarji severi inklużi problemi tan-nifs (imsejha "gasping syndrome") fi tfal żgħar.

Tużax għal aktar minn ġimgha fi tfal żgħar sa (inqas minn 3 snin), sakemm ma jinghatax parir mit-tabib jew mill-ispizjar tiegħek.

Staqs li tabib jew lill-ispizjar tiegħek għal parir jekk inti tqila jew qed treda' jew jekk għandek mard tal-fwied jew tal-kliewi. Dan huwa minhabba li ammonti kbar ta' benzyl alcohol jistgħu jibnu fil-ġisem tiegħek u jistgħu jikkawżaw effetti sekondarji (imsejha "aċidożi metabolika – *metabolic acidosis*").

3. Kif għandek tuża Rebif

Din il-mediċina hi għall-użu b'ħafna dozi.

Dejjem għandek tuża din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib. Iċċekkja mat-tabib tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Dożaġġ tat-titrazzjoni inizjali:

Meta tibda tuża Rebif, huwa rakkomandat li tibda t-trattament b'żieda gradwali fid-doża (l-hekk imsejha 'titrazzjoni tad-doża') fuq perjodu ta' 4 ġimgħat sabiex jitnaqqsu xi wħud mill-effetti sekondarji, huwa rakkomandat li:

- Matul l-ewwel u t-tieni ġimgħa, għandu jiġi injettat Rebif 8.8 mikrogrammi tliet darbiet fil-ġimgħa.
- Matul it-tielet u r-raba' ġimgħa, għandu jiġi injettat Rebif 22 mikrogramma tliet darbiet fil-ġimgħa.

Mill-hames ġimgħa 'l quddiem, wara li tkun lestejt il-perjodu ta' inizjazzjoni tiegħek, inti se ssegwi l-kors tad-doża normali preskritt mit-tabib tiegħek.

Doża normali

Pazjenti li kellhom avveniment kliniku wieħed

Id-doża normali hi 44 mikrogrammi (12 miljun IU) mogħtija tlett darbiet fil-ġimgħa.

Pazjenti bi sklerożi multipla

Id-doża normali hi 44 mikrogrammi (12 miljun IU) mogħtija tlett darbiet fil-ġimgħa.

Doża iktar baxxa ta' 22 mikrogrammi (6 miljun IU) mogħtija tlett darbiet fil-ġimgħa hi rakkomandata għal pazjenti li ma jittolerawx l-ġhola doża.

Rebif għandu jingħata tlett darbiet fil-ġimgħa, u jekk possibbli:

- fl-istess tlett ijiem kull ġimgħa (għall-inqas 48 siegħa bejniethom, eż. it-Tnejn, l-Erbgħa, il-Ġimgħa)
- fl-istess hin tal-ġurnata (preferibbilment filgħaxija).

Użu fit-tfal u fl-adolexxenti (sentejn sa 17-il sena)

Ma saru l-ebda studji kliniċi formali fit-tfal u fl-adolexxenti. Madankollu hemm xi dejta klinika disponibbli li tissuggerixxi li l-profil tas-sigurtà fit-tfal u fl-adolexxenti li jkunu qed jirċievu Rebif 22 mikrogramma jew Rebif 44 mikrogramma tliet darbiet fil-ġimgħa hu simili għal dak osservat fl-adulti.

Użu fit-tfal (inqas minn sentejn)

Rebif mhuwiex rakkomandat għall-użu fi tfal li jkollhom inqas minn sentejn.

Metodu ta' kif għandu jingħata

- Rebif hu maħsub għal injezzjoni subkutaneja (taħt il-ġilda).
- L-ewwel injezzjoni(jiet) trid issir taħt is-superviżjoni ta' persuna kwalifikata fil-kura tas-saħħa. Wara taħriġ adegwat, inti, membru tal-familja, haġib jew persuna oħra li tiegħu hsieb il-pazjent tistgħu tużaw l-iskartoċċi Rebif bit-tagħmir tiegħek biex tagħtu l-medicina d-dar.
- L-iskartoċċ għandu jintuża mat-tagħmir tal-injezzjoni elettroniku RebiSmart.
- Istruzzjonijiet shaħ għall-użu huma pprovduti mat-tagħmir tiegħek. Jekk jogħġbok segwihom b'attenzjoni.
- Hawn taħt għandek issib istruzzjonijiet fil-qosor dwar kif tuża l-iskrataċ ta' Rebif.

Qabel ma tibda

- Aħsel idejk sewwa bl-ilma u bis-sapun.
- Neħhi l-iskartoċċ ta' Rebif mill-pakkett bil-folji billi tqaxxar lura il-kisja tal-plastik.
- Iċċekkja (dritt wara li tneħħih mill-frigġ) li l-iskartoċċ ma jkunx iffriżat aċċidentalment fil-pakkett jew fit-tagħmir. Għandha tintuża biss soluzzjoni li tkun minn ċara sa opalexxenti, bla kulur u mingħajr frak, u li ma jkollha l-ebda sinjali ta' deterjorament.
- Biex tpoġġi l-iskartoċċ fl-apparat u tagħti l-injezzjoni, segwi l-manwal tal-istruzzjonijiet għall-użu (Istruzzjonijiet dwar l-użu) ipprovduti mat-tagħmir tiegħek.

Fejn għandek tinjetta Rebif



- Aghżel sit għall-injezzjoni. It-tabib tiegħek għandu jtik parir dwar postijiet tajba għall-injezzjoni (postijiet tajba jinkludu n-naħa ta' fuq tal-koxxa u n-naħa t'isfel taż-żaqq). Żomm is-siringa bħal lapes jew dart. Nagħtuk parir li tiftakar il-postijiet fejn tkun għamilt l-injezzjoni u tbiddilhom, biex b'hekk l-ebda post ma jsirulu ħafna injezzjonijiet wara xulxin sabiex jitnaqqas ir-riskju ta' nekrozi tas-sit tal-injezzjoni.
NOTA: tużax postijiet fejn thoss balal, għoqod jew uġigh : tkellem mat-tabib jew professur tiegħek dwar dak li ssib.
- Qabel l-injezzjoni uża tajjara bl-alkoħol biex tnaddaf il-ġilda fis-sit tal-injezzjoni. Halli l-ġilda tinxef. Jekk ikun baqa' xi ftit alkoħol fuq il-ġilda, tista' thoss sensazzjoni ta' tingiż.

Kif għandek tinjetta Rebif

- It-tabib tiegħek ser jgħidlek kif għandek tagħżel id-doża t-tajba ta' 44 mikrogramma. Jekk jogħġbok aqra wkoll l-istruzzjonijiet li jinsabu fil-manwal ipprovdut mat-tagħmir tiegħek (RebiSmart).

RebiSmart	• RebiSmart huwa pprogrammat biex jiggwidak matul il-proċess ta' inizjazzjoni kollu u jżid id-doża awtomatikament matul il-perjodu ta' inizjazzjoni. Jagħtik ukoll istruzzjonijiet meta jkollok bżonn tibdel l-iskartoċċ. • Int jew it-tabib tiegħek se jkollkom bżonn tagħżlu d-doża preskritta permezz tal-menu RebiSmart biex tiżguraw ir-reġistrazzjoni t-tajba tad-doża tiegħek. • Biex tattiva l-menu ta' "inizjazzjoni/titrazzjoni" int jew it-tabib tiegħek l-ewwel tridu tagħżlu 44 mikrogramma, imbagħad 'inizjazzjoni/titrazzjoni', tagħżel 'mixgħul' u tikkonferma 'inizjazzjoni/titrazzjoni mixgħul' billi tagħfas 'ok'. • L-apparat se jiżgura li: - o Matul l-ewwel u t-tieni ġimġha, jiġu injettati Rebif 8.8 mikrogrammi tliet darbiet fil-ġimġha. - o Matul it-tielet u r-raba' ġimġha, jiġu injettati Rebif 22 mikrogramma tliet darbiet fil-ġimġha. • Mill-hames ġimġha 'l quddiem, RebiSmart se jaqleb awtomatikament għall-kors tad-doża normali. Jekk jogħġbok aċċerta ruġek qabel l-injezzjoni, li d-doża murija fuq l-iscreen tat-tagħmir tikkorrispondi għad-doża ta' 44 mikrogramma li għaliha ngħatajt riċetta. • Poġġi l-apparat RebiSmart f'angolu ta' 90° mal-ġilda. • Aghfas il-buttuna tal-injezzjoni. Waqt l-injezzjoni, il-buttuna ser itteptep. • Stenna sakemm id-dawl jintefa. Dan ifisser li l-injezzjoni tkun ingħatat kollha. • Nehhi RebiSmart mis-sit tal-injezzjoni.
------------------	---

Wara l-injezzjoni ta' Rebif b'RebiSmart

- Nehhi u armi l-labra skont il-manwal tal-istruzzjonijiet ipprovdut mat-tagħmir tiegħek.
- Immassaġġja bil-mod il-post fejn tkun saret l-injezzjoni b'tajjara jew garża niexfa.
- Aħżen it-tagħmir tiegħek li jkun fih skartoċċ ta' Rebif skont l-istruzzjonijiet f'sezzjoni 5 "Kif taħzen Rebif".

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' dan il-prodott, staqsi lit-tabib, lill-infermiera jew lill-ispizjar tiegħek.

Jekk tuża Rebif aktar milli suppost

F'każ ta' doża żejda, informa lit-tabib tiegħek immedjatament.

Jekk tinsa tuża Rebif

Jekk taqbez doża, kompli hu l-injezzjoni mill-jum tad-doża li jkun imissek. M'għandekx tiehu doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tiehu.

Jekk tiegħaf tuża Rebif

L-effetti ta' Rebif jistgħu ma jiġux innutati immedjatament. Għalhekk m'għandekx tiegħaf tuża Rebif iżda kompli użah regolarment biex tikseb ir-riżultat mixtieq. Jekk ma tkunx ċert/a dwar il-benefiċċji, jekk jogħġbok kellem lit-tabib tiegħek.

M'għandekx twaqqaf il-kura mingħajr ma tinforma lit-tabib tiegħek l-ewwel.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Għid lit-tabib tiegħek immedjatament u ieqaf uża Rebif jekk tesperjenza kwalinkwe minn dawn l-effetti mhux mixtieqa serji

- **Reazzjonijiet allergiċi serji (ipersensittività).** Jekk immedjatament wara li tingħata Rebif thoss qtuħ ta' nifs f'daqqa, li timmanifesta ruħha b'tinfih tal-wiċċ, xuftejn, ilsien jew griżmejn, urtikarja, ħakk f'kull parti tal-ġisem, u sensazzjoni ta' dgħjufija/debulizza jew hass ħażin, ikkuntatja lit-tabib tiegħek minnufih jew fittex attenzjoni medika immedjatament. Dawn ir-reazzjonijiet huma *rari* (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 1,000 persuna).
- Informa lit-tabib tiegħek immedjatament jekk t'esperjenza kwalinkwe minn dawn is-sintomi possibbli f'każ ta' **mard tal-fwied:** suffejra (sfurija tal-ġilda jew ta' l-abjad ta' l-għajnejn), ħakk mifruħ, nuqqas ta' aptit akkumpanjat minn nawsja u rimettar u tbengil faċli tal-ġilda. Problemi severi fil-fwied jistgħu jkunu assoċjati ma' sinjali addizzjonali, eż. diffikultà fil-koncentrazzjoni, ħedla u konfużjoni.
- **Id-dipressjoni** hi *komuni* (tista' taffettwa sa persuna 1 minn kull 10) f'pazjenti kkurati bi sklerosi multipla. Jekk thossok **depress jew tiżvillupa ħsiebijiet suwiċidali**, għid lit-tabib immedjatament.

Kellem lit-tabib tiegħek jekk ikollok xi wiehed minn dawn l-effetti sekondarji:

- **Sintomi bhal ta' l-influenza**, bhal uġiħ ta' ras, deni, bard, uġiħ fil-muskoli u l-ġogi, għeja u nawsja huma *komuni ħafna* (jistgħu jaffettwaw iktar minn persuna 1 minn kull 10). Dawn is-sintomi issoltu huma moderati, huma iżjed komuni fil-bidu tal-kura u jonqsu b'użu kontinwat. Biex jgħin innaqqas dawn is-sintomi t-tabib tiegħek jista' j avvżak tieħu pillola li tnaqqas id-deni qabel doża ta' Rebif u imbagħad għal 24 siegħa wara kull-injezzjoni.
- **Reazzjonijiet fis-sit ta' l-injezzjoni**, inklużi ħmura, nefha, diskolorazzjoni, infjammazzjoni, uġiħ u tifrik tal-ġilda huma *komuni ħafna*. L-okkorenza ta' reazzjonijiet fis-sit ta' l-injezzjoni tonqos maż-żmien. Distruzzjoni tat-tessut (nekrozi), axxess u ċappa fis-sit ta' l-injezzjoni huma *mhux komuni* (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100). Ara rakkomandazzjonijiet fis-sezzjoni "Twissijiet u prekawzzjonijiet" biex tnaqqas ir-riskju fis-sit ta' l-injezzjoni. Is-sit ta' l-injezzjoni jista' jiġi infettat (*mhux komuni*); il-ġilda tista' tinteffaħ b'mod artab jew iebes u s-sitt kollu jista' jwegħa ħafna. Jekk tesperjenza kwalinkwe minn dawn is-sintomi, ikkuntatja lit-tabib tiegħek għal parir.

- Ċerti **testijiet tal-laboratorju** jistgħu jinbidlu. Dawn il-bidliet is-soltu mhumiex innutati mill-pazjent (ma jkunx hemm sintomi), huma reversibbli u moderati, u hafna drabi ma jirrikjedux kura partikolari.
In-numru ta' ċelloli tad-demm ħomor, ċelloli tad-demm bojod u platelets jista' jonqos jew individwalment (*komuni hafna*) jew kollha f'daqqa (*rari*). Is-sintomi possibbli li jirrizultaw minn dawn it-tibdiliet jistgħu jinkludu gheja, kapacieta mnaqqa (ridotta) biex tiġi miġġielda l-infezzjoni, tbengil jew fsada mingħajr spjegazzjoni. Testijiet tal-funzjoni tal-fwied jistgħu jkunu affettwati (*komuni hafna*). Infjammazzjoni tal-fwied ġie wkoll irrapurtat (*mhux komuni*). Jekk tesperjenza sintomi li jindikaw problemi fil-fwied akkompanjati minn sintomi ohra bħall nawsja, rimettar, suffejra, jekk jogħġbok ikkuntattja lit-tabib tiegħek immedjatament (ara "Għid lit-tabib tiegħek immedjatament...").
- **Disfunzjoni tat-tirojde mhijiex komuni.** It-tirojde tista tiffunzjona b'mod eċċessiv, jew insuffiċjenti. Dawn it-tibdiliet fl-attività tat-tirojde kważi dejjem ma' jinthassux bħala sintomi mill-pazjent, madankollu t-tabib tiegħek jista jirrakomanda testijiet kif xieraq.
- **MS rikaduta falza (*frequenza mhux magħrufa*):** Hemm possibiltà li fil-bidu tal-kura tiegħek b'Rebif tista' tesperjenza sintomi li jixbħu dawk f'rikaduta ta' sklerozi multipla. Per eżempju, il-muskoli tiegħek ikunu taħt tensjoni kbira jew dgħijfa hafna, ma jhallukx tiċċaqlaq kif trid. F'ċerti każi dawn is-sintomi huma assoċjati ma deni jew sintomi bħal ta' l-influenza kif deskritti hawn fuq. Jekk tinnota kwalunkwe minn dawn l-effetti mhux mixtieqa kellek lit-tabib tiegħek.

Effetti mhux mixtieqa ohrajn jinkludu:

Komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10):

- Uġiġħ ta' ras

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10):

- Insomnia (diffikulta biex torqod)
- Dijareja, nawsja, rimettar
- Ħakk, raxx (erruzjonijiet tal-ġilda)
- Uġiġħ fil-muskoli u fil-ġogi
- Gheja, deni, bard
- Telf ta' xagħar

Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100):

- Horriqija
- Puplesiji epilettiċi
- Infjammazzjoni tal-fwied (epatite)
- Diffikultajiet biex tieħu n-nifs
- Emboli tad-demmi bħal trombozi tal-vini profondi
- Disturbi tar-retina (in-naħa ta' wara tal-għajnejn) bħal infjammazzjoni jew emboli tad-demmi b'disturbi konsegwenti tal-vista (disturbi tal-vista, telf ta' vista)
- Żieda fl-għaraq

Rari (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 1,000):

- Tentattiv ta' suwiċidju
- Reazzjonijiet serji tal-ġilda - xi wħud b'leżjonijiet tal-mukuża
- Emboli tad-demmi fil-vini ż-żgħir li jistgħu jaffettwaw il-kliewi tiegħek (purpura tromboċitopenika jew sindromu uremiku emolitiku). Sintomi jistgħu jinkludu żieda fit-tbengil, fsada, deni, dgħjufija estrema, uġiġħ ta' ras, sturdament jew mejt. It-tabib tiegħek jista 'jsib tibdil fid-demmi tiegħek u l-funzjoni tal-kliewi tiegħek.
- Lupus erythematosus ikkaġunati mill-medicina: effetti sekondarju tal-użu fit-tul ta' Rebif. Sintomi jistgħu jinkludu uġiġħ fil-muskoli, uġiġħ fil-ġogi u nefħa, u raxx. Jista' jkolluk ukoll sinjali ohrajn bħal deni, telf ta' piż, u gheja kbira. Normalment is-sintomi jgħibu fi żmien ġimgha jew ġimagħtejn wara li l-kura titwaqqaf.

- Problemi fil-kliewi li jinkludu ċikatriċi li jistgħu jnaqqsu l-funzjoni tal-kliewi tiegħek. Jekk ikollok xi wħud jew dawn is-sintomi kollha:
 - awrina bir-raqħwa
 - għeja
 - nefha, b'mod partikolari fl-għekiesi u fil-kappell tal-ġajm, u zieda fil-piż.
 Għid lit-tabib tiegħek għax dawn jistgħu jkunu sinjali ta' problema possibbli fil-kliewi.

L-effetti mhux mixtieqa li għejjin għew irrapurtati għal interferon beta (frekwenza mhux magħrufa)

- Sturdament
- Anzjetà
- Nuqqas ta' aptit
- Twessigh ta' l-arterji u taħbit qawwi tal-qalb
- Irregolaritajiet u/jew tibdil fil-menstruazzjoni.
- Ipertensjoni arterjali tal-pulmun - marda ta' tidjiq sever tal-vini/arterji fil-pulmun li tirriżulta fi pressjoni għolja tad-demmi fil-vini/arterji li jgħorru d-demmi mill-qalb għall-pulmun. Ipertensjoni arterjali tal-pulmun għet osservata f'diversi punti ta' żmien matul il-kura, anki diversi snin wara li tinbeda l-kura b'Rebif.
- Infjammazzjoni tat-tessut xaħmi ta' taħt il-ġilda (pannikulite), li tista' għiegħel lill-ġilda tinħass iebes u possibbilment tiżviluppa boċċi jew irqajja ħomor li juġġu.

M'għandekx twaqqaf jew tbiddel il-medikazzjoni mingħajr il-parir tat-tabib.

Tfal u adolexxenti

L-effetti sekondarji fit-tfal u fl-adolexxenti huma simili għal dawk osservati fl-adulti.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellek lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'[Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Rebif

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq it-tikketta wara JIS.

Aħzen fi friġġ (2°C - 8°C).

Tagħmlux fil-friza. (Sabiex tevita ffirizar aċċidentali, thallix qrib il-freezer).

Wara l-ewwel injezzjoni, uża fi żmien 28 jum.

L-apparat (RebiSmart) fihom skartoċċ mimli bil-lest ta' Rebif li għandu jinħażen fil-pakkett oriġinali fil-friġġ (2°C – 8°C). Għal skop ta' użu ambulatorju, tista' tneħhi r-Rebif mill-friġġ u taħżnu għal perijodu wieħed biss li ma jkunx itwal minn 14 il-ġurnata f'temperatura li ma tkunx għolja minn 25°C. Wara r-Rebif għandu jerga jitpoġġa fil-friġġ u jiġi użat qabel id-data ta'skadenza.

Aħzen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

Tużax din il-medicina jekk tinnota sinjali viżibbli ta' deterjorament bħal meta s-soluzzjoni fl-iskartoċċ ma tkunx għadha ċara u bla kulur jew jekk ikun fiha l-frak.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispiżjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadexx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

X'fih Rebif

- Is-sustanza attiva hi interferon beta-1a. Kull skartoċċ fih 132 mikrogrammi li jikkorrispondu għal 36 miljun Unità Internazzjonali (IU) ta' interferon beta-1a.
- Is-sustanzi l-oħra huma mannitol, poloxamer 188, L-methionine, benzyl alkohol, sodium acetate, acetic acid, sodium hydroxide u ilma għall-injezzjoni.

Kif jidher Rebif u l-kontenut tal-pakkett

Skartoċċ mimli għal-lest (ħġieġ ta' tip 1) b'tapp bi plangier (lastku) u b'għatu li jissigilla (aluminju u lastku halobutyl), li fih soluzzjoni ta' 1.5 mL. Daqs tal-pakkett ta' 4 jew 12 il-skartoċċ. Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

L-iskartoċċ għandu jintuża mat-tagħmir tal-injezzjoni elettroniku RebiSmart elettroniku. It-tagħmir hu pprovdut separatament.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
L-Olanda

Manifattur

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-aħhar f'

Sorsi ohra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>.

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Rebif 22 mikrogrammi soluzzjoni għall-injezzjoni f'pinna mimlija għal-lest Interferon beta-1a

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tuża din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terga' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhum Rebif u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Rebif
3. Kif għandek tuża Rebif
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Rebif
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum Rebif u għalxiex jintuża

Rebif jiffurma parti mill-klassi tal-medicini magħrufa bħala interferons. Dawn huma sustanzi naturali li jibgħati messagġi bejn iċ-ċelluli. L-interferons huma prodotti mill-ġisem u għandhom parti importanti fis-sistema immunitarja. Permezz ta' mekkaniżmi li mhumix magħrufa sew, l-interferons jgħinu jillimitaw il-ħsara lis-sistema nervuża assoċjata ma' l-isklerożi multipla.

Rebif hi proteina pura ħafna u li tinhall sew u hi simili għall-interferon beta naturali li jagħmel il-ġisem tal-bniedem.

Rebif jintuża għall-kura ta' l-isklerożi multipla. Deher li naqqas in-numru u s-severita' ta' l-attakki ripetuti u li jnaqqas il-progressjoni tad-dizabilita'.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Rebif

Tużax Rebif

- jekk inti allergiku għal interferon beta naturali jew artifiċjali jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imnizzla fis-sezzjoni 6).
- jekk inti dipress b'mod gravi.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek qabel tuża Rebif.

- Rebif għandu jintuża biss taht is-supervizjoni tat-tabib tiegħek.
- Qabel tibda l-kura b'Rebif, aqra sew u segwi "RebiDose Istruzzjonijiet għal użu" ipprovduti fi ktejjeb separat, dan sabiex tnaqqas ir-riskju ta' nekrozi fis-sit ta' l-injezzjoni (qsim fil-ġilda u qerda tat-tessut) li għet rappurtata f'pazienti kkurati b'Rebif. Jekk ikollok reazzjonijiet inkwetanti fil-post tat-tilqim, kellem lit-tabib tiegħek.
- Kellem lit-tabib jew l-ispizjar tiegħek qabel tiehu Rebif jekk inti allergiku (għandek sensitività eċċessiva) għal xi medicini oħra.

- Emboli tad-demmm fil-vini ż-żgħar jistgħu jseħhu waqt il-kura tiegħek. Dawn emboli jistgħu jaffettwaw il-kliewi tiegħek. Dan jista' jigri diversi ġimgħat sa diversi snin wara li tibda Rebif. It-tabib tiegħek tista' tixtieq li jiċċekkja l-pressjoni tad-demmm tiegħek, demm (għadd tal-plejtlets) u l-funzjoni tal-kliewi tiegħek.

Informa lit-tabib tiegħek jekk tbat minn mard tal-

- mudullun,
- kliewi,
- fwied,
- qalb,
- tirojde
- jew jekk kellek dipressjoni
- jew jekk għandek storja ta' attakki ta' epilessija

sabiex hu/hi jkun jista' jsegwi mill-qrib il-kura tiegħek u jekk jiżienux dawn il-kundizzjonijiet.

Mediċini oħra u Rebif

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tuża, użajt dan l-aħħar jew tista' tuża xi mediċini oħra. B'mod partikulari għandek tgħid lit-tabib tiegħek jekk qed tuża mediċini kontra l-epillesija u kontra d-dipressjoni.

Tqala u treddigh

Jekk inti tqila, taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek qabel tiehu din il-mediċina.

Mhumiex mistennija effetti ta' ħsara fuq it-tarbija tat-twelid/tarbija li tkun qed tiġi mreddgħa. Rebif jista' jintuża waqt it-treddigh.

Sewqan u thaddim ta' magni

Effetti tal-marda innifisha jew tal-kura tagħha jistgħu jinfluwenzaw l-abilità ta' sewqan jew ta' użu ta' magni tiegħek. Għandek titkellem mat-tabib tiegħek jekk dan jgħodd għalik.

Rebif fih sodium u benzyl alcohol

Din il-mediċina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull doża, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

Din il-mediċina fiha 2.5 mg ta' benzyl alkohol f'kull doża. Benzyl alcohol jista' jikkawża reazzjonijiet allergiċi.

Benzyl alcohol għe marbut mar-riskju ta' effetti sekondarji severi inklużi problemi tan-nifs (imsejha "gasping syndrome") fi tfal żgħar.

Tużax għal aktar minn ġimgħa fi tfal żgħar sa (inqas minn 3 snin), sakemm ma jingħatax parir mit-tabib jew mill-ispizjar tiegħek.

Staqs li tabib jew lill-ispizjar tiegħek għal parir jekk inti tqila jew qed treda' jew jekk għandek mard tal-fwied jew tal-kliewi. Dan huwa minhabba li ammonti kbar ta' benzyl alcohol jistgħu jibnu fil-ġisem tiegħek u jistgħu jikkawżaw effetti sekondarji (imsejha "aċidożi metabolika – metabolic acidosis").

3. Kif ghandek tuża Rebif

Dejjem ghandek tuża din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib. Iċċekkja mat-tabib tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Meta tibda tuża Rebif, huwa rakkomandat li tibda t-trattament b'żieda gradwali fid-doża (l-hekk imsejha 'titrazzjoni tad-doża') matul l-ewwel 4 ġimgħat biex tgħin tnaqqas l-effetti sekondarji. Rebif huwa disponibbli fi skrataċ ta' 22 mikrogramma u 44 mikrogramma għall-użu mal-apparat elettroniku għall-injezzjoni RebiSmart, li jaġġusta awtomatikament id-doża tiegħek matul l-ewwel xahar ta' trattament.

Doża

Id-doża normali hi 44 mikrogrammi (12 miljun IU) mogħtija tlett darbiet fil-ġimgħa. It-tabib tiegħek tak riċetta għal doża iktar baxxa ta' 22 mikrogrammi (6 miljun IU) mogħtija tlett darbiet fil-ġimgħa. Din id-doża aktar baxxa hi rakkomandata għal pazjenti li ma jittolerawx l-ghola doża.

Rebif għandu jingħata tlett darbiet fil-ġimgħa, u jekk possibbli:

- fl-istess tlett ijiem kull ġimgħa (għall-inqas 48 siegħa bejniethom, eż. it-Tnejn, l-Erbgħa, il-Ġimgħa)
- fl-istess hin tal-ġurnata (preferibbilment filgħaxija).

Użu fit-tfal u fl-adolexxenti (sentejn sa 17-il sena)

Ma saru l-ebda studji kliniċi formali fit-tfal u fl-adolexxenti. Madankollu hemm xi dejta klinika disponibbli li tissuggerixxi li l-profil tas-sigurtà fit-tfal u fl-adolexxenti li jkunu qed jirċievu Rebif 22 mikrogramma jew Rebif 44 mikrogramma tliet darbiet fil-ġimgħa hu simili għal dak osservat fl-adulti.

Użu fit-tfal (inqas minn sentejn)

Rebif mhuwix rakkomandat għall-użu fi tfal li jkollhom inqas minn sentejn.

Metodu ta' kif għandu jingħata

- Rebif jingħata (b'injezzjoni taħt il-ġilda) (subkutaneja) b'użu ta' pinna mimlija għall-lest imsejha "RebiDose".
- Uża kull "RebiDose" darba biss.
- L-ewwel injezzjoni(jiet) trid issir taħt is-superviżjoni ta' persuna kwalifikata fil-kura tas-saħħa. Wara tahrig adegwat, inti, membru tal-familja, habib jew persuna oħra li tiegħu hsieb il-pazjent tistgħu tużaw Rebif pinna mimlija għal-lest biex tagħtu l-medicina d-dar.
- Meta tagħmel dan jekk jogħġbok aqra sew u segwi, "l-istruzzjonijiet għall-użu ta' RebiDose" ipprovduti separatament fil-ktejjeb.

Trid tintuża biss soluzzjoni li hija ċara għal opalexxenti mingħajr frak u mingħajr sinjali visibbli ta' deterjorament.

Jekk tuża Rebif aktar milli suppost

F'każ ta' doża żejda, informa lit-tabib tiegħek immedjatament.

Jekk tinsa tuża Rebif

Jekk taqbez doża, kompli hu l-injezzjoni mill-jum tad-doża li jkun imissek. M'għandekx tiegħu doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tiegħu.

Jekk tieqaf tuża Rebif

L-effetti ta' Rebif jistgħu ma jiġux innutati immedjatament. Għalhekk m'għandekx tieqaf tuża Rebif iżda kompli użah regolarment biex tikseb ir-riżultat mixtieq. Jekk ma tkunx ċert/a dwar il-benefiċċji, jekk jogħġbok kellek lit-tabib tiegħek.

M'għandekx twaqqaf il-kura mingħajr ma tinforma lit-tabib tiegħek l-ewwel.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Għid lit-tabib tiegħek immedjatament u ieqaf uża Rebif jekk tesperjenza kwalinkwe minn dawn l-effetti mhux mixtieqa serji

- **Reazzjonijiet allergiċi serji (ipersensittività).** Jekk immedjatament wara li tingħata Rebif thoss qtuħ ta' nifs f'daqqa, li timmanifesta ruhha b'tinfih tal-wieċ, xuftejn, ilsien jew griżmejn, urtikarja, ħakk f'kull parti tal-gisem, u sensazzjoni ta' dgħjufija/debulizza jew hass ħażin, ikkuntatja lit-tabib tiegħek minnufih jew fittex attenzjoni medika immedjatament. Dawn ir-reazzjonijiet huma *rari* (jistgħu jaffettwaw sa 1 persuna minn kull 1,000 persuna).
- Informa lit-tabib tiegħek immedjatament jekk t'esperjenza kwalinkwe minn dawn is-sintomi possibbli f'każ ta' **mard tal-fwied:** suffejra (sfurija tal-gilda jew ta' l-abjad ta' l-ghajnejn), ħakk mifrux, nuqqas ta' aptit akkumpanjat minn nawsja u rimettar u tbengil faċli tal-gilda. Problemi severi fil-fwied jistgħu jkunu assoċjati ma' sinjali addizzjonali, eż. diffikultà fil-koncentrazzjoni, ħedla u konfużjoni.
- **Id-dipressjoni** hi *komuni* (tista' taffettwa sa persuna 1 minn kull 10) f'pazjenti kkurati bi sklerosi multipla. Jekk thossok **depress jew tiżvillupa hsiebijiet suwiċidali**, għid lit-tabib immedjatament.

Kellem lit-tabib tiegħek jekk ikollok xi wiehed minn dawn l-effetti sekondarji:

- **Sintomi bħal ta' l-influenza**, bħal uġiġħ ta' ras, deni, bard, uġiġħ fil-muskoli u l-gogi, għeja u nawsja huma *komuni ħafna* (jistgħu jaffettwaw iktar minn persuna 1 minn kull 10). Dawn is-sintomi issoltu huma moderati, huma iżjed komuni fil-bidu tal-kura u jonqsu b'użu kontinwat. Biex jgħin innaqqas dawn is-sintomi t-tabib tiegħek jista' jgħid tiegħu pillola li tnaqqas id-deni qabel doża ta' Rebif u imbagħad għal 24 siegħa wara kull-injezzjoni.
- **Reazzjonijiet fis-sit ta' l-injezzjoni**, inklużi ħmura, nefha, diskolorazzjoni, infjammazzjoni, uġiġħ u tifrik tal-gilda huma *komuni ħafna*. L-okkorenza ta' reazzjonijiet fis-sit ta' l-injezzjoni tonqos maż-żmien. Distruzzjoni tat-tessut (nekrozi), axxess u ċappa fis-sit ta' l-injezzjoni huma *mhux komuni* (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100). Ara rakkomandazzjonijiet fis-sezzjoni "Twissijiet u prekawzjonijiet" biex tnaqqas ir-riskju fis-sit ta' l-injezzjoni. Is-sit ta' l-injezzjoni jista' jiġi infettat (*mhux komuni*); il-gilda tista' tinteffaħ b'mod artab jew iebes u s-sitt kollu jista' jwegġa ħafna. Jekk tesperjenza kwalinkwe minn dawn is-sintomi, ikkuntatja lit-tabib tiegħek għal parir.

- Ċerti **testijiet tal-laboratorju** jistgħu jinbidlu. Dawn il-bidliet is-soltu mhumiex innutati mill-pazjent (ma jkunx hemm sintomi), huma reversibbli u moderati, u hafna drabi ma jirrikjedux kura partikolari.
In-numru ta' ċelloli tad-demem homor, ċelloli tad-demem bojod u platelets jista' jonqos jew individwalment (*komuni hafna*) jew kollha f'daqqa (*rari*). Is-sintomi possibbli li jirrizultaw minn dawn it-tibdiliet jistgħu jinkludu gheja, kapacieta mnaqqa (ridotta) biex tiġi miġġielda l-infezzjoni, tbengil jew fsada mingħajr spjegazzjoni. Testijiet tal-funzjoni tal-fwied jistgħu jkunu affettwati (*komuni hafna*). Infjammazzjoni tal-fwied ġie wkoll irrapurtat (*mhux komuni*). Jekk tesperjenza sintomi li jindikaw problemi fil-fwied akkompanjati minn sintomi ohra bħall nawsja, rimettar, suffejra, jekk jogħġbok ikkuntattja lit-tabib tiegħek immedjatament (ara "Għid lit-tabib tiegħek immedjatament...").
- **Disfunzjoni tat-tirojde mhijiex komuni.** It-tirojde tista tiffunzjona b'mod eċċessiv, jew insuffiċjenti. Dawn it-tibdiliet fl-attività tat-tirojde kważi dejjem ma' jinthassux bħala sintomi mill-pazjent, madankollu t-tabib tiegħek jista jirrakomanda testijiet kif xieraq.
- **MS rikaduta falza (*frequenza mhux magħrufa*):** Hemm possibiltà li fil-bidu tal-kura tiegħek b'Rebif tista' tesperjenza sintomi li jixbħu dawk f'rikaduta ta' sklerozi multipla. Per eżempju, il-muskoli tiegħek ikunu taħt tensjoni kbira jew dgħijfa hafna, ma jhallukx tiċċaqlaq kif trid. F'ċerti każi dawn is-sintomi huma assoċjati ma deni jew sintomi bħal ta' l-influenza kif deskritti hawn fuq. Jekk tinnota kwalunkwe minn dawn l-effetti mhux mixtieqa kellek lit-tabib tiegħek.

Effetti mhux mixtieqa ohrajn jinkludu:

Komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10):

- Uġiġħ ta' ras

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10):

- Insomnia (diffikulta biex torqod)
- Dijareja, nawsja, rimettar
- Ħakk, raxx (erruzjonijiet tal-ġilda)
- Uġiġħ fil-muskoli u fil-ġogi
- Gheja, deni, bard
- Telf ta' xagħar

Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100):

- Horriqija
- Puplesiji epilettiċi
- Infjammazzjoni tal-fwied (epatite)
- Diffikultajiet biex tieħu n-nifs
- Emboli tad-demem bħal trombozi tal-vini profondi
- Disturbi tar-retina (in-naħa ta' wara tal-ġajnejn) bħal infjammazzjoni jew emboli tad-demem b'disturbi konsegwenti tal-vista (disturbi tal-vista, telf ta' vista)
- Żieda fl-ġharaq

Rari (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 1,000):

- Tentattiv ta' suwiċidju
- Reazzjonijiet serji tal-ġilda - xi wħud b'leżjonijiet tal-mukuża
- Emboli tad-demem fil-vini ż-żgħar li jistgħu jaffettwaw il-kliewi tiegħek (purpura tromboċitopenika jew sindromu uremiku emolitiku). Sintomi jistgħu jinkludu żieda fit-tbengil, fsada, deni, dgħjufija estrema, uġiġħ ta' ras, sturdament jew mejt. It-tabib tiegħek jista' jsib tibdil fid-demem tiegħek u l-funzjoni tal-kliewi tiegħek.
- Lupus erythematosus ikkaġunati mill-medicina: effett sekondarju tal-użu fit-tul ta' Rebif. Sintomi jistgħu jinkludu uġiġħ fil-muskoli, uġiġħ fil-ġogi u nefħa, u raxx. Jista' jkolluk ukoll sinjali ohrajn bħal deni, telf ta' piż, u gheja kbira. Normalment is-sintomi jgħibu fi żmien ġimgha jew ġimagħtejn wara li l-kura titwaqqaf.

- Problemi fil-kliewi li jinkludu ċikatriċi li jistgħu jnaqqsu l-funzjoni tal-kliewi tiegħek. Jekk ikollok xi wħud jew dawn is-sintomi kollha:
 - awrina bir-raqħwa
 - għeja
 - nefħa, b'mod partikolari fl-għekiesi u fil-kappell tal-ghajn, u zieda fil-piż.
 Għid lit-tabib tiegħek għax dawn jistgħu jkunu sinjali ta' problema possibbli fil-kliewi.

L-effetti mhux mixtieqa li għejjin għew irrapurtati għal interferon beta (frekwenza mhux magħrufa)

- Sturdament
- Anzjetà
- Nuqqas ta' aptit
- Twessigh ta' l-arterji u taħbit qawwi tal-qalb
- Irregolaritajiet u/jew tibdil fil-menstruazzjoni
- Ipertensjoni arterjali tal-pulmun - marda ta' tidjiq sever tal-vini/arterji fil-pulmun li tirriżulta fi pressjoni għolja tad-demmi fil-vini/arterji li jgħorru d-demmi mill-qalb għall-pulmun. Ipertensjoni arterjali tal-pulmun għet osservata f'diversi punti ta' żmien matul il-kura, anki diversi snin wara li tinbeda l-kura b'Rebif.
- Infjammazzjoni tat-tessut xaħmi ta' taħt il-ġilda (pannikulite), li tista' għgiegħel lill-ġilda tinħass iebes u possibbilment tiżviluppa boċċi jew irqajja ħomor li juġġu.

M'għandekx twaqqaf jew tbiddel il-medikazzjoni mingħajr il-parir tat-tabib.

Tfal u adolexxenti

L-effetti sekondarji fit-tfal u fl-adolexxenti huma simili għal dawk osservati fl-adulti.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellek lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'[Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Rebif

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq it-tikketta wara JIS.

Aħžen fi friġġ (2°C - 8°C).

Tagħmlux fil-friża. (Sabiex tevita ffirizar aċċidentali, thallix qrib il-freezer).

Għal skop ta' użu ambulatorju, tista' tneħhi r-Rebif mil-friġġ u taħżnu għal perijodu wieħed biss li ma jkunx itwal minn 14 il-għurnata f'temperatura li ma tkunx għolja minn 25°C. Wara r-Rebif għandu jerga jtipogħa fil-friġġ u jiġi użat qabel id-data ta'skadenza.

Aħžen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

Tużax din il-medicina jekk tinnota sinjali viżibbli ta' deterjorament bħal meta s-soluzzjoni ma tkunx għadha ċara jew jekk ikun fiha l-frak.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagħ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadkx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

X'fih Rebif

- Is-sustanza attiva hi interferon beta-1a. Kull pinna mimlija għal-lest fiha 22 mikrogrammi li jikkorrispondu għal 6-il miljun Unità Internazzjonali (IU) ta' interferon beta-1a.
- Is-sustanzi l-oħra huma mannitol, poloxamer 188, L-methionine, benzyl alkohol, sodium acetate, acetic acid, sodium hydroxide u ilma għall-injezzjoni.

Kif jidher Rebif u l-kontenut tal-pakkett

Rebif huwa disponibbli bħala soluzzjoni għall-injezzjoni f'pinna mimlija għal-lest għall-amministrazzjoni mill-pazjent stess. Is-soluzzjoni ta' Rebif hija ċara għal opalexxenti. Il-pinna mimlija għal-lest hija lesta għall-użu u fiha 0.5 mL ta' soluzzjoni.

Rebif huwa disponibbli f'pakketti ta' 1, 3 u 12-il siringa mimlijin għal-lest (RebiDose). Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Merck Europe B.V.

Gustav Mahlerplein 102

1082 MA Amsterdam

L-Olanda

Manifattur

Merck Serono S.p.A.

Via delle Magnolie 15

I-70026 Modugno (Bari)

L-Italja

Dan il-fuljett kien rivedut l-aħhar f'

Sorsi ohra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>.

RebiDose Istruzzjonijiet għall-użu

KIF TUŻA REBIF PINNA MIMLIJA GĦAL-LEST (RebiDose)

- Din is-sezzjoni tgħidlek kif tuża RebiDose.
- Rebif jingħata b'injezzjoni taħt il-ġilda (subkutaneja).
- Uża RebiDose darba biss.
- L-ewwel injezzjoni(jiet) trid issir taħt is-superviżjoni ta' persuna kwalifikata fil-kura tas-saħħa. Wara taħriġ adegwat, inti, membru tal-familja, ħabib jew persuna oħra li tiegħu tistgħu tużaw RebiDose biex tagħtu l-medicina d-dar. Jekk għandek xi mistoqsija dwar kif tinjetta, jekk jogħġbok staqsi lit-tabib, infermiera jew spiżjar tiegħek għall-ghajnuna.
- **Aqra l-istruzzjonijiet li ġejjin kollha b'attenzjoni qabel tuża RebiDose.**

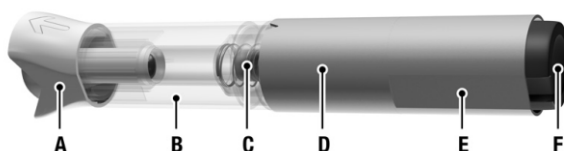
Apparat

Biex tinjetta lilek innifsek għandek bżonn:

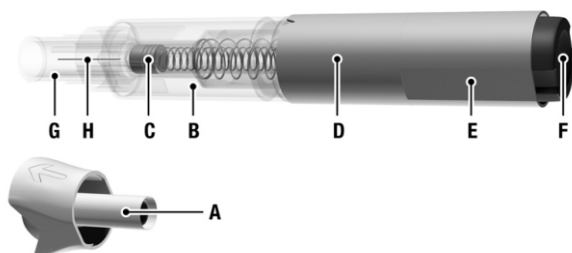
- Rebidose ġdid u
- Ćarutta bl-alkohol jew simili.
- B'tajjara jew garża

Hawn taħt hawn stampa li turi kif jidher RebiDose.

Qabel l-injezzjoni



Wara l-injezzjoni



- A. Għatu
- B. Tieqa trasparenti
- C. Planger
- D. Tikketta tad-doża
- E. Bodi prinċipali
- F. Buttuna
- G. Ilqugħ tas-sigurtà
- H. Labra

Qabel ma tibda

- Aħsel idejk sewwa bl-ilma u s-sapun.
- Nehhi RebiDose mill-pakkett billi tiġbed lura l-plastik li jkisiha.

- Ikkontrolla d-dehra ta' Rebif minn ġot-tieqa trasparenti. Għandha tkun ċara għal opalexxenti mingħajr frak u mingħajr sinjali visibbli ta' deterjorament. Jekk ikun hemm partikoli jew sinjali visibbli ta' deterjorament ohrajn, tużax u kkuntattja lit-tabib, infermiera jew spiżjar għal għajjuna.
- Ara d-data ta' skadenza fuq it-tikketta jew il-kaxxa ta' barra ta' RebiDose (indikata bħala "JIS"). Tużax RebiDose jekk id-data ta' skadenza tkun għaddiet.

Fejn għandek tinjetta b'RebiDose



- Aghżel sit għall-injezzjoni. It-tabib tiegħek għandu jagħtik parir dwar postijiet tajba għall-injezzjoni (postijiet tajba jinkludu n-naħa ta' fuq tal-koxxa u n-naħa t'isfel taż-żaqq.)
- Ftakar il-postijiet fejn tkun għamilt l-injezzjoni u tbiddilhom, biex b'hekk l-ebda post ma jsirulu ħafna injezzjonijiet ta' spiss, sabiex titnaqqas il-ħsara tal-ġilda (nekrozi).
- NOTA: tużax postijiet fejn thoss nfieħ, għoqod jew uġiħ: tkellem mat-tabib jew professur tiegħek dwar dak li ssib.

Kif għandek tinjetta RebiDose

- **Tnehhix** l-ghatu qabel ma tkun lest/a biex tagħti l-injezzjoni.
- Qabel l-injezzjoni, uża tajjara bl-alkoħol sabiex tnaddaf il-ġilda fejn se ssir l-injezzjoni. Agħti ċans lill-ġilda sabiex tinxef. Jekk jibqa' ftit alkoħol fuq il-ġilda, dan jista' jniggżek.



- Żomm RebiDose mill-bodi prinċipali u uża idek l-oħra biex tneħhi l-ghatu.



- Żomm RebiDose f'angolu rett (90 grad) għas-sit ta' injezzjoni. Imbotta l-pinna mal-ġilda sakemm thoss reżistenza. L-azzjoni tholl il-buttuna.

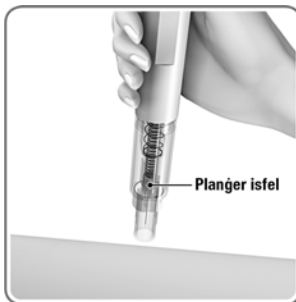


- Żomm biżżejjed pressjoni fuq il-ġilda u aghfas il-buttuna bil-behem. Tisma' klikk li jindika l-bidu tal-injezzjoni u l-plaġer jibda jimxi. Żomm RebiDose magħfus sewwa kontra l-ġilda għal minn inqas 10 sekondi sabiex tinjetta il-medicina kollha. M'hemmx bżonn li żżomm il-buttuna magħfusa bil-behem wara li tkun inbdiet l-injezzjoni.



- Neħhi RebiDose mis-sit tal-injezzjoni. L-ilqugh tas-sigurtà awtomatikament idawwar il-labra u jehel f'postu biex jiproteġik mil-labra.

Wara l-injezzjoni



- Ittawwal mit-tieqa trasparenti sabiex tagħmel ċert/a li l-plaġer ikun mexxa sal-qiegħ kif indikat fl-istampa.
- Ikkontrolla viżwalment li ma jkun għad baqa' ebda likwidu. Jekk ikun għad fadal xi likwidu, mhux il-prodott medicinali kollu jkun ġie injettat u inti għandek tikkonsulta lit-tabib jew l-infermiera tiegħek għal għajnuna.

- Immassaġġja bil-mod il-post fejn tkun saret l-injezzjoni b'tajjara jew garża.
- **Tergax** tghatti r-RebiDose użat bil l'ghatu. Dan għaliex il-labra hija mogħtija bl' ilqugh tas-sigurtà. **Tpoġġix sebgħek fl- ilqugh tas-sigurtà.**
- RebiDose għandu jintuża darba biss u m'għandu **qatt** jerga jintuża.
- Malli tispicċa l-injezzjoni tiegħek, armi minnufih ir-RebiDose. Saqsi lill-ispizjar(a) tiegħek kif għandek tiddisponi mir-RebiDose b'mod sigur.
- Jekk għandek iżjed mistoqsijiet, jekk jogħġbok saqsi lit-tabib(a), infermier(a) jew l-ispizjar(a).

Biex tevita xi korriment, **qatt ma għandek iddahhal is-swaba' tiegħek fil-fetha tal-ilqugh tas-sigurtà** li jiksi l-labra.

Dawn l-"Istruzzjonijiet għall-użu" ġew riveduti l-aħħar fi

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Rebif 44 mikrogrammi soluzzjoni għall-injezzjoni b'pinna mimlija għal-lest Interferon beta-1a

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tuża din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terga' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhum Rebif u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Rebif
3. Kif għandek tuża Rebif
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Rebif
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum Rebif u għalxiex jintuża

Rebif jiffurma parti mill-klassi tal-medicini magħrufa bħala interferons. Dawn huma sustanzi naturali li jibgħati messagġi bejn iċ-ċelluli. L-interferons huma prodotti mill-ġisem u għandhom parti importanti fis-sistema immunitarja. Permezz ta' mekkaniżmi li mhumix magħrufa sew, l-interferons jgħinu jillimitaw il-ħsara lis-sistema nervuża assoċjata ma' l-isklerożi multipla.

Rebif hi proteina pura ħafna u li tinhall sew u hi simili għall-interferon beta naturali li jagħmel il-ġisem tal-bniedem.

Rebif jintuża għall-kura ta' l-isklerożi multipla. Deher li naqqas in-numru u s-severita' ta' l-attakki ripetuti u li jnaqqas il-progressjoni tad-dizabilita'. Hu wkoll approvat għall-użu f'pazjenti li kellhom avveniment kliniku wieħed li x'aktarx ikun l-ewwel sinjal ta' sklerożi multipla.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Rebif

Tużax Rebif

- jekk inti allergiku għal interferon beta naturali jew artifiċjali jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imnizzla fis-sezzjoni 6).
- jekk inti dipress b'mod gravi.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek qabel tuża Rebif.

- Rebif għandu jintuża biss taħt is-supervizjoni tat-tabib tiegħek.
- Qabel tibda l-kura b'Rebif, aqra sew u segwi "RebiDose Istruzzjonijiet għal użu" ipprovduti fi ktejjeb separat, dan sabiex tnaqqas ir-riskju ta' nekrozi fis-sit ta' l-injezzjoni (qsim fil-ġilda u qerda tat-tessut) li għet rappurtata f'pazjenti kkurati b'Rebif. Jekk ikollok reazzjonijiet inkwetanti fil-post tat-tilqim, kellem lit-tabib tiegħek.
- Kellem lit-tabib jew l-ispizjar tiegħek qabel tiehu Rebif jekk inti allergiku (għandek sensitività eċċessiva) għal xi medicini oħra.

- Emboli tad-demmm fil-vini ż-żgħar jistgħu jseħħu waqt il-kura tiegħek. Dawn emboli jistgħu jaffettwaw il-kliewi tiegħek. Dan jista' jigri diversi ġimgħat sa diversi snin wara li tibda Rebif. It-tabib tiegħek tista' tixtieq li jiċċekkja l-pressjoni tad-demmm tiegħek, demm (għadd tal-plejtlets) u l-funzjoni tal-kliewi tiegħek.

Informa lit-tabib tiegħek jekk tbat minn mard tal-

- mudullun,
- kliewi,
- fwied,
- qalb,
- tirojde
- jew jekk kellek dipressjoni
- jew jekk għandek storja ta' attakki ta' epilessija

sabiex hu/hi jkun jista' jsegwi mill-qrib il-kura tiegħek u jekk jiżienux dawn il-kundizzjonijiet.

Mediċini oħra u Rebif

Għid lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek jekk qed tuża, użajt dan l-aħħar jew tista' tuża xi mediċini oħra. B'mod partikulari għandek tgħid lit-tabib tiegħek jekk qed tuża mediċini kontra l-epillesija u kontra d-dipressjoni.

Tqala u treddigh

Jekk inti tqila, taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispiżjar tiegħek qabel tiehu din il-mediċina.

Mhumiex mistennija effetti ta' ħsara fuq it-tarbija tat-twelid/tarbija li tkun qed tiġi mreddgħa. Rebif jista' jintuża waqt it-treddigh.

Sewqan u thaddim ta' magni

Effetti tal-marda innifisha jew tal-kura tagħha jistgħu jinfluwenzaw l-abilità ta' sewqan jew ta' użu ta' magni tiegħek. Għandek titkellem mat-tabib tiegħek jekk dan jgħodd għalik.

Rebif fih sodium u benzyl alcohol

Din il-mediċina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull doża, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

Din il-mediċina fiha 2.5 mg ta' benzyl alkohol f'kull doża. Benzyl alcohol jista' jikkawża reazzjonijiet allergiċi.

Benzyl alcohol għe marbut mar-riskju ta' effetti sekondarji severi inklużi problemi tan-nifs (imsejha "gasping syndrome") fi tfal żgħar.

Tużax għal aktar minn ġimgħa fi tfal żgħar sa (inqas minn 3 snin), sakemm ma jingħatax parir mit-tabib jew mill-ispiżjar tiegħek.

Staqs li tabib jew lill-ispiżjar tiegħek għal parir jekk inti tqila jew qed tredda' jew jekk għandek mard tal-fwied jew tal-kliewi. Dan huwa minhabba li ammonti kbar ta' benzyl alcohol jistgħu jibnu fil-ġisem tiegħek u jistgħu jikkawżaw effetti sekondarji (imsejha "aċidożi metabolika – *metabolic acidosis*").

3. Kif ghandek tuża Rebif

Dejjem ghandek tuża din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib. Iċċekkja mat-tabib tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Meta tibda tuża Rebif, huwa rakkomandat li tibda t-trattament b'żieda gradwali fid-doża (l-hekk imsejha 'titrazzjoni tad-doża') matul l-ewwel 4 ġimgħat biex tghin tnaqqas l-effetti sekondarji. Rebif huwa disponibbli fi skrataċ ta' 22 mikrogramma u 44 mikrogramma għall-użu mal-apparat elettroniku għall-injezzjoni RebiSmart, li jaġġusta awtomatikament id-doża tiegħek matul l-ewwel xahar ta' trattament.

Doża

Pazjenti li kellhom avveniment kliniku wieħed

Id-doża normali hi 44 mikrogrammi (12 miljun IU) mogħtija tlett darbiet fil-ġimgħa.

Pazjenti bi sklerożi multipla

Id-doża normali hi 44 mikrogrammi (12 miljun IU) mogħtija tlett darbiet fil-ġimgħa.

Doża iktar baxxa ta' 22 mikrogrammi (6 miljun IU) mogħtija tlett darbiet fil-ġimgħa hi rakkomandata għal pazjenti li ma jittolerawx l-għola doża.

Rebif għandu jingħata tlett darbiet fil-ġimgħa, u jekk possibbli:

- fl-istess tlett ijiem kull ġimgħa (għall-inqas 48 siegħa bejniethom, eż. it-Tnejn, l-Erbgħa, il-Ġimgħa)
- fl-istess hin tal-ġurnata (preferibbilment filgħaxija).

Użu fit-tfal u fl-adolexxenti (sentejn sa 17-il sena)

Ma saru l-ebda studji kliniċi formali fit-tfal u fl-adolexxenti. Madankollu hemm xi dejta klinika disponibbli li tissuġġerixxi li l-profil tas-sigurtà fit-tfal u fl-adolexxenti li jkunu qed jirċievu Rebif 22 mikrogramma jew Rebif 44 mikrogramma tliet darbiet fil-ġimgħa hu simili għal dak osservat fl-adulti.

Użu fit-tfal (inqas minn sentejn)

Rebif mhuwiex rakkomandat għall-użu fi tfal li jkollhom inqas minn sentejn.

Metodu ta' kif għandu jingħata

- Rebif jingħata (b'injezzjoni taħt il-ġilda) (subkutaneja) b'użu ta' pinna mimlija għall-lest imsejha "RebiDose".
- Uża kull "RebiDose" darba biss.
- L-ewwel injezzjoni(jiet) trid issir taħt is-supervizjoni ta' persuna kwalifikata fil-kura tas-saħħa. Wara taħriġ adegwat, inti, membru tal-familja, ħabib jew persuna oħra li tiegħu ħsieb il-pazjent tistgħu tużaw Rebif pinna mimlija għal-lest biex tagħtu l-medicina d-dar.
- Meta tagħmel dan jekk jogħġbok aqra sew u segwi, "l-istruzzjonijiet għall-użu ta' RebiDose" ipprovduti separatament fil-ktejjeb.

Trid tintuża biss soluzzjoni li hija ċara għal opalexxenti mingħajr frak u mingħajr sinjali visibbli ta' deterjorament.

Jekk tuża Rebif aktar milli suppost

F'każ ta' doża żejda, informa lit-tabib tiegħek immedjatament.

Jekk tinsa tuża Rebif

Jekk taqbez doża, kompli hu l-injezzjoni mill-jum tad-doża li jkun imissek. M'għandekx tiegħu doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tiegħu.

Jekk tieqaf tuża Rebif

L-effetti ta' Rebif jistgħu ma jġux innutati immedjatament. Għalhekk m'għandekx tieqaf tuża Rebif iżda kompli użah regolarment biex tikseb ir-riżultat mixtieq. Jekk ma tkunx ċert/a dwar il-benefiċċji, jekk jogħġbok kellem lit-tabib tiegħek.

M'għandekx twaqqaf il-kura mingħajr ma tinforma lit-tabib tiegħek l-ewwel.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Għid lit-tabib tiegħek immedjatament u ieqaf uża Rebif jekk tesperjenza kwalunkwe minn dawn l-effetti mhux mixtieqa serji

- **Reazzjonijiet allergiċi serji (ipersensittività).** Jekk immedjatament wara li tingħata Rebif thoss qtuħ ta' nifs f'daqqa, li timmanifesta ruħha b'tinfih tal-wieċ, xuftejn, ilsien jew griżmejn, urtikarja, ħakk f'kull parti tal-ġisem, u sensazzjoni ta' dgħjufija/debulizza jew hass ħażin, ikkuntatja lit-tabib tiegħek minnufih jew fittex attenzjoni medika immedjatament. Dawn ir-reazzjonijiet huma *rari* (jistgħu jaffettwaw sa 1 persuna minn kull 1,000 persuna).
- Informa lit-tabib tiegħek immedjatament jekk t'esperjenza kwalunkwe minn dawn is-sintomi possibbli f'każ ta' **mard tal-fwied**: suffejra (sfurja tal-ġilda jew ta' l-abjad ta' l-għajnejn), ħakk mifruħ, nuqqas ta' aptit akkumpanjat minn nawsja u rimettar u tbengil faċli tal-ġilda. Problemi severi fil-fwied jistgħu jkunu assoċjati ma' sinjali addizzjonali, eż. diffikultà fil-koncentrazzjoni, ħedla u konfużjoni.
- **Id-dipressjoni** hi *komuni* (tista' taffettwa sa persuna 1 minn kull 10) f'pazjenti kkurati bi sklerosi multipla. Jekk thossok **depress jew tiżvillupa ħsiebijiet suwiċidali**, għid lit-tabib immedjatament.

Kellem lit-tabib tiegħek jekk ikollok xi wiehed minn dawn l-effetti sekondarji:

- **Sintomi bhal ta' l-influenza**, bhal uġiħ ta' ras, deni, bard, uġiħ fil-muskoli u l-ġogi, għeja u nawsja huma *komuni ħafna* (jistgħu jaffettwaw iktar minn persuna 1 minn kull 10). Dawn is-sintomi issoltu huma moderati, huma iżjed komuni fil-bidu tal-kura u jonqsu b'użu kontinwat. Biex jgħin innaqqas dawn is-sintomi t-tabib tiegħek jista' j avvżak tiegħu pillola li tnaqqas id-deni qabel doża ta' Rebif u imbagħad għal 24 siegħa wara kull-injezzjoni.
- **Reazzjonijiet fis-sit ta' l-injezzjoni**, inklużi ħmura, nefha, diskolorazzjoni, infjammazzjoni, uġiħ u tifrik tal-ġilda huma *komuni ħafna*. L-okkorenza ta' reazzjonijiet fis-sit ta' l-injezzjoni tonqos maż-żmien. Distruzzjoni tat-tessut (nekrozi), axxess u ċappa fis-sit ta' l-injezzjoni huma *mhux komuni* (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100). Ara rakkomandazzjonijiet fis-sezzjoni "Twissijiet u prekawzzjonijiet" biex tnaqqas ir-riskju fis-sit ta' l-injezzjoni. Is-sit ta' l-injezzjoni jista' jiġi infettat (*mhux komuni*); il-ġilda tista' tinteffaħ b'mod artab jew iebes u s-sitt kollu jista' jwegħa ħafna. Jekk tesperjenza kwalunkwe minn dawn is-sintomi, ikkuntatja lit-tabib tiegħek għal parir.

- Ċerti **testijiet tal-laboratorju** jistgħu jinbidlu. Dawn il-bidliet is-soltu mhumiex innutati mill-pazjent (ma jkunx hemm sintomi), huma reversibbli u moderati, u hafna drabi ma jirrikjedux kura partikolari.
In-numru ta' ċelloli tad-demmi ħomor, ċelloli tad-demmi bojod u platelets jista' jonqos jew individwalment (*komuni hafna*) jew kollha f'daqqa (*rari*). Is-sintomi possibbli li jirrizultaw minn dawn it-tibdiliet jistgħu jinkludu gheja, kapacieta mnaqqa (ridotta) biex tiġi miġġielda l-infezzjoni, tbengil jew fsada mingħajr spjegazzjoni. Testijiet tal-funzjoni tal-fwied jistgħu jkunu affettwati (*komuni hafna*). Infjammazzjoni tal-fwied ġie wkoll irrapurtat (*mhux komuni*). Jekk tesperjenza sintomi li jindikaw problemi fil-fwied akkompanjati minn sintomi oħra bħall-nawsja, rimettar, suffeġra, jekk jogħġbok ikkuntattja lit-tabib tiegħek immedjatament (ara "Għid lit-tabib tiegħek immedjatament...").
- **Disfunzjoni tat-tirojde mhijiex komuni.** It-tirojde tista tiffunzjona b'mod eċċessiv, jew insuffiċjenti. Dawn it-tibdiliet fl-attività tat-tirojde kważi dejjem ma' jinhassux bħala sintomi mill-pazjent, madankollu t-tabib tiegħek jista jirrakomanda testijiet kif xieraq.
- **MS rikaduta falza (*frequenza mhux magħrufa*):** Hemm possibiltà li fil-bidu tal-kura tiegħek b'Rebif tista' tesperjenza sintomi li jixbħu dawk f'rikaduta ta' sklerozi multipla. Per eżempju, il-muskoli tiegħek ikunu taħt tensjoni kbira jew dgħijfa hafna, ma jhallukx tiċċaqlaq kif trid. F'ċerti każi dawn is-sintomi huma assoċjati ma deni jew sintomi bħal ta' l-influenza kif deskritti hawn fuq. Jekk tinnota kwalunkwe minn dawn l-effetti mhux mixtieqa kellek lit-tabib tiegħek.

Effetti mhux mixtieqa oħrajn jinkludu:

Komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10):

- Uġiġħ ta' ras

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10):

- Insomnia (diffikulta biex torqod)
- Dijareja, nawsjja, rimettar
- Ħakk, raxx (erruzjonijiet tal-ġilda)
- Uġiġħ fil-muskoli u fil-ġogi
- Gheja, deni, bard
- Telf ta' xagħar

Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100):

- Horriqija
- Puplesiji epilettiċi
- Infjammazzjoni tal-fwied (epatite)
- Diffikultajiet biex tieħu n-nifs
- Emboli tad-demmi bħal trombozi tal-vini profondi
- Disturbi tar-retina (in-naħa ta' wara tal-għajnejn) bħal infjammazzjoni jew emboli tad-demmi b'disturbi konsegwenti tal-vista (disturbi tal-vista, telf ta' vista)
- Żieda fl-għaraq

Rari (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 1,000):

- Tentattiv ta' suwiċidju
- Reazzjonijiet serji tal-ġilda - xi wħud b'leżjonijiet tal-mukuża
- Emboli tad-demmi fil-vini ż-żgħar li jistgħu jaffettwaw il-kliewi tiegħek (purpura tromboċitopenika jew sindromu uremiku emolitiku). Sintomi jistgħu jinkludu żieda fit-tbengil, fsada, deni, dgħjufija estrema, uġiġħ ta' ras, sturdament jew mejt. It-tabib tiegħek jista' j'sib tibdil fid-demmi tiegħek u l-funzjoni tal-kliewi tiegħek.
- Lupus erythematosus ikkaġunati mill-medicina: effetti sekondarju tal-użu fit-tul ta' Rebif. Sintomi jistgħu jinkludu uġiġħ fil-muskoli, uġiġħ fil-ġogi u nefħa, u raxx. Jista' jkolluk ukoll sinjali oħrajn bħal deni, telf ta' piż, u gheja kbira. Normalment is-sintomi jgħibu fi żmien ġimgha jew ġimagħtejn wara li l-kura titwaqqaf.

- Problemi fil-kliewi li jinkludu ċikatriċi li jistgħu jnaqqsu l-funzjoni tal-kliewi tiegħek. Jekk ikollok xi wħud jew dawn is-sintomi kollha:
 - awrina bir-raqħwa
 - għeja
 - nefha, b'mod partikolari fl-għekiesi u fil-kappell tal-ghajn, u zieda fil-piż.
 Għid lit-tabib tiegħek għax dawn jistgħu jkunu sinjali ta' problema possibbli fil-kliewi.

L-effetti mhux mixtieqa li għejjin għew irrapurtati għal interferon beta (frekwenza mhux magħrufa)

- Sturdament
- Anzjetà
- Nuqqas ta' aptit
- Twessigh ta' l-arterji u taħbit qawwi tal-qalb
- Irregolaritajiet u/jew tibdil fil-menstruazzjoni
- Ipertensjoni arterjali tal-pulmun - marda ta' tidjiq sever tal-vini/arterji fil-pulmun li tirriżulta fi pressjoni għolja tad-demmi fil-vini/arterji li jgħorru d-demmi mill-qalb għall-pulmun. Ipertensjoni arterjali tal-pulmun għet osservata f'diversi punti ta' żmien matul il-kura, anki diversi snin wara li tinbeda l-kura b'Rebif.
- Infjammazzjoni tat-tessut xaħmi ta' taħt il-ġilda (pannikulite), li tista' għiegħel lill-ġilda tinħass iebes u possibbilment tiżviluppa boċċi jew irqajja ħomor li juġġu.

M'għandekx twaqqaf jew tbiddel il-medikazzjoni mingħajr il-parir tat-tabib.

Tfal u adolexxenti

L-effetti sekondarji fit-tfal u fl-adolexxenti huma simili għal dawk osservati fl-adulti.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellek lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'[Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Rebif

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq it-tikketta wara JIS.

Aħzen fi friġġ (2°C - 8°C).

Tagħmlux fil-friza. (Sabiex tevita ffirizar aċċidentali, thallix qrib il-freezer).

Għal skop ta' użu ambulatorju, tista' tneħhi r-Rebif mil-friġġ u taħznu għal perijodu wieħed biss li ma jkunx itwal minn 14 il-għurnata f'temperatura li ma tkunx għolja minn 25°C. Wara r-Rebif għandu jerga jtipogħa fil-friġġ u jiġi użat qabel id-data ta'skadenza.

Aħzen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

Tużax din il-medicina jekk tinnota sinjali viżibbli ta' deterjorament bħal meta s-soluzzjoni ma tkunx għadha ċara jew jekk ikun fiha l-frak.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagħ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadkx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

X'fih Rebif

- Is-sustanza attiva hi interferon beta-1a. Kull pinna mimlija għal-lest fiha 44 mikrogramma li jikkorrispondu għal 12 miljun Unità Internazzjonali (IU) ta' interferon beta-1a.
- Is-sustanzi l-oħra huma mannitol, poloxamer 188, L-methionine, benzyl alkohol, sodium acetate, acetic acid, sodium hydroxide u ilma għall-injezzjoni.

Kif jidher Rebif u l-kontenut tal-pakkett

Rebif huwa disponibbli bħala soluzzjoni għall-injezzjoni f'pinna mimlija għal-lest għall-amministrazzjoni mill-pazjent stess. Is-soluzzjoni ta' Rebif hija ċara għal opalexxenti. Il-pinna mimlija għal-lest hija lesta għall-użu u fiha 0.5 mL ta' soluzzjoni.

Rebif huwa disponibbli f'pakketti ta' 1, 3 u 12-il pinna mimlija għal-lest (RebiDose). Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Merck Europe B.V.

Gustav Mahlerplein 102

1082 MA Amsterdam

L-Olanda

Manifattur

Merck Serono S.p.A.

Via delle Magnolie 15

I-70026 Modugno (Bari)

L-Italja

Dan il-fuljett kien rivedut l-aħhar f'

Sorsi ohra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>.

RebiDose Istruzzjonijiet għall-użu

KIF TUŻA REBIF PINNA MIMLIJA GĦAL-LEST (RebiDose)

- Din is-sezzjoni tgħidlek kif tuża RebiDose.
- Rebif jingħata b'injezzjoni taħt il-ġilda (subkutaneja).
- Uża RebiDose darba biss.
- L-ewwel injezzjoni(jiet) trid issir taħt is-superviżjoni ta' persuna kwalifikata fil-kura tas-saħħa. Wara taħriġ adegwat, inti, membru tal-familja, ħabib jew persuna oħra li tiegħu tistgħu tużaw RebiDose biex tagħtu l-medicina d-dar. Jekk għandek xi mistoqsija dwar kif tinjetta, jekk jogħġbok staqsi lit-tabib, infermiera jew spiżjar tiegħek għall-ghajnuna.
- **Aqra l-istruzzjonijiet li ġejjin kollha b'attenzjoni qabel tuża RebiDose.**

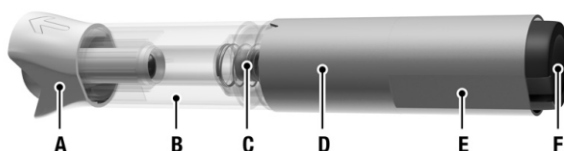
Apparat

Biex tinjetta lilek innifsek għandek bżonn:

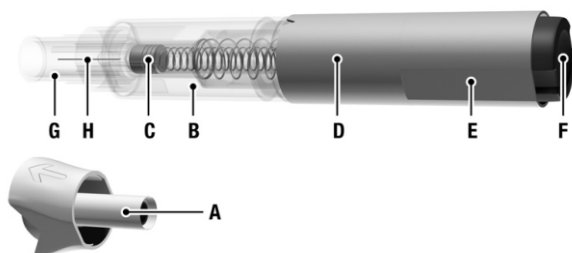
- Rebidose ġdid u
- Ćarutta bl-alkohol jew simili.
- B'tajjara jew garża

Hawn taħt hawn stampa li turi kif jidher RebiDose.

Qabel l-injezzjoni



Wara l-injezzjoni



- A. Għatu
- B. Tieqa trasparenti
- C. Planger
- D. Tikketta tad-doża
- E. Bodi prinċipali
- F. Buttuna
- G. Ilqugħ tas-sigurtà
- H. Labra

Qabel ma tibda

- Aħsel idejk sewwa bl-ilma u s-sapun.
- Nehhi RebiDose mill-pakkett billi tigbed lura l-plastik li jkisiha.

- Ikkontrolla d-dehra ta' Rebif minn ġot-tieqa trasparenti. Għandha tkun ċara għal opalexxenti mingħajr frak u mingħajr sinjali visibbli ta' deterjorament. Jekk ikun hemm partikoli jew sinjali visibbli ta' deterjorament ohrajn, tużax u kkuntattja lit-tabib, infermiera jew spiżjar għal għajjnuna.
- Ara d-data ta' skadenza fuq it-tikketta jew il-kaxxa ta' barra ta' RebiDose (indikata b'halha "JIS"). Tużax RebiDose jekk id-data ta' skadenza tkun għaddiet.

Fejn għandek tinjetta b'RebiDose



- Aghżel sit għall-injezzjoni. It-tabib tiegħek għandu jagħtik parir dwar postijiet tajba għall-injezzjoni (postijiet tajba jinkludu n-naħa ta' fuq tal-koxxa u n-naħa t'isfel taż-żaqq.)
- Ftakar il-postijiet fejn tkun għamilt l-injezzjoni u tbiddilhom, biex b'hekk l-ebda post ma jsirulu ħafna injezzjonijiet ta' spiss, sabiex titnaqqas il-ħsara tal-ġilda (nekrozi).
- NOTA: tużax postijiet fejn thoss nfieħ, għoqod jew uġiħ: tkellem mat-tabib jew professur tiegħek dwar dak li ssib.

Kif għandek tinjetta RebiDose

- **Tnehhix** l-ghatu qabel ma tkun lest/a biex tagħti l-injezzjoni.
- Qabel l-injezzjoni, uża tajjara bl-alkoħol sabiex tnaddaf il-ġilda fejn se ssir l-injezzjoni. Agħti ċans lill-ġilda sabiex tinxef. Jekk jibqa' ftit alkoħol fuq il-ġilda, dan jista' jniggżek.



- Żomm RebiDose mill-bodi prinċipali u uża idek l-oħra biex tneħhi l-ghatu.



- Żomm RebiDose f'angolu rett (90 grad) għas-sit ta' injezzjoni. Imbotta l-pinna mal-ġilda sakemm thoss reżistenza. L-azzjoni tholl il-buttuna.



- Żomm biżżejjed pressjoni fuq il-ġilda u aghfas il-buttuna bil-behem. Tisma' klikk li jindika l-bidu tal-injezzjoni u l-plaġer jibda jimxi. Żomm RebiDose magħfus sewwa kontra l-ġilda għal minn inqas 10 sekondi sabiex tinjetta il-medicina kollha. M'hemmx bżonn li żżomm il-buttuna magħfusa bil-behem wara li tkun inbdiet l-injezzjoni.



- Neħhi RebiDose mis-sit tal-injezzjoni. L-ilqugh tas-sigurtà awtomatikament idawwar il-labra u jehel f'postu biex jipproteġik mil-labra.

Wara l-injezzjoni



- Ittawwal mit-tieqa trasparenti sabiex tagħmel ċert/a li l-plaġer ikun mexxa sal-qiegħ kif indikat fl-istampa.
- Ikkontrolla viżwalment li ma jkun għad baqa' ebda likwidu. Jekk ikun għad fadal xi likwidu, mhux il-prodott medicinali kollu jkun ġie injettat u inti għandek tikkonsulta lit-tabib jew l-infermiera tiegħek għal għajnuna.

- Immassaġġja bil-mod il-post fejn tkun saret l-injezzjoni b'tajjara jew garża.
- **Tergax** tghatti r-RebiDose użat bil l'ghatu. Dan għaliex il-labra hija mogħtija bl' ilqugh tas-sigurtà. **Tpoġġix sebgħek fl- ilqugh tas-sigurtà.**
- RebiDose għandu jintuża darba biss u m'għandu **qatt** jerga jintuża.
- Malli tispicċa l-injezzjoni tiegħek, armi minnufih ir-RebiDose. Saqsi lill-ispizjar(a) tiegħek kif għandek tiddisponi mir-RebiDose b'mod sigur.
- Jekk għandek iżjed mistoqsijiet, jekk jogħġbok saqsi lit-tabib(a), infermier(a) jew l-ispizjar(a).

Biex tevita xi korriment, **qatt ma għandek iddahhal is-swaba' tiegħek fil-fetha tal-ilqugh tas-sigurtà** li jiksi l-labra.

Dawn l-“Istruzzjonijiet għall-użu” ġew riveduti l-aħħar fi