

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Rebif 22 mikrogramov raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena napolnjena injekcijska brizga (0,5 ml) vsebuje 22 mikrogramov (6 milijonov i.e.*) interferona beta-1a**.

* milijon mednarodnih enot, merjeno z biološkim testom s citopatskim učinkom (CPE) po standardu proizvajalca za interferon beta-1a, ki je kalibriran po trenutnem mednarodnem NIH standardu (GB-23-902-531).

** pridobljen s tehnologijo rekombinantne DNK na ovarijskih celicah kitajskega hrčka (CHO-K1).

Pomožna snov z znanim učinkom: To zdravilo vsebuje 2,5 mg benzilalkohola na odmerek 0,5 ml. Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

Bistra do opalescentna raztopina s pH 3,5 do 4,5 in osmolarnostjo 250 do 450 mOsm/l.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Rebif je indicirano za zdravljenje multiple skleroze z zagoni. V kliničnih preskušanjih je bilo to opredeljeno z dvema ali več akutnimi zagoni bolezni v obdobju zadnjih dveh let (glejte poglavje 5.1).

Učinkovitost ni bila ugotovljena pri bolnikih s sekundarno progresivno multiplo sklerozo, ki nimajo aktivnih zagonov (glejte poglavje 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje se mora pričeti pod nadzorom zdravnika, ki ima izkušnje z zdravljenjem te bolezni.

Zdravilo Rebif je na voljo v treh jakostih: 8,8 mikrogramov, 22 mikrogramov in 44 mikrogramov. Za bolnike, ki začnejo zdravljenje z zdravilom Rebif sta na voljo zdravili Rebif 8,8 mikrogramov in Rebif 22 mikrogramov v pakiranju, ki ustreza potrebam bolnika za prvi mesec zdravljenja.

Odmerjanje

Priporočeno odmerjanje zdravila Rebif je 44 mikrogramov, trikrat na teden v obliki subkutane injekcije. Nižji odmerek 22 mikrogramov, prav tako trikrat na teden v obliki subkutane injekcije, se priporoča za bolnike, ki po mnenju lečečega zdravnika specialista ne prenesejo višjega odmerka.

Na začetku prvega zdravljenja z zdravilom Rebif se odmerek postopno viša z namenom razvoja tahifilaksije in s tem zmanjšanja neželenih učinkov. Pakiranje zdravila Rebif za začetek zdravljenja ustreza bolnikovim potrebam za prvi mesec zdravljenja.

Pediatrična populacija

Formalnih kliničnih preskušanj ali farmakokinetičnih študij pri otrocih ali mladostnikih niso izvedli. Vendar pa so v pediatrični retrospektivni kohortni študiji zbirali podatke o varnosti z zdravilom Rebif

iz zdravniških kartotek pri otrocih (n = 52) in mladostnikih (n = 255). Rezultati te študije kažejo, da je varnostni profil pri otrocih (starih 2 do 11 let) in mladostnikih (starih 12 do 17 let), ki so trikrat na teden subkutano prejeli zdravilo Rebif 22 mikrogramov ali 44 mikrogramov, podoben kot pri odraslih.

Varnost in učinkovitost zdravila Rebif pri otrocih, starih manj kot 2 leti, še nista bili dokazani. Zdravila Rebif ne smete uporabljati v tej starostni skupini.

Način uporabe

Zdravilo Rebif se daje v obliki subkutane injekcije. Pred injiciranjem in še naslednjih 24 ur po vsaki injekciji je priporočena uporaba antipiretičnega analgetika za zmanjševanje gripi podobnih simptomov, povezanih z uporabo zdravila Rebif.

Zaenkrat ni znano, kako dolgo bi se bolniki morali zdraviti. Varnost in učinkovitost zdravljenja z zdravilom Rebif, ki traja več kot štiri leta, nista dokazani. Zato se priporoča, da lečeči zdravnik bolnika pregleda najmanj vsako drugo leto v 4-letnem obdobju od začetka zdravljenja z zdravilom Rebif in na individualni osnovi sprejme odločitve o dolgoročnem zdravljenju.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na naravni ali rekombinantni interferon beta ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Trenutna huda depresija in/ali samomorilne misli (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Splošna priporočila

Bolnik mora biti seznanjen z najbolj pogostimi neželenimi učinki, povezanimi z uporabo interferona beta, vključno s simptomi gripi podobnega sindroma (glejte poglavje 4.8). Ti simptomi pridejo najbolj do izraza v začetni fazi zdravljenja, v nadaljevanju pa se njihova pogostnost in jakost zmanjšata.

Trombotična mikroangiopatija (TMA)

Pri zdravilih z interferonom beta so poročali o primerih trombotične mikroangiopatije, ki se je izrazila kot trombotična trombocitopenična purpura (TTP) ali hemolitično-uremični sindrom (HUS), vključno s smrtnimi primeri. O dogodkih so poročali v različnih obdobjih zdravljenja in se lahko pojavijo nekaj tednov do nekaj let po začetku zdravljenja z interferonom beta. Zgodnji klinični znaki vključujejo trombocitopenijo, pojav hipertenzije, povišano telesno temperaturo, simptome osrednjega živčnega sistema (npr. zmedenost, pareza) in okvarjeno delovanje ledvic. Laboratorijski izvidi, ki kažejo na TMA, vključujejo zmanjšano število trombocitov, povečano koncentracijo laktat-dehidrogenaze v serumu (LDH) zaradi hemolize in shistocite (fragmentirane eritrocite) v krvnem razmazu. Če so opaženi klinični znaki TMA, se priporočajo nadaljnje preiskave za določitev koncentracije trombocitov v krvi, LDH v serumu, pregled krvnih razmazov in preiskave delovanja ledvic. Če je TMA diagnosticirana, je potrebno takojšnje zdravljenje (razmisliti o izmenjavi plazme), priporoča pa se tudi takojšnje prenehanje zdravljenja z zdravilom Rebif.

Depresija in samomorilne misli

Zdravilo Rebif moramo uporabljati previdno pri bolnikih, ki so imeli ali imajo trenutno depresivne bolezni, zlasti pri tistih s predhodnimi samomorilnimi mislimi (glejte poglavje 4.3). Znano je, da se

depresija in samomorilske misli bolj pogosto pojavljajo pri populaciji z multiplo sklerozo in v povezavi z uporabo interferonov. Bolnike, ki se zdravijo z zdravilom Rebif, moramo opozoriti, da o morebitnih znakih depresije in/ali samomorilskih mislih takoj poročajo svojemu zdravniku. Bolnike, ki kažejo znake depresije, moramo med zdravljenjem z zdravilom Rebif skrbno nadzorovati in jih ustrezno zdraviti. Proučiti moramo možnost prenehanja zdravljenja z zdravilom Rebif (glejte poglavji 4.3 in 4.8).

Epileptični napadi

Zdravilo Rebif moramo uporabljati previdno pri bolnikih, ki so imeli v preteklosti epileptične napade, ter pri bolnikih, ki se zdravijo z antiepileptiki, zlasti pri tistih, kjer napadov ni bilo mogoče zadovoljivo kontrolirati z antiepileptiki (glejte poglavji 4.5 in 4.8).

Srčne bolezni

Bolnike s srčnimi boleznimi, kot so angina pectoris, kongestivno srčno popuščanje ali aritmija, moramo skrbno spremljati na poslabšanje njihove klinične slike med uvajanjem zdravljenja z interferonom beta-1a. Znaki gripi podobnega sindroma, ki so povezani z zdravljenjem z interferonom beta-1a, lahko stresno vplivajo na srčne bolnike.

Nekroza na mestu injiciranja

Pri bolnikih, ki uporabljajo zdravilo Rebif, so poročali o nekrozi na mestu injiciranja (ISN) (glejte poglavje 4.8). Za zmanjševanje tveganja nastanka nekroz na mestu injiciranja, moramo bolnikom svetovati, da:

- uporabljajo aseptično tehniko injiciranja
- po vsakem odmerku zamenjajo mesto vboda.

Periodično moramo preverjati postopek samoinjiciranja, še posebej pri bolnikih, pri katerih so se pojavile reakcije na mestu injiciranja.

Bolniku moramo svetovati, da se v primeru pojava kakršne koli razpoke v koži, ki jo lahko spremlja oteklina ali odtokanje tekočine iz mesta injiciranja, posvetuje s svojim zdravnikom, preden nadaljuje z uporabo injekcij zdravila Rebif. Če ima bolnik več lezij, mora prenehati z uporabo zdravila Rebif do zacelitve lezij. Bolniki, ki imajo eno samo lezijo, lahko z zdravljenjem nadaljujejo pod pogojem, da nekroza ni preobširna.

Motnje v delovanju jeter

V kliničnih študijah z zdravilom Rebif je bilo pogosto asimptomatsko zvišanje jetrnih transaminaz (zlasti alanin-aminotransferaze (ALT)) in 1-3 % bolnikov je razvilo povečanje jetrnih transaminaz, ki je preseglo 5-kratne vrednosti zgornje meje normalne ravni (ULN). Če ni kliničnih znakov, moramo nadzirati serumsko raven ALT pred začetkom zdravljenja, po 1, 3 in 6 mesecih zdravljenja in nato periodično. Pretehtati moramo potrebo po zmanjšanju odmerka zdravila Rebif, če ALT naraste čez 5-kratno ULN in nato odmerek postopoma povečevati, ko se raven encimov normalizira. Zdravljenje z zdravilom Rebif moramo uvajati previdno pri bolnikih s pomembnimi jetrnimi boleznimi v anamnezi, s klinično potrjeno aktivno jetrno boleznijo, zlorabo alkohola ali zvišano serumsko ravnjo ALT (>2,5-kratna ULN). Zdravljenje z zdravilom Rebif moramo ukiniti, če se pojavi zlatenica ali drugi klinični znaki motenj v delovanju jeter.

Zdravilo Rebif ima, tako kot drugi interferoni beta, potencial za povzročanje hudih jetrnih poškodb, vključno z akutno jetrno odpovedjo (glejte poglavje 4.8). Večina primerov hudih jetrnih poškodb se je pojavila v prvih šestih mesecih zdravljenja. Mehanizem redkih simptomatskih jetrnih disfunkcij ni znan. Specifičnih dejavnikov tveganja niso identificirali.

Bolezni sečil

Nefrotski sindrom

Med zdravljenjem z zdravili, ki vsebujejo interferon beta, so poročali o primerih nefrotskega sindroma pri različnih predhodnih nefropatijah, vključno s fokalno segmentno glomerulosklero (kolapsno spremenjeni glomeruli), glomerulonefritisom z minimalnimi spremembami, membranoproliferativnim glomerulonefritisom in membransko glomerulopatijo. O dogodkih so poročali v različnih obdobjih zdravljenja in se lahko pojavijo po več letih zdravljenja z interferonom beta. Predvsem pri bolnikih z večjim tveganjem za ledvično bolezen se priporoča periodično spremljanje glede zgodnjih znakov ali simptomov, kot so npr. edem, proteinurija in okvarjeno delovanje ledvic. V primeru nefrotskega sindroma je potrebno takojšnje zdravljenje; razmisliti pa je treba tudi o prenehanju zdravljenja z zdravilom Rebif.

Nenormalni laboratorijski testi

Z uporabo interferonov so povezani nenormalni laboratorijski testi. Zato se poleg tistih laboratorijskih testov, ki so normalno potrebni za spremljanje bolnikov z multiplo sklerozo, priporoča spremljanje testov jetrne funkcije in spremljanje celotne in diferencialne krvne slike ter števila trombocitov v rednih časovnih razmakih (1, 3 in 6 mesecev) po začetku zdravljenja z zdravilom Rebif in nato periodično, če ni kliničnih znakov.

Motnje delovanja ščitnice

Pri bolnikih, ki se zdravijo z zdravilom Rebif, se lahko občasno razvijejo ali pa poslabšajo motnje delovanja ščitnice. Preiskave delovanja ščitnice se priporoča na začetku zdravljenja in, če so rezultati abnormalni, vsakih 6 do 12 mesecev od začetka zdravljenja. Če so vrednosti testov ob pričetku normalne, rutinske preiskave niso potrebne, vendar se morajo izvajati, če se pojavijo klinični znaki motenj delovanja ščitnice (glejte poglavje 4.8).

Hudo ledvično ali jetrno odpovedovanje in huda mielosupresija

Pri bolnikih s hudim ledvičnim in jetrnim odpovedovanjem ter bolnikih s hudo mielosupresijo, moramo interferon beta-1a uporabljati previdno in pod skrbnim nadzorom.

Nevtralizirajoča protitelesa

Lahko se razvijejo serumska nevtralizirajoča protitelesa na interferon beta-1a. Natančna incidenca pojava protiteles še ni znana. Klinični podatki kažejo, da se po 24 do 48 mesecih zdravljenja z zdravilom Rebif 22 mikrogramov, približno pri 24 % bolnikov razvije vztrajen pojav serumskih protiteles na interferon beta-1a. Pokazalo se je, da prisotnost protiteles slabi farmakodinamični odziv na interferon beta-1a (beta-2 mikroglobulin in neopterin). Čeprav klinična pomembnost nastanka protiteles še ni popolnoma pojasnjena, je razvoj nevtralizirajočih protiteles povezan z zmanjšano učinkovitostjo na klinične in magnetno resonančne spremenljivke. Pri bolnikih, kjer je odziv na zdravljenje z zdravilom Rebif slab in so razvili protitelesa, mora lečeči zdravnik ponovno pretehtati razmerje koristi in tveganja pri nadaljevanju zdravljenja z zdravilom Rebif.

Uporaba različnih testov za dokazovanje serumskih protiteles in različne definicije mej za pozitivnost protiteles omejujejo možnost primerjave antigenskih lastnosti med različnimi zdravili.

Druge oblike multiple skleroze

Podatki o varnosti in učinkovitosti pri neambulantnih bolnikih z multiplo sklerozo so omejeni. Zdravilo Rebif še ni bilo raziskano pri bolnikih s primarno progresivno multiplo sklerozo, zato se ga pri teh bolnikih ne sme uporabljati.

Pomožne snovi

Vsebnost natrija

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

Benzilalkohol

To zdravilo vsebuje benzilalkohol. Benzilalkohol lahko povzroči alergijske reakcije.

Bolnike, stare manj kot 3 leta, spremljajte glede dihalnih simptomov.

Bolnice, ki so noseče ali dojijo, je treba obvestiti glede možnega tveganja pomožne snovi benzilalkohola, ki se lahko sčasoma kopiči in povzroči metabolično acidozo. Uporabljajte previdno pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter ali ledvic, ker obstaja morebitno tveganje, da se pomožna snov benzilalkohol sčasoma kopiči in povzroči metabolično acidozo.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja z drugimi zdravili za interferon beta-1a pri človeku niso izvedli.

Poročali so, da interferoni zmanjšajo aktivnost od jetrnega citokroma P450 odvisnih encimov pri človeku in živalih. Previdnost se zahteva pri uporabi zdravila Rebif v kombinaciji z zdravili, ki imajo ozek terapevtski indeks in se v glavnem razgrajujejo preko jetrnega citokrom P450 sistema, npr. antiepileptiki in nekatere vrste antidepresivov.

Medsebojno delovanje zdravila Rebif s kortikosteroidi ali adrenokortikotropnim hormonom (ACTH) še ni sistematično raziskano. Klinične študije kažejo, da bolniki z multiplo sklerozo pri relapsu lahko prejemajo zdravilo Rebif skupaj s kortikosteroidi ali ACTH.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Veliko število podatkov (več kot 1.000 izpostavljenih nosečnosti) iz registrov in izkušnje iz obdobja trženja zdravila ne kaže povečanega tveganja za večje prirojene okvare po izpostavljenosti interferonu beta pred zanositvijo ali takšni izpostavljenosti v prvem trimesečju nosečnosti. Vendar pa je trajanje izpostavljenosti v prvem trimesečju negotovo, ker so bili podatki zbrani, ko je bila uporaba interferona beta med nosečnostjo kontraindicirana in je bilo zdravljenje verjetno prekinjeno, ko je bila nosečnost ugotovljena in/ali potrjena. Izkušnje z izpostavljenostjo v drugem in tretjem trimesečju so zelo omejene.

Glede na podatke pri živalih (glejte poglavje 5.3) morda obstaja povečano tveganje za spontani splav. Tveganja za spontane splave pri nosečnicah, izpostavljenih interferonu beta, na osnovi trenutno razpoložljivih podatkov ni mogoče zadovoljivo oceniti, vendar pa podatki zaenkrat ne kažejo na povečano tveganje.

Če je klinično potrebno, se zdravilo Rebif lahko uporablja med nosečnostjo.

Dojenje

Omejeni podatki o prehajanju interferona beta-1a v materino mleko, skupaj s kemičnimi/fiziološkimi značilnostmi interferona beta kažejo, da so ravni interferona beta-1a, ki se izločijo v materino mleko, zanemarljive. Škodljivih učinkov na dojene novorojenčke/dojenčke ni pričakovati. Zdravilo Rebif se lahko uporablja med dojenjem.

Plodnost

Učinkov zdravila Rebif na plodnost niso preučili.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Neželeni dogodki v povezavi z uporabo interferona beta, vezani na osrednji živčni sistem (npr. omotica), lahko vplivajo na bolnikovo sposobnost za vožnjo ali upravljanje strojev (glejte poglavje 4.8).

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Največja incidenca neželenih učinkov v zvezi z zdravljenjem z zdravilom Rebif je povezana z gripi podobnimi simptomi. Gripi podobni simptomi so običajno najbolj izraziti na začetku zdravljenja, z nadaljevanjem zdravljenja pa se njihova pogostnost zmanjšuje. Približno 70 % bolnikov zdravljenih z zdravilom Rebif lahko pričakuje pojav za interferon značilnega gripi podobnega sindroma v prvih šestih mesecih po začetku zdravljenja. Približno 30 % bolnikov bo izkusilo tudi reakcije na mestu injiciranja, pretežno blago vnetje ali eritem. Asimptomatsko povečanje laboratorijskih vrednosti parametrov jetrne funkcije in zmanjšanje števila belih krvnih celic sta tudi pogosta.

Večina neželenih učinkov, opaženih pri interferonu beta-1a, je običajno blagih in reverzibilnih in se dobro odzivajo na zmanjšanje odmerka. V primeru hudih ali vztrajnih neželenih učinkov, se lahko po presoji zdravnika, odmerek zdravila Rebif začasno zmanjša ali ukine.

Seznam neželenih učinkov

Predstavljeni neželeni učinki so bili opredeljeni v kliničnih študijah in poročilih iz obdobja trženja zdravila (zvezdica [*] pomeni neželene učinke, opredeljene med spremljanjem v obdobju trženja). V nadaljevanju se uporabljajo naslednje navedbe pogostnosti: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), pogostnost neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Zelo pogosti:	nevtropenija, limfopenija, levkopenija, trombocitopenija, anemija
Redki:	trombotična mikroangiopatija, vključno s trombotično trombocitopenično purpuro/hemolitično-uremičnim sindromom * (označevanje razreda zdravil, ki vsebujejo interferon beta; glejte poglavje 4.4), pancitopenija*

Bolezni endokrinega sistema

Občasni:	motnje delovanja ščitnice, najpogosteje v obliki hipotireoidizma ali hipertireoidizma
----------	---

Bolezni imunskega sistema

Redki:	anafilaktične reakcije*
--------	-------------------------

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Zelo pogosti:	asimptomatsko zvečanje ravni transaminaz
Pogosti:	močno zvišanje ravni transaminaz
Občasni:	hepatitis z ali brez zlatenice*
Redki:	jetrna odpoved* (glejte poglavje 4.4), avtoimuni hepatitis*

Psihiatrične motnje

Pogosti:	depresija, nespečnost
Redki:	poskus samomora*

Bolezni živčevja

Zelo pogosti:	glavobol
Občasni:	epileptični napadi*
Neznana pogostost:	prehodni nevrološki simptomi (npr. hipoestezija, mišični krči, parestezije, težave pri hoji in mišično-skeletna okorelost), ki so lahko podobni poslabšanju multiple skleroze*

Očesne bolezni

Občasni:	bolezni mrežničnega žilja (npr. retinopatija, pojav belih lis na mrežnici in zamašitev mrežnične arterije ali vene)*
----------	--

Žilne bolezni

Občasni:	trombembolični dogodki*
----------	-------------------------

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Občasni:	dispneja*
Neznana pogostost:	pljučna arterijska hipertenzija* (velja za skupino zdravil, ki vsebujejo interferone – glejte Pljučna arterijska hipertenzija spodaj)

Bolezni prebavil

Pogosti:	driska, bruhanje, siljenje na bruhanje
----------	--

Bolezni kože in podkožja

Pogosti:	srbenje, izpuščaj, eritematozni izpuščaj, makulopapulozni izpuščaj, alopecija*
Občasni:	urtikarija*
Redki:	Quinckejev edem (angioedem)*, multiformni eritem*, multiformnemu eritemu podobne kožne reakcije*, Stevens-Johnsonov sindrom*

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

Pogosti:	mialgia, artralgijska
Redki:	eritematozni lupus zaradi zdravila*

Bolezni sečil

Redki:	nefrotski sindrom*, glomeruloskleroza* (glejte poglavje 4.4)
--------	--

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Zelo pogosti:	vnetje na mestu injiciranja, reakcija na mestu injiciranja, gripi podobni simptomi
Pogosti:	bolečina na mestu injiciranja, utrujenost, drgetanje, zvišana telesna temperatura
Občasni:	nekroza na mestu injiciranja, bula na mestu injiciranja, absces na mestu injiciranja, okužbe na mestu injiciranja*, povečano potenje*
Redki:	celulitis na mestu injiciranja*
Neznana pogostost:	panikulitis (na mestu injiciranja)

Pediatrična populacija

Formalnih kliničnih preskušanj ali farmakokinetičnih študij pri otrocih ali mladostnikih niso izvedli. Omejeni podatki o varnosti kažejo, da je varnostni profil pri otrocih in mladostnikih (starih 2 do 17 let), ki so trikrat tedensko prejeli zdravilo Rebif 22 mikrogramov ali 44 mikrogramov, podoben kot pri odraslih.

Učinki po skupinah

Uporabo interferonov povezujejo z anoreksijo, omotico, anksioznostjo, aritmijami, vazodilatacijo in palpitacijo, menoragijo in metroragijo.

Tekom zdravljenja z interferonom beta se lahko pojavi povečana tvorba avtoprotiteles.

Pljučna arterijska hipertenzija

Pri uporabi zdravil, ki vsebujejo interferon beta, so poročali o primerih pljučne arterijske hipertenzije (PAH). O dogodkih so poročali ob različnih časovnih točkah, običajno nekaj mesecev po začetku zdravljenja z interferonom beta.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

V primeru prevelikega odmerjanja je treba bolnika sprejeti v bolnišnico na opazovanje in mu dati primerno podporno terapijo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za spodbujanje imunske odzivnosti, interferoni, oznaka ATC: L03AB07

Interferoni so skupina endogenih glikoproteinov z imunomodulatornimi, antivirusnimi in antiproliferativnimi lastnostmi.

Zdravilo Rebif (interferon beta-1a) ima enako zaporedje aminokislin kot endogeni človeški interferon beta. Tvorijo se v celicah sesalcev (ovarijih kitajskega hrčka) in je zato glikoziliran kot naravna beljakovina.

Neodvisno od poti odmerjanja so z uporabo zdravila Rebif povezane izrazite farmakodinamične spremembe. Po enkratnem odmerku se v 24 urah povečajo intracelularna in serumska aktivnost 2-5A sintetaze in serumske koncentracije beta-2 mikroglobulina ter neopterin in pričnejo upadati v 2 dneh. Odzivi po intramuskularni in subkutani uporabi se popolnoma prekrivajo. Po ponavljajoči subkutani aplikaciji vsakih 48 ur, 4 odmerke zapored, ostanejo ti biološki odzivi povišani, brez znakov razvoja tolerance.

Interferon beta-1a inducira biološke označevalce odziva (npr. aktivnost 2',5'-OAS, neopterin in beta-2-mikroglobulin) po dajanju subkutanih odmerkov zdravim prostovoljcem. Čas do največje koncentracije po eni subkutani injekciji je bil 24 do 48 ur za neopterin, beta-2-mikroglobulin in 2',5'-OAS, 12 ur za MX1 in 24 ur za izraženost gena OAS1 in OAS2. Za večino teh označevalcev so po prvem in šestem dajanju zdravila opazili podobne najvišje vrednosti, ki so se pojavile približno ob istem času.

Natančni mehanizem delovanja zdravila Rebif pri multipli sklerozi še vedno proučujejo.

Recidivno-remitentna multipla skleroza

Varnost in učinkovitost zdravila Rebif je bila ocenjena pri bolnikih z recidivno-remitentno multiplo sklerozo, pri odmerkih v razponu od 11 do 44 mikrogramov (3-12 milijonov i.e.), podkožno trikrat na teden. Pri odobrenem odmerjanju zdravilo Rebif 22 mikrogramov dokazano zmanjšuje pogostnost (približno 30 % v dveh letih) in intenziteto kliničnih zagonov bolezni pri bolnikih, ki so imeli najmanj

dva zagona v predhodnih dveh letih in izhodiščni EDSS 0 do 5,0. Odstotek bolnikov z napredovanjem nesposobnosti, definiranim kot povečanje za najmanj eno točko po EDSS, potrjenim po 3 mesecih, se je zmanjšal iz 39 % (placebo) na 30 % (zdravilo Rebif 22 mikrogramov). Tekom 4 let se je povprečna pogostnost zagonov zmanjšala za 22 % pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Rebif 22 mikrogramov, in za 29 % pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Rebif 44 mikrogramov, v primerjavi s skupino bolnikov, ki so 2 leti prejeli placebo in nato še 2 leti zdravilo Rebif 22 mikrogramov ali zdravilo Rebif 44 mikrogramov.

Sekundarna progresivna multipla skleroza

V 3 letni študiji z bolniki, ki imajo sekundarno progresivno multiplo sklerozo (EDSS 3 do 6,5) s potrjenim kliničnim napredovanjem bolezni v predhodnih dveh letih in brez zagonov v predhodnih osmih tednih, zdravilo Rebif ni imelo pomembnega učinka na napredovanje nesposobnosti, vendar pa je zmanjšalo delež zagonov bolezni za približno 30 %. Če so razdelili populacijo bolnikov v dve podskupini (na bolnike z in brez pojava zagonov v 2 letih pred vključitvijo v študijo), ni bilo pomembnega učinka na razvoj nesposobnosti pri bolnikih brez zagonov, vendar pa se je pri bolnikih z zagoni delež tistih z napredovalo nesposobnostjo na koncu študije zmanjšal iz 70 % (placebo) na 57 % (zdravilo Rebif 22 mikrogramov v kombinaciji z zdravilom Rebif 44 mikrogramov). Pri interpretaciji rezultatov iz podskupine bolnikov a posteriori je potrebna previdnost.

Primarna progresivna multipla skleroza

Uporaba zdravila Rebif pri bolnikih s primarno progresivno multiplo sklerozo še ni raziskana, zato se zdravila Rebif pri teh bolnikih ne sme uporabljati.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Pri zdravih prostovoljcih se po intravenskem dajanju interferona beta-1a pokaže oster multieksponentni padec serumskih vrednosti, sorazmerno z odmerkom. Izpostavljenost interferonu beta je ekvivalentna po subkutani ali intramuskularni uporabi zdravila Rebif.

Porazdelitev

Po ponavljajočih subkutanih injekcijah odmerkov z 22 in 44 mikrogrami zdravila Rebif so največje koncentracije običajno opazili po 8 urah, vendar se je to med bolniki močno razlikovalo.

Izločanje

Po dajanju ponavljajočih subkutanih odmerkov zdravim prostovoljcem sta se glavna FK parametra (AUC_{τ} in $C_{\max}$) zvečala sorazmerno z večanjem odmerka od 22 mikrogramov do 44 mikrogramov. Ocenjen navidezni razpolovni čas je 50 do 60 ur, kar je v skladu s kopičenjem, opaženim po večkratnem odmerjanju.

Presnova

Interferon beta-1a se v glavnem presnavlja in izloča skozi jetra in ledvice.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih in genotoksičnosti ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Zdravila Rebif niso preizkušali na kancerogenost.

Študija embrio/fetalne toksičnosti pri opicah ni pokazala znakov reproduktivnih motenj. O povečanem tveganju za spontani splav so poročali v študijah na živalih z drugimi alfa in beta interferoni. Ni podatkov o učinku interferona beta-1a na moško plodnost.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

manitol
poloksamer 188
L-metionin
benzilalkohol
natrijev acetat
ocetna kislina za uravnavanje pH
natrijev hidroksid za uravnavanje pH
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

18 mesecev.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C–8 °C), stran od zamrzovalnega predela. Ne zamrzujte. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

V primeru ambulantne uporabe lahko bolnik vzame zdravilo Rebif iz hladilnika in ga shranjuje pri temperaturi do 25 °C, največ 14 dni. Nato mora zdravilo Rebif postaviti nazaj v hladilnik in ga uporabiti do datuma izteka roka uporabnosti.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Enomililirska tip I steklena injekcijska brizga, z iglo iz nerjavečega jekla, z 0,5 ml raztopine.

Rebif 22 mikrogramov je na voljo v pakiranju po 1, 3, 12 ali 36 injekcijskih brizg.
Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi je pripravljena za uporabo. Lahko se jo uporabi tudi s primernim avtoinjektorjem.

Za enkratno uporabo. Uporabiti smete samo bistro do opalescentno raztopino brez delcev in vidnih znakov kvarjenja.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/98/063/001

EU/1/98/063/002

EU/1/98/063/003

EU/1/98/063/020

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 04. maj 1998

Datum zadnjega podaljšanja: 04. maj 2008

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

1. IME ZDRAVILA

Rebif 44 mikrogramov raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena napolnjena injekcijska brizga (0,5 ml) vsebuje 44 mikrogramov (12 milijonov i.e.*) interferona beta-1a **.

* milijon mednarodnih enot, merjeno z biološkim testom s citopatskim učinkom (CPE) po standardu proizvajalca za interferon beta-1a, ki je kalibriran po trenutnem mednarodnem NIH standardu (GB-23-902-531).

** pridobljen s tehnologijo rekombinantne DNK na ovarijskih celicah kitajskega hrčka (CHO-K1).

Pomožna snov z znanim učinkom: To zdravilo vsebuje 2,5 mg benzilalkohola na odmerek 0,5 ml. Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

Bistra do opalescentna raztopina s pH 3,5 do 4,5 in osmolarnostjo 250 do 450 mOsm/l.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Rebif je indicirano za zdravljenje

- bolnikov z enim dogodkom demielinizacije z aktivnim vnetnim procesom, če so bile alternativne diagnoze izključene in če je bilo ugotovljeno, da so izpostavljeni visokemu tveganju za razvoj klinično dokončne multiple skleroze (glejte poglavje 5.1)
- bolnikov z multiplo sklerozo z zagoni. V kliničnih preskušanjih je bilo to opredeljeno z dvema ali več akutnimi zagoni bolezni v obdobju zadnjih dveh let (glejte poglavje 5.1).

Učinkovitost ni bila ugotovljena pri bolnikih s sekundarno progresivno multiplo sklerozo, ki nimajo aktivnih zagonov (glejte poglavje 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje se mora pričeti pod nadzorom zdravnika, ki ima izkušnje z zdravljenjem te bolezni.

Zdravilo Rebif je na voljo v treh jakostih: 8,8 mikrogramov, 22 mikrogramov in 44 mikrogramov. Za bolnike, ki začnejo zdravljenje z zdravilom Rebif sta na voljo zdravili Rebif 8,8 mikrogramov in Rebif 22 mikrogramov v pakiranju, ki ustreza potrebam bolnika za prvi mesec zdravljenja.

Odmerjanje

Na začetku prvega zdravljenja z zdravilom Rebif se odmerek postopno viša z namenom razvoja tahifilaksije in s tem zmanjšanja neželenih učinkov. Priporoča se začetni odmerek 8,8 mikrogramov subkutano, nato pa se odmerek v obdobju 4 tednov zvišuje do ciljnega odmerka v skladu s spodnjo preglednico:

	Priporočeno postopno povečevanje odmerka (% končnega odmerka)	Postopno povečevanje odmerka zdravila Rebif 44 mikrogramov trikrat/teden
1. – 2. teden	20 %	8,8 mikrogramov trikrat/teden
3. – 4. teden	50 %	22 mikrogramov trikrat/teden
5. teden in naprej	100 %	44 mikrogramov trikrat/teden

Prvi dogodek demielinizacije

Odmerjanje za bolnike, ki so doživeli prvi dogodek demielinizacije, je 44 mikrogramov zdravila Rebif trikrat na teden v obliki subkutane injekcije.

Multipla skleroza z zažoni

Priporočeno odmerjanje zdravila Rebif je 44 mikrogramov, trikrat na teden v obliki subkutane injekcije. Nižji odmerek 22 mikrogramov, prav tako trikrat na teden v obliki subkutane injekcije, se priporoča za bolnike, ki po mnenju lečečega zdravnika specialista ne prenesejo višjega odmerka.

Pediatrična populacija

Formalnih kliničnih preskušanj ali farmakokinetičnih študij pri otrocih ali mladostnikih niso izvedli. Vendar pa so v pediatrični retrospektivni kohortni študiji zbirali podatke o varnosti z zdravilom Rebif iz zdravniških kartotek pri otrocih (n = 52) in mladostnikih (n = 255). Rezultati te študije kažejo, da je varnostni profil pri otrocih (starih 2 do 11 let) in mladostnikih (starih 12 do 17 let), ki so trikrat na teden subkutano prejeli zdravilo Rebif 22 mikrogramov ali 44 mikrogramov, podoben kot pri odraslih.

Varnost in učinkovitost zdravila Rebif pri otrocih, starih manj kot 2 leti, še nista bili dokazani. Zdravila Rebif ne smete uporabljati v tej starostni skupini.

Način uporabe

Zdravilo Rebif se daje v obliki subkutane injekcije. Pred injiciranjem in še naslednjih 24 ur po vsaki injekciji je priporočena uporaba antipiretičnega analgetika za zmanjševanje gripi podobnih simptomov, povezanih z uporabo zdravila Rebif.

Zaenkrat ni znano, kako dolgo bi se bolniki morali zdraviti. Varnost in učinkovitost zdravljenja z zdravilom Rebif, ki traja več kot štiri leta, nista dokazani. Zato se priporoča, da lečeči zdravnik bolnika pregleda najmanj vsako drugo leto v 4-letnem obdobju od začetka zdravljenja z zdravilom Rebif in na individualni osnovi sprejme odločitve o dolgoročnem zdravljenju.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na naravni ali rekombinantni interferon beta ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Trenutna huda depresija in/ali samomorilne misli (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Splošna priporočila

Bolnik mora biti seznanjen z najbolj pogostimi neželenimi učinki, povezanimi z uporabo interferona beta, vključno s simptomi gripi podobnega sindroma (glejte poglavje 4.8). Ti simptomi pridejo najbolj do izraza v začetni fazi zdravljenja, v nadaljevanju pa se njihova pogostnost in jakost zmanjšata.

Trombotična mikroangiopatija (TMA)

Pri zdravilih z interferonom beta so poročali o primerih trombotične mikroangiopatije, ki se je izrazila kot trombotična trombocitopenična purpura (TTP) ali hemolitično-uremični sindrom (HUS), vključno s smrtnimi primeri. O dogodkih so poročali v različnih obdobjih zdravljenja in se lahko pojavijo nekaj tednov do nekaj let po začetku zdravljenja z interferonom beta. Zgodnji klinični znaki vključujejo trombocitopenijo, pojav hipertenzije, povišano telesno temperaturo, simptome osrednjega živčnega sistema (npr. zmedenost, pareza) in okvarjeno delovanje ledvic. Laboratorijski izvidi, ki kažejo na TMA, vključujejo zmanjšano število trombocitov, povečano koncentracijo laktat-dehidrogenaze v serumu (LDH) zaradi hemolize in shistocite (fragmentirane eritrocite) v krvnem razmazu. Če so opaženi klinični znaki TMA, se priporočajo nadaljnje preiskave za določitev koncentracije trombocitov v krvi, LDH v serumu, pregled krvnih razmazov in preiskave delovanja ledvic. Če je TMA diagnosticirana, je potrebno takojšnje zdravljenje (razmisliti o izmenjavi plazme), priporoča pa se tudi takojšnje prenehanje zdravljenja z zdravilom Rebif.

Depresija in samomorilne misli

Zdravilo Rebif moramo uporabljati previdno pri bolnikih, ki so imeli ali imajo trenutno depresivne bolezni, zlasti pri tistih s predhodnimi samomorilnimi mislimi (glejte poglavje 4.3). Znano je, da se depresija in samomorilske misli bolj pogosto pojavljajo pri populaciji z multiplo sklerozo in v povezavi z uporabo interferonov. Bolnike, ki se zdravijo z zdravilom Rebif, moramo opozoriti, da o morebitnih znakih depresije in/ali samomorilskih mislih takoj poročajo svojemu zdravniku. Bolnike, ki kažejo znake depresije, moramo med zdravljenjem z zdravilom Rebif skrbno nadzorovati in jih ustrezno zdraviti. Proučiti moramo možnost prenehanja zdravljenja z zdravilom Rebif (glejte poglavji 4.3 in 4.8).

Epileptični napadi

Zdravilo Rebif moramo uporabljati previdno pri bolnikih, ki so imeli v preteklosti epileptične napade, ter pri bolnikih, ki se zdravijo z antiepileptiki, zlasti pri tistih, kjer napadov ni bilo mogoče zadovoljivo kontrolirati z antiepileptiki (glejte poglavji 4.5 in 4.8).

Srčne bolezni

Bolnike s srčnimi boleznimi, kot so angina pectoris, kongestivno srčno popuščanje ali aritmija, moramo skrbno spremljati na poslabšanje njihove klinične slike med uvajanjem zdravljenja z interferonom beta-1a. Znaki gripi podobnega sindroma, ki so povezani z zdravljenjem z interferonom beta-1a, lahko stresno vplivajo na srčne bolnike.

Nekroza na mestu injiciranja

Pri bolnikih, ki uporabljajo zdravilo Rebif, so poročali o nekrozi na mestu injiciranja (ISN) (glejte poglavje 4.8). Za zmanjševanje tveganja nastanka nekroz na mestu injiciranja, moramo bolnikom svetovati, da:

- uporabljajo aseptično tehniko injiciranja
- po vsakem odmerku zamenjajo mesto vboda.

Periodično moramo preverjati postopek samoinjiciranja, še posebej pri bolnikih, pri katerih so se pojavile reakcije na mestu injiciranja.

Bolniku moramo svetovati, da se v primeru pojava kakršne koli razpoke v koži, ki jo lahko spremlja oteklina ali odtekanje tekočine iz mesta injiciranja, posvetuje s svojim zdravnikom, preden nadaljuje z uporabo injekcij zdravila Rebif. Če ima bolnik več lezij, mora prenehati z uporabo zdravila Rebif do zacelitve lezij. Bolniki, ki imajo eno samo lezijo, lahko z zdravljenjem nadaljujejo pod pogojem, da nekroza ni preobširna.

Motnje v delovanju jeter

V kliničnih študijah z zdravilom Rebif je bilo pogosto asimptomatsko zvišanje jetrnih transaminaz (zlasti alanin-aminotransferaze (ALT)) in 1-3 % bolnikov je razvilo povečanje jetrnih transaminaz, ki je preseglo 5-kratne vrednosti zgornje meje normalne ravni (ULN). Če ni kliničnih znakov, moramo nadzirati serumsko raven ALT pred začetkom zdravljenja, po 1, 3 in 6 mesecih zdravljenja in nato periodično. Pretehtati moramo potrebo po zmanjšanju odmerka zdravila Rebif, če ALT naraste čez 5-kratno ULN in nato odmerek postopoma povečevati, ko se raven encimov normalizira. Zdravljenje z zdravilom Rebif moramo uvajati previdno pri bolnikih s pomembnimi jetrnimi boleznimi v anamnezi, s klinično potrjeno aktivno jetrno boleznijo, zlorabo alkohola ali zvišano serumsko ravno ALT (>2,5-kratna ULN). Zdravljenje z zdravilom Rebif moramo ukiniti, če se pojavi zlatenica ali drugi klinični znaki motenj v delovanju jeter.

Zdravilo Rebif ima, tako kot drugi interferoni beta, potencial za povzročanje hudih jetrnih poškodb, vključno z akutno jetrno odpovedjo (glejte poglavje 4.8). Večina primerov hudih jetrnih poškodb se je pojavila v prvih šestih mesecih zdravljenja. Mehanizem redkih simptomatskih jetrnih disfunkcij ni znan. Specifičnih dejavnikov tveganja niso identificirali.

Bolezni sečil

Nefrotski sindrom

Med zdravljenjem z zdravili, ki vsebujejo interferon beta, so poročali o primerih nefrotskega sindroma pri različnih predhodnih nefropatijah, vključno s fokalno segmentno glomerulosklerozo (kolapsno spremenjeni glomeruli), glomerulonefritisom z minimalnimi spremembami, membranoproliferativnim glomerulonefritisom in membransko glomerulopatijo. O dogodkih so poročali v različnih obdobjih zdravljenja in se lahko pojavijo po več letih zdravljenja z interferonom beta. Predvsem pri bolnikih z večjim tveganjem za ledvično bolezen se priporoča periodično spremljanje glede zgodnjih znakov ali simptomov, kot so npr. edem, proteinurija in okvarjeno delovanje ledvic. V primeru nefrotskega sindroma je potrebno takojšnje zdravljenje; razmisliti pa je treba tudi o prenehanju zdravljenja z zdravilom Rebif.

Nenormalni laboratorijski testi

Z uporabo interferonov so povezani nenormalni laboratorijski testi. Celokupna incidenca le-teh je nekoliko višja pri zdravilu Rebif 44 mikrogramov kot pri zdravilu Rebif 22 mikrogramov. Zato se poleg tistih laboratorijskih testov, ki so normalno potrebni za spremljanje bolnikov z multiplo sklerozo, priporoča spremljanje testov jetrne funkcije in spremljanje celotne in diferencialne krvne slike ter števila trombocitov v rednih časovnih razmakih (1, 3 in 6 mesecev) po začetku zdravljenja z zdravilom Rebif in nato periodično, če ni kliničnih znakov. Testi morajo biti pogostejši pri uvajanju zdravljenja z zdravilom Rebif 44 mikrogramov.

Motnje delovanja ščitnice

Pri bolnikih, ki se zdravijo z zdravilom Rebif, se lahko občasno razvijejo ali pa poslabšajo motnje delovanja ščitnice. Preiskave delovanja ščitnice se priporoča na začetku zdravljenja in, če so rezultati abnormalni, vsakih 6 do 12 mesecev od začetka zdravljenja. Če so vrednosti testov ob pričetku normalne, rutinske preiskave niso potrebne, vendar se morajo izvajati, če se pojavijo klinični znaki motenj delovanja ščitnice (glejte poglavje 4.8).

Hudo ledvično ali jetrno odpovedovanje in huda mielosupresija

Pri bolnikih s hudim ledvičnim in jetrnim odpovedovanjem ter bolnikih s hudo mielosupresijo, moramo interferon beta-1a uporabljati previdno in pod skrbnim nadzorom.

Nevtralizirajoča protitelesa

Lahko se razvijejo serumska nevtralizirajoča protitelesa na interferon beta-1a. Natančna incidenca pojava protiteles še ni znana. Klinični podatki kažejo, da se po 24 do 48 mesecih zdravljenja z zdravilom Rebif 44 mikrogramov, približno pri 13 do 14 % bolnikov razvije vztrajen pojav serumskih protiteles na interferon beta-1a. Pokazalo se je, da prisotnost protiteles slabi farmakodinamični odziv na interferon beta-1a (beta-2 mikroglobulin in neopterin). Čeprav klinična pomembnost nastanka protiteles še ni popolnoma pojasnjena, je razvoj nevtralizirajočih protiteles povezan z zmanjšano učinkovitostjo na klinične in magnetno resonančne spremenljivke. Pri bolnikih, kjer je odziv na zdravljenje z zdravilom Rebif slab in so razvili protitelesa, mora lečeči zdravnik ponovno pretehtati razmerje koristi in tveganja pri nadaljevanju zdravljenja z zdravilom Rebif.

Uporaba različnih testov za dokazovanje serumskih protiteles in različne definicije mej za pozitivnost protiteles omejujejo možnost primerjave antigenskih lastnosti med različnimi zdravili.

Druge oblike multiple skleroze

Podatki o varnosti in učinkovitosti pri neambulantnih bolnikih z multiplo sklerozo so omejeni. Zdravilo Rebif še ni bilo raziskano pri bolnikih s primarno progresivno multiplo sklerozo, zato se ga pri teh bolnikih ne sme uporabljati.

Pomožne snovi

Vsebnost natrija

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

Benzilalkohol

To zdravilo vsebuje benzilalkohol. Benzilalkohol lahko povzroči alergijske reakcije.

Bolnike, stare manj kot 3 leta, spremljajte glede dihalnih simptomov.

Bolnice, ki so noseče ali dojijo, je treba obvestiti glede možnega tveganja pomožne snovi benzilalkohola, ki se lahko sčasoma kopiči in povzroči metabolično acidozo. Uporabljajte previdno pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter ali ledvic, ker obstaja morebitno tveganje, da se pomožna snov benzilalkohol sčasoma kopiči in povzroči metabolično acidozo.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja z drugimi zdravili za interferon beta-1a pri človeku niso izvedli.

Poročali so, da interferoni zmanjšajo aktivnost od jetrnega citokroma P450 odvisnih encimov pri človeku in živalih. Previdnost se zahteva pri uporabi zdravila Rebif v kombinaciji z zdravili, ki imajo ozek terapevtski indeks in se v glavnem razgrajujejo preko jetrnega citokrom P450 sistema, npr. antiepileptiki in nekatere vrste antidepresivov.

Medsebojno delovanje zdravila Rebif s kortikosteroidi ali adrenokortikotropnim hormonom (ACTH) še ni sistematično raziskano. Klinične študije kažejo, da bolniki z multiplo sklerozo pri relapsu lahko prejema zdravilo Rebif skupaj s kortikosteroidi ali ACTH.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Veliko število podatkov (več kot 1.000 izpostavljenih nosečnosti) iz registrov in izkušnje iz obdobja trženja zdravila ne kaže povečanega tveganja za večje prirojene okvare po izpostavljenosti interferonu

beta pred zanositvijo ali takšni izpostavljenosti v prvem trimesečju nosečnosti. Vendar pa je trajanje izpostavljenosti v prvem trimesečju negotovo, ker so bili podatki zbrani, ko je bila uporaba interferona beta med nosečnostjo kontraindicirana in je bilo zdravljenje verjetno prekinjeno, ko je bila nosečnost ugotovljena in/ali potrjena. Izkušnje z izpostavljenostjo v drugem in tretjem trimesečju so zelo omejene.

Glede na podatke pri živalih (glejte poglavje 5.3) morda obstaja povečano tveganje za spontani splav. Tveganja za spontane splave pri nosečnicah, izpostavljenih interferonu beta, na osnovi trenutno razpoložljivih podatkov ni mogoče zadovoljivo oceniti, vendar pa podatki zaenkrat ne kažejo na povečano tveganje.

Če je klinično potrebno, se zdravilo Rebif lahko uporablja med nosečnostjo.

Dojenje

Omejeni podatki o prehajanju interferona beta-1a v materino mleko, skupaj s kemičnimi/fiziološkimi značilnostmi interferona beta kažejo, da so ravni interferona beta-1a, ki se izločijo v materino mleko, zanemarljive. Škodljivih učinkov na dojene novorojenčke/dojenčke ni pričakovati. Zdravilo Rebif se lahko uporablja med dojenjem.

Plodnost

Učinkov zdravila Rebif na plodnost niso preučili.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Neželeni dogodki v povezavi z uporabo interferona beta, vezani na osrednji živčni sistem (npr. omotica), lahko vplivajo na bolnikovo sposobnost za vožnjo ali upravljanje strojev (glejte poglavje 4.8).

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Največja incidenca neželenih učinkov v zvezi z zdravljenjem z zdravilom Rebif je povezana z gripi podobnimi simptomi. Gripi podobni simptomi so običajno najbolj izraziti na začetku zdravljenja, z nadaljevanjem zdravljenja pa se njihova pogostnost zmanjšuje. Približno 70 % bolnikov zdravljenih z zdravilom Rebif lahko pričakuje pojav za interferon značilnega gripi podobnega sindroma v prvih šestih mesecih po začetku zdravljenja. Približno 30 % bolnikov bo izkusilo tudi reakcije na mestu injiciranja, pretežno blago vnetje ali eritem. Asimptomatsko povečanje laboratorijskih vrednosti parametrov jetrne funkcije in zmanjšanje števila belih krvnih celic sta tudi pogosta.

Večina neželenih učinkov, opaženih pri interferonu beta-1a, je običajno blagih in reverzibilnih in se dobro odzivajo na zmanjšanje odmerka. V primeru hudih ali vztrajnih neželenih učinkov, se lahko po presoji zdravnika, odmerek zdravila Rebif začasno zmanjša ali ukine.

Seznam neželenih učinkov

Predstavljeni neželeni učinki so bili opredeljeni v kliničnih študijah in poročilih iz obdobja trženja zdravila (zvezdica [*] pomeni neželene učinke, opredeljene med spremljanjem v obdobju trženja). V nadaljevanju se uporabljajo naslednje navedbe pogostnosti: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), pogostnost neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Zelo pogosti: nevtropenija, limfopenija, levkopenija, trombocitopenija, anemija

Redki: trombotična mikroangiopatija, vključno s trombotično trombocitopenično purpuro/hemolitično-uremičnim sindromom * (označevanje razreda zdravil, ki vsebujejo interferon beta; glejte poglavje 4.4), pancitopenija*

Bolezni endokrinega sistema

Občasni: motnje delovanja ščitnice, najpogostejše v obliki hipotireoidizma ali hipertireoidizma

Bolezni imunskega sistema

Redki: anafilaktične reakcije*

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Zelo pogosti: asimptomatsko zvečanje ravni transaminaz

Pogosti: močno zvišanje ravni transaminaz

Občasni: hepatitis z ali brez zlatenice*

Redki: jetrna odpoved* (glejte poglavje 4.4), avtoimuni hepatitis*

Psihiatrične motnje

Pogosti: depresija, nespečnost

Redki: poskus samomora*

Bolezni živčevja

Zelo pogosti: glavobol

Občasni: epileptični napadi*

Neznana pogostost: prehodni nevrološki simptomi (npr. hipoestezija, mišični krči, parestezije, težave pri hoji in mišično-skeletna okorelost), ki so lahko podobni poslabšanju multiple skleroze*

Očesne bolezni

Občasni: bolezni mrežničnega žilja (npr. retinopatija, pojav belih lis na mrežnici in zamašitev mrežnične arterije ali vene)*

Žilne bolezni

Občasni: trombembolični dogodki*

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Občasni: dispneja*

Neznana pogostost: pljučna arterijska hipertenzija* (velja za skupino zdravil, ki vsebujejo interferone – glejte Pljučna arterijska hipertenzija spodaj)

Bolezni prebavil

Pogosti: driska, bruhanje, siljenje na bruhanje

Bolezni kože in podkožja

Pogosti: srbenje, izpuščaj, eritematozni izpuščaj, makulopapulozni izpuščaj, alopecija*

Občasni: urtikarija*

Redki: Quinckejev edem (angioedem)*, multiformni eritem*, multiformnemu eritemu podobne kožne reakcije*, Stevens-Johnsonov sindrom*

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

Pogosti: mialgia, artralgijska

Redki: eritematozni lupus zaradi zdravila*

Bolezni sečil

Redki: nefrotski sindrom*, glomeruloskleroza* (glejte poglavje 4.4)

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Zelo pogosti:	vnetje na mestu injiciranja, reakcija na mestu injiciranja, gripi podobni simptomi
Pogosti:	bolečina na mestu injiciranja, utrujenost, drgetanje, zvišana telesna temperatura
Občasni:	nekroza na mestu injiciranja, bula na mestu injiciranja, absces na mestu injiciranja, okužbe na mestu injiciranja*, povečano potenje*
Redki:	celulitis na mestu injiciranja*
Neznana pogostost:	panikulitis (na mestu injiciranja)

Pediatrična populacija

Formalnih kliničnih preskušanj ali farmakokinetičnih študij pri otrocih ali mladostnikih niso izvedli. Omejeni podatki o varnosti kažejo, da je varnostni profil pri otrocih in mladostnikih (starih 2 do 17 let), ki so trikrat tedensko prejeli zdravilo Rebif 22 mikrogramov ali 44 mikrogramov, podoben kot pri odraslih.

Učinki po skupinah

Uporabo interferonov povezujejo z anoreksijo, omotico, anksioznostjo, aritmijami, vazodilatacijo in palpitacijo, menoragijo in metroragijo.

Tekom zdravljenja z interferonom beta se lahko pojavi povečana tvorba avtoprotiteles.

Pljučna arterijska hipertenzija

Pri uporabi zdravil, ki vsebujejo interferon beta, so poročali o primerih pljučne arterijske hipertenzije (PAH). O dogodkih so poročali ob različnih časovnih točkah, običajno nekaj mesecev po začetku zdravljenja z interferonom beta.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

V primeru prevelikega odmerjanja je treba bolnika sprejeti v bolnišnico na opazovanje in mu dati primerno podporno terapijo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za spodbujanje imunske odzivnosti, interferoni, oznaka ATC: L03AB07

Interferoni so skupina endogenih glikoproteinov z imunomodulatornimi, antivirusnimi in antiproliferativnimi lastnostmi.

Zdravilo Rebif (interferon beta-1a) ima enako zaporedje aminokislin kot endogeni človeški interferon beta. Tvori se v celicah sesalcev (ovarjih kitajskega hrčka) in je zato glikoziliran kot naravna beljakovina.

Neodvisno od poti odmerjanja so z uporabo zdravila Rebif povezane izrazite farmakodinamične spremembe. Po enkratnem odmerku se v 24 urah povečajo intracelularna in serumska aktivnost 2-5A sintetaze in serumske koncentracije beta-2 mikroglobulina ter neopterin in pričnejo upadati v 2 dneh. Odzivi po intramuskularni in subkutani uporabi se popolnoma prekrivajo. Po ponavljajoči subkutani aplikaciji vsakih 48 ur, 4 odmerke zapored, ostanejo ti biološki odzivi povišani, brez znakov razvoja tolerance.

Interferon beta-1a inducira biološke označevalce odziva (npr. aktivnost 2',5'-OAS, neopterin in beta-2-mikroglobulin) po dajanju subkutanih odmerkov zdravim prostovoljcem. Čas do največje koncentracije po eni subkutani injekciji je bil 24 do 48 ur za neopterin, beta-2-mikroglobulin in 2'5'OAS, 12 ur za MX1 in 24 ur za izraženost gena OAS1 in OAS2. Za večino teh označevalcev so po prvem in šestem dajanju zdravila opazili podobne najvišje vrednosti, ki so se pojavile približno ob istem času.

Natančni mehanizem delovanja zdravila Rebif pri multipli sklerozi še vedno proučujejo.

En klinični dogodek, ki kaže na multiplo sklerozo

Pri bolnikih z enim kliničnim dogodkom, ki je nakazoval demielinizacijo zaradi multiple skleroze, so izvedli eno 2-letno nadzorovano klinično preskušanje z zdravilom Rebif. Bolniki, vključeni v preskušanje, so imeli vsaj dve klinično tihi leziji na s T2 uteženem magnetno-resonančnem slikanju velikosti vsaj 3 mm, od katerih je vsaj ena ovoidna ali periventrikularna ali infratentorialna. Izključiti je bilo treba vse druge bolezni, ki bi bolj ustrezale znakom in simptomom pri teh bolnikih, kot multipla skleroza.

Bolniki so bili randomizirani na dvojno slep način v bodisi skupino, ki je prejela zdravilo Rebif 44 mikrogramov trikrat na teden, v skupino, ki je prejela zdravilo Rebif 44 mikrogramov enkrat na teden, ali v skupino, ki je prejela placebo. Če je še drugi klinični dogodek z demielinizacijo potrdil dokončno multiplo sklerozo, so začeli bolnika zdraviti s priporočenim odmerjanjem zdravila Rebif 44 mikrogramov trikrat na teden z odprto oznako, vendar ob ohranitvi zaslepitve kot na začetku randomizacije.

Rezultati učinkovitosti zdravila Rebif 44 mikrogramov, dajanega trikrat na teden v primerjavi s placebom v tej študiji so:

Parameter Statistika	Zdravljenje		Primerjava zdravljenja			
	Placebo (n = 171)	Rebif 44 µg tiw (n = 171)	Rebif 44 µg tiw v primerjavi s placebom	Zmanjšanje tveganja	Sorazmerno razmerje tveganja po Coxu [95% IZ]	Log-Rank vrednost p
Konverzija McDonald (2005)						
Število dogodkov	144	106	51 %	0,49 [0,38; 0,64]	< 0,001	
Ocena KM	85,8 %	62,5 %				
Konverzija CDMS						
Število dogodkov	60	33	52 %	0,48 [0,31; 0,73]	< 0,001	
Ocena KM	37,5 %	20,6 %				
Srednje lezije CUA na osebo in na slikanje v dvojno slepem obdobju						
Srednja vrednost po metodi najmanjših kvadratov (SE)	2,59 (0,30)	0,50 (0,06)	81 %	0,19 [0,14; 0,26]*	< 0,001	
tiw: trikrat na teden, IZ: interval zaupanja, CUA: kumulativno število novih aktivnih lezij (angl. combined unique active)						
* razmerje srednje vrednosti po metodi najmanjših kvadratov [95% IZ]						

Trenutno ni uveljavljene definicije bolnikov z visokim tveganjem, čeprav se po bolj konzervativnem pristopu sprejme vsaj devet hiperintenzivnih T2-lezij na začetnem posnetku in vsaj ena nova T2 ali

ena nova z gadolinijem vidna lezija na naslednjem posnetku, ki je narejen vsaj 1 mesec po začetnem posnetku. V vsakem primeru je treba zdraviti samo bolnike, razvrščene med tiste z visokim tveganjem.

Recidivno-remitentna multipla skleroza

Varnost in učinkovitost zdravila Rebif je bila ocenjena pri bolnikih z recidivno-remitentno multiplo sklerozo, pri odmerkih v razponu od 11 do 44 mikrogramov (3-12 milijonov i.e.), podkožno trikrat na teden. Pri odobrenem odmerjanju, zdravilo Rebif 44 mikrogramov dokazano zmanjšuje pogostnost (približno 30 % v dveh letih) in intenziteto kliničnih zagonov bolezni pri bolnikih, ki so imeli najmanj dva zagona v predhodnih dveh letih in izhodiščni EDSS 0 do 5,0. Odstotek bolnikov z napredovanjem nesposobnosti, definiranim kot povečanje za najmanj eno točko po EDSS, potrjenim po 3 mesecih, se je zmanjšal iz 39 % (placebo) na 27 % (zdravilo Rebif 44 mikrogramov). Tekom 4 let se je povprečna pogostnost zagonov zmanjšala za 22 % pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Rebif 22 mikrogramov, in za 29 % pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Rebif 44 mikrogramov, v primerjavi s skupino bolnikov, ki so 2 leti prejeli placebo in nato še 2 leti zdravilo Rebif 22 mikrogramov ali zdravilo Rebif 44 mikrogramov.

Sekundarna progresivna multipla skleroza

V 3 letni študiji z bolniki, ki imajo sekundarno progresivno multiplo sklerozo (EDSS 3 do 6,5) s potrjenim kliničnim napredovanjem bolezni v predhodnih dveh letih in brez zagonov v predhodnih osmih tednih, zdravilo Rebif ni imelo pomembnega učinka na napredovanje nesposobnosti, vendar pa je zmanjšalo delež zagonov bolezni za približno 30 %. Če so razdelili populacijo bolnikov v dve podskupini (na bolnike z in brez pojava zagonov v 2 letih pred vključitvijo v študijo), ni bilo pomembnega učinka na razvoj nesposobnosti pri bolnikih brez zagonov, vendar pa se je pri bolnikih z zagoni delež tistih z napredovalo nesposobnostjo na koncu študije zmanjšal iz 70 % (placebo) na 57 % (zdravilo Rebif 22 mikrogramov v kombinaciji z zdravilom Rebif 44 mikrogramov). Pri interpretaciji rezultatov iz podskupine bolnikov a posteriori je potrebna previdnost.

Primarna progresivna multipla skleroza

Uporaba zdravila Rebif pri bolnikih s primarno progresivno multiplo sklerozo še ni raziskana, zato se zdravilo Rebif pri teh bolnikih ne sme uporabljati.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Pri zdravih prostovoljcih se po intravenskem dajanju interferona beta-1a pokaže oster multieksponentni padec serumskih vrednosti, sorazmerno z odmerkom. Izpostavljenost interferonu beta je ekvivalentna po subkutani ali intramuskularni uporabi zdravila Rebif.

Porazdelitev

Po ponavljajočih subkutanih injekcijah odmerkov z 22 in 44 mikrogrami zdravila Rebif so največje koncentracije običajno opazili po 8 urah, vendar se je to med bolniki močno razlikovalo.

Izločanje

Po dajanju ponavljajočih subkutanih odmerkov zdravim prostovoljcem sta se glavna FK parametra (AUC_{tau} in C_{max}) zvečala sorazmerno z večanjem odmerka od 22 mikrogramov do 44 mikrogramov. Ocenjen navidezni razpolovni čas je 50 do 60 ur, kar je v skladu s kopičenjem, opaženim po večkratnem odmerjanju.

Presnova

Interferon beta-1a se v glavnem presnavlja in izloča skozi jetra in ledvice.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih in genotoksičnosti ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Zdravila Rebif niso preizkušali na kancerogenost.

Študija embrio/fetalne toksičnosti pri opicah ni pokazala znakov reproduktivnih motenj. O povečanem tveganju za spontani splav so poročali v študijah na živalih z drugimi alfa in beta interferoni. Ni podatkov o učinku interferona beta-1a na moško plodnost.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

manitol
poloksamer 188
L-metionin
benzilalkohol
natrijev acetat
ocetna kislina za uravnavanje pH
natrijev hidroksid za uravnavanje pH
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

18 mesecev.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C–8 °C), stran od zamrzovalnega predela. Ne zamrzujte. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

V primeru ambulantne uporabe lahko bolnik vzame zdravilo Rebif iz hladilnika in ga shranjuje pri temperaturi do 25 °C, največ 14 dni. Nato mora zdravilo Rebif postaviti nazaj v hladilnik in ga uporabiti do datuma izteka roka uporabnosti.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Enomililitrska tip I steklena injekcijska brizga, z iglo iz nerjavečega jekla, z 0,5 ml raztopine.

Rebif 44 mikrogramov je na voljo v pakiranju po 1, 3, 12 ali 36 injekcijskih brizg.
Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi je pripravljena za uporabo. Lahko se jo uporabi tudi s primernim avtoinjektorjem.

Za enkratno uporabo. Uporabiti smete samo bistro do opalescentno raztopino brez delcev in vidnih znakov kvarjenja.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 04. maj 1998
Datum zadnjega podaljšanja: 04. maj 2008

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

1. IME ZDRAVILA

Rebif 8,8 mikrogramov raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

Rebif 22 mikrogramov raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena napolnjena injekcijska brizga (0,2 ml) vsebuje 8,8 mikrogramov (2,4 milijonov i.e.*) interferona beta-1a**.

* milijon mednarodnih enot, merjeno z biološkim testom s citopatskim učinkom (CPE) po standardu proizvajalca za interferon beta-1a, ki je kalibriran po trenutnem mednarodnem NIH standardu (GB-23-902-531).

** pridobljen s tehnologijo rekombinantne DNK na ovarijskih celicah kitajskega hrčka (CHO-K1).

Pomožna snov z znanim učinkom: To zdravilo vsebuje 1,0 mg benzilalkohola na odmerek 0,2 ml. Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

Ena napolnjena injekcijska brizga (0,5 ml) vsebuje 22 mikrogramov (6 milijonov i.e.*) interferona beta-1a**.

* milijon mednarodnih enot, merjeno z biološkim testom s citopatskim učinkom (CPE) po standardu proizvajalca za interferon beta-1a, ki je kalibriran po trenutnem mednarodnem NIH standardu (GB-23-902-531).

** pridobljen s tehnologijo rekombinantne DNK na ovarijskih celicah kitajskega hrčka (CHO-K1).

Pomožna snov z znanim učinkom: To zdravilo vsebuje 2,5 mg benzilalkohola na odmerek 0,5 ml. Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

Bistra do opalescentna raztopina s pH 3,5 do 4,5 in osmolarnostjo 250 do 450 mOsm/l.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Rebif je indicirano za zdravljenje

- bolnikov z enim dogodkom demielinizacije z aktivnim vnetnim procesom, če so bile alternativne diagnoze izključene in če je bilo ugotovljeno, da so izpostavljeni visokemu tveganju za razvoj klinično dokončne multiple skleroze (glejte poglavje 5.1)
- bolnikov z multiplo sklerozo z zagoni. V kliničnih preskušanjih je bilo to opredeljeno z dvema ali več akutnimi zagoni bolezni v obdobju zadnjih dveh let (glejte poglavje 5.1).

Učinkovitost ni bila ugotovljena pri bolnikih s sekundarno progresivno multiplo sklerozo, ki nimajo aktivnih zagonov (glejte poglavje 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje se mora začeti pod nadzorom zdravnika, ki ima izkušnje z zdravljenjem te bolezni.

Odmerjanje

Pakiranje zdravila Rebif za začetek zdravljenja ustreza bolnikovim potrebam za prvi mesec zdravljenja. Na začetku prvega zdravljenja z zdravilom Rebif se odmerek postopno viša z namenom razvoja tahifilaksije in s tem zmanjšanja neželenih učinkov. Priporoča se začetni odmerek 8,8 mikrogramov subkutano, nato pa se odmerek v obdobju 4 tednov zvišuje do ciljnega odmerka v skladu s spodnjo preglednico:

	Priporočeno postopno povečevanje odmerka (% končnega odmerka)	Postopno povečevanje odmerka zdravila Rebif 44 mikrogramov trikrat/teden
1. – 2. teden	20 %	8,8 mikrogramov trikrat/teden
3. – 4. teden	50 %	22 mikrogramov trikrat/teden
5. teden in naprej	100 %	44 mikrogramov trikrat/teden

Pediatrična populacija

Formalnih kliničnih preskušanj ali farmakokinetičnih študij pri otrocih ali mladostnikih niso izvedli. Vendar pa so v pediatrični retrospektivni kohortni študiji zbirali podatke o varnosti z zdravilom Rebif iz zdravniških kartotek pri otrocih (n = 52) in mladostnikih (n = 255). Rezultati te študije kažejo, da je varnostni profil pri otrocih (starih 2 do 11 let) in mladostnikih (starih 12 do 17 let), ki so trikrat na teden subkutano prejemali zdravilo Rebif 22 mikrogramov ali 44 mikrogramov, podoben kot pri odraslih.

Varnost in učinkovitost zdravila Rebif pri otrocih, starih manj kot 2 leti, še nista bili dokazani. Zdravila Rebif ne smete uporabljati v tej starostni skupini.

Način uporabe

Zdravilo Rebif se daje v obliki subkutane injekcije. Pred injiciranjem in še naslednjih 24 ur po vsaki injekciji je priporočena uporaba antipiretičnega analgetika za zmanjševanje gripi podobnih simptomov, povezanih z uporabo zdravila Rebif.

Zaenkrat ni znano, kako dolgo bi se bolniki morali zdraviti. Varnost in učinkovitost zdravljenja z zdravilom Rebif, ki traja več kot štiri leta, nista dokazani. Zato se priporoča, da lečeči zdravnik bolnika pregleda najmanj vsako drugo leto v 4-letnem obdobju od začetka zdravljenja z zdravilom Rebif in na individualni osnovi sprejme odločitev o dolgoročnem zdravljenju.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na naravni ali rekombinantni interferon beta ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Trenutna huda depresija in/ali samomorilne misli (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Splošna priporočila

Bolnik mora biti seznanjen z najbolj pogostimi neželenimi učinki, povezanimi z uporabo interferona beta, vključno s simptomi gripi podobnega sindroma (glejte poglavje 4.8). Ti simptomi pridejo najbolj do izraza v začetni fazi zdravljenja, v nadaljevanju pa se njihova pogostnost in jakost zmanjšata.

Trombotična mikroangiopatija (TMA)

Pri zdravih z interferonom beta so poročali o primerih trombotične mikroangiopatije, ki se je izrazila kot trombotična trombocitopenična purpura (TTP) ali hemolitično-uremični sindrom (HUS), vključno s smrtnimi primeri. O dogodkih so poročali v različnih obdobjih zdravljenja in se lahko pojavijo nekaj tednov do nekaj let po začetku zdravljenja z interferonom beta. Zgodnji klinični znaki vključujejo trombocitopenijo, pojav hipertenzije, povišano telesno temperaturo, simptome osrednjega živčnega sistema (npr. zmedenost, pareza) in okvarjeno delovanje ledvic. Laboratorijski izvidi, ki kažejo na TMA, vključujejo zmanjšano število trombocitov, povečano koncentracijo laktat-dehidrogenaze v serumu (LDH) zaradi hemolize in shistocite (fragmentirane eritrocite) v krvnem razmazu. Če so opaženi klinični znaki TMA, se priporočajo nadaljnje preiskave za določitev koncentracije trombocitov v krvi, LDH v serumu, pregled krvnih razmazov in preiskave delovanja ledvic. Če je TMA diagnosticirana, je potrebno takojšnje zdravljenje (razmisliti o izmenjavi plazme), priporoča pa se tudi takojšnje prenehanje zdravljenja z zdravilom Rebif.

Depresija in samomorilne misli

Zdravilo Rebif moramo uporabljati previdno pri bolnikih, ki so imeli ali imajo trenutno depresivne bolezni, zlasti pri tistih s predhodnimi samomorilnimi mislimi (glejte poglavje 4.3). Znano je, da se depresija in samomorilske misli bolj pogosto pojavljajo pri populaciji z multiplo sklerozo in v povezavi z uporabo interferonov. Bolnike, ki se zdravijo z zdravilom Rebif, moramo opozoriti, da o morebitnih znakih depresije in/ali samomorilskih mislih takoj poročajo svojemu zdravniku. Bolnike, ki kažejo znake depresije, moramo med zdravljenjem z zdravilom Rebif skrbno nadzorovati in jih ustrezno zdraviti. Proučiti moramo možnost prenehanja zdravljenja z zdravilom Rebif (glejte poglavji 4.3 in 4.8).

Epileptični napadi

Zdravilo Rebif moramo uporabljati previdno pri bolnikih, ki so imeli v preteklosti epileptične napade, ter pri bolnikih, ki se zdravijo z antiepileptiki, zlasti pri tistih, kjer napadov ni bilo mogoče zadovoljivo kontrolirati z antiepileptiki (glejte poglavji 4.5 in 4.8).

Srčne bolezni

Bolnike s srčnimi boleznimi, kot so angina pectoris, kongestivno srčno popuščanje ali aritmija, moramo skrbno spremljati na poslabšanje njihove klinične slike med uvajanjem zdravljenja z interferonom beta-1a. Znaki gripi podobnega sindroma, ki so povezani z zdravljenjem z interferonom beta-1a, lahko stresno vplivajo na srčne bolnike.

Nekroza na mestu injiciranja

Pri bolnikih, ki uporabljajo zdravilo Rebif, so poročali o nekrozi na mestu injiciranja (ISN) (glejte poglavje 4.8). Za zmanjševanje tveganja nastanka nekroz na mestu injiciranja, moramo bolnikom svetovati, da:

- uporabljajo aseptično tehniko injiciranja
- po vsakem odmerku zamenjajo mesto vboda.

Periodično moramo preverjati postopek samoinjiciranja, še posebej pri bolnikih, pri katerih so se pojavile reakcije na mestu injiciranja.

Bolniku moramo svetovati, da se v primeru pojava kakršne koli razpoke v koži, ki jo lahko spremlja oteklina ali otekanje tekočine iz mesta injiciranja, posvetuje s svojim zdravnikom, preden nadaljuje z uporabo injekcij zdravila Rebif. Če ima bolnik več lezij, mora prenehati z uporabo zdravila Rebif do zacelitve lezij. Bolniki, ki imajo eno samo lezijo, lahko z zdravljenjem nadaljujejo pod pogojem, da nekroza ni preobširna.

Motnje v delovanju jeter

V kliničnih študijah z zdravilom Rebif je bilo pogosto asimptomatsko zvišanje jetrnih transaminaz (zlasti alanin-aminotransferaze (ALT)) in 1-3 % bolnikov je razvilo povečanje jetrnih transaminaz, ki je preseglo 5-kratne vrednosti zgornje meje normalne ravni (ULN). Če ni kliničnih znakov, moramo nadzirati serumsko raven ALT pred začetkom zdravljenja, po 1, 3 in 6 mesecih zdravljenja in nato periodično. Pretehtati moramo potrebo po zmanjšanju odmerka zdravila Rebif, če ALT naraste čez 5-kratno ULN in nato odmerek postopoma povečevati, ko se raven encimov normalizira. Zdravljenje z zdravilom Rebif moramo uvajati previdno pri bolnikih s pomembnimi jetrnimi boleznimi v anamnezi, s klinično potrjeno aktivno jetrno boleznijo, zlorabo alkohola ali zvišano serumsko ravno ALT (>2,5-kratna ULN). Zdravljenje z zdravilom Rebif moramo ukiniti, če se pojavi zlatenica ali drugi klinični znaki motenj v delovanju jeter.

Zdravilo Rebif ima, tako kot drugi interferoni beta, potencial za povzročanje hudih jetrnih poškodb, vključno z akutno jetrno odpovedjo (glejte poglavje 4.8). Večina primerov hudih jetrnih poškodb se je pojavila v prvih šestih mesecih zdravljenja. Mehanizem redkih simptomatskih jetrnih disfunkcij ni znan. Specifičnih dejavnikov tveganja niso identificirali.

Bolezni sečil

Nefrotski sindrom

Med zdravljenjem z zdravili, ki vsebujejo interferon beta, so poročali o primerih nefrotskega sindroma pri različnih predhodnih nefropatijah, vključno s fokalno segmentno glomerulosklerozo (kolapsno spremenjeni glomeruli), glomerulonefritisom z minimalnimi spremembami, membranoproliferativnim glomerulonefritisom in membransko glomerulopatijo. O dogodkih so poročali v različnih obdobjih zdravljenja in se lahko pojavijo po več letih zdravljenja z interferonom beta. Predvsem pri bolnikih z večjim tveganjem za ledvično bolezen se priporoča periodično spremljanje glede zgodnjih znakov ali simptomov, kot so npr. edem, proteinurija in okvarjeno delovanje ledvic. V primeru nefrotskega sindroma je potrebno takojšnje zdravljenje; razmisliti pa je treba tudi o prenehanju zdravljenja z zdravilom Rebif.

Nenormalni laboratorijski testi

Z uporabo interferonov so povezani nenormalni laboratorijski testi. Zato se poleg tistih laboratorijskih testov, ki so normalno potrebni za spremljanje bolnikov z multiplo sklerozo, priporoča spremljanje testov jetrne funkcije in spremljanje celotne in diferencialne krvne slike ter števila trombocitov v rednih časovnih razmakih (1, 3 in 6 mesecev) po začetku zdravljenja z zdravilom Rebif in nato periodično, če ni kliničnih znakov.

Motnje delovanja ščitnice

Pri bolnikih, ki se zdravijo z zdravilom Rebif, se lahko občasno razvijejo ali pa poslabšajo motnje delovanja ščitnice. Preiskave delovanja ščitnice se priporoča na začetku zdravljenja in, če so rezultati abnormalni, vsakih 6 do 12 mesecev od začetka zdravljenja. Če so vrednosti testov ob pričetku normalne, rutinske preiskave niso potrebne, vendar se morajo izvajati, če se pojavijo klinični znaki motenj delovanja ščitnice (glejte poglavje 4.8).

Hudo ledvično ali jetrno odpovedovanje in huda mielosupresija

Pri bolnikih s hudim ledvičnim in jetrnim odpovedovanjem ter bolnikih s hudo mielosupresijo, moramo interferon beta-1a uporabljati previdno in pod skrbnim nadzorom.

Nevtralizirajoča protitelesa

Lahko se razvijejo serumska nevtralizirajoča protitelesa na interferon beta-1a. Natančna incidenca pojava protiteles še ni znana. Klinični podatki kažejo, da se po 24 do 48 mesecih zdravljenja z zdravilom Rebif 22 mikrogramov, približno pri 24 % bolnikov razvije vztrajen pojav serumskih protiteles na interferon beta-1a. Pokazalo se je, da prisotnost protiteles slabi farmakodinamični odziv na interferon beta-1a (beta-2 mikroglobulin in neopterin). Čeprav klinična pomembnost nastanka protiteles še ni popolnoma pojasnjena, je razvoj nevtralizirajočih protiteles povezan z zmanjšano učinkovitostjo na klinične in magnetno resonančne spremenljivke. Pri bolnikih, kjer je odziv na zdravljenje z zdravilom Rebif slab in so razvili protitelesa, mora lečeči zdravnik ponovno pretehtati razmerje koristi in tveganja pri nadaljevanju zdravljenja z zdravilom Rebif.

Uporaba različnih testov za dokazovanje serumskih protiteles in različne definicije mej za pozitivnost protiteles omejujejo možnost primerjave antigenskih lastnosti med različnimi zdravili.

Druge oblike multiple skleroze

Podatki o varnosti in učinkovitosti pri neambulantnih bolnikih z multiplo sklerozo so omejeni. Zdravilo Rebif še ni bilo raziskano pri bolnikih s primarno progresivno multiplo sklerozo, zato se ga pri teh bolnikih ne sme uporabljati.

Pomožne snovi

Vsebnost natrija

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

Benzilalkohol

To zdravilo vsebuje benzilalkohol. Benzilalkohol lahko povzroči alergijske reakcije.

Bolnike, stare manj kot 3 leta, spremljajte glede dihalnih simptomov.

Bolnice, ki so noseče ali dojijo, je treba obvestiti glede možnega tveganja pomožne snovi benzilalkohola, ki se lahko sčasoma kopiči in povzroči metabolično acidozo. Uporabljajte previdno pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter ali ledvic, ker obstaja morebitno tveganje, da se pomožna snov benzilalkohol sčasoma kopiči in povzroči metabolično acidozo.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja z drugimi zdravili za interferon beta-1a pri človeku niso izvedli.

Poročali so, da interferoni zmanjšajo aktivnost od jetrnega citokroma P450 odvisnih encimov pri človeku in živalih. Previdnost se zahteva pri uporabi zdravila Rebif v kombinaciji z zdravili, ki imajo ozek terapevtski indeks in se v glavnem razgrajujejo preko jetrnega citokrom P450 sistema, npr. antiepileptiki in nekatere vrste antidepresivov.

Medsebojno delovanje zdravila Rebif s kortikosteroidi ali adrenokortikotropnim hormonom (ACTH) še ni sistematično raziskano. Klinične študije kažejo, da bolniki z multiplo sklerozo pri relapsu lahko prejemajo zdravilo Rebif skupaj s kortikosteroidi ali ACTH.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Veliko število podatkov (več kot 1.000 izpostavljenih nosečnosti) iz registrov in izkušnje iz obdobja trženja zdravila ne kaže povečanega tveganja za večje prirojene okvare po izpostavljenosti interferonu beta pred zanositvijo ali takšni izpostavljenosti v prvem trimesečju nosečnosti. Vendar pa je trajanje izpostavljenosti v prvem trimesečju negotovo, ker so bili podatki zbrani, ko je bila uporaba interferona beta med nosečnostjo kontraindicirana in je bilo zdravljenje verjetno prekinjeno, ko je bila nosečnost ugotovljena in/ali potrjena. Izkušnje z izpostavljenostjo v drugem in tretjem trimesečju so zelo omejene.

Glede na podatke pri živalih (glejte poglavje 5.3) morda obstaja povečano tveganje za spontani splav. Tveganja za spontane splave pri nosečnicah, izpostavljenih interferonu beta, na osnovi trenutno razpoložljivih podatkov ni mogoče zadovoljivo oceniti, vendar pa podatki zaenkrat ne kažejo na povečano tveganje.

Če je klinično potrebno, se zdravilo Rebif lahko uporablja med nosečnostjo.

Dojenje

Omejeni podatki o prehajanju interferona beta-1a v materino mleko, skupaj s kemičnimi/fiziološkimi značilnostmi interferona beta kažejo, da so ravni interferona beta-1a, ki se izločijo v materino mleko, zanemarljive. Škodljivih učinkov na dojene novorojenčke/dojenčke ni pričakovati. Zdravilo Rebif se lahko uporablja med dojenjem.

Plodnost

Učinkov zdravila Rebif na plodnost niso preučili.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Neželeni dogodki v povezavi z uporabo interferona beta, vezani na osrednji živčni sistem (npr. omotica), lahko vplivajo na bolnikovo sposobnost za vožnjo ali upravljanje strojev (glejte poglavje 4.8).

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Največja incidenca neželenih učinkov v zvezi z zdravljenjem z zdravilom Rebif je povezana z gripi podobnimi simptomi. Gripi podobni simptomi so običajno najbolj izraziti na začetku zdravljenja, z nadaljevanjem zdravljenja pa se njihova pogostnost zmanjšuje. Približno 70 % bolnikov zdravljenih z zdravilom Rebif lahko pričakuje pojav za interferon značilnega gripi podobnega sindroma v prvih šestih mesecih po začetku zdravljenja. Približno 30 % bolnikov bo izkusilo tudi reakcije na mestu injiciranja, pretežno blago vnetje ali eritem. Asimptomatsko povečanje laboratorijskih vrednosti parametrov jetrne funkcije in zmanjšanje števila belih krvnih celic sta tudi pogosta.

Večina neželenih učinkov, opaženih pri interferonu beta-1a, je običajno blagih in reverzibilnih in se dobro odzivajo na zmanjšanje odmerka. V primeru hudih ali vztrajnih neželenih učinkov, se lahko po presoji zdravnika, odmerek zdravila Rebif začasno zmanjša ali ukine.

Seznam neželenih učinkov

Predstavljeni neželeni učinki so bili opredeljeni v kliničnih študijah in poročilih iz obdobja trženja zdravila (*zvezdica [*] pomeni neželene učinke, opredeljene med spremljanjem v obdobju trženja*). V nadaljevanju se uporabljajo naslednje navedbe pogostnosti: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do

<1/10), občasni ($\geq 1/1.000$ do <1/100), redki ($\geq 1/10.000$ do <1/1.000), zelo redki (< 1/10.000), pogostnost neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Zelo pogosti: nevtropenija, limfopenija, levkopenija, trombocitopenija, anemija
Redki: trombotična mikroangiopatija, vključno s trombotično trombocitopenično purpuro/hemolitično-uremičnim sindromom * (označevanje razreda zdravil, ki vsebujejo interferon beta; glejte poglavje 4.4), pancitopenija*

Bolezni endokrinega sistema

Občasni: motnje delovanja ščitnice, najpogosteje v obliki hipotireoidizma ali hipertireoidizma

Bolezni imunskega sistema

Redki: anafilaktične reakcije*

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Zelo pogosti: asimptomatsko zvečanje ravni transaminaz
Pogosti: močno zvišanje ravni transaminaz
Občasni: hepatitis z ali brez zlatenice*
Redki: jetrna odpoved* (glejte poglavje 4.4), avtoimuni hepatitis*

Psihiatrične motnje

Pogosti: depresija, nespečnost
Redki: poskus samomora*

Bolezni živčevja

Zelo pogosti: glavobol
Občasni: epileptični napadi*
Neznana pogostost: prehodni nevrološki simptomi (npr. hipoestezija, mišični krči, parestezije, težave pri hoji in mišično-skeletna okorelost), ki so lahko podobni poslabšanju multiple skleroze*

Očesne bolezni

Občasni: bolezni mrežničnega žilja (npr. retinopatija, pojav belih lis na mrežnici in zamašitev mrežnične arterije ali vene)*

Žilne bolezni

Občasni: trombembolični dogodki*

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Občasni: dispneja*
Neznana pogostost: pljučna arterijska hipertenzija* (velja za skupino zdravil, ki vsebujejo interferone – glejte Pljučna arterijska hipertenzija spodaj)

Bolezni prebavil

Pogosti: driska, bruhanje, siljenje na bruhanje

Bolezni kože in podkožja

Pogosti: srbenje, izpuščaj, eritematozni izpuščaj, makulopapulozni izpuščaj, alopecija*
Občasni: urtikarija*
Redki: Quinckejev edem (angioedem)*, multiformni eritem*, multiformnemu eritemu podobne kožne reakcije*, Stevens-Johnsonov sindrom*

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

Pogosti: mialgija, artralgija

Redki: eritematozni lupus zaradi zdravila*

Bolezni sečil

Redki: nefrotski sindrom*, glomeruloskleroza* (glejte poglavje 4.4)

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Zelo pogosti: vnetje na mestu injiciranja, reakcija na mestu injiciranja, gripi podobni simptomi

Pogosti: bolečina na mestu injiciranja, utrujenost, drgetanje, zvišana telesna temperatura

Občasni: nekroza na mestu injiciranja, bula na mestu injiciranja, absces na mestu injiciranja, okužbe na mestu injiciranja*, povečano potenje*

Redki: celulitis na mestu injiciranja*

Neznana pogostost: panikulitis (na mestu injiciranja)

Pediatrična populacija

Formalnih kliničnih preskušanj ali farmakokinetičnih študij pri otrocih ali mladostnikih niso izvedli. Omejeni podatki o varnosti kažejo, da je varnostni profil pri otrocih in mladostnikih (starih 2 do 17 let), ki so trikrat tedensko prejeli zdravilo Rebif 22 mikrogramov ali 44 mikrogramov, podoben kot pri odraslih.

Učinki po skupinah

Uporabo interferonov povezujejo z anoreksijo, omotico, anksioznostjo, aritmijami, vazodilatacijo in palpitacijo, menoragijo in metroragijo.

Tekom zdravljenja z interferonom beta se lahko pojavi povečana tvorba avtoprotiteles.

Pljučna arterijska hipertenzija

Pri uporabi zdravil, ki vsebujejo interferon beta, so poročali o primerih pljučne arterijske hipertenzije (PAH). O dogodkih so poročali ob različnih časovnih točkah, običajno nekaj mesecev po začetku zdravljenja z interferonom beta.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

V primeru prevelikega odmerjanja je treba bolnika sprejeti v bolnišnico na opazovanje in mu dati primerno podporno terapijo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za spodbujanje imunske odzivnosti, interferoni, oznaka ATC: L03AB07

Interferoni so skupina endogenih glikoproteinov z imunomodulatornimi, antivirusnimi in antiproliferativnimi lastnostmi.

Zdravilo Rebif (interferon beta-1a) ima enako zaporedje aminokislin kot endogeni človeški interferon beta. Tvori se v celicah sesalcev (ovarijih kitajskega hrčka) in je zato glikoziliran kot naravna beljakovina.

Neodvisno od poti odmerjanja so z uporabo zdravila Rebif povezane izrazite farmakodinamične spremembe. Po enkratnem odmerku se v 24 urah povečajo intracelularna in serumska aktivnost 2-5A sintetaze in serumske koncentracije beta-2 mikroglobulina ter neopterin in pričnejo upadati v 2 dneh. Odzivi po intramuskularni in subkutani uporabi se popolnoma prekrivajo. Po ponavljajoči subkutani aplikaciji vsakih 48 ur, 4 odmerke zapored, ostanejo ti biološki odzivi povišani, brez znakov razvoja tolerance.

Interferon beta-1a inducira biološke označevalce odziva (npr. aktivnost 2',5'-OAS, neopterin in beta-2-mikroglobulin) po dajanju subkutanih odmerkov zdravim prostovoljcem. Čas do največje koncentracije po eni subkutani injekciji je bil 24 do 48 ur za neopterin, beta-2-mikroglobulin in 2'5'OAS, 12 ur za MX1 in 24 ur za izraženost gena OAS1 in OAS2. Za večino teh označevalcev so po prvem in šestem dajanju zdravila opazili podobne najvišje vrednosti, ki so se pojavile približno ob istem času.

Natančni mehanizem delovanja zdravila Rebif pri multipli sklerozi še vedno proučujejo.

En klinični dogodek, ki kaže na multiplo sklerozo

Pri bolnikih z enim kliničnim dogodkom, ki je nakazoval demielinizacijo zaradi multiple skleroze, so izvedli eno 2-letno nadzorovano klinično preskušanje z zdravilom Rebif. Bolniki, vključeni v preskušanje, so imeli vsaj dve klinično tihi leziji na s T2 uteženem magnetno-resonančnem slikanju velikosti vsaj 3 mm, od katerih je vsaj ena ovoidna ali periventrikularna ali infratentorialna. Izključiti je bilo treba vse druge bolezni, ki bi bolj ustrezale znakom in simptomom pri teh bolnikih, kot multipla skleroza.

Bolniki so bili randomizirani na dvojno slep način v bodisi skupino, ki je prejela zdravilo Rebif 44 mikrogramov trikrat na teden, v skupino, ki je prejela zdravilo Rebif 44 mikrogramov enkrat na teden, ali v skupino, ki je prejela placebo. Če je še drugi klinični dogodek z demielinizacijo potrdil dokončno multiplo sklerozo, so začeli bolnika zdraviti s priporočenim odmerjanjem zdravila Rebif 44 mikrogramov trikrat na teden z odprto oznako, vendar ob ohranitvi zaslepitve kot na začetku randomizacije.

Rezultati učinkovitosti zdravila Rebif 44 mikrogramov, dajanega trikrat na teden v primerjavi s placebom v tej študiji so:

Parameter Statistika	Zdravljenje		Primerjava zdravljenja			
	Placebo (n = 171)	Rebif 44 µg tiw (n = 171)	Rebif 44 µg tiw v primerjavi s placebom	Zmanjšanje tveganja	Sorazmerno razmerje tveganja po Coxu [95% IZ]	Log-Rank vrednost p
Konverzija McDonald (2005)						
Število dogodkov	144	106	51 %	0,49 [0,38; 0,64]	< 0,001	
Ocena KM	85,8 %	62,5 %				
Konverzija CDMS						
Število dogodkov	60	33	52 %	0,48 [0,31; 0,73]	< 0,001	
Ocena KM	37,5 %	20,6 %				
Srednje lezije CUA na osebo in na slikanje v dvojno slepem obdobju						
Srednja vrednost po metodi najmanjših kvadratov (SE)	2,59 (0,30)	0,50 (0,06)	81 %	0,19 [0,14; 0,26]*	< 0,001	
tiw trikrat na teden, IZ: interval zaupanja, CUA: kumulativno število novih aktivnih lezij (angl. combined unique active)						
* razmerje srednie vrednosti po metodi naimaniših kvadratov [95% IZ]						

Trenutno ni uveljavljene definicije bolnikov z visokim tveganjem, čeprav se po bolj konzervativnem pristopu sprejme vsaj devet hiperintenzivnih T2-lezij na začetnem posnetku in vsaj ena nova T2 ali ena nova z gadolinijem vidna lezija na naslednjem posnetku, ki je narejen vsaj 1 mesec po začetnem posnetku. V vsakem primeru je treba zdraviti samo bolnike, razvrščene med tiste z visokim tveganjem.

Recidivno-remitentna multipla skleroza

Varnost in učinkovitost zdravila Rebif je bila ocenjena pri bolnikih z recidivno-remitentno multiplo sklerozo, pri odmerkih v razponu od 11 do 44 mikrogramov (3-12 milijonov i.e.), podkožno trikrat na teden. Pri odobrenem odmerjanju zdravilo Rebif 22 mikrogramov dokazano zmanjšuje pogostnost (približno 30 % v dveh letih) in intenziteto kliničnih zagonov bolezni pri bolnikih, ki so imeli najmanj dva zagona v predhodnih dveh letih in izhodiščni EDSS 0 do 5,0. Odstotek bolnikov z napredovanjem nesposobnosti, definiranim kot povečanje za najmanj eno točko po EDSS, potrjenim po 3 mesecih, se je zmanjšal iz 39 % (placebo) na 30 % (zdravilo Rebif 22 mikrogramov). Tekom 4 let se je povprečna pogostnost zagonov zmanjšala za 22 % pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Rebif 22 mikrogramov, in za 29 % pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Rebif 44 mikrogramov, v primerjavi s skupino bolnikov, ki so 2 leti prejeli placebo in nato še 2 leti zdravilo Rebif 22 mikrogramov ali zdravilo Rebif 44 mikrogramov.

Sekundarna progresivna multipla skleroza

V 3 letni študiji z bolniki, ki imajo sekundarno progresivno multiplo sklerozo (EDSS 3 do 6,5) s potrjenim kliničnim napredovanjem bolezni v predhodnih dveh letih in brez zagonov v predhodnih osmih tednih, zdravilo Rebif ni imelo pomembnega učinka na napredovanje nesposobnosti, vendar pa je zmanjšalo delež zagonov bolezni za približno 30 %. Če so razdelili populacijo bolnikov v dve podskupini (na bolnike z in brez pojava zagonov v 2 letih pred vključitvijo v študijo), ni bilo pomembnega učinka na razvoj nesposobnosti pri bolnikih brez zagonov, vendar pa se je pri bolnikih z zagoni delež tistih z napredovalo nesposobnostjo na koncu študije zmanjšal iz 70 % (placebo) na 57 % (zdravilo Rebif 22 mikrogramov v kombinaciji z zdravilom Rebif 44 mikrogramov). Pri interpretaciji rezultatov iz podskupine bolnikov a posteriori je potrebna previdnost.

Primarna progresivna multipla skleroza

Uporaba zdravila Rebif pri bolnikih s primarno progresivno multiplo sklerozo še ni raziskana, zato se zdravilo Rebif pri teh bolnikih ne sme uporabljati.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Pri zdravih prostovoljcih se po intravenskem dajanju interferona beta-1a pokaže oster multieksponentni padec serumskih vrednosti, sorazmerno z odmerkom. Izpostavljenost interferonu beta je ekvivalentna po subkutani ali intramuskularni uporabi zdravila Rebif.

Porazdelitev

Po ponavljajočih subkutanih injekcijah odmerkov z 22 in 44 mikrogrami zdravila Rebif so največje koncentracije običajno opazili po 8 urah, vendar se je to med bolniki močno razlikovalo.

Izločanje

Po dajanju ponavljajočih subkutanih odmerkov zdravim prostovoljcem sta se glavna FK parametra (AUC_{tau} in C_{max}) zvečala sorazmerno z večanjem odmerka od 22 mikrogramov do 44 mikrogramov. Ocenjen navidezni razpolovni čas je 50 do 60 ur, kar je v skladu s kopičenjem, opaženim po večkratnem odmerjanju.

Presnova

Interferon beta-1a se v glavnem presnavlja in izloča skozi jetra in ledvice.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih in genotoksičnosti ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Zdravila Rebif niso preizkušali na kancerogenost.

Študija embrio/fetalne toksičnosti pri opicah ni pokazala znakov reproduktivnih motenj. O povečanem tveganju za spontani splav so poročali v študijah na živalih z drugimi alfa in beta interferoni. Ni podatkov o učinku interferona beta-1a na moško plodnost.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

manitol
poloksamer 188
L-metionin
benzilalkohol
natrijev acetat
ocetna kislina za uravnavanje pH
natrijev hidroksid za uravnavanje pH
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

18 mesecev.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C–8 °C), stran od zamrzovalnega predela. Ne zamrzujte. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

V primeru ambulantne uporabe lahko bolnik vzame zdravilo Rebif iz hladilnika in ga shranjuje pri temperaturi do 25 °C, največ 14 dni. Nato mora zdravilo Rebif postaviti nazaj v hladilnik in ga uporabiti do datuma izteka roka uporabnosti.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Za bolnike, ki začenjajo zdravljenje z zdravilom Rebif, sta na voljo Rebif 8,8 mikrogramov in Rebif 22 mikrogramov v začetnem pakiranju. Pakiranje vsebuje 6 posameznih odmerkov po 0,2 ml zdravila Rebif 8,8 mikrogramov raztopine za injiciranje v enomililitrskih tip I steklenih injekcijskih brizgah z iglo iz nerjavečega jekla in 6 posameznih odmerkov po 0,5 ml zdravila Rebif 22 mikrogramov raztopine za injiciranje v enomililitrskih tip I steklenih injekcijskih brizgah z iglo iz nerjavečega jekla.

To pakiranje ustreza potrebam posameznega bolnika v prvem mesecu zdravljenja.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi je pripravljena za uporabo. Lahko se jo uporabi tudi s primernim avtoinjektorjem.

Za enkratno uporabo. Uporabiti smete samo bistro do opalescentno raztopino brez delcev in vidnih znakov kvarjenja.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/98/063/007

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 04. maj 1998
Datum zadnjega podaljšanja: 04. maj 2008

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>.

1. IME ZDRAVILA

Rebif 22 mikrogramov/0,5 ml raztopina za injiciranje v vložku

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En napolnjen vložek vsebuje 66 mikrogramov (18 milijonov i.e.*) interferona beta-1a** v 1,5 ml raztopine, kar ustreza 44 mikrogramov/ml.

* milijon mednarodnih enot, merjeno z biološkim testom s citopatskim učinkom (CPE) po standardu proizvajalca za interferon beta-1a, ki je kalibriran po trenutnem mednarodnem NIH standardu (GB-23-902-531).

** pridobljen s tehnologijo rekombinantne DNK na ovarijskih celicah kitajskega hrčka (CHO-K1).

Pomožna snov z znanim učinkom: To zdravilo vsebuje 2,5 mg benzilalkohola na odmerek 0,5 ml. Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje v vložku

Bistra do opalescentna raztopina s pH 3,7 do 4,1 in osmolarnostjo 250 do 450 mOsm/l.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Rebif je indicirano za zdravljenje multiple skleroze z zagoni. V kliničnih preskušanjih je bilo to opredeljeno z dvema ali več akutnimi zagoni bolezni v obdobju zadnjih dveh let (glejte poglavje 5.1).

Učinkovitost ni bila ugotovljena pri bolnikih s sekundarno progresivno multiplo sklerozo, ki nimajo aktivnih zagonov (glejte poglavje 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje se mora pričeti pod nadzorom zdravnika, ki ima izkušnje z zdravljenjem te bolezni.

Odmerjanje

Priporočeno odmerjanje zdravila Rebif je 44 mikrogramov, trikrat na teden v obliki subkutane injekcije. Nižji odmerek 22 mikrogramov, prav tako trikrat na teden v obliki subkutane injekcije se priporoča za bolnike, ki po mnenju lečečega zdravnika specialista ne prenesejo višjega odmerka.

Na začetku prvega zdravljenja z zdravilom Rebif se odmerek postopno viša z namenom razvoja tahifilaksije in s tem zmanjšanja neželenih učinkov. Pakiranje zdravila Rebif za začetek zdravljenja ustreza bolnikovim potrebam za prvi mesec zdravljenja.

Pediatrična populacija

Formalnih kliničnih preskušanj ali farmakokinetičnih študij pri otrocih ali mladostnikih niso izvedli. Vendar pa so v pediatrični retrospektivni kohortni študiji zbirali podatke o varnosti z zdravilom Rebif iz zdravniških kartotek pri otrocih (n = 52) in mladostnikih (n = 255). Rezultati te študije kažejo, da je varnostni profil pri otrocih (starih 2 do 11 let) in mladostnikih (starih 12 do 17 let), ki so trikrat na teden subkutano prejeli zdravilo Rebif 22 mikrogramov ali 44 mikrogramov, podoben kot pri odraslih.

Varnost in učinkovitost zdravila Rebif pri otrocih, starih manj kot 2 leti, še nista bili dokazani. Zdravila Rebif ne smete uporabljati v tej starostni skupini.

Način uporabe

Zdravilo Rebif raztopina za subkutano injiciranje v vložku je namenjeno za večkratno odmerjanje z elektronskim pripomočkom za injiciranje RebiSmart, po ustreznem izobraževanju bolnika in/ali negovalca.

Za uporabo je treba upoštevati navodilo za uporabo zdravila in navodilo za uporabo pripomočka, ki je priloženo pripomočku RebiSmart.

Pred injiciranjem in še naslednjih 24 ur po vsaki injekciji je priporočena uporaba antipiretičnega analgetika za zmanjševanje gripi podobnih simptomov, povezanih z uporabo zdravila Rebif.

Zaenkrat ni znano, kako dolgo bi se bolniki morali zdraviti. Varnost in učinkovitost zdravljenja z zdravilom Rebif, ki traja več kot štiri leta, nista dokazani. Zato se priporoča, da lečeči zdravnik bolnika pregleda najmanj vsako drugo leto v 4-letnem obdobju od začetka zdravljenja z zdravilom Rebif in na individualni osnovi sprejme odločitve o dolgoročnem zdravljenju.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na naravni ali rekombinantni interferon beta ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Trenutna huda depresija in/ali samomorilne misli (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Splošna priporočila

Bolnik mora biti seznanjen z najbolj pogostimi neželenimi učinki, povezanimi z uporabo interferona beta, vključno s simptomi gripi podobnega sindroma (glejte poglavje 4.8). Ti simptomi pridejo najbolj do izraza v začetni fazi zdravljenja, v nadaljevanju pa se njihova pogostnost in jakost zmanjšata.

Trombotična mikroangiopatija (TMA)

Pri zdravilih z interferonom beta so poročali o primerih trombotične mikroangiopatije, ki se je izrazila kot trombotična trombocitopenična purpura (TTP) ali hemolitično-uremični sindrom (HUS), vključno s smrtnimi primeri. O dogodkih so poročali v različnih obdobjih zdravljenja in se lahko pojavijo nekaj tednov do nekaj let po začetku zdravljenja z interferonom beta. Zgodnji klinični znaki vključujejo trombocitopenijo, pojav hipertenzije, povišano telesno temperaturo, simptome osrednjega živčnega sistema (npr. zmedenost, pareza) in okvarjeno delovanje ledvic. Laboratorijski izvidi, ki kažejo na TMA, vključujejo zmanjšano število trombocitov, povečano koncentracijo laktat-dehidrogenaze v serumu (LDH) zaradi hemolize in shistocite (fragmentirane eritrocite) v krvnem razmazu. Če so opaženi klinični znaki TMA, se priporočajo nadaljnje preiskave za določitev koncentracije trombocitov v krvi, LDH v serumu, pregled krvnih razmazov in preiskave delovanja ledvic. Če je TMA diagnosticirana, je potrebno takojšnje zdravljenje (razmisliti o izmenjavi plazme), priporoča pa se tudi takojšnje prenehanje zdravljenja z zdravilom Rebif.

Depresija in samomorilne misli

Zdravilo Rebif moramo uporabljati previdno pri bolnikih, ki so imeli ali imajo trenutno depresivne bolezni, zlasti pri tistih s predhodnimi samomorilnimi mislimi (glejte poglavje 4.3). Znano je, da se depresija in samomorilske misli bolj pogosto pojavljajo pri populaciji z multiplo sklerozo in v povezavi z uporabo interferonov. Bolnike, ki se zdravijo z zdravilom Rebif, moramo opozoriti, da o morebitnih znakih depresije in/ali samomorilskih mislih takoj poročajo svojemu zdravniku. Bolnike, ki kažejo znake depresije, moramo med zdravljenjem z zdravilom Rebif skrbno nadzorovati in jih ustrezno zdraviti. Proučiti moramo možnost prenehanja zdravljenja z zdravilom Rebif (glejte poglavji 4.3 in 4.8).

Epileptični napadi

Zdravilo Rebif moramo uporabljati previdno pri bolnikih, ki so imeli v preteklosti epileptične napade, ter pri bolnikih, ki se zdravijo z antiepileptiki, zlasti pri tistih, kjer napadov ni bilo mogoče zadovoljivo kontrolirati z antiepileptiki (glejte poglavji 4.5 in 4.8).

Srčne bolezni

Bolnike s srčnimi boleznimi, kot so angina pectoris, kongestivno srčno popuščanje ali aritmija, moramo skrbno spremljati na poslabšanje njihove klinične slike med uvajanjem zdravljenja z interferonom beta-1a. Znaki gripi podobnega sindroma, ki so povezani z zdravljenjem z interferonom beta-1a, lahko stresno vplivajo na srčne bolnike.

Nekroza na mestu injiciranja

Pri bolnikih, ki uporabljajo zdravilo Rebif, so poročali o nekrozi na mestu injiciranja (ISN) (glejte poglavje 4.8). Za zmanjševanje tveganja nastanka nekroz na mestu injiciranja, moramo bolnikom svetovati, da:

- uporabljajo aseptično tehniko injiciranja
- po vsakem odmerku zamenjajo mesto vboda.

Periodično moramo preverjati postopek samoinjiciranja, še posebej pri bolnikih, pri katerih so se pojavile reakcije na mestu injiciranja.

Bolniku moramo svetovati, da se v primeru pojava kakršne koli razpoke v koži, ki jo lahko spremlja oteklina ali otekanje tekočine iz mesta injiciranja, posvetuje s svojim zdravnikom, preden nadaljuje z uporabo injekcij zdravila Rebif. Če ima bolnik več lezij, mora prenehati z uporabo zdravila Rebif do zacelitve lezij. Bolniki, ki imajo eno samo lezijo, lahko z zdravljenjem nadaljujejo pod pogojem, da nekroza ni preobširna.

Motnje v delovanju jeter

V kliničnih študijah z zdravilom Rebif je bilo pogosto asimptomatsko zvišanje jetrnih transaminaz (zlasti alanin-aminotransferaze (ALT)) in 1-3 % bolnikov je razvilo povečanje jetrnih transaminaz, ki je preseglo 5-kratne vrednosti zgornje meje normalne ravni (ULN). Če ni kliničnih znakov, moramo nadzirati serumsko raven ALT pred začetkom zdravljenja, po 1, 3 in 6 mesecih zdravljenja in nato periodično. Pretehtati moramo potrebo po zmanjšanju odmerka zdravila Rebif, če ALT naraste čez 5-kratno ULN in nato odmerek postopoma povečevati, ko se raven encimov normalizira. Zdravljenje z zdravilom Rebif moramo uvajati previdno pri bolnikih s pomembnimi jetrnimi boleznimi v anamnezi, s klinično potrjeno aktivno jetrno boleznijo, zlorabo alkohola ali zvišano serumsko ravno ALT (>2,5-kratna ULN). Zdravljenje z zdravilom Rebif moramo ukiniti, če se pojavi zlatenica ali drugi klinični znaki motenj v delovanju jeter.

Zdravilo Rebif ima, tako kot drugi interferoni beta, potencial za povzročanje hudih jetrnih poškodb, vključno z akutno jetrno odpovedjo (glejte poglavje 4.8). Večina primerov hudih jetrnih poškodb se je

pojavi v prvih šestih mesecih zdravljenja. Mehanizem redkih simptomatskih jetrnih disfunkcij ni znan. Specifičnih dejavnikov tveganja niso identificirali.

Bolezni sečil

Nefrotski sindrom

Med zdravljenjem z zdravili, ki vsebujejo interferon beta, so poročali o primerih nefrotskega sindroma pri različnih predhodnih nefropatijah, vključno s fokalno segmentno glomerulosklerozo (kolapsno spremenjeni glomeruli), glomerulonefritisom z minimalnimi spremembami, membranoproliferativnim glomerulonefritisom in membransko glomerulopatijo. O dogodkih so poročali v različnih obdobjih zdravljenja in se lahko pojavijo po več letih zdravljenja z interferonom beta. Predvsem pri bolnikih z večjim tveganjem za ledvično bolezen se priporoča periodično spremljanje glede zgodnjih znakov ali simptomov, kot so npr. edem, proteinurija in okvarjeno delovanje ledvic. V primeru nefrotskega sindroma je potrebno takojšnje zdravljenje; razmisliti pa je treba tudi o prenehanju zdravljenja z zdravilom Rebif.

Nenormalni laboratorijski testi

Z uporabo interferonov so povezani nenormalni laboratorijski testi. Zato se poleg tistih laboratorijskih testov, ki so normalno potrebni za spremljanje bolnikov z multiplo sklerozo, priporoča spremljanje testov jetrne funkcije in spremljanje celotne in diferencialne krvne slike ter števila trombocitov v rednih časovnih razmakih (1, 3 in 6 mesecev) po začetku zdravljenja z zdravilom Rebif in nato periodično, če ni kliničnih znakov.

Motnje delovanja ščitnice

Pri bolnikih, ki se zdravijo z zdravilom Rebif, se lahko občasno razvijejo ali pa poslabšajo motnje delovanja ščitnice. Preiskave delovanja ščitnice se priporoča na začetku zdravljenja in, če so rezultati abnormalni, vsakih 6 do 12 mesecev od začetka zdravljenja. Če so vrednosti testov ob pričetku normalne, rutinske preiskave niso potrebne, vendar se morajo izvajati, če se pojavijo klinični znaki motenj delovanja ščitnice (glejte poglavje 4.8).

Hudo ledvično ali jetrno odpovedovanje in huda mielosupresija

Pri bolnikih s hudim ledvičnim in jetrnim odpovedovanjem ter bolnikih s hudo mielosupresijo, moramo interferon beta-1a uporabljati previdno in pod skrbnim nadzorom.

Nevtralizirajoča protitelesa

Lahko se razvijejo serumska nevtralizirajoča protitelesa na interferon beta-1a. Natančna incidenca pojava protiteles še ni znana. Klinični podatki kažejo, da se po 24 do 48 mesecih zdravljenja z zdravilom Rebif 22 mikrogramov, približno pri 24 % bolnikov razvije vztrajen pojav serumskih protiteles na interferon beta-1a. Pokazalo se je, da prisotnost protiteles slabi farmakodinamični odziv na interferon beta-1a (beta-2 mikroglobulin in neopterin). Čeprav klinična pomembnost nastanka protiteles še ni popolnoma pojasnjena, je razvoj nevtralizirajočih protiteles povezan z zmanjšano učinkovitostjo na klinične in magnetno resonančne spremenljivke. Pri bolnikih, kjer je odziv na zdravljenje z zdravilom Rebif slab in so razvili protitelesa, mora lečeči zdravnik ponovno pretehtati razmerje koristi in tveganja pri nadaljevanju zdravljenja z zdravilom Rebif.

Uporaba različnih testov za dokazovanje serumskih protiteles in različne definicije mej za pozitivnost protiteles omejujejo možnost primerjave antigenskih lastnosti med različnimi zdravili.

Druge oblike multiple skleroze

Podatki o varnosti in učinkovitosti pri neambulantnih bolnikih z multiplo sklerozo so omejeni. Zdravilo Rebif še ni bilo raziskano pri bolnikih s primarno progresivno multiplo sklerozo, zato se ga pri teh bolnikih ne sme uporabljati.

Pomožne snovi

Vsebnost natrija

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

Benzilalkohol

To zdravilo vsebuje benzilalkohola. Benzilalkohol lahko povzroči alergijske reakcije.

Bolnike, stare manj kot 3 leta, spremljajte glede dihalnih simptomov.

Bolnice, ki so noseče ali dojijo, je treba obvestiti glede možnega tveganja pomožne snovi benzilalkohola, ki se lahko sčasoma kopiči in povzroči metabolično acidozo. Uporabljajte previdno pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter ali ledvic, ker obstaja morebitno tveganje, da se pomožna snov benzilalkohol sčasoma kopiči in povzroči metabolično acidozo.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja z drugimi zdravili za interferon beta-1a pri človeku niso izvedli.

Poročali so, da interferoni zmanjšajo aktivnost od jetrnega citokroma P450 odvisnih encimov pri človeku in živalih. Previdnost se zahteva pri uporabi zdravila Rebif v kombinaciji z zdravili, ki imajo ozek terapevtski indeks in se v glavnem razgrajujejo preko jetrnega citokrom P450 sistema, npr. antiepileptiki in nekatere vrste antidepresivov.

Medsebojno delovanje zdravila Rebif s kortikosteroidi ali adrenokortikotropnim hormonom (ACTH) še ni sistematično raziskano. Klinične študije kažejo, da bolniki z multiplo sklerozo pri relapsu lahko prejemajo zdravilo Rebif skupaj s kortikosteroidi ali ACTH.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Veliko število podatkov (več kot 1.000 izpostavljenih nosečnosti) iz registrov in izkušnje iz obdobja trženja zdravila ne kaže povečanega tveganja za večje prirojene okvare po izpostavljenosti interferonu beta pred zanositvijo ali takšni izpostavljenosti v prvem trimesečju nosečnosti. Vendar pa je trajanje izpostavljenosti v prvem trimesečju negotovo, ker so bili podatki zbrani, ko je bila uporaba interferona beta med nosečnostjo kontraindicirana in je bilo zdravljenje verjetno prekinjeno, ko je bila nosečnost ugotovljena in/ali potrjena. Izkušnje z izpostavljenostjo v drugem in tretjem trimesečju so zelo omejene.

Glede na podatke pri živalih (glejte poglavje 5.3) morda obstaja povečano tveganje za spontani splav. Tveganja za spontane splave pri nosečnicah, izpostavljenih interferonu beta, na osnovi trenutno razpoložljivih podatkov ni mogoče zadovoljivo oceniti, vendar pa podatki zaenkrat ne kažejo na povečano tveganje.

Če je klinično potrebno, se zdravilo Rebif lahko uporablja med nosečnostjo.

Dojenje

Omejeni podatki o prehajanju interferona beta-1a v materino mleko, skupaj s kemičnimi/fiziološkimi značilnostmi interferona beta kažejo, da so ravni interferona beta-1a, ki se izločijo v materino mleko, zanemarljive. Škodljivih učinkov na dojene novorojenčke/dojenčke ni pričakovati. Zdravilo Rebif se lahko uporablja med dojenjem.

Plodnost

Učinkov zdravila Rebif na plodnost niso preučili.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Neželeni dogodki v povezavi z uporabo interferona beta, vezani na osrednji živčni sistem (npr. omotica), lahko vplivajo na bolnikovo sposobnost za vožnjo ali upravljanje strojev (glejte poglavje 4.8).

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Največja incidenca neželenih učinkov v zvezi z zdravljenjem z zdravilom Rebif je povezana z gripi podobnimi simptomi. Gripi podobni simptomi so običajno najbolj izraziti na začetku zdravljenja, z nadaljevanjem zdravljenja pa se njihova pogostnost zmanjšuje. Približno 70 % bolnikov zdravljenih z zdravilom Rebif lahko pričakuje pojav za interferon značilnega gripi podobnega sindroma v prvih šestih mesecih po začetku zdravljenja. Približno 30 % bolnikov bo izkusilo tudi reakcije na mestu injiciranja, pretežno blago vnetje ali eritem. Asimptomatsko povečanje laboratorijskih vrednosti parametrov jetrne funkcije in zmanjšanje števila belih krvnih celic sta tudi pogosta.

Večina neželenih učinkov, opaženih pri interferonu beta-1a, je običajno blagih in reverzibilnih in se dobro odzivajo na zmanjšanje odmerka. V primeru hudih ali vztrajnih neželenih učinkov, se lahko po presoji zdravnika, odmerek zdravila Rebif začasno zmanjša ali ukine.

Seznam neželenih učinkov

Predstavljeni neželeni učinki so bili opredeljeni v kliničnih študijah in poročilih iz obdobja trženja zdravila (*zvezdica [*] pomeni neželene učinke, opredeljene med spremljanjem v obdobju trženja*). V nadaljevanju se uporabljajo naslednje navedbe pogostnosti: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), pogostnost neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Zelo pogosti:	nevtropenija, limfopenija, levkopenija, trombocitopenija, anemija
Redki:	trombotična mikroangiopatija, vključno s trombotično trombocitopenično purpuro/hemolitično-uremičnim sindromom * (označevanje razreda zdravil, ki vsebujejo interferon beta; glejte poglavje 4.4), pancitopenija*

Bolezni endokrinega sistema

Občasni:	motnje delovanja ščitnice, najpogosteje v obliki hipotireoidizma ali hipertireoidizma
----------	---

Bolezni imunskega sistema

Redki:	anafilaktične reakcije*
--------	-------------------------

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Zelo pogosti:	asimptomatsko zvečanje ravni transaminaz
Pogosti:	močno zvišanje ravni transaminaz

Občasni: hepatitis z ali brez zlatenice*
Redki: jetrna odpoved* (glejte poglavje 4.4), avtoimuni hepatitis*

Psihiatrične motnje

Pogosti: depresija, nespečnost
Redki: poskus samomora*

Bolezni živčevja

Zelo pogosti: glavobol
Občasni: epileptični napadi*
Neznana pogostost: prehodni nevrološki simptomi (npr. hipoestezija, mišični krči, parestezije, težave pri hoji in mišično-skeletna okorelost), ki so lahko podobni poslabšanju multiple skleroze*

Očesne bolezni

Občasni: bolezni mrežničnega žilja (npr. retinopatija, pojav belih lis na mrežnici in zamašitev mrežnične arterije ali vene)*

Žilne bolezni

Občasni: trombembolični dogodki*

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Občasni: dispneja*
Neznana pogostost: pljučna arterijska hipertenzija* (velja za skupino zdravil, ki vsebujejo interferone – glejte Pljučna arterijska hipertenzija spodaj)

Bolezni prebavil

Pogosti: driska, bruhanje, siljenje na bruhanje

Bolezni kože in podkožja

Pogosti: srbenje, izpuščaj, eritematozni izpuščaj, makulopapulozni izpuščaj, alopecija*
Občasni: urtikarija*
Redki: Quinckejev edem (angioedem)*, multiformni eritem*, multiformnemu eritemu podobne kožne reakcije*, Stevens-Johnsonov sindrom*

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

Pogosti: mialgia, artralgijska
Redki: eritematozni lupus zaradi zdravila*

Bolezni sečil

Redki: nefrotski sindrom*, glomeruloskleroza* (glejte poglavje 4.4)

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Zelo pogosti: vnetje na mestu injiciranja, reakcija na mestu injiciranja, gripi podobni simptomi
Pogosti: bolečina na mestu injiciranja, utrujenost, drgetanje, zvišana telesna temperatura
Občasni: nekroza na mestu injiciranja, bula na mestu injiciranja, absces na mestu injiciranja, okužbe na mestu injiciranja*, povečano potenje*
Redki: celulitis na mestu injiciranja*
Neznana pogostost: panikulitis (na mestu injiciranja)

Pediatrična populacija

Formalnih kliničnih preskušanj ali farmakokinetičnih študij pri otrocih ali mladostnikih niso izvedli. Omejeni podatki o varnosti kažejo, da je varnostni profil pri otrocih in mladostnikih (starih 2 do

17 let), ki so trikrat tedensko prejeli zdravilo Rebif 22 mikrogramov ali 44 mikrogramov, podoben kot pri odraslih.

Učinki po skupinah

Uporabo interferonov povezujejo z anoreksijo, omotico, anksioznostjo, aritmijami, vazodilatacijo in palpitacijo, menoragijo in metroragijo.

Tekom zdravljenja z interferonom beta se lahko pojavi povečana tvorba avtoprotiteles.

Pljučna arterijska hipertenzija

Pri uporabi zdravil, ki vsebujejo interferon beta, so poročali o primerih pljučne arterijske hipertenzije (PAH). O dogodkih so poročali ob različnih časovnih točkah, običajno nekaj mesecev po začetku zdravljenja z interferonom beta.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

V primeru prevelikega odmerjanja je treba bolnika sprejeti v bolnišnico na opazovanje in mu dati primerno podporno terapijo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za spodbujanje imunske odzivnosti, interferoni, oznaka ATC: L03AB07

Interferoni so skupina endogenih glikoproteinov z imunomodulatornimi, antivirusnimi in antiproliferativnimi lastnostmi.

Zdravilo Rebif (interferon beta-1a) ima enako zaporedje aminokislin kot endogeni človeški interferon beta. Tvori se v celicah sesalcev (ovarijih kitajskega hrčka) in je zato glikoziliran kot naravna beljakovina.

Neodvisno od poti odmerjanja so z uporabo zdravila Rebif povezane izrazite farmakodinamične spremembe. Po enkratnem odmerku se v 24 urah povečajo intracelularna in serumska aktivnost 2-5A sintetaze in serumske koncentracije beta-2 mikroglobulina ter neopterin in pričnejo upadati v 2 dneh. Odzivi po intramuskularni in subkutani uporabi se popolnoma prekrivajo. Po ponavljajoči subkutani aplikaciji vsakih 48 ur, 4 odmerke zapored, ostanejo ti biološki odzivi povišani, brez znakov razvoja tolerance.

Interferon beta-1a inducira biološke označevalce odziva (npr. aktivnost 2',5'-OAS, neopterin in beta-2-mikroglobulin) po dajanju subkutanih odmerkov zdravim prostovoljcem. Čas do največje koncentracije po eni subkutani injekciji je bil 24 do 48 ur za neopterin, beta-2-mikroglobulin in 2'5'-OAS, 12 ur za MX1 in 24 ur za izraženost gena OAS1 in OAS2. Za večino teh označevalcev so po prvem in šestem dajanju zdravila opazili podobne najvišje vrednosti, ki so se pojavile približno ob istem času.

Natančni mehanizem delovanja zdravila Rebif pri multipli sklerozi še vedno proučujejo.

Recidivno-remitentna multipla skleroza

Varnost in učinkovitost zdravila Rebif je bila ocenjena pri bolnikih z recidivno-remitentno multiplo sklerozo, pri odmerkih v razponu od 11 do 44 mikrogramov (3-12 milijonov i.e.), podkožno trikrat na teden. Pri odobrenem odmerjanju zdravilo Rebif 22 mikrogramov dokazano zmanjšuje pogostnost (približno 30 % v dveh letih) in intenziteto kliničnih zagonov bolezni pri bolnikih, ki so imeli najmanj dva zagona v predhodnih dveh letih in izhodiščni EDSS 0 do 5,0. Odstotek bolnikov z napredovanjem nesposobnosti, definiranim kot povečanje za najmanj eno točko po EDSS, potrjenim po 3 mesecih, se je zmanjšal iz 39 % (placebo) na 30 % (zdravilo Rebif 22 mikrogramov). Tekom 4 let se je povprečna pogostnost zagonov zmanjšala za 22 % pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Rebif 22 mikrogramov, in za 29 % pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Rebif 44 mikrogramov, v primerjavi s skupino bolnikov, ki so 2 leti prejeli placebo in nato še 2 leti zdravilo Rebif 22 mikrogramov ali zdravilo Rebif 44 mikrogramov.

Sekundarna progresivna multipla skleroza

V 3 letni študiji z bolniki, ki imajo sekundarno progresivno multiplo sklerozo (EDSS 3 do 6,5) s potrjenim kliničnim napredovanjem bolezni v predhodnih dveh letih in brez zagonov v predhodnih osmih tednih, zdravilo Rebif ni imelo pomembnega učinka na napredovanje nesposobnosti, vendar pa je zmanjšalo delež zagonov bolezni za približno 30 %. Če so razdelili populacijo bolnikov v dve podskupini (na bolnike z in brez pojava zagonov v 2 letih pred vključitvijo v študijo), ni bilo pomembnega učinka na razvoj nesposobnosti pri bolnikih brez zagonov, vendar pa se je pri bolnikih z zagoni delež tistih z napredovalo nesposobnostjo na koncu študije zmanjšal iz 70 % (placebo) na 57 % (zdravilo Rebif 22 mikrogramov v kombinaciji z zdravilom Rebif 44 mikrogramov). Pri interpretaciji rezultatov iz podskupine bolnikov a posteriori je potrebna previdnost.

Primarna progresivna multipla skleroza

Uporaba zdravila Rebif pri bolnikih s primarno progresivno multiplo sklerozo še ni raziskana, zato se zdravilo Rebif pri teh bolnikih ne sme uporabljati.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Pri zdravih prostovoljcih se po intravenskem dajanju interferona beta-1a pokaže oster multieksponentni padec serumskih vrednosti, sorazmerno z odmerkom. Izpostavljenost interferonu beta je ekvivalentna po subkutani ali intramuskularni uporabi zdravila Rebif.

Porazdelitev

Po ponavljajočih subkutanih injekcijah odmerkov z 22 in 44 mikrogrami zdravila Rebif so največje koncentracije običajno opazili po 8 urah, vendar se je to med bolniki močno razlikovalo.

Izločanje

Po dajanju ponavljajočih subkutanih odmerkov zdravim prostovoljcem sta se glavna FK parametra (AUC_{tau} in C_{max}) zvečala sorazmerno z večanjem odmerka od 22 mikrogramov do 44 mikrogramov. Ocenjen navidezni razpolovni čas je 50 do 60 ur, kar je v skladu s kopičenjem, opaženim po večkratnem odmerjanju.

Presnova

Interferon beta-1a se v glavnem presnavlja in izloča skozi jetra in ledvice.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih in genotoksičnosti ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Zdravila Rebif niso preizkušali na kancerogenost.

Študija embrio/fetalne toksičnosti pri opicah ni pokazala znakov reproduktivnih motenj. O povečanem tveganju za spontani splav so poročali v študijah na živalih z drugimi alfa in beta interferoni. Ni podatkov o učinku interferona beta-1a na moško plodnost.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

manitol
poloksamer 188
L-metionin
benzilalkohol
natrijev acetat
ocetna kislina za uravnavanje pH
natrijev hidroksid za uravnavanje pH
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

18 mesecev.
Po prvem injiciranju uporabite v 28 dneh.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C–8 °C), stran od zamrzovalnega predela. Ne zamrzujte. Vložek shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Pripomoček (RebiSmart), ki vsebuje napolnjen vložek zdravila Rebif, shranjujte v škatli za pripomoček, v hladilniku (2 °C–8 °C).

V primeru ambulantne uporabe lahko bolnik vzame zdravilo Rebif iz hladilnika in ga shranjuje pri temperaturi do 25 °C, največ 14 dni. Nato mora zdravilo Rebif postaviti nazaj v hladilnik in ga uporabiti do datuma izteka roka uporabnosti.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Vložki (steklo tipa 1) z batnim zamaškom (guma) in objemno zaporko (aluminij in halogenirana butilna guma), ki vsebujejo 1,5 ml raztopine za injiciranje.

Velikost pakiranja: 4 vložki ali 12 vložkov
Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Raztopina za injiciranje v napolnjenem vložku je pripravljena za uporabo z elektronskim pripomočkom za injiciranje RebiSmart. Za shranjevanje pripomočka z vložkom glejte poglavje 6.4.

Za večkratno uporabo. Uporabiti smete samo bistro do opalescentno raztopino brez delcev in vidnih znakov kvarjenja.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

9. DATUM PRIDOBITVE /PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 04. maj 1998
Datum zadnjega podaljšanja: 04. maj 2008

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

1. IME ZDRAVILA

Rebif 44 mikrogramov/0,5 ml raztopina za injiciranje v vložku

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En napolnjen vložek vsebuje 132 mikrogramov (36 milijonov i.e.*) interferona beta-1a ** v 1,5 ml raztopine, kar ustreza 88 mikrogramov/ml.

* milijon mednarodnih enot, merjeno z biološkim testom s citopatskim učinkom (CPE) po standardu proizvajalca za interferon beta-1a, ki je kalibriran po trenutnem mednarodnem NIH standardu (GB-23-902-531).

** pridobljen s tehnologijo rekombinantne DNK na ovarijskih celicah kitajskega hrčka (CHO-K1).

Pomožna snov z znanim učinkom: To zdravilo vsebuje 2,5 mg benzilalkohola na odmerek 0,5 ml. Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje v vložku

Bistra do opalescentna raztopina s pH 3,7 do 4,1 in osmolarnostjo 250 do 450 mOsm/l.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Rebif je indicirano za zdravljenje

- bolnikov z enim dogodkom demielinizacije z aktivnim vnetnim procesom, če so bile alternativne diagnoze izključene in če je bilo ugotovljeno, da so izpostavljeni visokemu tveganju za razvoj klinično dokončne multiple skleroze (glejte poglavje 5.1)
- bolnikov z multiplo sklerozo z zagoni. V kliničnih preskušanjih je bilo to opredeljeno z dvema ali več akutnimi zagoni bolezni v obdobju zadnjih dveh let (glejte poglavje 5.1).

Učinkovitost ni bila ugotovljena pri bolnikih s sekundarno progresivno multiplo sklerozo, ki nimajo aktivnih zagonov (glejte poglavje 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje se mora pričeti pod nadzorom zdravnika, ki ima izkušnje z zdravljenjem te bolezni.

Za bolnike, ki začnajo zdravljenje z zdravilom Rebif sta na voljo zdravili Rebif 8,8 mikrogramov in Rebif 22 mikrogramov v pakiranju, ki ustreza potrebam bolnika za prvi mesec zdravljenja.

Odmerjanje

Na začetku prvega zdravljenja z zdravilom Rebif se odmerek postopno viša z namenom razvoja tahifilaksije in s tem zmanjšanja neželenih učinkov. Priporoča se začetni odmerek 8,8 mikrogramov subkutano, nato pa se odmerek v obdobju 4 tednov zvišuje do ciljnega odmerka v skladu s spodnjo preglednico:

	Priporočeno postopno povečevanje odmerka (% končnega odmerka)	Postopno povečevanje odmerka zdravila Rebif 44 mikrogramov trikrat/teden
1. – 2. teden	20 %	8,8 mikrogramov trikrat/teden
3. – 4. teden	50 %	22 mikrogramov trikrat/teden
5. teden in naprej	100 %	44 mikrogramov trikrat/teden

Prvi dogodek demielinizacije

Odmerjanje za bolnike, ki so doživeli prvi dogodek demielinizacije, je 44 mikrogramov zdravila Rebif trikrat na teden v obliki subkutane injekcije.

Multipla skleroza z zažoni

Priporočeno odmerjanje zdravila Rebif je 44 mikrogramov, trikrat na teden v obliki subkutane injekcije. Nižji odmerek 22 mikrogramov, prav tako trikrat na teden v obliki subkutane injekcije, se priporoča za bolnike, ki po mnenju lečečega zdravnika specialista ne prenesejo višjega odmerka.

Pediatrična populacija

Formalnih kliničnih preskušanj ali farmakokinetičnih študij pri otrocih ali mladostnikih niso izvedli. Vendar pa so v pediatrični retrospektivni kohortni študiji zbirali podatke o varnosti z zdravilom Rebif iz zdravniških kartotek pri otrocih (n = 52) in mladostnikih (n = 255). Rezultati te študije kažejo, da je varnostni profil pri otrocih (starih 2 do 11 let) in mladostnikih (starih 12 do 17 let), ki so trikrat na teden subkutano prejeli zdravilo Rebif 22 mikrogramov ali 44 mikrogramov, podoben kot pri odraslih.

Varnost in učinkovitost zdravila Rebif pri otrocih, starih manj kot 2 leti, še nista bili dokazani. Zdravila Rebif ne smete uporabljati v tej starostni skupini.

Način uporabe

Zdravilo Rebif raztopina za subkutano injiciranje v vložku je namenjeno za večkratno odmerjanje z elektronskim pripomočkom za injiciranje RebiSmart, po ustreznem izobraževanju bolnika in/ali negovalca.

Za uporabo je treba upoštevati navodilo za uporabo zdravila in navodilo za uporabo pripomočka, ki je priloženo pripomočku RebiSmart.

Pred injiciranjem in še naslednjih 24 ur po vsaki injekciji je priporočena uporaba antipiretičnega analgetika za zmanjševanje gripi podobnih simptomov, povezanih z uporabo zdravila Rebif.

Zaenkrat ni znano, kako dolgo bi se bolniki morali zdraviti. Varnost in učinkovitost zdravljenja z zdravilom Rebif, ki traja več kot štiri leta, nista dokazani. Zato se priporoča, da lečeči zdravnik bolnika pregleda najmanj vsako drugo leto v 4-letnem obdobju od začetka zdravljenja z zdravilom Rebif in na individualni osnovi sprejme odločitve o dolgoročnem zdravljenju.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na naravni ali rekombinantni interferon beta ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Trenutna huda depresija in/ali samomorilne misli (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Splošna priporočila

Bolnik mora biti seznanjen z najbolj pogostimi neželenimi učinki, povezanimi z uporabo interferona beta, vključno s simptomi gripi podobnega sindroma (glejte poglavje 4.8). Ti simptomi pridejo najbolj do izraza v začetni fazi zdravljenja, v nadaljevanju pa se njihova pogostnost in jakost zmanjšata.

Trombotična mikroangiopatija (TMA)

Pri zdravih z interferonom beta so poročali o primerih trombotične mikroangiopatije, ki se je izrazila kot trombotična trombocitopenična purpura (TTP) ali hemolitično-uremični sindrom (HUS), vključno s smrtnimi primeri. O dogodkih so poročali v različnih obdobjih zdravljenja in se lahko pojavijo nekaj tednov do nekaj let po začetku zdravljenja z interferonom beta. Zgodnji klinični znaki vključujejo trombocitopenijo, pojav hipertenzije, povišano telesno temperaturo, simptome osrednjega živčnega sistema (npr. zmedenost, pareza) in okvarjeno delovanje ledvic. Laboratorijski izvidi, ki kažejo na TMA, vključujejo zmanjšano število trombocitov, povečano koncentracijo laktat-dehidrogenaze v serumu (LDH) zaradi hemolize in shistocite (fragmentirane eritrocite) v krvnem razmazu. Če so opaženi klinični znaki TMA, se priporočajo nadaljnje preiskave za določitev koncentracije trombocitov v krvi, LDH v serumu, pregled krvnih razmazov in preiskave delovanja ledvic. Če je TMA diagnosticirana, je potrebno takojšnje zdravljenje (razmisliti o izmenjavi plazme), priporoča pa se tudi takojšnje prenehanje zdravljenja z zdravilom Rebif.

Depresija in samomorilne misli

Zdravilo Rebif moramo uporabljati previdno pri bolnikih, ki so imeli ali imajo trenutno depresivne bolezni, zlasti pri tistih s predhodnimi samomorilnimi mislimi (glejte poglavje 4.3). Znano je, da se depresija in samomorilske misli bolj pogosto pojavljajo pri populaciji z multiplo sklerozo in v povezavi z uporabo interferonov. Bolnike, ki se zdravijo z zdravilom Rebif, moramo opozoriti, da o morebitnih znakih depresije in/ali samomorilskih mislih takoj poročajo svojemu zdravniku. Bolnike, ki kažejo znake depresije, moramo med zdravljenjem z zdravilom Rebif skrbno nadzorovati in jih ustrezno zdraviti. Proučiti moramo možnost prenehanja zdravljenja z zdravilom Rebif (glejte poglavji 4.3 in 4.8).

Epileptični napadi

Zdravilo Rebif moramo uporabljati previdno pri bolnikih, ki so imeli v preteklosti epileptične napade, ter pri bolnikih, ki se zdravijo z antiepileptiki, zlasti pri tistih, kjer napadov ni bilo mogoče zadovoljivo kontrolirati z antiepileptiki (glejte poglavji 4.5 in 4.8).

Srčne bolezni

Bolnike s srčnimi boleznimi, kot so angina pectoris, kongestivno srčno popuščanje ali aritmija, moramo skrbno spremljati na poslabšanje njihove klinične slike med uvajanjem zdravljenja z interferonom beta-1a. Znaki gripi podobnega sindroma, ki so povezani z zdravljenjem z interferonom beta-1a, lahko stresno vplivajo na srčne bolnike.

Nekroza na mestu injiciranja

Pri bolnikih, ki uporabljajo zdravilo Rebif, so poročali o nekrozi na mestu injiciranja (ISN) (glejte poglavje 4.8). Za zmanjševanje tveganja nastanka nekroz na mestu injiciranja, moramo bolnikom svetovati, da:

- uporabljajo aseptično tehniko injiciranja
- po vsakem odmerku zamenjajo mesto vboda.

Periodično moramo preverjati postopek samoinjiciranja, še posebej pri bolnikih, pri katerih so se pojavile reakcije na mestu injiciranja.

Bolniku moramo svetovati, da se v primeru pojava kakršne koli razpoke v koži, ki jo lahko spremlja oteklina ali otekanje tekočine iz mesta injiciranja, posvetuje s svojim zdravnikom, preden nadaljuje z uporabo injekcij zdravila Rebif. Če ima bolnik več lezij, mora prenehati z uporabo zdravila Rebif do zacelitve lezij. Bolniki, ki imajo eno samo lezijo, lahko z zdravljenjem nadaljujejo pod pogojem, da nekroza ni preobširna.

Motnje v delovanju jeter

V kliničnih študijah z zdravilom Rebif je bilo pogosto asimptomatsko zvišanje jetrnih transaminaz (zlasti alanin-aminotransferaze (ALT)) in 1-3 % bolnikov je razvilo povečanje jetrnih transaminaz, ki je preseglo 5-kratne vrednosti zgornje meje normalne ravni (ULN). Če ni kliničnih znakov, moramo nadzirati serumsko raven ALT pred začetkom zdravljenja, po 1, 3 in 6 mesecih zdravljenja in nato periodično. Pretehtati moramo potrebo po zmanjšanju odmerka zdravila Rebif, če ALT naraste čez 5-kratno ULN in nato odmerek postopoma povečevati, ko se raven encimov normalizira. Zdravljenje z zdravilom Rebif moramo uvajati previdno pri bolnikih s pomembnimi jetrnimi boleznimi v anamnezi, s klinično potrjeno aktivno jetrno boleznijo, zlorabo alkohola ali zvišano serumsko ravno ALT (>2,5-kratna ULN). Zdravljenje z zdravilom Rebif moramo ukiniti, če se pojavi zlatenica ali drugi klinični znaki motenj v delovanju jeter.

Zdravilo Rebif ima, tako kot drugi interferoni beta, potencial za povzročanje hudih jetrnih poškodb, vključno z akutno jetrno odpovedjo (glejte poglavje 4.8). Večina primerov hudih jetrnih poškodb se je pojavila v prvih šestih mesecih zdravljenja. Mehanizem redkih simptomatskih jetrnih disfunkcij ni znan. Specifičnih dejavnikov tveganja niso identificirali.

Bolezni sečil

Nefrotski sindrom

Med zdravljenjem z zdravili, ki vsebujejo interferon beta, so poročali o primerih nefrotskega sindroma pri različnih predhodnih nefropatijah, vključno s fokalno segmentno glomerulosklerozo (kolapsno spremenjeni glomeruli), glomerulonefritisom z minimalnimi spremembami, membranoproliferativnim glomerulonefritisom in membransko glomerulopatijo. O dogodkih so poročali v različnih obdobjih zdravljenja in se lahko pojavijo po več letih zdravljenja z interferonom beta. Predvsem pri bolnikih z večjim tveganjem za ledvično bolezen se priporoča periodično spremljanje glede zgodnjih znakov ali simptomov, kot so npr. edem, proteinurija in okvarjeno delovanje ledvic. V primeru nefrotskega sindroma je potrebno takojšnje zdravljenje; razmisliti pa je treba tudi o prenehanju zdravljenja z zdravilom Rebif.

Nenormalni laboratorijski testi

Z uporabo interferonov so povezani nenormalni laboratorijski testi. Celokupna incidenca le-teh je nekoliko višja pri zdravilu Rebif 44 mikrogramov kot pri zdravilu Rebif 22 mikrogramov. Zato se poleg tistih laboratorijskih testov, ki so normalno potrebni za spremljanje bolnikov z multiplo sklerozo, priporoča spremljanje testov jetrne funkcije in spremljanje celotne in diferencialne krvne slike ter števila trombocitov v rednih časovnih razmakih (1, 3 in 6 mesecev) po začetku zdravljenja z zdravilom Rebif in nato periodično, če ni kliničnih znakov. Testi morajo biti pogostejši pri uvajanju zdravljenja z zdravilom Rebif 44 mikrogramov.

Motnje delovanja ščitnice

Pri bolnikih, ki se zdravijo z zdravilom Rebif, se lahko občasno razvijejo ali pa poslabšajo motnje delovanja ščitnice. Preiskave delovanja ščitnice se priporoča na začetku zdravljenja in, če so rezultati abnormalni, vsakih 6 do 12 mesecev od začetka zdravljenja. Če so vrednosti testov ob pričetku normalne, rutinske preiskave niso potrebne, vendar se morajo izvajati, če se pojavijo klinični znaki motenj delovanja ščitnice (glejte poglavje 4.8).

Hudo ledvično ali jetrno odpovedovanje in huda mielosupresija

Pri bolnikih s hudim ledvičnim in jetrnim odpovedovanjem ter bolnikih s hudo mielosupresijo, moramo interferon beta-1a uporabljati previdno in pod skrbnim nadzorom.

Nevtralizirajoča protitelesa

Lahko se razvijejo serumska nevtralizirajoča protitelesa na interferon beta-1a. Natančna incidenca pojava protiteles še ni znana. Klinični podatki kažejo, da se po 24 do 48 mesecih zdravljenja z zdravilom Rebif 44 mikrogramov, približno pri 13 do 14 % bolnikov razvije vztrajen pojav serumskih protiteles na interferon beta-1a. Pokazalo se je, da prisotnost protiteles slabi farmakodinamični odziv na interferon beta-1a (beta-2 mikroglobulin in neopterin). Čeprav klinična pomembnost nastanka protiteles še ni popolnoma pojasnjena, je razvoj nevtralizirajočih protiteles povezan z zmanjšano učinkovitostjo na klinične in magnetno resonančne spremenljivke. Pri bolnikih, kjer je odziv na zdravljenje z zdravilom Rebif slab in so razvili protitelesa, mora lečeči zdravnik ponovno pretehtati razmerje koristi in tveganja pri nadaljevanju zdravljenja z zdravilom Rebif.

Uporaba različnih testov za dokazovanje serumskih protiteles in različne definicije mej za pozitivnost protiteles omejujejo možnost primerjave antigenskih lastnosti med različnimi zdravili.

Druge oblike multiple skleroze

Podatki o varnosti in učinkovitosti pri neambulantnih bolnikih z multiplo sklerozo so omejeni. Zdravilo Rebif še ni bilo raziskano pri bolnikih s primarno progresivno multiplo sklerozo, zato se ga pri teh bolnikih ne sme uporabljati.

Pomožne snovi

Vsebnost natrija

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

Benzilalkohol

To zdravilo vsebuje benzilalkohola. Benzilalkohol lahko povzroči alergijske reakcije.

Bolnike, stare manj kot 3 leta, spremljajte glede dihalnih simptomov.

Bolnice, ki so noseče ali dojijo, je treba obvestiti glede možnega tveganja pomožne snovi benzilalkohola, ki se lahko sčasoma kopiči in povzroči metabolično acidozo. Uporabljajte previdno pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter ali ledvic, ker obstaja morebitno tveganje, da se pomožna snov benzilalkohol sčasoma kopiči in povzroči metabolično acidozo.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja z drugimi zdravili za interferon beta-1a pri človeku niso izvedli.

Poročali so, da interferoni zmanjšajo aktivnost od jetrnega citokroma P450 odvisnih encimov pri človeku in živalih. Previdnost se zahteva pri uporabi zdravila Rebif v kombinaciji z zdravili, ki imajo ozek terapevtski indeks in se v glavnem razgrajujejo preko jetrnega citokrom P450 sistema, npr. antiepileptiki in nekatere vrste antidepresivov.

Medsebojno delovanje zdravila Rebif s kortikosteroidi ali adrenokortikotropnim hormonom (ACTH) še ni sistematično raziskano. Klinične študije kažejo, da bolniki z multiplo sklerozo pri relapsu lahko prejemajo zdravilo Rebif skupaj s kortikosteroidi ali ACTH.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Veliko število podatkov (več kot 1.000 izpostavljenih nosečnosti) iz registrov in izkušnje iz obdobja trženja zdravila ne kaže povečanega tveganja za večje prirojene okvare po izpostavljenosti interferonu beta pred zanositvijo ali takšni izpostavljenosti v prvem trimesečju nosečnosti. Vendar pa je trajanje izpostavljenosti v prvem trimesečju negotovo, ker so bili podatki zbrani, ko je bila uporaba interferona beta med nosečnostjo kontraindicirana in je bilo zdravljenje verjetno prekinjeno, ko je bila nosečnost ugotovljena in/ali potrjena. Izkušnje z izpostavljenostjo v drugem in tretjem trimesečju so zelo omejene.

Glede na podatke pri živalih (glejte poglavje 5.3) morda obstaja povečano tveganje za spontani splav. Tveganja za spontane splave pri nosečnicah, izpostavljenih interferonu beta, na osnovi trenutno razpoložljivih podatkov ni mogoče zadovoljivo oceniti, vendar pa podatki zaenkrat ne kažejo na povečano tveganje.

Če je klinično potrebno, se zdravilo Rebif lahko uporablja med nosečnostjo.

Dojenje

Omejeni podatki o prehajanju interferona beta-1a v materino mleko, skupaj s kemičnimi/fiziološkimi značilnostmi interferona beta kažejo, da so ravni interferona beta-1a, ki se izločijo v materino mleko, zanemarljive. Škodljivih učinkov na dojene novorojenčke/dojenčke ni pričakovati. Zdravilo Rebif se lahko uporablja med dojenjem.

Plodnost

Učinkov zdravila Rebif na plodnost niso preučili.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Neželeni dogodki v povezavi z uporabo interferona beta, vezani na osrednji živčni sistem (npr. omotica), lahko vplivajo na bolnikovo sposobnost za vožnjo ali upravljanje strojev (glejte poglavje 4.8).

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Največja incidenca neželenih učinkov v zvezi z zdravljenjem z zdravilom Rebif je povezana z gripi podobnimi simptomi. Gripi podobni simptomi so običajno najbolj izraziti na začetku zdravljenja, z nadaljevanjem zdravljenja pa se njihova pogostnost zmanjšuje. Približno 70 % bolnikov zdravljenih z zdravilom Rebif lahko pričakuje pojav za interferon značilnega gripi podobnega sindroma v prvih šestih mesecih po začetku zdravljenja. Približno 30 % bolnikov bo izkusilo tudi reakcije na mestu injiciranja, pretežno blago vnetje ali eritem. Asimptomatsko povečanje laboratorijskih vrednosti parametrov jetrne funkcije in zmanjšanje števila belih krvnih celic sta tudi pogosta.

Večina neželenih učinkov, opaženih pri interferonu beta-1a, je običajno blagih in reverzibilnih in se dobro odzivajo na zmanjšanje odmerka. V primeru hudih ali vztrajnih neželenih učinkov, se lahko po presoji zdravnika, odmerek zdravila Rebif začasno zmanjša ali ukine.

Seznam neželenih učinkov

Predstavljeni neželeni učinki so bili opredeljeni v kliničnih študijah in poročilih iz obdobja trženja zdravila (*zvezdica [*] pomeni neželene učinke, opredeljene med spremljanjem v obdobju trženja*). V nadaljevanju se uporabljajo naslednje navedbe pogostnosti: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do

<1/10), občasni ($\geq 1/1.000$ do <1/100), redki ($\geq 1/10.000$ do <1/1.000), zelo redki (< 1/10.000), pogostnost neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Zelo pogosti: nevtropenija, limfopenija, levkopenija, trombocitopenija, anemija
Redki: trombotična mikroangiopatija, vključno s trombotično trombocitopenično purpuro/hemolitično-uremičnim sindromom * (označevanje razreda zdravil, ki vsebujejo interferon beta; glejte poglavje 4.4), pancitopenija*

Bolezni endokrinega sistema

Občasni: motnje delovanja ščitnice, najpogosteje v obliki hipotireoidizma ali hipertireoidizma

Bolezni imunskega sistema

Redki: anafilaktične reakcije*

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Zelo pogosti: asimptomatsko zvečanje ravni transaminaz
Pogosti: močno zvišanje ravni transaminaz
Občasni: hepatitis z ali brez zlatenice*
Redki: jetrna odpoved* (glejte poglavje 4.4), avtoimuni hepatitis*

Psihiatrične motnje

Pogosti: depresija, nespečnost
Redki: poskus samomora*

Bolezni živčevja

Zelo pogosti: glavobol
Občasni: epileptični napadi*
Neznana pogostost: prehodni nevrološki simptomi (npr. hipoestezija, mišični krči, parestezije, težave pri hoji in mišično-skeletna okorelost), ki so lahko podobni poslabšanju multiple skleroze*

Očesne bolezni

Občasni: bolezni mrežničnega žilja (npr. retinopatija, pojav belih lis na mrežnici in zamašitev mrežnične arterije ali vene)*

Žilne bolezni

Občasni: trombembolični dogodki*

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Občasni: dispneja*
Neznana pogostost: pljučna arterijska hipertenzija* (velja za skupino zdravil, ki vsebujejo interferone – glejte Pljučna arterijska hipertenzija spodaj)

Bolezni prebavil

Pogosti: driska, bruhanje, siljenje na bruhanje

Bolezni kože in podkožja

Pogosti: srbenje, izpuščaj, eritematozni izpuščaj, makulopapulozni izpuščaj, alopecija*
Občasni: urtikarija*
Redki: Quinckejev edem (angioedem)*, multiformni eritem*, multiformnemu eritemu podobne kožne reakcije*, Stevens-Johnsonov sindrom*

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

Pogosti: mialgija, artralgijska

Redki: eritematozni lupus zaradi zdravila*

Bolezni sečil

Redki: nefrotski sindrom*, glomeruloskleroza* (glejte poglavje 4.4)

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Zelo pogosti: vnetje na mestu injiciranja, reakcija na mestu injiciranja, gripi podobni simptomi

Pogosti: bolečina na mestu injiciranja, utrujenost, drgetanje, zvišana telesna temperatura

Občasni: nekroza na mestu injiciranja, bula na mestu injiciranja, absces na mestu injiciranja, okužbe na mestu injiciranja*, povečano potenje*

Redki: celulitis na mestu injiciranja*

Neznana pogostost: panikulitis (na mestu injiciranja)

Pediatrična populacija

Formalnih kliničnih preskušanj ali farmakokinetičnih študij pri otrocih ali mladostnikih niso izvedli. Omejeni podatki o varnosti kažejo, da je varnostni profil pri otrocih in mladostnikih (starih 2 do 17 let), ki so trikrat tedensko prejeli zdravilo Rebif 22 mikrogramov ali 44 mikrogramov, podoben kot pri odraslih.

Učinki po skupinah

Uporabo interferonov povezujejo z anoreksijo, omotico, anksioznostjo, aritmijami, vazodilatacijo in palpitacijo, menoragijo in metroragijo.

Tekom zdravljenja z interferonom beta se lahko pojavi povečana tvorba avtoprotiteles.

Pljučna arterijska hipertenzija

Pri uporabi zdravil, ki vsebujejo interferon beta, so poročali o primerih pljučne arterijske hipertenzije (PAH). O dogodkih so poročali ob različnih časovnih točkah, običajno nekaj mesecev po začetku zdravljenja z interferonom beta.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

V primeru prevelikega odmerjanja je treba bolnika sprejeti v bolnišnico na opazovanje in mu dati primerno podporno terapijo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za spodbujanje imunske odzivnosti, interferoni, oznaka ATC: L03AB07

Interferoni so skupina endogenih glikoproteinov z imunomodulatornimi, antivirusnimi in antiproliferativnimi lastnostmi.

Zdravilo Rebif (interferon beta-1a) ima enako zaporedje aminokislin kot endogeni človeški interferon beta. Tvori se v celicah sesalcev (ovarijih kitajskega hrčka) in je zato glikoziliran kot naravna beljakovina.

Neodvisno od poti odmerjanja so z uporabo zdravila Rebif povezane izrazite farmakodinamične spremembe. Po enkratnem odmerku se v 24 urah povečajo intracelularna in serumska aktivnost 2-5A sintetaze in serumske koncentracije beta-2 mikroglobulina ter neopterin in pričnejo upadati v 2 dneh. Odzivi po intramuskularni in subkutani uporabi se popolnoma prekrivajo. Po ponavljajoči subkutani aplikaciji vsakih 48 ur, 4 odmerke zapored, ostanejo ti biološki odzivi povišani, brez znakov razvoja tolerance.

Interferon beta-1a inducira biološke označevalce odziva (npr. aktivnost 2',5'-OAS, neopterin in beta-2-mikroglobulin) po dajanju subkutanih odmerkov zdravim prostovoljcem. Čas do največje koncentracije po eni subkutani injekciji je bil 24 do 48 ur za neopterin, beta-2-mikroglobulin in 2'5'OAS, 12 ur za MX1 in 24 ur za izraženost gena OAS1 in OAS2. Za večino teh označevalcev so po prvem in šestem dajanju zdravila opazili podobne najvišje vrednosti, ki so se pojavile približno ob istem času.

Natančni mehanizem delovanja zdravila Rebif pri multipli sklerozi še vedno proučujejo.

En klinični dogodek, ki kaže na multiplo sklerozo

Pri bolnikih z enim kliničnim dogodkom, ki je nakazoval demielinizacijo zaradi multiple skleroze, so izvedli eno 2-letno nadzorovano klinično preskušanje z zdravilom Rebif. Bolniki, vključeni v preskušanje, so imeli vsaj dve klinično tihi leziji na s T2 uteženem magnetno-resonančnem slikanju velikosti vsaj 3 mm, od katerih je vsaj ena ovoidna ali periventrikularna ali infratentorialna. Izključiti je bilo treba vse druge bolezni, ki bi bolj ustrezale znakom in simptomom pri teh bolnikih, kot multipla skleroza.

Bolniki so bili randomizirani na dvojno slep način v bodisi skupino, ki je prejela zdravilo Rebif 44 mikrogramov trikrat na teden, v skupino, ki je prejela zdravilo Rebif 44 mikrogramov enkrat na teden, ali v skupino, ki je prejela placebo. Če je še drugi klinični dogodek z demielinizacijo potrdil dokončno multiplo sklerozo, so začeli bolnika zdraviti s priporočenim odmerjanjem zdravila Rebif 44 mikrogramov trikrat na teden z odprto oznako, vendar ob ohranitvi zaslepitve kot na začetku randomizacije.

Rezultati učinkovitosti zdravila Rebif 44 mikrogramov, dajanega trikrat na teden v primerjavi s placebom v tej študiji so:

Parameter Statistika	Zdravljenje		Primerjava zdravljenja Rebif 44 µg tiw v primerjavi s placebom		
	Placebo (n = 171)	Rebif 44 µg tiw (n = 171)	Zmanjšanje tveganja	Sorazmerno razmerje tveganja po Coxu [95% IZ]	Log-Rank vrednost p
Konverzija McDonald (2005)					
Število dogodkov	144	106	51 %	0,49 [0,38; 0,64]	< 0,001
Ocena KM	85,8 %	62,5 %			
Konverzija CDMS					
Število dogodkov	60	33	52 %	0,48 [0,31; 0,73]	< 0,001
Ocena KM	37,5 %	20,6 %			
Srednje lezije CUA na osebo in na slikanje v dvojno slepem obdobju					
Srednja vrednost po metodi najmanjših kvadratov (SE)	2,59 (0,30)	0,50 (0,06)	81 %	0,19 [0,14; 0,26]*	< 0,001
tiw trikrat na teden, IZ: interval zaupanja, CUA: kumulativno število novih aktivnih lezij (angl. combined unique active)					
* razmerje srednie vrednosti po metodi naimaniših kvadratov [95% IZ]					

Trenutno ni uveljavljene definicije bolnikov z visokim tveganjem, čeprav se po bolj konzervativnem pristopu sprejme vsaj devet hiperintenzivnih T2-lezij na začetnem posnetku in vsaj ena nova T2 ali ena nova z gadolinijem vidna lezija na naslednjem posnetku, ki je narejen vsaj 1 mesec po začetnem posnetku. V vsakem primeru je treba zdraviti samo bolnike, razvrščene med tiste z visokim tveganjem.

Recidivno-remitentna multipla skleroza

Varnost in učinkovitost zdravila Rebif je bila ocenjena pri bolnikih z recidivno-remitentno multiplo sklerozo, pri odmerkih v razponu od 11 do 44 mikrogramov (3-12 milijonov i.e.), podkožno trikrat na teden. Pri odobrenem odmerjanju, zdravilo Rebif 44 mikrogramov dokazano zmanjšuje pogostnost (približno 30 % v dveh letih) in intenziteto kliničnih zagonov bolezni pri bolnikih, ki so imeli najmanj dva zagona v predhodnih dveh letih in izhodiščni EDSS 0 do 5,0. Odstotek bolnikov z napredovanjem nesposobnosti, definiranim kot povečanje za najmanj eno točko po EDSS, potrjenim po 3 mesecih, se je zmanjšal iz 39 % (placebo) na 27 % (zdravilo Rebif 44 mikrogramov). Tekom 4 let se je povprečna pogostnost zagonov zmanjšala za 22 % pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Rebif 22 mikrogramov, in za 29 % pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Rebif 44 mikrogramov, v primerjavi s skupino bolnikov, ki so 2 leti prejeli placebo in nato še 2 leti zdravilo Rebif 22 mikrogramov ali zdravilo Rebif 44 mikrogramov.

Sekundarna progresivna multipla skleroza

V 3 letni študiji z bolniki, ki imajo sekundarno progresivno multiplo sklerozo (EDSS 3 do 6,5) s potrjenim kliničnim napredovanjem bolezni v predhodnih dveh letih in brez zagonov v predhodnih osmih tednih, zdravilo Rebif ni imelo pomembnega učinka na napredovanje nesposobnosti, vendar pa je zmanjšalo delež zagonov bolezni za približno 30 %. Če so razdelili populacijo bolnikov v dve podskupini (na bolnike z in brez pojava zagonov v 2 letih pred vključitvijo v študijo), ni bilo pomembnega učinka na razvoj nesposobnosti pri bolnikih brez zagonov, vendar pa se je pri bolnikih z zagoni delež tistih z napredovalo nesposobnostjo na koncu študije zmanjšal iz 70 % (placebo) na 57 % (zdravilo Rebif 22 mikrogramov v kombinaciji z zdravilom Rebif 44 mikrogramov). Pri interpretaciji rezultatov iz podskupine bolnikov a posteriori je potrebna previdnost.

Primarna progresivna multipla skleroza

Uporaba zdravila Rebif pri bolnikih s primarno progresivno multiplo sklerozo še ni raziskana, zato se zdravilo Rebif pri teh bolnikih ne sme uporabljati.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Pri zdravih prostovoljcih se po intravenskem dajanju interferona beta-1a pokaže oster multieksponentni padec serumskih vrednosti, sorazmerno z odmerkom. Izpostavljenost interferonu beta je ekvivalentna po subkutani ali intramuskularni uporabi zdravila Rebif.

Porazdelitev

Po ponavljajočih subkutanih injekcijah odmerkov z 22 in 44 mikrogrami zdravila Rebif so največje koncentracije običajno opazili po 8 urah, vendar se je to med bolniki močno razlikovalo.

Izločanje

Po dajanju ponavljajočih subkutanih odmerkov zdravim prostovoljcem sta se glavna FK parametra (AUC_{tau} in C_{max}) zvečala sorazmerno z večanjem odmerka od 22 mikrogramov do 44 mikrogramov. Ocenjen navidezni razpolovni čas je 50 do 60 ur, kar je v skladu s kopičenjem, opaženim po večkratnem odmerjanju.

Presnova

Interferon beta-1a se v glavnem presnavlja in izloča skozi jetra in ledvice.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih in genotoksičnosti ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Zdravila Rebif niso preizkušali na kancerogenost.

Študija embrio/fetalne toksičnosti pri opicah ni pokazala znakov reproduktivnih motenj. O povečanem tveganju za spontani splav so poročali v študijah na živalih z drugimi alfa in beta interferoni. Ni podatkov o učinku interferona beta-1a na moško plodnost.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

manitol
poloksamer 188
L-metionin
benzilalkohol
natrijev acetat
ocetna kislina za uravnavanje pH
natrijev hidroksid za uravnavanje pH
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

18 mesecev.

Po prvem injiciranju uporabite v 28 dneh.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C–8 °C), stran od zamrzovalnega predela. Ne zamrzujte. Vložek shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Pripomoček (RebiSmart), ki vsebuje napolnjen vložek zdravila Rebif, shranjujte v škatli za pripomoček, v hladilniku (2 °C–8 °C).

V primeru ambulantne uporabe lahko bolnik vzame zdravilo Rebif iz hladilnika in ga shranjuje pri temperaturi do 25 °C, največ 14 dni. Nato mora zdravilo Rebif postaviti nazaj v hladilnik in ga uporabiti do datuma izteka roka uporabnosti.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Vložki (steklo tipa 1) z batnim zamaškom (guma) in objemno zaporko (aluminij in halogenirana butilna guma), ki vsebujejo 1,5 ml raztopine za injiciranje.

Velikost pakiranja: 4 vložki ali 12 vložkov
Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Raztopina za injiciranje v napolnjenem vložku je pripravljena za uporabo z elektronskim pripomočkom za injiciranje RebiSmart. Za shranjevanje pripomočka z vložkom glejte poglavje 6.4.

Za večkratno uporabo. Uporabiti smete samo bistro do opalescentno raztopino brez delcev in vidnih znakov kvarjenja.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

9. DATUM PRIDOBITVE /PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 04. maj 1998
Datum zadnjega podaljšanja: 04. maj 2008

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

1. IME ZDRAVILA

Rebif 8,8 mikrogramov/0,1 ml raztopina za injiciranje v vložku

Rebif 22 mikrogramov/0,25 ml raztopina za injiciranje v vložku

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En napolnjen vložek vsebuje 132 mikrogramov (36 milijonov i.e.*) interferona beta-1a ** v 1,5 ml raztopine, kar ustreza 88 mikrogramov/ml.

* milijon mednarodnih enot, merjeno z biološkim testom s citopatskim učinkom (CPE) po standardu proizvajalca za interferon beta-1a, ki je kalibriran po trenutnem mednarodnem NIH standardu (GB-23-902-531).

** pridobljen s tehnologijo rekombinantne DNK na ovarijskih celicah kitajskega hrčka (CHO-K1).

Pomožna snov z znanim učinkom: To zdravilo vsebuje 0,5 mg benzilalkohola na odmerek 0,1 ml in 1,25 mg benzilalkohola na odmerek 0,25 ml.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje v vložku

Bistra do opalescentna raztopina s pH 3,7 do 4,1 in osmolarnostjo 250 do 450 mOsm/l.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Rebif je indicirano za zdravljenje

- bolnikov z enim dogodkom demielinizacije z aktivnim vnetnim procesom, če so bile alternativne diagnoze izključene in če je bilo ugotovljeno, da so izpostavljeni visokemu tveganju za razvoj klinično dokončne multiple skleroze (glejte poglavje 5.1)
- bolnikov z multiplo sklerozo z zagoni. V kliničnih preskušanjih je bilo to opredeljeno z dvema ali več akutnimi zagoni bolezni v obdobju zadnjih dveh let (glejte poglavje 5.1).

Učinkovitost ni bila ugotovljena pri bolnikih s sekundarno progresivno multiplo sklerozo, ki nimajo aktivnih zagonov (glejte poglavje 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje se mora začeti pod nadzorom zdravnika, ki ima izkušnje z zdravljenjem te bolezni.

Odmerjanje

Pakiranje zdravila Rebif za začetek zdravljenja ustreza bolnikovim potrebam za prvi mesec zdravljenja. Na začetku prvega zdravljenja z zdravilom Rebif se odmerek postopno viša namenom razvoja tahifilaksije in s tem zmanjšanja neželenih učinkov. Priporoča se začetni odmerek 8,8 mikrogramov subkutano, nato pa se odmerek v obdobju 4 tednov zvišuje do ciljnega odmerka v skladu s spodnjo preglednico:

	Priporočeno postopno povečevanje odmerka (% končnega odmerka)	Postopno povečevanje odmerka zdravila Rebif 44 mikrogramov trikrat/teden
1. – 2. teden	20 %	8,8 mikrogramov trikrat/teden
3. – 4. teden	50 %	22 mikrogramov trikrat/teden
5. teden in naprej	100 %	44 mikrogramov trikrat/teden

Pediatrična populacija

Formalnih kliničnih preskušanj ali farmakokinetičnih študij pri otrocih ali mladostnikih niso izvedli. Vendar pa so v pediatrični retrospektivni kohortni študiji zbirali podatke o varnosti z zdravilom Rebif iz zdravniških kartotek pri otrocih (n = 52) in mladostnikih (n = 255). Rezultati te študije kažejo, da je varnostni profil pri otrocih (starih 2 do 11 let) in mladostnikih (starih 12 do 17 let), ki so trikrat na teden subkutano prejemali zdravilo Rebif 22 mikrogramov ali 44 mikrogramov, podoben kot pri odraslih.

Varnost in učinkovitost zdravila Rebif pri otrocih, starih manj kot 2 leti, še nista bili dokazani. Zdravila Rebif ne smete uporabljati v tej starostni skupini.

Način uporabe

Zdravilo Rebif raztopina za subkutano injiciranje v vložku je namenjeno za večkratno odmerjanje z elektronskim pripomočkom za injiciranje RebiSmart, po ustreznem izobraževanju bolnika in/ali negovalca.

Za uporabo je treba upoštevati navodilo za uporabo zdravila in navodilo za uporabo pripomočka, ki je priloženo pripomočku RebiSmart.

Pred injiciranjem in še naslednjih 24 ur po vsaki injekciji je priporočena uporaba antipiretičnega analgetika za zmanjševanje gripi podobnih simptomov, povezanih z uporabo zdravila Rebif.

Zaenkrat ni znano, kako dolgo bi se bolniki morali zdraviti. Varnost in učinkovitost zdravljenja z zdravilom Rebif, ki traja več kot štiri leta, nista dokazani. Zato se priporoča, da lečeči zdravnik bolnika pregleda najmanj vsako drugo leto v 4-letnem obdobju od začetka zdravljenja z zdravilom Rebif in na individualni osnovi sprejme odločitve o dolgoročnem zdravljenju.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na naravni ali rekombinantni interferon beta ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Trenutna huda depresija in/ali samomorilne misli (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Splošna priporočila

Bolnik mora biti seznanjen z najbolj pogostimi neželenimi učinki, povezanimi z uporabo interferona beta, vključno s simptomi gripi podobnega sindroma (glejte poglavje 4.8). Ti simptomi pridejo najbolj do izraza v začetni fazi zdravljenja, v nadaljevanju pa se njihova pogostnost in jakost zmanjšata.

Trombotična mikroangiopatija (TMA)

Pri zdravih z interferonom beta so poročali o primerih trombotične mikroangiopatije, ki se je izrazila kot trombotična trombocitopenična purpura (TTP) ali hemolitično-uremični sindrom (HUS), vključno s smrtnimi primeri. O dogodkih so poročali v različnih obdobjih zdravljenja in se lahko pojavijo nekaj tednov do nekaj let po začetku zdravljenja z interferonom beta. Zgodnji klinični znaki vključujejo trombocitopenijo, pojav hipertenzije, povišano telesno temperaturo, simptome osrednjega živčnega sistema (npr. zmedenost, pareza) in okvarjeno delovanje ledvic. Laboratorijski izvidi, ki kažejo na TMA, vključujejo zmanjšano število trombocitov, povečano koncentracijo laktat-dehidrogenaze v serumu (LDH) zaradi hemolize in shistocite (fragmentirane eritrocite) v krvnem razmazu. Če so opaženi klinični znaki TMA, se priporočajo nadaljnje preiskave za določitev koncentracije trombocitov v krvi, LDH v serumu, pregled krvnih razmazov in preiskave delovanja ledvic. Če je TMA diagnosticirana, je potrebno takojšnje zdravljenje (razmisliti o izmenjavi plazme), priporoča pa se tudi takojšnje prenehanje zdravljenja z zdravilom Rebif.

Depresija in samomorilne misli

Zdravilo Rebif moramo uporabljati previdno pri bolnikih, ki so imeli ali imajo trenutno depresivne bolezni, zlasti pri tistih s predhodnimi samomorilnimi mislimi (glejte poglavje 4.3). Znano je, da se depresija in samomorilske misli bolj pogosto pojavljajo pri populaciji z multiplo sklerozo in v povezavi z uporabo interferonov. Bolnike, ki se zdravijo z zdravilom Rebif, moramo opozoriti, da o morebitnih znakih depresije in/ali samomorilskih mislih takoj poročajo svojemu zdravniku. Bolnike, ki kažejo znake depresije, moramo med zdravljenjem z zdravilom Rebif skrbno nadzorovati in jih ustrezno zdraviti. Proučiti moramo možnost prenehanja zdravljenja z zdravilom Rebif (glejte poglavji 4.3 in 4.8).

Epileptični napadi

Zdravilo Rebif moramo uporabljati previdno pri bolnikih, ki so imeli v preteklosti epileptične napade, ter pri bolnikih, ki se zdravijo z antiepileptiki, zlasti pri tistih, kjer napadov ni bilo mogoče zadovoljivo kontrolirati z antiepileptiki (glejte poglavji 4.5 in 4.8).

Srčne bolezni

Bolnike s srčnimi boleznimi, kot so angina pectoris, kongestivno srčno popuščanje ali aritmija, moramo skrbno spremljati na poslabšanje njihove klinične slike med uvajanjem zdravljenja z interferonom beta-1a. Znaki gripi podobnega sindroma, ki so povezani z zdravljenjem z interferonom beta-1a, lahko stresno vplivajo na srčne bolnike.

Nekroza na mestu injiciranja

Pri bolnikih, ki uporabljajo zdravilo Rebif, so poročali o nekrozi na mestu injiciranja (ISN) (glejte poglavje 4.8). Za zmanjševanje tveganja nastanka nekroz na mestu injiciranja, moramo bolnikom svetovati, da:

- uporabljajo aseptično tehniko injiciranja
- po vsakem odmerku zamenjajo mesto vboda.

Periodično moramo preverjati postopek samoinjiciranja, še posebej pri bolnikih, pri katerih so se pojavile reakcije na mestu injiciranja.

Bolniku moramo svetovati, da se v primeru pojava kakršne koli razpoke v koži, ki jo lahko spremlja oteklina ali otekanje tekočine iz mesta injiciranja, posvetuje s svojim zdravnikom, preden nadaljuje z uporabo injekcij zdravila Rebif. Če ima bolnik več lezij, mora prenehati z uporabo zdravila Rebif do zacelitve lezij. Bolniki, ki imajo eno samo lezijo, lahko z zdravljenjem nadaljujejo pod pogojem, da nekroza ni preobširna.

Motnje v delovanju jeter

V kliničnih študijah z zdravilom Rebif je bilo pogosto asimptomatsko zvišanje jetrnih transaminaz (zlasti alanin-aminotransferaze (ALT)) in 1-3 % bolnikov je razvilo povečanje jetrnih transaminaz, ki je preseglo 5-kratne vrednosti zgornje meje normalne ravni (ULN). Če ni kliničnih znakov, moramo nadzirati serumsko raven ALT pred začetkom zdravljenja, po 1, 3 in 6 mesecih zdravljenja in nato periodično. Pretehtati moramo potrebo po zmanjšanju odmerka zdravila Rebif, če ALT naraste čez 5-kratno ULN in nato odmerek postopoma povečevati, ko se raven encimov normalizira. Zdravljenje z zdravilom Rebif moramo uvajati previdno pri bolnikih s pomembnimi jetrnimi boleznimi v anamnezi, s klinično potrjeno aktivno jetrno boleznijo, zlorabo alkohola ali zvišano serumsko ravno ALT (>2,5-kratna ULN). Zdravljenje z zdravilom Rebif moramo ukiniti, če se pojavi zlatenica ali drugi klinični znaki motenj v delovanju jeter.

Zdravilo Rebif ima, tako kot drugi interferoni beta, potencial za povzročanje hudih jetrnih poškodb, vključno z akutno jetrno odpovedjo (glejte poglavje 4.8). Večina primerov hudih jetrnih poškodb se je pojavila v prvih šestih mesecih zdravljenja. Mehanizem redkih simptomatskih jetrnih disfunkcij ni znan. Specifičnih dejavnikov tveganja niso identificirali.

Bolezni sečil

Nefrotski sindrom

Med zdravljenjem z zdravili, ki vsebujejo interferon beta, so poročali o primerih nefrotskega sindroma pri različnih predhodnih nefropatijah, vključno s fokalno segmentno glomerulosklerozo (kolapsno spremenjeni glomeruli), glomerulonefritisom z minimalnimi spremembami, membranoproliferativnim glomerulonefritisom in membransko glomerulopatijo. O dogodkih so poročali v različnih obdobjih zdravljenja in se lahko pojavijo po več letih zdravljenja z interferonom beta. Predvsem pri bolnikih z večjim tveganjem za ledvično bolezen se priporoča periodično spremljanje glede zgodnjih znakov ali simptomov, kot so npr. edem, proteinurija in okvarjeno delovanje ledvic. V primeru nefrotskega sindroma je potrebno takojšnje zdravljenje; razmisliti pa je treba tudi o prenehanju zdravljenja z zdravilom Rebif.

Nenormalni laboratorijski testi

Z uporabo interferonov so povezani nenormalni laboratorijski testi. Zato se poleg tistih laboratorijskih testov, ki so normalno potrebni za spremljanje bolnikov z multiplo sklerozo, priporoča spremljanje testov jetrne funkcije in spremljanje celotne in diferencialne krvne slike ter števila trombocitov v rednih časovnih razmakih (1, 3 in 6 mesecev) po začetku zdravljenja z zdravilom Rebif in nato periodično, če ni kliničnih znakov.

Motnje delovanja ščitnice

Pri bolnikih, ki se zdravijo z zdravilom Rebif, se lahko občasno razvijejo ali pa poslabšajo motnje delovanja ščitnice. Preiskave delovanja ščitnice se priporoča na začetku zdravljenja in, če so rezultati abnormalni, vsakih 6 do 12 mesecev od začetka zdravljenja. Če so vrednosti testov ob pričetku normalne, rutinske preiskave niso potrebne, vendar se morajo izvajati, če se pojavijo klinični znaki motenj delovanja ščitnice (glejte poglavje 4.8).

Hudo ledvično ali jetrno odpovedovanje in huda mielosupresija

Pri bolnikih s hudim ledvičnim in jetrnim odpovedovanjem ter bolnikih s hudo mielosupresijo, moramo interferon beta-1a uporabljati previdno in pod skrbnim nadzorom.

Nevtralizirajoča protitelesa

Lahko se razvijejo serumska nevtralizirajoča protitelesa na interferon beta-1a. Natančna incidenca pojava protiteles še ni znana. Klinični podatki kažejo, da se po 24 do 48 mesecih zdravljenja z

zdravilom Rebif 22 mikrogramov, približno pri 24 % bolnikov razvije vztrajen pojav serumskih protiteles na interferon beta-1a. Pokazalo se je, da prisotnost protiteles slabi farmakodinamični odziv na interferon beta-1a (beta-2 mikroglobulin in neopterin). Čeprav klinična pomembnost nastanka protiteles še ni popolnoma pojasnjena, je razvoj nevtralizirajočih protiteles povezan z zmanjšano učinkovitostjo na klinične in magnetno resonančne spremenljivke. Pri bolnikih, kjer je odziv na zdravljenje z zdravilom Rebif slab in so razvili protitelesa, mora lečeči zdravnik ponovno pretehtati razmerje koristi in tveganja pri nadaljevanju zdravljenja z zdravilom Rebif.

Uporaba različnih testov za dokazovanje serumskih protiteles in različne definicije mej za pozitivnost protiteles omejujejo možnost primerjave antigenskih lastnosti med različnimi zdravili.

Druge oblike multiple skleroze

Podatki o varnosti in učinkovitosti pri neambulantnih bolnikih z multiplo sklerozo so omejeni. Zdravilo Rebif še ni bilo raziskano pri bolnikih s primarno progresivno multiplo sklerozo, zato se ga pri teh bolnikih ne sme uporabljati.

Pomožne snovi

Vsebnost natrija

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

Benzilalkohol

To zdravilo vsebuje benzil alkohol. Benzilalkohol lahko povzroči alergijske reakcije.

Bolnike, stare manj kot 3 leta, spremljajte glede dihalnih simptomov.

Bolnice, ki so noseče ali dojijo, je treba obvestiti glede možnega tveganja pomožne snovi benzilalkohola, ki se lahko sčasoma kopiči in povzroči metabolično acidozo. Uporabljajte previdno pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter ali ledvic, ker obstaja morebitno tveganje, da se pomožna snov benzilalkohol sčasoma kopiči in povzroči metabolično acidozo.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja z drugimi zdravili za interferon beta-1a pri človeku niso izvedli.

Poročali so, da interferoni zmanjšajo aktivnost od jetrnega citokroma P450 odvisnih encimov pri človeku in živalih. Previdnost se zahteva pri uporabi zdravila Rebif v kombinaciji z zdravili, ki imajo ozek terapevtski indeks in se v glavnem razgrajujejo preko jetrnega citokrom P450 sistema, npr. antiepileptiki in nekatere vrste antidepresivov.

Medsebojno delovanje zdravila Rebif s kortikosteroidi ali adrenokortikotropnim hormonom (ACTH) še ni sistematično raziskano. Klinične študije kažejo, da bolniki z multiplo sklerozo pri relapsu lahko prejemaajo zdravilo Rebif skupaj s kortikosteroidi ali ACTH.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Veliko število podatkov (več kot 1.000 izpostavljenih nosečnosti) iz registrov in izkušnje iz obdobja trženja zdravila ne kaže povečanega tveganja za večje prirojene okvare po izpostavljenosti interferonu beta pred zanositvijo ali takšni izpostavljenosti v prvem trimesečju nosečnosti. Vendar pa je trajanje izpostavljenosti v prvem trimesečju negotovo, ker so bili podatki zbrani, ko je bila uporaba interferona beta med nosečnostjo kontraindicirana in je bilo zdravljenje verjetno prekinjeno, ko je bila

nosečnost ugotovljena in/ali potrjena. Izkušnje z izpostavljenostjo v drugem in tretjem trimesečju so zelo omejene.

Glede na podatke pri živalih (glejte poglavje 5.3) morda obstaja povečano tveganje za spontani splav. Tveganja za spontane splave pri nosečnicah, izpostavljenih interferonu beta, na osnovi trenutno razpoložljivih podatkov ni mogoče zadovoljivo oceniti, vendar pa podatki zaenkrat ne kažejo na povečano tveganje.

Če je klinično potrebno, se zdravilo Rebif lahko uporablja med nosečnostjo.

Dojenje

Omejeni podatki o prehajanju interferona beta-1a v materino mleko, skupaj s kemičnimi/fiziloškimi značilnostmi interferona beta kažejo, da so ravni interferona beta-1a, ki se izločijo v materino mleko, zanemarljive. Škodljivih učinkov na dojene novorojenčke/dojenčke ni pričakovati. Zdravilo Rebif se lahko uporablja med dojenjem.

Plodnost

Učinkov zdravila Rebif na plodnost niso preučili.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Neželeni dogodki v povezavi z uporabo interferona beta, vezani na osrednji živčni sistem (npr. omotica), lahko vplivajo na bolnikovo sposobnost za vožnjo ali upravljanje strojev (glejte poglavje 4.8).

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Največja incidenca neželenih učinkov v zvezi z zdravljenjem z zdravilom Rebif je povezana z gripi podobnimi simptomi. Gripi podobni simptomi so običajno najbolj izraziti na začetku zdravljenja, z nadaljevanjem zdravljenja pa se njihova pogostnost zmanjšuje. Približno 70 % bolnikov zdravljenih z zdravilom Rebif lahko pričakuje pojav za interferon značilnega gripi podobnega sindroma v prvih šestih mesecih po začetku zdravljenja. Približno 30 % bolnikov bo izkusilo tudi reakcije na mestu injiciranja, pretežno blago vnetje ali eritem. Asimptomatsko povečanje laboratorijskih vrednosti parametrov jetrne funkcije in zmanjšanje števila belih krvnih celic sta tudi pogosta.

Večina neželenih učinkov, opaženih pri interferonu beta-1a, je običajno blagih in reverzibilnih in se dobro odzivajo na zmanjšanje odmerka. V primeru hudih ali vztrajnih neželenih učinkov, se lahko po presoji zdravnika, odmerek zdravila Rebif začasno zmanjša ali ukine.

Seznam neželenih učinkov

Predstavljeni neželeni učinki so bili opredeljeni v kliničnih študijah in poročilih iz obdobja trženja zdravila (*zvezdica [*] pomeni neželene učinke, opredeljene med spremljanjem v obdobju trženja*). V nadaljevanju se uporabljajo naslednje navedbe pogostnosti: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), pogostnost neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Zelo pogosti:	nevtropenija, limfopenija, levkopenija, trombocitopenija, anemija
Redki:	trombotična mikroangiopatija, vključno s trombotično trombocitopenično purpuro/hemolitično-uremičnim sindromom * (označevanje razreda zdravil, ki vsebujejo interferon beta; glejte poglavje 4.4), pancitopenija*

Bolezni endokrinega sistema

Občasni: motnje delovanja ščitnice, najpogosteje v obliki hipotireoidizma ali hipertireoidizma

Bolezni imunskega sistema

Redki: anafilaktične reakcije*

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Zelo pogosti: asimptomatsko zvečanje ravni transaminaz

Pogosti: močno zvišanje ravni transaminaz

Občasni: hepatitis z ali brez zlatenice*

Redki: jetrna odpoved* (glejte poglavje 4.4), avtoimuni hepatitis*

Psihiatrične motnje

Pogosti: depresija, nespečnost

Redki: poskus samomora*

Bolezni živčevja

Zelo pogosti: glavobol

Občasni: epileptični napadi*

Neznana pogostost: prehodni nevrološki simptomi (npr. hipoestezija, mišični krči, parestezije, težave pri hoji in mišično-skeletna okorelost), ki so lahko podobni poslabšanju multiple skleroze*

Očesne bolezni

Občasni: bolezni mrežničnega žilja (npr. retinopatija, pojav belih lis na mrežnici in zamašitev mrežnične arterije ali vene)*

Žilne bolezni

Občasni: trombembolični dogodki*

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Občasni: dispneja*

Neznana pogostost: pljučna arterijska hipertenzija* (velja za skupino zdravil, ki vsebujejo interferone – glejte Pljučna arterijska hipertenzija spodaj)

Bolezni prebavil

Pogosti: driska, bruhanje, siljenje na bruhanje

Bolezni kože in podkožja

Pogosti: srbenje, izpuščaj, eritematozni izpuščaj, makulopapulozni izpuščaj, alopecija*

Občasni: urtikarija*

Redki: Quinkejev edem (angioedem)*, multiformni eritem*, multiformnemu eritemu podobne kožne reakcije*, Stevens-Johnsonov sindrom*

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

Pogosti: mialgia, artralgiya

Redki: eritematozni lupus zaradi zdravila*

Bolezni sečil

Redki: nefrotski sindrom*, glomeruloskleroza* (glejte poglavje 4.4)

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Zelo pogosti: vnetje na mestu injiciranja, reakcija na mestu injiciranja, gripi podobni simptomi

Pogosti:	bolečina na mestu injiciranja, utrujenost, drgetanje, zvišana telesna temperatura
Občasni:	nekroza na mestu injiciranja, bula na mestu injiciranja, absces na mestu injiciranja, okužbe na mestu injiciranja*, povečano potenje*
Redki:	celulitis na mestu injiciranja*
Neznana pogostost:	panikulitis (na mestu injiciranja)

Pediatrična populacija

Formalnih kliničnih preskušanj ali farmakokinetičnih študij pri otrocih ali mladostnikih niso izvedli. Omejeni podatki o varnosti kažejo, da je varnostni profil pri otrocih in mladostnikih (starih 2 do 17 let), ki so trikrat tedensko prejeli zdravilo Rebif 22 mikrogramov ali 44 mikrogramov, podoben kot pri odraslih.

Učinki po skupinah

Uporabo interferonov povezujejo z anoreksijo, omotico, anksioznostjo, aritmijami, vazodilatacijo in palpitacijo, menoragijo in metroragijo. Tekom zdravljenja z interferonom beta se lahko pojavi povečana tvorba avtoprotiteles.

Pljučna arterijska hipertenzija

Pri uporabi zdravil, ki vsebujejo interferon beta, so poročali o primerih pljučne arterijske hipertenzije (PAH). O dogodkih so poročali ob različnih časovnih točkah, običajno nekaj mesecev po začetku zdravljenja z interferonom beta.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

V primeru prevelikega odmerjanja je treba bolnika sprejeti v bolnišnico na opazovanje in mu dati primerno podporno terapijo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za spodbujanje imunske odzivnosti, interferoni, oznaka ATC: L03AB07

Interferoni so skupina endogenih glikoproteinov z imunomodulatornimi, antivirusnimi in antiproliferativnimi lastnostmi.

Zdravilo Rebif (interferon beta-1a) ima enako zaporedje aminokislin kot endogeni človeški interferon beta. Tvori se v celicah sesalcev (ovarijih kitajskega hrčka) in je zato glikoziliran kot naravna beljakovina.

Neodvisno od poti odmerjanja so z uporabo zdravila Rebif povezane izrazite farmakodinamične spremembe. Po enkratnem odmerku se v 24 urah povečajo intracelularna in serumska aktivnost 2-5A sintetaze in serumske koncentracije beta-2 mikroglobulina ter neopterina in pričnejo upadati v 2 dneh. Odzivi po intramuskularni in subkutani uporabi se popolnoma prekrivajo. Po ponavljanju subkutani

aplikaciji vsakih 48 ur, 4 odmerke zapored, ostanejo ti biološki odzivi povišani, brez znakov razvoja tolerance.

Interferon beta-1a inducira biološke označevalce odziva (npr. aktivnost 2',5'-OAS, neopterin in beta-2-mikroglobulin) po dajanju subkutanih odmerkov zdravim prostovoljcem. Čas do največje koncentracije po eni subkutani injekciji je bil 24 do 48 ur za neopterin, beta-2-mikroglobulin in 2',5'-OAS, 12 ur za MX1 in 24 ur za izraženost gena OAS1 in OAS2. Za večino teh označevalcev so po prvem in šestem dajanju zdravila opazili podobne najvišje vrednosti, ki so se pojavile približno ob istem času.

Natančni mehanizem delovanja zdravila Rebif pri multipli sklerozi še vedno proučujejo.

En klinični dogodek, ki kaže na multiplo sklerozo

Pri bolnikih z enim kliničnim dogodkom, ki je nakazoval demielinizacijo zaradi multiple skleroze, so izvedli eno 2-letno nadzorovano klinično preskušanje z zdravilom Rebif. Bolniki, vključeni v preskušanje, so imeli vsaj dve klinično tihi leziji na s T2 uteženem magnetno-rezonančnem slikanju velikosti vsaj 3 mm, od katerih je vsaj ena ovoidna ali periventrikularna ali infratentorialna. Izključiti je bilo treba vse druge bolezni, ki bi bolj ustrezale znakom in simptomom pri teh bolnikih, kot multipla skleroza.

Bolniki so bili randomizirani na dvojno slep način v bodisi skupino, ki je prejela zdravilo Rebif 44 mikrogramov trikrat na teden, v skupino, ki je prejela zdravilo Rebif 44 mikrogramov enkrat na teden, ali v skupino, ki je prejela placebo. Če je še drugi klinični dogodek z demielinizacijo potrdil dokončno multiplo sklerozo, so začeli bolnika zdraviti s priporočenim odmerjanjem zdravila Rebif 44 mikrogramov trikrat na teden z odprto oznako, vendar ob ohranitvi zaslepitve kot na začetku randomizacije.

Rezultati učinkovitosti zdravila Rebif 44 mikrogramov, dajanega trikrat na teden v primerjavi s placebom v tej študiji so:

Parameter Statistika	Zdravljenje		Primerjava zdravljenja Rebif 44 µg tiw v primerjavi s placebom		
	Placebo (n = 171)	Rebif 44 µg tiw (n = 171)	Zmanjšanje tveganja	Sorazmerno razmerje tveganja po Coxu [95% IZ]	Log-Rank vrednost p
Konverzija McDonald (2005)					
Število dogodkov	144	106	51 %	0,49 [0,38; 0,64]	< 0,001
Ocena KM	85,8 %	62,5 %			
Konverzija CDMS					
Število dogodkov	60	33	52 %	0,48 [0,31; 0,73]	< 0,001
Ocena KM	37,5 %	20,6 %			
Srednje lezije CUA na osebo in na slikanje v dvojno slepem obdobju					
Srednja vrednost po metodi najmanjših kvadratov (SE)	2,59 (0,30)	0,50 (0,06)	81 %	0,19 [0,14; 0,26]*	< 0,001
tiw: trikrat na teden, IZ: interval zaupanja, CUA: kumulativno število novih aktivnih lezij (angl. combined unique active)					
* razmerje srednje vrednosti po metodi najmanjših kvadratov [95% IZ]					

Trenutno ni uveljavljene definicije bolnikov z visokim tveganjem, čeprav se po bolj konzervativnem pristopu sprejme vsaj devet hiperintenzivnih T2-lezij na začetnem posnetku in vsaj ena nova T2 ali ena nova z gadolinijem vidna lezija na naslednjem posnetku, ki je narejen vsaj 1 mesec po začetnem posnetku. V vsakem primeru je treba zdraviti samo bolnike, razvrščene med tiste z visokim tveganjem.

Recidivno-remitentna multipla skleroza

Varnost in učinkovitost zdravila Rebif je bila ocenjena pri bolnikih z recidivno-remitentno multiplo sklerozo, pri odmerkih v razponu od 11 do 44 mikrogramov (3-12 milijonov i.e.), podkožno trikrat na teden. Pri odobrenem odmerjanju zdravilo Rebif 22 mikrogramov dokazano zmanjšuje pogostnost (približno 30 % v dveh letih) in intenziteto kliničnih zagonov bolezni pri bolnikih, ki so imeli najmanj dva zagona v predhodnih dveh letih in izhodiščni EDSS 0 do 5,0. Odstotek bolnikov z napredovanjem nesposobnosti, definiranim kot povečanje za najmanj eno točko po EDSS, potrjenim po 3 mesecih, se je zmanjšal iz 39 % (placebo) na 30 % (zdravilo Rebif 22 mikrogramov). Tekom 4 let se je povprečna pogostnost zagonov zmanjšala za 22 % pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Rebif 22 mikrogramov, in za 29 % pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Rebif 44 mikrogramov, v primerjavi s skupino bolnikov, ki so 2 leti prejeli placebo in nato še 2 leti zdravilo Rebif 22 mikrogramov ali zdravilo Rebif 44 mikrogramov.

Sekundarna progresivna multipla skleroza

V 3 letni študiji z bolniki, ki imajo sekundarno progresivno multiplo sklerozo (EDSS 3 do 6,5) s potrjenim kliničnim napredovanjem bolezni v predhodnih dveh letih in brez zagonov v predhodnih osmih tednih, zdravilo Rebif ni imelo pomembnega učinka na napredovanje nesposobnosti, vendar pa je zmanjšalo delež zagonov bolezni za približno 30 %. Če so razdelili populacijo bolnikov v dve podskupini (na bolnike z in brez pojava zagonov v 2 letih pred vključitvijo v študijo), ni bilo pomembnega učinka na razvoj nesposobnosti pri bolnikih brez zagonov, vendar pa se je pri bolnikih z zagoni delež tistih z napredovalo nesposobnostjo na koncu študije zmanjšal iz 70 % (placebo) na 57 % (zdravilo Rebif 22 mikrogramov v kombinaciji z zdravilom Rebif 44 mikrogramov). Pri interpretaciji rezultatov iz podskupine bolnikov a posteriori je potrebna previdnost.

Primarna progresivna multipla skleroza

Uporaba zdravila Rebif pri bolnikih s primarno progresivno multiplo sklerozo še ni raziskana, zato se zdravila Rebif pri teh bolnikih ne sme uporabljati.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Pri zdravih prostovoljcih se po intravenskem dajanju interferona beta-1a pokaže oster multieksponentni padec serumskih vrednosti, sorazmerno z odmerkom. Izpostavljenost interferonu beta je ekvivalentna po subkutani ali intramuskularni uporabi zdravila Rebif.

Porazdelitev

Po ponavljajočih subkutanih injekcijah odmerkov z 22 in 44 mikrogrami zdravila Rebif so največje koncentracije običajno opazili po 8 urah, vendar se je to med bolniki močno razlikovalo.

Izločanje

Po dajanju ponavljajočih subkutanih odmerkov zdravim prostovoljcem sta se glavna FK parametra (AUC_{τ} in $C_{\max}$) zvečala sorazmerno z večanjem odmerka od 22 mikrogramov do 44 mikrogramov. Ocenjen navidezni razpolovni čas je 50 do 60 ur, kar je v skladu s kopičenjem, opaženim po večkratnem odmerjanju.

Presnova

Interferon beta-1a se v glavnem presnavlja in izloča skozi jetra in ledvice.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih in genotoksičnosti ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Zdravila Rebif niso preizkušali na kancerogenost.

Študija embrio/fetalne toksičnosti pri opicah ni pokazala znakov reproduktivnih motenj. O povečanem tveganju za spontani splav so poročali v študijah na živalih z drugimi alfa in beta interferoni. Ni podatkov o učinku interferona beta-1a na moško plodnost.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

manitol
poloksamer 188
L-metionin
benzilalkohol
natrijev acetat
ocetna kislina za uravnavanje pH
natrijev hidroksid za uravnavanje pH
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

18 mesecev.
Po prvem injiciranju uporabite v 28 dneh.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C–8 °C), stran od zamrzovalnega predela. Ne zamrzujte. Vložek shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Pripomoček (RebiSmart), ki vsebuje napolnjen vložek zdravila Rebif, shranjujte v škatli za pripomoček, v hladilniku (2 °C–8 °C).

V primeru ambulantne uporabe lahko bolnik vzame zdravilo Rebif iz hladilnika in ga shranjuje pri temperaturi do 25 °C, največ 14 dni. Nato mora zdravilo Rebif postaviti nazaj v hladilnik in ga uporabiti do datuma izteka roka uporabnosti.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Vložki (steklo tipa 1) z batnim zamaškom (guma) in objemno zaporko (aluminij in halogenirana butilna guma), ki vsebujejo 1,5 ml raztopine za injiciranje.

Velikost pakiranja: 2 vložka.

To pakiranje ustreza potrebam bolnika v prvem mesecu zdravljenja.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Raztopina za injiciranje v napolnjenem vložku je pripravljena za uporabo z elektronskim pripomočkom za injiciranje RebiSmart. Za shranjevanje pripomočka z vložkom glejte poglavje 6.4.

Za večkratno uporabo. Uporabiti smete samo bistro do opalescentno raztopino brez delcev in vidnih znakov kvarjenja.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/98/063/010

9. DATUM PRIDOBITVE /PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 04. maj 1998
Datum zadnjega podaljšanja: 04. maj 2008

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

1. IME ZDRAVILA

Rebif 22 mikrogramov raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 22 mikrogramov (6 milijonov i.e.*) interferona beta-1a** v 0,5 ml raztopine.

* milijon mednarodnih enot, merjeno z biološkim testom s citopatskim učinkom (CPE) po standardu proizvajalca za interferon beta-1a, ki je kalibriran po trenutnem mednarodnem NIH standardu (GB-23-902-531).

** pridobljen s tehnologijo rekombinantne DNK na ovarijskih celicah kitajskega hrčka (CHO-K1).

Pomožna snov z znanim učinkom: To zdravilo vsebuje 2,5 mg benzilalkohola na odmerek 0,5 ml. Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

Bistra do opalescentna raztopina s pH 3,5 do 4,5 in osmolarnostjo 250 do 450 mOsm/l.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Rebif je indicirano za zdravljenje multiple skleroze z zagoni. V kliničnih preskušanjih je bilo to opredeljeno z dvema ali več zagoni bolezni v obdobju zadnjih dveh let (glejte poglavje 5.1).

Učinkovitost ni bila ugotovljena pri bolnikih s sekundarno progresivno multiplo sklerozo, ki nimajo aktivnih zagonov (glejte poglavje 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje se mora pričeti pod nadzorom zdravnika, ki ima izkušnje z zdravljenjem te bolezni.

Zdravilo Rebif je na voljo v treh jakostih: 8,8 mikrogramov, 22 mikrogramov in 44 mikrogramov. Za bolnike, ki začnejo zdravljenje z zdravilom Rebif sta na voljo zdravili Rebif 8,8 mikrogramov in Rebif 22 mikrogramov v pakiranju, ki ustreza potrebam bolnika za prvi mesec zdravljenja.

Odmerjanje

Priporočeno odmerjanje zdravila Rebif je 44 mikrogramov, trikrat na teden v obliki subkutane injekcije. Nižji odmerek 22 mikrogramov, prav tako trikrat na teden v obliki subkutane injekcije, se priporoča za bolnike, ki po mnenju lečečega zdravnika specialista ne prenesejo višjega odmerka.

Na začetku prvega zdravljenja z zdravilom Rebif se odmerek postopno viša z namenom razvoja tahifilaksije in s tem zmanjšanja neželenih učinkov. Pakiranje zdravila Rebif za začetek zdravljenja ustreza bolnikovim potrebam za prvi mesec zdravljenja.

Pediatrična populacija

Formalnih kliničnih preskušanj ali farmakokinetičnih študij pri otrocih ali mladostnikih niso izvedli. Vendar pa so v pediatrični retrospektivni kohortni študiji zbirali podatke o varnosti z zdravilom Rebif iz zdravniških kartotek pri otrocih (n = 52) in mladostnikih (n = 255). Rezultati te študije kažejo, da je

varnostni profil pri otrocih (starih 2 do 11 let) in mladostnikih (starih 12 do 17 let), ki so trikrat na teden subkutano prejeli zdravilo Rebif 22 mikrogramov ali 44 mikrogramov, podoben kot pri odraslih.

Varnost in učinkovitost zdravila Rebif pri otrocih, starih manj kot 2 leti, še nista bili dokazani. Zdravila Rebif ne smete uporabljati v tej starostni skupini.

Način uporabe

RebiDose je napolnjen injekcijski peresnik, pripravljen za subkutano injiciranje. Namenjen je za enkratno uporabo po ustreznem izobraževanju bolnika in/ali negovalca.

Pri dajanju zdravila Rebif s peresnikom RebiDose je treba upoštevati priložena navodila za uporabo zdravila.

Pred injiciranjem in še naslednjih 24 ur po vsaki injekciji je priporočena uporaba antipiretičnega analgetika za zmanjševanje gripi podobnih simptomov, povezanih z uporabo zdravila Rebif.

Zaenkrat ni znano, kako dolgo bi se bolniki morali zdraviti. Varnost in učinkovitost zdravljenja z zdravilom Rebif, ki traja več kot štiri leta, nista dokazani. Zato se priporoča, da lečeči zdravnik bolnika pregleda najmanj vsako drugo leto v 4-letnem obdobju od začetka zdravljenja z zdravilom Rebif in na individualni osnovi sprejme odločitve o dolgoročnem zdravljenju.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na naravni ali rekombinantni interferon beta ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Trenutna huda depresija in/ali samomorilne misli (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Splošna priporočila

Bolnik mora biti seznanjen z najbolj pogostimi neželenimi učinki, povezanimi z uporabo interferona beta, vključno s simptomi gripi podobnega sindroma (glejte poglavje 4.8). Ti simptomi pridejo najbolj do izraza v začetni fazi zdravljenja, v nadaljevanju pa se njihova pogostnost in jakost zmanjšata.

Trombotična mikroangiopatija (TMA)

Pri zdravilih z interferonom beta so poročali o primerih trombotične mikroangiopatije, ki se je izrazila kot trombotična trombocitopenična purpura (TTP) ali hemolitično-uremični sindrom (HUS), vključno s smrtnimi primeri. O dogodkih so poročali v različnih obdobjih zdravljenja in se lahko pojavijo nekaj tednov do nekaj let po začetku zdravljenja z interferonom beta. Zgodnji klinični znaki vključujejo trombocitopenijo, pojav hipertenzije, povišano telesno temperaturo, simptome osrednjega živčnega sistema (npr. zmedenost, pareza) in okvarjeno delovanje ledvic. Laboratorijski izvidi, ki kažejo na TMA, vključujejo zmanjšano število trombocitov, povečano koncentracijo laktat-dehidrogenaze v serumu (LDH) zaradi hemolize in shistocite (fragmentirane eritrocite) v krvnem razmazu. Če so opaženi klinični znaki TMA, se priporočajo nadaljnje preiskave za določitev koncentracije trombocitov v krvi, LDH v serumu, pregled krvnih razmazov in preiskave delovanja ledvic. Če je TMA diagnosticirana, je potrebno takojšnje zdravljenje (razmisli o izmenjavi plazme), priporoča pa se tudi takojšnje prenehanje zdravljenja z zdravilom Rebif.

Depresija in samomorilne misli

Zdravilo Rebif moramo uporabljati previdno pri bolnikih, ki so imeli ali imajo trenutno depresivne bolezni, zlasti pri tistih s predhodnimi samomorilnimi mislimi (glejte poglavje 4.3). Znano je, da se depresija in samomorilske misli bolj pogosto pojavljajo pri populaciji z multiplo sklerozo in v povezavi z uporabo interferonov. Bolnike, ki se zdravijo z zdravilom Rebif, moramo opozoriti, da o morebitnih znakih depresije in/ali samomorilskih mislih takoj poročajo svojemu zdravniku. Bolnike, ki kažejo znake depresije, moramo med zdravljenjem z zdravilom Rebif skrbno nadzorovati in jih ustrezno zdraviti. Proučiti moramo možnost prenehanja zdravljenja z zdravilom Rebif (glejte poglavji 4.3 in 4.8).

Epileptični napadi

Zdravilo Rebif moramo uporabljati previdno pri bolnikih, ki so imeli v preteklosti epileptične napade, ter pri bolnikih, ki se zdravijo z antiepileptiki, zlasti pri tistih, kjer napadov ni bilo mogoče zadovoljivo kontrolirati z antiepileptiki (glejte poglavji 4.5 in 4.8).

Srčne bolezni

Bolnike s srčnimi boleznimi, kot so angina pectoris, kongestivno srčno popuščanje ali aritmija, moramo skrbno spremljati na poslabšanje njihove klinične slike med uvajanjem zdravljenja z interferonom beta-1a. Znaki gripi podobnega sindroma, ki so povezani z zdravljenjem z interferonom beta-1a, lahko stresno vplivajo na srčne bolnike.

Nekroza na mestu injiciranja

Pri bolnikih, ki uporabljajo zdravilo Rebif, so poročali o nekrozi na mestu injiciranja (ISN) (glejte poglavje 4.8). Za zmanjševanje tveganja nastanka nekroz na mestu injiciranja, moramo bolnikom svetovati, da:

- uporabljajo aseptično tehniko injiciranja
- po vsakem odmerku zamenjajo mesto vboda.

Periodično moramo preverjati postopek samoinjiciranja, še posebej pri bolnikih, pri katerih so se pojavile reakcije na mestu injiciranja.

Bolniku moramo svetovati, da se v primeru pojava kakršne koli razpoke v koži, ki jo lahko spremlja oteklina ali otekanje tekočine iz mesta injiciranja, posvetuje s svojim zdravnikom, preden nadaljuje z uporabo injekcij zdravila Rebif. Če ima bolnik več lezij, mora prenehati z uporabo zdravila Rebif do zacelitve lezij. Bolniki, ki imajo eno samo lezijo, lahko z zdravljenjem nadaljujejo pod pogojem, da nekroza ni preobširna.

Motnje v delovanju jeter

V kliničnih študijah z zdravilom Rebif je bilo pogosto asimptomatsko zvišanje jetrnih transaminaz (zlasti alanin-aminotransferaze (ALT)) in 1-3 % bolnikov je razvilo povečanje jetrnih transaminaz, ki je preseglo 5-kratne vrednosti zgornje meje normalne ravni (ULN). Če ni kliničnih znakov, moramo nadzirati serumsko raven ALT pred začetkom zdravljenja, po 1, 3 in 6 mesecih zdravljenja in nato periodično. Pretehtati moramo potrebo po zmanjšanju odmerka zdravila Rebif, če ALT naraste čez 5-kratno ULN in nato odmerek postopoma povečevati, ko se raven encimov normalizira. Zdravljenje z zdravilom Rebif moramo uvajati previdno pri bolnikih s pomembnimi jetrnimi boleznimi v anamnezi, s klinično potrjeno aktivno jetrno boleznijo, zlorabo alkohola ali zvišano serumsko ravno ALT (>2,5-kratna ULN). Zdravljenje z zdravilom Rebif moramo ukiniti, če se pojavi zlatenica ali drugi klinični znaki motenj v delovanju jeter.

Zdravilo Rebif ima, tako kot drugi interferoni, potencial za povzročanje hudih jetrnih poškodb, vključno z jetrno odpovedjo (glejte poglavje 4.8). Večina primerov hudih jetrnih poškodb se je

pojavi v prvih šestih mesecih zdravljenja. Mehanizem redkih simptomatskih jetrnih disfunkcij ni znan. Specifičnih dejavnikov tveganja niso identificirali.

Bolezni sečil

Nefrotski sindrom

Med zdravljenjem z zdravili, ki vsebujejo interferon beta, so poročali o primerih nefrotskega sindroma pri različnih predhodnih nefropatijah, vključno s fokalno segmentno glomerulosklerozo (kolapsno spremenjeni glomeruli), glomerulonefritisom z minimalnimi spremembami, membranoproliferativnim glomerulonefritisom in membransko glomerulopatijo. O dogodkih so poročali v različnih obdobjih zdravljenja in se lahko pojavijo po več letih zdravljenja z interferonom beta. Predvsem pri bolnikih z večjim tveganjem za ledvično bolezen se priporoča periodično spremljanje glede zgodnjih znakov ali simptomov, kot so npr. edem, proteinurija in okvarjeno delovanje ledvic. V primeru nefrotskega sindroma je potrebno takojšnje zdravljenje; razmisliti pa je treba tudi o prenehanju zdravljenja z zdravilom Rebif.

Nenormalni laboratorijski testi

Z uporabo interferonov so povezani nenormalni laboratorijski testi. Zato se poleg tistih laboratorijskih testov, ki so normalno potrebni za spremljanje bolnikov z multiplo sklerozo, priporoča spremljanje testov jetrne funkcije in spremljanje celotne in diferencialne krvne slike ter števila trombocitov v rednih časovnih razmakih (1, 3 in 6 mesecev) po začetku zdravljenja z zdravilom Rebif in nato periodično, če ni kliničnih znakov.

Motnje delovanja ščitnice

Pri bolnikih, ki se zdravijo z zdravilom Rebif, se lahko občasno razvijejo ali pa poslabšajo motnje delovanja ščitnice. Preiskave delovanja ščitnice se priporoča na začetku zdravljenja in, če so rezultati abnormalni, vsakih 6 do 12 mesecev od začetka zdravljenja. Če so vrednosti testov ob pričetku normalne, rutinske preiskave niso potrebne, vendar se morajo izvajati, če se pojavijo klinični znaki motenj delovanja ščitnice (glejte poglavje 4.8).

Hudo ledvično ali jetrno odpovedovanje in huda mielosupresija

Pri bolnikih s hudim ledvičnim in jetrnim odpovedovanjem ter bolnikih s hudo mielosupresijo, moramo interferon beta-1a uporabljati previdno in pod skrbnim nadzorom.

Nevtralizirajoča protitelesa

Lahko se razvijejo serumska nevtralizirajoča protitelesa na interferon beta-1a. Natančna incidenca pojava protiteles še ni znana. Klinični podatki kažejo, da se po 24 do 48 mesecih zdravljenja z zdravilom Rebif 22 mikrogramov, približno pri 24 % bolnikov razvije vztrajen pojav serumskih protiteles na interferon beta-1a. Pokazalo se je, da prisotnost protiteles slabi farmakodinamični odziv na interferon beta-1a (beta-2 mikroglobulin in neopterin). Čeprav klinična pomembnost nastanka protiteles še ni popolnoma pojasnjena, je razvoj nevtralizirajočih protiteles povezan z zmanjšano učinkovitostjo na klinične in magnetno resonančne spremenljivke. Pri bolnikih, kjer je odziv na zdravljenje slab in so razvili protitelesa, mora lečeči zdravnik ponovno pretehtati razmerje koristi in tveganja pri nadaljevanju zdravljenja z zdravilom Rebif.

Uporaba različnih testov za dokazovanje serumskih protiteles in različne definicije mej za pozitivnost protiteles omejujejo možnost primerjave antigenskih lastnosti med različnimi zdravili.

Druge oblike multiple skleroze

Podatki o varnosti in učinkovitosti pri neambulantnih bolnikih z multiplo sklerozo so omejeni. Zdravilo Rebif še ni bilo raziskano pri bolnikih s primarno progresivno multiplo sklerozo, zato se ga pri teh bolnikih ne sme uporabljati.

Pomožne snovi

Vsebnost natrija

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

Benzilalkohol

To zdravilo vsebuje benzilalkohol. Benzilalkohol lahko povzroči alergijske reakcije.

Bolnike, stare manj kot 3 leta, spremljajte glede dihalnih simptomov.

Bolnice, ki so noseče ali dojijo, je treba obvestiti glede možnega tveganja pomožne snovi benzilalkohola, ki se lahko sčasoma kopiči in povzroči metabolično acidozo. Uporabljajte previdno pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter ali ledvic, ker obstaja morebitno tveganje, da se pomožna snov benzilalkohol sčasoma kopiči in povzroči metabolično acidozo.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja z drugimi zdravili za interferon beta-1a pri človeku niso izvedli.

Poročali so, da interferoni zmanjšajo aktivnost od jetrnega citokroma P450 odvisnih encimov pri človeku in živalih. Previdnost se zahteva pri uporabi zdravila Rebif v kombinaciji z zdravili, ki imajo ozek terapevtski indeks in se v glavnem razgrajujejo preko jetrnega citokrom P450 sistema, npr. antiepileptiki in nekatere vrste antidepresivov.

Medsebojno delovanje zdravila Rebif s kortikosteroidi ali adrenokortikotropnim hormonom (ACTH) še ni sistematično raziskano. Klinične študije kažejo, da bolniki z multiplo sklerozo pri relapsu lahko prejema zdravilo Rebif skupaj s kortikosteroidi ali ACTH.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Veliko število podatkov (več kot 1.000 izpostavljenih nosečnosti) iz registrov in izkušnje iz obdobja trženja zdravila ne kaže povečanega tveganja za večje prirojene okvare po izpostavljenosti interferonu beta pred zanositvijo ali takšni izpostavljenosti v prvem trimesečju nosečnosti. Vendar pa je trajanje izpostavljenosti v prvem trimesečju negotovo, ker so bili podatki zbrani, ko je bila uporaba interferona beta med nosečnostjo kontraindicirana in je bilo zdravljenje verjetno prekinjeno, ko je bila nosečnost ugotovljena in/ali potrjena. Izkušnje z izpostavljenostjo v drugem in tretjem trimesečju so zelo omejene.

Glede na podatke pri živalih (glejte poglavje 5.3) morda obstaja povečano tveganje za spontani splav. Tveganja za spontane splave pri nosečnicah, izpostavljenih interferonu beta, na osnovi trenutno razpoložljivih podatkov ni mogoče zadovoljivo oceniti, vendar pa podatki zaenkrat ne kažejo na povečano tveganje.

Če je klinično potrebno, se zdravilo Rebif lahko uporablja med nosečnostjo.

Dojenje

Omejeni podatki o prehajanju interferona beta-1a v materino mleko, skupaj s kemičnimi/fiziloškimi značilnostmi interferona beta kažejo, da so ravni interferona beta-1a, ki se izločijo v materino mleko, zanemarljive. Škodljivih učinkov na dojene novorojenčke/dojenčke ni pričakovati. Zdravilo Rebif se lahko uporablja med dojenjem.

Plodnost

Učinkov zdravila Rebif na plodnost niso preučili.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Neželeni dogodki v povezavi z uporabo interferona beta, vezani na osrednji živčni sistem (npr. omotica), lahko vplivajo na bolnikovo sposobnost za vožnjo ali upravljanje strojev (glejte poglavje 4.8).

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Največja incidenca neželenih učinkov v zvezi z zdravljenjem z zdravilom Rebif je povezana z gripi podobnimi simptomi. Gripi podobni simptomi so običajno najbolj izraziti na začetku zdravljenja, z nadaljevanjem zdravljenja pa se njihova pogostnost zmanjšuje. Približno 70 % bolnikov zdravljenih z zdravilom Rebif lahko pričakuje pojav za interferon značilnega gripi podobnega sindroma v prvih šestih mesecih po začetku zdravljenja. Približno 30 % bolnikov bo izkusilo tudi reakcije na mestu injiciranja, pretežno blago vnetje ali eritem. Asimptomatsko povečanje laboratorijskih vrednosti parametrov jetrne funkcije in zmanjšanje števila belih krvnih celic sta tudi pogosta.

Večina neželenih učinkov, opaženih pri interferonu beta-1a, je običajno blagih in reverzibilnih in se dobro odzivajo na zmanjšanje odmerka. V primeru hudih in vztrajnih neželenih učinkov, se lahko po presoji zdravnika, odmerek zdravila Rebif začasno zmanjša ali ukine.

Seznam neželenih učinkov

Predstavljeni neželeni učinki so bili opredeljeni v kliničnih študijah in poročilih iz obdobja trženja zdravila (*zvezdica [*] pomeni neželene učinke, opredeljene med spremljanjem v obdobju trženja*). V nadaljevanju se uporabljajo naslednje navedbe pogostnosti: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), pogostnost neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Zelo pogosti:	nevtropenija, limfopenija, levkopenija, trombocitopenija, anemija
Redki:	trombotična mikroangiopatija, vključno s trombotično trombocitopenično purpuro/hemolitično-uremičnim sindromom * (označevanje razreda zdravil, ki vsebujejo interferon beta; glejte poglavje 4.4), pancitopenija*

Bolezni endokrinega sistema

Občasni:	motnje delovanja ščitnice, najpogosteje v obliki hipotireoidizma ali hipertireoidizma
----------	---

Bolezni imunskega sistema

Redki:	anafilaktične reakcije*
--------	-------------------------

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Zelo pogosti:	asimptomatsko zvečanje ravni transaminaz
Pogosti:	močno zvišanje ravni transaminaz

Občasni: hepatitis z ali brez zlatenice*
Redki: jetrna odpoved* (glejte poglavje 4.4), avtoimuni hepatitis*

Psihiatrične motnje

Pogosti: depresija, nespečnost
Redki: poskus samomora*

Bolezni živčevja

Zelo pogosti: glavobol
Občasni: epileptični napadi*
Neznana pogostost: prehodni nevrološki simptomi (npr. hipoestezija, mišični krči, parestezije, težave pri hoji in mišično-skeletna okorelost), ki so lahko podobni poslabšanju multiple skleroze*

Očesne bolezni

Občasni: bolezni mrežničnega žilja (npr. retinopatija, pojav belih lis na mrežnici in zamašitev mrežnične arterije ali vene)*

Žilne bolezni

Občasni: trombembolični dogodki*

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Občasni: dispneja*
Neznana pogostost: pljučna arterijska hipertenzija* (velja za skupino zdravil, ki vsebujejo interferone – glejte Pljučna arterijska hipertenzija spodaj)

Bolezni prebavil

Pogosti: driska, bruhanje, siljenje na bruhanje

Bolezni kože in podkožja

Pogosti: srbenje, izpuščaj, eritematozni izpuščaj, makulopapulozni izpuščaj, alopecija*
Občasni: urtikarija*
Redki: Quinckejev edem (angioedem)*, multiformni eritem*, multiformnemu eritemu podobne kožne reakcije*, Stevens-Johnsonov sindrom*

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

Pogosti: mialgija, artralgijska
Redki: eritematozni lupus zaradi zdravila*

Bolezni sečil

Redki: nefrotski sindrom*, glomeruloskleroza* (glejte poglavje 4.4)

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Zelo pogosti: vnetje na mestu injiciranja, reakcija na mestu injiciranja, gripi podobni simptomi
Pogosti: bolečina na mestu injiciranja, utrujenost, drgetanje, zvišana telesna temperatura
Občasni: nekroza na mestu injiciranja, bula na mestu injiciranja, absces na mestu injiciranja, okužbe na mestu injiciranja*, povečano potenje*
Redki: celulitis na mestu injiciranja*
Neznana pogostost: panikulitis (na mestu injiciranja)

Pediatrična populacija

Formalnih kliničnih preskušanj ali farmakokinetičnih študij pri otrocih ali mladostnikih niso izvedli. Omejeni podatki o varnosti kažejo, da je varnostni profil pri otrocih in mladostnikih (starih 2 do

17 let), ki so trikrat tedensko prejeli zdravilo Rebif 22 mikrogramov ali 44 mikrogramov, podoben kot pri odraslih.

Učinki po skupinah

Uporabo interferonov povezujejo z anoreksijo, omotico, anksioznostjo, aritmijami, vazodilatacijo in palpitacijo, menoragijo in metroragijo.

Tekom zdravljenja z interferonom beta se lahko pojavi povečana tvorba avtoprotiteles.

Pljučna arterijska hipertenzija

Pri uporabi zdravil, ki vsebujejo interferon beta, so poročali o primerih pljučne arterijske hipertenzije (PAH). O dogodkih so poročali ob različnih časovnih točkah, običajno nekaj mesecev po začetku zdravljenja z interferonom beta.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

V primeru prevelikega odmerjanja je treba bolnika sprejeti v bolnišnico na opazovanje in mu dati primerno podporno terapijo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za spodbujanje imunske odzivnosti, interferoni, oznaka ATC: L03AB07

Interferoni so skupina endogenih glikoproteinov z imunomodulatornimi, antivirusnimi in antiproliferativnimi lastnostmi.

Zdravilo Rebif (interferon beta-1a) ima enako zaporedje aminokislin kot endogeni človeški interferon beta. Tvori se v celicah sesalcev (ovarijih kitajskega hrčka) in je zato glikoziliran kot naravna beljakovina.

Neodvisno od poti odmerjanja so z uporabo zdravila Rebif povezane izrazite farmakodinamične spremembe. Po enkratnem odmerku se v 24 urah povečajo intracelularna in serumska aktivnost 2-5A sintetaze in serumske koncentracije beta-2 mikroglobulina ter neopterin in pričnejo upadati v 2 dneh. Odzivi po intramuskularni in subkutani uporabi se popolnoma prekrivajo. Po ponavljajoči subkutani aplikaciji vsakih 48 ur, 4 odmerke zapored, ostanejo ti biološki odzivi povišani, brez znakov razvoja tolerance.

Interferon beta-1a inducira biološke označevalce odziva (npr. aktivnost 2',5'-OAS, neopterin in beta-2-mikroglobulin) po dajanju subkutanih odmerkov zdravim prostovoljcem. Čas do največje koncentracije po eni subkutani injekciji je bil 24 do 48 ur za neopterin, beta-2-mikroglobulin in 2'5'-OAS, 12 ur za MX1 in 24 ur za izraženost gena OAS1 in OAS2. Za večino teh označevalcev so po prvem in šestem dajanju zdravila opazili podobne najvišje vrednosti, ki so se pojavile približno ob istem času.

Natančni mehanizem delovanja zdravila Rebif pri multipli sklerozi še vedno proučujejo.

Recidivno-remitentna multipla skleroza

Varnost in učinkovitost zdravila Rebif je bila ocenjena pri bolnikih z recidivno-remitentno multiplo sklerozo, pri odmerkih v razponu od 11 do 44 mikrogramov (3-12 milijonov i.e.), podkožno trikrat na teden. Pri odobrenem odmerjanju zdravilo Rebif 22 mikrogramov dokazano zmanjšuje pogostnost (približno 30 % v dveh letih) in intenziteto kliničnih zagonov bolezni pri bolnikih, ki so imeli najmanj dva zagona v predhodnih dveh letih in izhodiščni EDSS 0 do 5,0. Odstotek bolnikov z napredovanjem nesposobnosti, definiranim kot povečanje za najmanj eno točko po EDSS, potrjenim po 3 mesecih, se je zmanjšal iz 39 % (placebo) na 30 % (zdravilo Rebif 22 mikrogramov). Tekom 4 let se je povprečna pogostnost zagonov zmanjšala za 22 % pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Rebif 22 mikrogramov, in za 29 % pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Rebif 44 mikrogramov, v primerjavi s skupino bolnikov, ki so 2 leti prejeli placebo in nato še 2 leti zdravilo Rebif 22 mikrogramov ali zdravilo Rebif 44 mikrogramov.

Sekundarna progresivna multipla skleroza

V 3 letni študiji z bolniki, ki imajo sekundarno progresivno multiplo sklerozo (EDSS 3 do 6,5) s potrjenim kliničnim napredovanjem bolezni v predhodnih dveh letih in brez zagonov v predhodnih osmih tednih, zdravilo Rebif ni imelo pomembnega učinka na napredovanje nesposobnosti, vendar pa je zmanjšalo delež zagonov bolezni za približno 30 %. Če so razdelili populacijo bolnikov v dve podskupini (na bolnike z in brez pojava zagonov v 2 letih pred vključitvijo v študijo), ni bilo pomembnega učinka na razvoj nesposobnosti pri bolnikih brez zagonov, vendar pa se je pri bolnikih z zagoni delež tistih z napredovalo nesposobnostjo na koncu študije zmanjšal iz 70 % (placebo) na 57 % (zdravilo Rebif 22 mikrogramov v kombinaciji z zdravilom Rebif 44 mikrogramov). Pri interpretaciji rezultatov iz podskupine bolnikov a posteriori je potrebna previdnost.

Primarna progresivna multipla skleroza

Uporaba zdravila Rebif pri bolnikih s primarno progresivno multiplo sklerozo še ni raziskana, zato se zdravilo Rebif pri teh bolnikih ne sme uporabljati.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Pri zdravih prostovoljcih se po intravenskem dajanju interferona beta-1a pokaže oster multieksponentni padec serumskih vrednosti, sorazmerno z odmerkom. Izpostavljenost interferonu beta je ekvivalentna po subkutani ali intramuskularni uporabi zdravila Rebif.

Porazdelitev

Po ponavljajočih subkutanih injekcijah odmerkov z 22 in 44 mikrogrami zdravila Rebif so največje koncentracije običajno opazili po 8 urah, vendar se je to med bolniki močno razlikovalo.

Izločanje

Po dajanju ponavljajočih subkutanih odmerkov zdravim prostovoljcem sta se glavna FK parametra (AUC_{tau} in C_{max}) zvečala sorazmerno z večanjem odmerka od 22 mikrogramov do 44 mikrogramov. Ocenjen navidezni razpolovni čas je 50 do 60 ur, kar je v skladu s kopičenjem, opaženim po večkratnem odmerjanju.

Presnova

Interferon beta-1a se v glavnem presnavlja in izloča skozi jetra in ledvice.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih in genotoksičnosti ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Zdravila Rebif niso preizkušali na kancerogenost.

Študija embrio/fetalne toksičnosti pri opicah ni pokazala znakov reproduktivnih motenj. O povečanem tveganju za spontani splav so poročali v študijah na živalih z drugimi alfa in beta interferoni. Ni podatkov o učinku interferona beta-1a na moško plodnost.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

manitol
poloksamer 188
L-metionin
benzilalkohol
natrijev acetat
ocetna kislina za uravnavanje pH
natrijev hidroksid za uravnavanje pH
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

18 mesecev.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C–8 °C), stran od zamrzovalnega predela. Ne zamrzujte. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

V primeru ambulantne uporabe lahko bolnik vzame zdravilo Rebif iz hladilnika in ga shranjuje pri temperaturi do 25 °C, največ 14 dni. Nato mora zdravilo Rebif postaviti nazaj v hladilnik in ga uporabiti do datuma izteka roka uporabnosti.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Enomililirska tip I steklena injekcijska brizga, z iglo iz nerjavečega jekla, z 0,5 ml raztopine. Injekcijska brizga je zatesnjena v napolnjenem injekcijskem peresniku za enkratno uporabo, ki se imenuje RebiDose.

Velikost pakiranj po 1, 3 ali 12 napolnjenih injekcijskih peresnikov.
Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku je pripravljena za uporabo. V škatli je navodilo za uporabo s popolnimi navodili za uporabo in ravnanje z zdravilom.

Za enkratno uporabo. Uporabiti smete samo bistro do opalescentno raztopino brez delcev in vidnih znakov kvarjenja.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

9. DATUM PRIDOBITVE /PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 04. maj 1998
Datum zadnjega podaljšanja: 04. maj 2008

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

1. IME ZDRAVILA

Rebif 44 mikrogramov raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 44 mikrogramov (12 milijonov i.e.*) interferona beta-1a** v 0,5 ml raztopine.

* milijon mednarodnih enot, merjeno z biološkim testom s citopatskim učinkom (CPE) po standardu proizvajalca za interferon beta-1a, ki je kalibriran po trenutnem mednarodnem NIH standardu (GB-23-902-531).

** pridobljen s tehnologijo rekombinantne DNK na ovarijskih celicah kitajskega hrčka (CHO-K1).

Pomožna snov z znanim učinkom: To zdravilo vsebuje 2,5 mg benzilalkohola na odmerek 0,5 ml. Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

Bistra do opalescentna raztopina s pH 3,5 do 4,5 in osmolarnostjo 250 do 450 mOsm/l.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Rebif je indicirano za zdravljenje

- bolnikov z enim dogodkom demielinizacije z aktivnim vnetnim procesom, če so bile alternativne diagnoze izključene in če je bilo ugotovljeno, da so izpostavljeni visokemu tveganju za razvoj klinično dokončne multiple skleroze (glejte poglavje 5.1)
- bolnikov z multiplo sklerozo z zagoni. V kliničnih preskušanjih je bilo to opredeljeno z dvema ali več zagoni bolezni v obdobju zadnjih dveh let (glejte poglavje 5.1).

Učinkovitost ni bila ugotovljena pri bolnikih s sekundarno progresivno multiplo sklerozo, ki nimajo aktivnih zagonov (glejte poglavje 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje se mora pričeti pod nadzorom zdravnika, ki ima izkušnje z zdravljenjem te bolezni.

Zdravilo Rebif je na voljo v treh jakostih: 8,8 mikrogramov, 22 mikrogramov in 44 mikrogramov. Za bolnike, ki začnejo zdravljenje z zdravilom Rebif sta na voljo zdravili Rebif 8,8 mikrogramov in Rebif 22 mikrogramov v pakiranju, ki ustreza potrebam bolnika za prvi mesec zdravljenja.

Odmerjanje

Na začetku prvega zdravljenja z zdravilom Rebif se odmerek postopno viša z namenom razvoja tahifilaksije in s tem zmanjšanja neželenih učinkov. Priporoča se začetni odmerek 8,8 mikrogramov subkutano, nato pa se odmerek v obdobju 4 tednov zvišuje do ciljnega odmerka v skladu s spodnjo preglednico:

	Priporočeno postopno povečevanje odmerka (% končnega odmerka)	Postopno povečevanje odmerka zdravila Rebif 44 mikrogramov trikrat/teden
1. – 2. teden	20 %	8,8 mikrogramov trikrat/teden
3. – 4. teden	50 %	22 mikrogramov trikrat/teden
5. teden in naprej	100 %	44 mikrogramov trikrat/teden

Prvi dogodek demielinizacije

Odmerjanje za bolnike, ki so doživeli prvi dogodek demielinizacije, je 44 mikrogramov zdravila Rebif trikrat na teden v obliki subkutane injekcije.

Multipla skleroza z zažoni

Priporočeno odmerjanje zdravila Rebif je 44 mikrogramov, trikrat na teden v obliki subkutane injekcije. Nižji odmerek 22 mikrogramov, prav tako trikrat na teden v obliki subkutane injekcije, se priporoča za bolnike, ki po mnenju lečečega zdravnika specialista ne prenesejo višjega odmerka.

Pediatrična populacija

Formalnih kliničnih preskušanj ali farmakokinetičnih študij pri otrocih ali mladostnikih niso izvedli. Vendar pa so v pediatrični retrospektivni kohortni študiji zbirali podatke o varnosti z zdravilom Rebif iz zdravniških kartotek pri otrocih (n = 52) in mladostnikih (n = 255). Rezultati te študije kažejo, da je varnostni profil pri otrocih (starih 2 do 11 let) in mladostnikih (starih 12 do 17 let), ki so trikrat na teden subkutano prejeli zdravilo Rebif 22 mikrogramov ali 44 mikrogramov, podoben kot pri odraslih.

Varnost in učinkovitost zdravila Rebif pri otrocih, starih manj kot 2 leti, še nista bili dokazani. Zdravila Rebif ne smete uporabljati v tej starostni skupini.

Način uporabe

RebiDose je napolnjen injekcijski peresnik, pripravljen za subkutano injiciranje. Namenjen je za enkratno uporabo po ustreznem izobraževanju bolnika in/ali negovalca.

Pri dajanju zdravila Rebif s peresnikom RebiDose je treba upoštevati priložena navodila za uporabo zdravila.

Pred injiciranjem in še naslednjih 24 ur po vsaki injekciji je priporočena uporaba antipiretičnega analgetika za zmanjševanje gripi podobnih simptomov, povezanih z uporabo zdravila Rebif.

Zaenkrat ni znano, kako dolgo bi se bolniki morali zdraviti. Varnost in učinkovitost zdravljenja z zdravilom Rebif, ki traja več kot štiri leta, nista dokazani. Zato se priporoča, da lečeči zdravnik bolnika pregleda najmanj vsako drugo leto v 4-letnem obdobju od začetka zdravljenja z zdravilom Rebif in na individualni osnovi sprejme odločitve o dolgoročnem zdravljenju.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na naravni ali rekombinantni interferon beta ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Trenutna huda depresija in/ali samomorilne misli (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Splošna priporočila

Bolnik mora biti seznanjen z najbolj pogostimi neželenimi učinki, povezanimi z uporabo interferona beta, vključno s simptomi gripi podobnega sindroma (glejte poglavje 4.8). Ti simptomi pridejo najbolj do izraza v začetni fazi zdravljenja, v nadaljevanju pa se njihova pogostnost in jakost zmanjšata.

Trombotična mikroangiopatija (TMA)

Pri zdravih z interferonom beta so poročali o primerih trombotične mikroangiopatije, ki se je izrazila kot trombotična trombocitopenična purpura (TTP) ali hemolitično-uremični sindrom (HUS), vključno s smrtnimi primeri. O dogodkih so poročali v različnih obdobjih zdravljenja in se lahko pojavijo nekaj tednov do nekaj let po začetku zdravljenja z interferonom beta. Zgodnji klinični znaki vključujejo trombocitopenijo, pojav hipertenzije, povišano telesno temperaturo, simptome osrednjega živčnega sistema (npr. zmedenost, pareza) in okvarjeno delovanje ledvic. Laboratorijski izvidi, ki kažejo na TMA, vključujejo zmanjšano število trombocitov, povečano koncentracijo laktat-dehidrogenaze v serumu (LDH) zaradi hemolize in shistocite (fragmentirane eritrocite) v krvnem razmazu. Če so opaženi klinični znaki TMA, se priporočajo nadaljnje preiskave za določitev koncentracije trombocitov v krvi, LDH v serumu, pregled krvnih razmazov in preiskave delovanja ledvic. Če je TMA diagnosticirana, je potrebno takojšnje zdravljenje (razmisliti o izmenjavi plazme), priporoča pa se tudi takojšnje prenehanje zdravljenja z zdravilom Rebif.

Depresija in samomorilne misli

Zdravilo Rebif moramo uporabljati previdno pri bolnikih, ki so imeli ali imajo trenutno depresivne bolezni, zlasti pri tistih s predhodnimi samomorilnimi mislimi (glejte poglavje 4.3). Znano je, da se depresija in samomorilske misli bolj pogosto pojavljajo pri populaciji z multiplo sklerozo in v povezavi z uporabo interferonov. Bolnike, ki se zdravijo z zdravilom Rebif, moramo opozoriti, da o morebitnih znakih depresije in/ali samomorilskih mislih takoj poročajo svojemu zdravniku. Bolnike, ki kažejo znake depresije, moramo med zdravljenjem z zdravilom Rebif skrbno nadzorovati in jih ustrezno zdraviti. Proučiti moramo možnost prenehanja zdravljenja z zdravilom Rebif (glejte poglavji 4.3 in 4.8).

Epileptični napadi

Zdravilo Rebif moramo uporabljati previdno pri bolnikih, ki so imeli v preteklosti epileptične napade, ter pri bolnikih, ki se zdravijo z antiepileptiki, zlasti pri tistih, kjer napadov ni bilo mogoče zadovoljivo kontrolirati z antiepileptiki (glejte poglavji 4.5 in 4.8).

Srčne bolezni

Bolnike s srčnimi boleznimi, kot so angina pectoris, kongestivno srčno popuščanje ali aritmija, moramo skrbno spremljati na poslabšanje njihove klinične slike med uvajanjem zdravljenja z interferonom beta-1a. Znaki gripi podobnega sindroma, ki so povezani z zdravljenjem z interferonom beta-1a, lahko stresno vplivajo na srčne bolnike.

Nekroza na mestu injiciranja

Pri bolnikih, ki uporabljajo zdravilo Rebif, so poročali o nekrozi na mestu injiciranja (ISN) (glejte poglavje 4.8). Za zmanjševanje tveganja nastanka nekroz na mestu injiciranja, moramo bolnikom svetovati, da:

- uporabljajo aseptično tehniko injiciranja
- po vsakem odmerku zamenjajo mesto vboda.

Periodično moramo preverjati postopek samoinjiciranja, še posebej pri bolnikih, pri katerih so se pojavile reakcije na mestu injiciranja.

Bolniku moramo svetovati, da se v primeru pojava kakršne koli razpoke v koži, ki jo lahko spremlja oteklina ali otekanje tekočine iz mesta injiciranja, posvetuje s svojim zdravnikom, preden nadaljuje z uporabo injekcij zdravila Rebif. Če ima bolnik več lezij, mora prenehati z uporabo zdravila Rebif do zacelitve lezij. Bolniki, ki imajo eno samo lezijo, lahko z zdravljenjem nadaljujejo pod pogojem, da nekroza ni preobširna.

Motnje v delovanju jeter

V kliničnih študijah z zdravilom Rebif je bilo pogosto asimptomatsko zvišanje jetrnih transaminaz (zlasti alanin-aminotransferaze (ALT)) in 1-3 % bolnikov je razvilo povečanje jetrnih transaminaz, ki je preseglo 5-kratne vrednosti zgornje meje normalne ravni (ULN). Če ni kliničnih znakov, moramo nadzirati serumsko raven ALT pred začetkom zdravljenja, po 1, 3 in 6 mesecih zdravljenja in nato periodično. Pretehtati moramo potrebo po zmanjšanju odmerka zdravila Rebif, če ALT naraste čez 5-kratno ULN in nato odmerek postopoma povečevati, ko se raven encimov normalizira. Zdravljenje z zdravilom Rebif moramo uvajati previdno pri bolnikih s pomembnimi jetrnimi boleznimi v anamnezi, s klinično potrjeno aktivno jetrno boleznijo, zlorabo alkohola ali zvišano serumsko ravno ALT (>2,5-kratna ULN). Zdravljenje z zdravilom Rebif moramo ukiniti, če se pojavi zlatenica ali drugi klinični znaki motenj v delovanju jeter.

Zdravilo Rebif ima, tako kot drugi interferoni, potencial za povzročanje hudih jetrnih poškodb, vključno z jetrno odpovedjo (glejte poglavje 4.8). Večina primerov hudih jetrnih poškodb se je pojavila v prvih šestih mesecih zdravljenja. Mehanizem redkih simptomatskih jetrnih disfunkcij ni znan. Specifičnih dejavnikov tveganja niso identificirali.

Bolezni sečil

Nefrotski sindrom

Med zdravljenjem z zdravili, ki vsebujejo interferon beta, so poročali o primerih nefrotskega sindroma pri različnih predhodnih nefropatijah, vključno s fokalno segmentno glomerulosklerozo (kolapsno spremenjeni glomeruli), glomerulonefritisom z minimalnimi spremembami, membranoproliferativnim glomerulonefritisom in membransko glomerulopatijo. O dogodkih so poročali v različnih obdobjih zdravljenja in se lahko pojavijo po več letih zdravljenja z interferonom beta. Predvsem pri bolnikih z večjim tveganjem za ledvično bolezen se priporoča periodično spremljanje glede zgodnjih znakov ali simptomov, kot so npr. edem, proteinurija in okvarjeno delovanje ledvic. V primeru nefrotskega sindroma je potrebno takojšnje zdravljenje; razmisliti pa je treba tudi o prenehanju zdravljenja z zdravilom Rebif.

Nenormalni laboratorijski testi

Z uporabo interferonov so povezani nenormalni laboratorijski testi. Celokupna incidenca le-teh je nekoliko višja pri zdravilu Rebif 44 mikrogramov kot pri zdravilu Rebif 22 mikrogramov. Zato se poleg tistih laboratorijskih testov, ki so normalno potrebni za spremljanje bolnikov z multiplo sklerozo, priporoča spremljanje testov jetrne funkcije in spremljanje celotne in diferencialne krvne slike ter števila trombocitov v rednih časovnih razmakih (1, 3 in 6 mesecev) po začetku zdravljenja z zdravilom Rebif in nato periodično, če ni kliničnih znakov. Testi morajo biti pogostejši pri uvajanju zdravljenja z zdravilom Rebif 44 mikrogramov.

Motnje delovanja ščitnice

Pri bolnikih, ki se zdravijo z zdravilom Rebif, se lahko občasno razvijejo ali pa poslabšajo motnje delovanja ščitnice. Preiskave delovanja ščitnice se priporoča na začetku zdravljenja in, če so rezultati abnormalni, vsakih 6 do 12 mesecev od začetka zdravljenja. Če so vrednosti testov ob pričetku normalne, rutinske preiskave niso potrebne, vendar se morajo izvajati, če se pojavijo klinični znaki motenj delovanja ščitnice (glejte poglavje 4.8).

Hudo ledvično ali jetrno odpovedovanje in huda mielosupresija

Pri bolnikih s hudim ledvičnim in jetrnim odpovedovanjem ter bolnikih s hudo mielosupresijo, moramo interferon beta-1a uporabljati previdno in pod skrbnim nadzorom.

Nevtralizirajoča protitelesa

Lahko se razvijejo serumska nevtralizirajoča protitelesa na interferon beta-1a. Natančna incidenca pojava protiteles še ni znana. Klinični podatki kažejo, da se po 24 do 48 mesecih zdravljenja z zdravilom Rebif 44 mikrogramov, približno pri 13 do 14 % bolnikov razvije vztrajen pojav serumskih protiteles na interferon beta-1a. Pokazalo se je, da prisotnost protiteles slabi farmakodinamični odziv na interferon beta-1a (beta-2 mikroglobulin in neopterin). Čeprav klinična pomembnost nastanka protiteles še ni popolnoma pojasnjena, je razvoj nevtralizirajočih protiteles povezan z zmanjšano učinkovitostjo na klinične in magnetno resonančne spremenljivke. Pri bolnikih, kjer je odziv na zdravljenje slab in so razvili protitelesa, mora lečeči zdravnik ponovno pretehtati razmerje koristi in tveganja pri nadaljevanju zdravljenja z zdravilom Rebif.

Uporaba različnih testov za dokazovanje serumskih protiteles in različne definicije mej za pozitivnost protiteles omejujejo možnost primerjave antigenskih lastnosti med različnimi zdravili.

Druge oblike multiple skleroze

Podatki o varnosti in učinkovitosti pri neambulantnih bolnikih z multiplo sklerozo so omejeni. Zdravilo Rebif še ni bilo raziskano pri bolnikih s primarno progresivno multiplo sklerozo, zato se ga pri teh bolnikih ne sme uporabljati.

Pomožne snovi

Vsebnost natrija

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

Benzilalkohol

To zdravilo vsebuje benzilalkohol. Benzilalkohol lahko povzroči alergijske reakcije.

Bolnike, stare manj kot 3 leta, spremljajte glede dihalnih simptomov.

Bolnice, ki so noseče ali dojijo, je treba obvestiti glede možnega tveganja pomožne snovi benzilalkohola, ki se lahko sčasoma kopiči in povzroči metabolično acidozo. Uporabljajte previdno pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter ali ledvic, ker obstaja morebitno tveganje, da se pomožna snov benzilalkohol sčasoma kopiči in povzroči metabolično acidozo.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja z drugimi zdravili za interferon beta-1a pri človeku niso izvedli.

Poročali so, da interferoni zmanjšajo aktivnost od jetrnega citokroma P450 odvisnih encimov pri človeku in živalih. Previdnost se zahteva pri uporabi zdravila Rebif v kombinaciji z zdravili, ki imajo ozek terapevtski indeks in se v glavnem razgrajujejo preko jetrnega citokrom P450 sistema, npr. antiepileptiki in nekatere vrste antidepresivov.

Medsebojno delovanje zdravila Rebif s kortikosteroidi ali adrenokortikotropnim hormonom (ACTH) še ni sistematično raziskano. Klinične študije kažejo, da bolniki z multiplo sklerozo pri relapsu lahko prejemajo zdravilo Rebif skupaj s kortikosteroidi ali ACTH.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Veliko število podatkov (več kot 1.000 izpostavljenih nosečnosti) iz registrov in izkušnje iz obdobja trženja zdravila ne kaže povečanega tveganja za večje prirojene okvare po izpostavljenosti interferonu beta pred zanositvijo ali takšni izpostavljenosti v prvem trimesečju nosečnosti. Vendar pa je trajanje izpostavljenosti v prvem trimesečju negotovo, ker so bili podatki zbrani, ko je bila uporaba interferona beta med nosečnostjo kontraindicirana in je bilo zdravljenje verjetno prekinjeno, ko je bila nosečnost ugotovljena in/ali potrjena. Izkušnje z izpostavljenostjo v drugem in tretjem trimesečju so zelo omejene.

Glede na podatke pri živalih (glejte poglavje 5.3) morda obstaja povečano tveganje za spontani splav. Tveganja za spontane splave pri nosečnicah, izpostavljenih interferonu beta, na osnovi trenutno razpoložljivih podatkov ni mogoče zadovoljivo oceniti, vendar pa podatki zaenkrat ne kažejo na povečano tveganje.

Če je klinično potrebno, se zdravilo Rebif lahko uporablja med nosečnostjo.

Dojenje

Omejeni podatki o prehajanju interferona beta-1a v materino mleko, skupaj s kemičnimi/fiziološkimi značilnostmi interferona beta kažejo, da so ravni interferona beta-1a, ki se izločijo v materino mleko, zanemarljive. Škodljivih učinkov na dojene novorojenčke/dojenčke ni pričakovati. Zdravilo Rebif se lahko uporablja med dojenjem.

Plodnost

Učinkov zdravila Rebif na plodnost niso preučili.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Neželeni dogodki v povezavi z uporabo interferona beta, vezani na osrednji živčni sistem (npr. omotica), lahko vplivajo na bolnikovo sposobnost za vožnjo ali upravljanje strojev (glejte poglavje 4.8).

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Največja incidenca neželenih učinkov v zvezi z zdravljenjem z zdravilom Rebif je povezana z gripi podobnimi simptomi. Gripi podobni simptomi so običajno najbolj izraziti na začetku zdravljenja, z nadaljevanjem zdravljenja pa se njihova pogostnost zmanjšuje. Približno 70 % bolnikov zdravljenih z zdravilom Rebif lahko pričakuje pojav za interferon značilnega gripi podobnega sindroma v prvih šestih mesecih po začetku zdravljenja. Približno 30 % bolnikov bo izkusilo tudi reakcije na mestu injiciranja, pretežno blago vnetje ali eritem. Asimptomatsko povečanje laboratorijskih vrednosti parametrov jetrne funkcije in zmanjšanje števila belih krvnih celic sta tudi pogosta.

Večina neželenih učinkov, opaženih pri interferonu beta-1a, je običajno blagih in reverzibilnih in se dobro odzivajo na zmanjšanje odmerka. V primeru hudih in vztrajnih neželenih učinkov, se lahko po presoji zdravnika, odmerek zdravila Rebif začasno zmanjša ali ukine.

Seznam neželenih učinkov

Predstavljeni neželeni učinki so bili opredeljeni v kliničnih študijah in poročilih iz obdobja trženja zdravila (zvezdica [*] pomeni neželene učinke, opredeljene med spremljanjem v obdobju trženja). V nadaljevanju se uporabljajo naslednje navedbe pogostnosti: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), pogostnost neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Zelo pogosti: nevtropenija, limfopenija, levkopenija, trombocitopenija, anemija
Redki: trombotična mikroangiopatija, vključno s trombotično trombocitopenično purpuro/hemolitično-uremičnim sindromom * (označevanje razreda zdravil, ki vsebujejo interferon beta; glejte poglavje 4.4), pancitopenija*

Bolezni endokrinega sistema

Občasni: motnje delovanja ščitnice, najpogosteje v obliki hipotireoidizma ali hipertireoidizma

Bolezni imunskega sistema

Redki: anafilaktične reakcije*

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Zelo pogosti: asimptomatsko zvečanje ravni transaminaz
Pogosti: močno zvišanje ravni transaminaz
Občasni: hepatitis z ali brez zlatenice*
Redki: jetrna odpoved* (glejte poglavje 4.4), avtoimuni hepatitis*

Psihiatrične motnje

Pogosti: depresija, nespečnost
Redki: poskus samomora*

Bolezni živčevja

Zelo pogosti: glavobol
Občasni: epileptični napadi*
Neznana pogostost: prehodni nevrološki simptomi (npr. hipoestezija, mišični krči, parestezije, težave pri hoji in mišično-skeletna okorelost), ki so lahko podobni poslabšanju multiple skleroze*

Očesne bolezni

Občasni: bolezni mrežničnega žilja (npr. retinopatija, pojav belih lis na mrežnici in zamašitev mrežnične arterije ali vene)*

Žilne bolezni

Občasni: trombembolični dogodki*

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Občasni: dispneja*
Neznana pogostost: pljučna arterijska hipertenzija* (velja za skupino zdravil, ki vsebujejo interferone – glejte Pljučna arterijska hipertenzija spodaj)

Bolezni prebavil

Pogosti: driska, bruhanje, siljenje na bruhanje

Bolezni kože in podkožja

Pogosti: srbenje, izpuščaj, eritematozni izpuščaj, makulopapulozni izpuščaj, alopecija*
Občasni: urtikarija*

Redki: Quinckev edem (angioedem)*, multiformni eritem*, multiformnemu eritemu podobne kožne reakcije*, Stevens-Johnsonov sindrom*

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

Pogosti: mialgija, artralgija

Redki: eritematozni lupus zaradi zdravila*

Bolezni sečil

Redki: nefrotski sindrom*, glomeruloskleroza* (glejte poglavje 4.4)

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Zelo pogosti: vnetje na mestu injiciranja, reakcija na mestu injiciranja, gripi podobni simptomi

Pogosti: bolečina na mestu injiciranja, utrujenost, drgetanje, zvišana telesna temperatura

Občasni: nekroza na mestu injiciranja, bula na mestu injiciranja, absces na mestu injiciranja, okužbe na mestu injiciranja*, povečano potenje*

Redki: celulitis na mestu injiciranja*

Neznana pogostost: panikulitis (na mestu injiciranja)

Pediatrična populacija

Formalnih kliničnih preskušanj ali farmakokinetičnih študij pri otrocih ali mladostnikih niso izvedli. Omejeni podatki o varnosti kažejo, da je varnostni profil pri otrocih in mladostnikih (starih 2 do 17 let), ki so trikrat tedensko prejeli zdravilo Rebif 22 mikrogramov ali 44 mikrogramov, podoben kot pri odraslih.

Učinki po skupinah

Uporabo interferonov povezujejo z anoreksijo, omotico, anksioznostjo, aritmijami, vazodilatacijo in palpitacijo, menoragijo in metroragijo.

Tekom zdravljenja z interferonom beta se lahko pojavi povečana tvorba avtoprotiteles.

Pljučna arterijska hipertenzija

Pri uporabi zdravil, ki vsebujejo interferon beta, so poročali o primerih pljučne arterijske hipertenzije (PAH). O dogodkih so poročali ob različnih časovnih točkah, običajno nekaj mesecev po začetku zdravljenja z interferonom beta.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

V primeru prevelikega odmerjanja je treba bolnika sprejeti v bolnišnico na opazovanje in mu dati primerno podporno terapijo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za spodbujanje imunske odzivnosti, interferoni, oznaka ATC: L03AB07

Interferoni so skupina endogenih glikoproteinov z imunomodulatornimi, antivirusnimi in antiproliferativnimi lastnostmi.

Zdravilo Rebif (interferon beta-1a) ima enako zaporedje aminokislin kot endogeni človeški interferon beta. Tvori se v celicah sesalcev (ovarijih kitajskega hrčka) in je zato glikoziliran kot naravna beljakovina.

Neodvisno od poti odmerjanja so z uporabo zdravila Rebif povezane izrazite farmakodinamične spremembe. Po enkratnem odmerku se v 24 urah povečajo intracelularna in serumska aktivnost 2-5A sintetaze in serumske koncentracije beta-2 mikroglobulina ter neopterin in pričnejo upadati v 2 dneh. Odzivi po intramuskularni in subkutani uporabi se popolnoma prekrivajo. Po ponavljajoči subkutani aplikaciji vsakih 48 ur, 4 odmerke zapored, ostanejo ti biološki odzivi povišani, brez znakov razvoja tolerance.

Interferon beta-1a inducira biološke označevalce odziva (npr. aktivnost 2',5'-OAS, neopterin in beta-2-mikroglobulin) po dajanju subkutanih odmerkov zdravim prostovoljcem. Čas do največje koncentracije po eni subkutani injekciji je bil 24 do 48 ur za neopterin, beta-2-mikroglobulin in 2'5'-OAS, 12 ur za MX1 in 24 ur za izraženost gena OAS1 in OAS2. Za večino teh označevalcev so po prvem in šestem dajanju zdravila opazili podobne najvišje vrednosti, ki so se pojavile približno ob istem času.

Natančni mehanizem delovanja zdravila Rebif pri multipli sklerozi še vedno proučujejo.

En klinični dogodek, ki kaže na multiplo sklerozo

Pri bolnikih z enim kliničnim dogodkom, ki je nakazoval demielinizacijo zaradi multiple skleroze, so izvedli eno 2-letno nadzorovano klinično preskušanje z zdravilom Rebif. Bolniki, vključeni v preskušanje, so imeli vsaj dve klinično tihi leziji na s T2 uteženem magnetno-resonančnem slikanju velikosti vsaj 3 mm, od katerih je vsaj ena ovoidna ali periventrikularna ali infratentorialna. Izključiti je bilo treba vse druge bolezni, ki bi bolj ustrezale znakom in simptomom pri teh bolnikih, kot multipla skleroza.

Bolniki so bili randomizirani na dvojno slep način v bodisi skupino, ki je prejela zdravilo Rebif 44 mikrogramov trikrat na teden, v skupino, ki je prejela zdravilo Rebif 44 mikrogramov enkrat na teden, ali v skupino, ki je prejela placebo. Če je še drugi klinični dogodek z demielinizacijo potrdil dokončno multiplo sklerozo, so začeli bolnika zdraviti s priporočenim odmerjanjem zdravila Rebif 44 mikrogramov trikrat na teden z odprto oznako, vendar ob ohranitvi zaslepitve kot na začetku randomizacije.

Rezultati učinkovitosti zdravila Rebif 44 mikrogramov, dajanega trikrat na teden v primerjavi s placebom v tej študiji so:

Parameter Statistika	Zdravljenje		Primerjava zdravljenja Rebif 44 µg tiw v primerjavi s placebom		
	Placebo (n = 171)	Rebif 44 µg tiw (n = 171)	Zmanjšanje tveganja	Sorazmerno razmerje tveganja po Coxu [95% IZ]	Log-Rank vrednost p
Konverzija McDonald (2005)					
Število dogodkov	144	106	51 %	0,49 [0,38; 0,64]	< 0,001
Ocena KM	85,8 %	62,5 %			
Konverzija CDMS					
Število dogodkov	60	33	52 %	0,48 [0,31; 0,73]	< 0,001
Ocena KM	37,5 %	20,6 %			
Srednje lezije CUA na osebo in na slikanje v dvojno slepem obdobju					
Srednja vrednost po metodi najmanjših kvadratov (SE)	2,59 (0,30)	0,50 (0,06)	81 %	0,19 [0,14; 0,26]*	< 0,001
tiw: trikrat na teden, IZ: interval zaupanja, CUA: kumulativno število novih aktivnih lezij (angl. combined unique active)					
* razmerje srednje vrednosti po metodi najmanjših kvadratov [95% IZ]					

Trenutno ni uveljavljene definicije bolnikov z visokim tveganjem, čeprav se po bolj konzervativnem pristopu sprejme vsaj devet hiperintenzivnih T2-lezij na začetnem posnetku in vsaj ena nova T2 ali ena nova z gadolinijem vidna lezija na naslednjem posnetku, ki je narejen vsaj 1 mesec po začetnem posnetku. V vsakem primeru je treba zdraviti samo bolnike, razvrščene med tiste z visokim tveganjem.

Recidivno-remitentna multipla skleroza

Varnost in učinkovitost zdravila Rebif je bila ocenjena pri bolnikih z recidivno-remitentno multiplo sklerozo, pri odmerkih v razponu od 11 do 44 mikrogramov (3-12 milijonov i.e.), podkožno trikrat na teden. Pri odobrenem odmerjanju, zdravilo Rebif 44 mikrogramov dokazano zmanjšuje pogostnost (približno 30 % v dveh letih) in intenziteto kliničnih zagonov bolezni pri bolnikih, ki so imeli najmanj dva zagona v predhodnih dveh letih in izhodiščni EDSS 0 do 5,0. Odstotek bolnikov z napredovanjem nesposobnosti, definiranim kot povečanje za najmanj eno točko po EDSS, potrjenim po 3 mesecih, se je zmanjšal iz 39 % (placebo) na 27 % (zdravilo Rebif 44 mikrogramov). Tekom 4 let se je povprečna pogostnost zagonov zmanjšala za 22 % pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Rebif 22 mikrogramov, in za 29 % pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Rebif 44 mikrogramov, v primerjavi s skupino bolnikov, ki so 2 leti prejeli placebo in nato še 2 leti zdravilo Rebif 22 mikrogramov ali zdravilo Rebif 44 mikrogramov.

Sekundarna progresivna multipla skleroza

V 3 letni študiji z bolniki, ki imajo sekundarno progresivno multiplo sklerozo (EDSS 3 do 6,5) s potrjenim kliničnim napredovanjem bolezni v predhodnih dveh letih in brez zagonov v predhodnih osmih tednih, zdravilo Rebif ni imelo pomembnega učinka na napredovanje nesposobnosti, vendar pa je zmanjšalo delež zagonov bolezni za približno 30 %. Če so razdelili populacijo bolnikov v dve podskupini (na bolnike z in brez pojava zagonov v 2 letih pred vključitvijo v študijo), ni bilo pomembnega učinka na razvoj nesposobnosti pri bolnikih brez zagonov, vendar pa se je pri bolnikih z zagoni delež tistih z napredovalo nesposobnostjo na koncu študije zmanjšal iz 70 % (placebo) na 57 % (zdravilo Rebif 22 mikrogramov v kombinaciji z zdravilom Rebif 44 mikrogramov). Pri interpretaciji rezultatov iz podskupine bolnikov a posteriori je potrebna previdnost.

Primarna progresivna multipla skleroza

Uporaba zdravila Rebif pri bolnikih s primarno progresivno multiplo sklerozo še ni raziskana, zato se zdravila Rebif pri teh bolnikih ne sme uporabljati.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Pri zdravih prostovoljcih se po intravenskem dajanju interferona beta-1a pokaže oster multieksponentni padec serumskih vrednosti, sorazmerno z odmerkom. Izpostavljenost interferonu beta je ekvivalentna po subkutani ali intramuskularni uporabi zdravila Rebif.

Porazdelitev

Po ponavljajočih subkutanih injekcijah odmerkov z 22 in 44 mikrogrami zdravila Rebif so največje koncentracije običajno opazili po 8 urah, vendar se je to med bolniki močno razlikovalo.

Izločanje

Po dajanju ponavljajočih subkutanih odmerkov zdravim prostovoljcem sta se glavna FK parametra (AUC_{tau} in C_{max}) zvečala sorazmerno z večanjem odmerka od 22 mikrogramov do 44 mikrogramov. Ocenjen navidezni razpolovni čas je 50 do 60 ur, kar je v skladu s kopičenjem, opaženim po večkratnem odmerjanju.

Presnova

Interferon beta-1a se v glavnem presnavlja in izloča skozi jetra in ledvice.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih in genotoksičnosti ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Zdravila Rebif niso preizkušali na kancerogenost.

Študija embrio/fetalne toksičnosti pri opicah ni pokazala znakov reproduktivnih motenj. O povečanem tveganju za spontani splav so poročali v študijah na živalih z drugimi alfa in beta interferoni. Ni podatkov o učinku interferona beta-1a na moško plodnost.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

manitol
poloksamer 188
L-metionin
benzilalkohol
natrijev acetat
ocetna kislina za uravnavanje pH
natrijev hidroksid za uravnavanje pH
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

18 mesecev.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C–8 °C), stran od zamrzovalnega predela. Ne zamrzujte. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

V primeru ambulantne uporabe lahko bolnik vzame zdravilo Rebif iz hladilnika in ga shranjuje pri temperaturi do 25 °C, največ 14 dni. Nato mora zdravilo Rebif postaviti nazaj v hladilnik in ga uporabiti do datuma izteka roka uporabnosti.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Enomililitrska tip I steklena injekcijska brizga, z iglo iz nerjavečega jekla, z 0,5 ml raztopine. Injekcijska brizga je zatesnjena v napolnjenem injekcijskem peresniku za enkratno uporabo, ki se imenuje RebiDose.

Velikost pakiranj po 1, 3 ali 12 napolnjenih injekcijskih peresnikov.
Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku je pripravljena za uporabo. V škatli je navodilo za uporabo s popolnimi navodili za uporabo in ravnanje z zdravilom.

Za enkratno uporabo. Uporabiti smete samo bistro do opalescentno raztopino brez delcev in vidnih znakov kvarjenja.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

9. DATUM PRIDOBITVE /PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 04. maj 1998
Datum zadnjega podaljšanja: 04. maj 2008

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

1. IME ZDRAVILA

Rebif 8,8 mikrogramov raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku
Rebif 22 mikrogramov raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 8,8 mikrogramov (2,4 milijonov i.e.*) interferona beta-1a** v 0,2 ml raztopine.

* milijon mednarodnih enot, merjeno z biološkim testom s citopatskim učinkom (CPE) po standardu proizvajalca za interferon beta-1a, ki je kalibriran po trenutnem mednarodnem NIH standardu (GB-23-902-531).

** pridobljen s tehnologijo rekombinantne DNK na ovarijskih celicah kitajskega hrčka (CHO-K1).

Pomožna snov z znanim učinkom: To zdravilo vsebuje 1,0 mg benzilalkohola na odmerek 0,2 ml. Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

En napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 22 mikrogramov (6 milijonov i.e.*) interferona beta-1a** v 0,5 ml raztopine.

* milijon mednarodnih enot, merjeno z biološkim testom s citopatskim učinkom (CPE) po standardu proizvajalca za interferon beta-1a, ki je kalibriran po trenutnem mednarodnem NIH standardu (GB-23-902-531).

** pridobljen s tehnologijo rekombinantne DNK na ovarijskih celicah kitajskega hrčka (CHO-K1).

Pomožna snov z znanim učinkom: To zdravilo vsebuje 2,5 mg benzilalkohola na odmerek 0,5 ml. Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku
Bistra do opalescentna raztopina s pH 3,5 do 4,5 in osmolarnostjo 250 do 450 mOsm/l.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Rebif je indicirano za zdravljenje

- bolnikov z enim dogodkom demielinizacije z aktivnim vnetnim procesom, če so bile alternativne diagnoze izključene in če je bilo ugotovljeno, da so izpostavljeni visokemu tveganju za razvoj klinično dokončne multiple skleroze (glejte poglavje 5.1)
- bolnikov z multiplo sklerozo z zagoni. V kliničnih preskušanjih je bilo to opredeljeno z dvema ali več zagoni bolezni v obdobju zadnjih dveh let (glejte poglavje 5.1).

Učinkovitost ni bila ugotovljena pri bolnikih s sekundarno progresivno multiplo sklerozo, ki nimajo aktivnih zagonov (glejte poglavje 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje se mora začeti pod nadzorom zdravnika, ki ima izkušnje z zdravljenjem te bolezni.

Odmerjanje

Pakiranje zdravila Rebif za začetek zdravljenja ustreza bolnikovim potrebam za prvi mesec zdravljenja. Na začetku prvega zdravljenja z zdravilom Rebif se odmerek postopno viša z namenom razvoja tahifilaksije in s tem zmanjšanja neželenih učinkov. Priporoča se začetni odmerek 8,8 mikrogramov subkutano, nato pa se odmerek v obdobju 4 tednov zvišuje do ciljnega odmerka v skladu s spodnjo preglednico:

	Priporočeno postopno povečevanje odmerka (% končnega odmerka)	Postopno povečevanje odmerka zdravila Rebif 44 mikrogramov trikrat/teden
1. – 2. teden	20 %	8,8 mikrogramov trikrat/teden
3. – 4. teden	50 %	22 mikrogramov trikrat/teden
5. teden in naprej	100 %	44 mikrogramov trikrat/teden

Pediatrična populacija

Formalnih kliničnih preskušanj ali farmakokinetičnih študij pri otrocih ali mladostnikih niso izvedli. Vendar pa so v pediatrični retrospektivni kohortni študiji zbirali podatke o varnosti z zdravilom Rebif iz zdravniških kartotek pri otrocih (n = 52) in mladostnikih (n = 255). Rezultati te študije kažejo, da je varnostni profil pri otrocih (starih 2 do 11 let) in mladostnikih (starih 12 do 17 let), ki so trikrat na teden subkutano prejemali zdravilo Rebif 22 mikrogramov ali 44 mikrogramov, podoben kot pri odraslih.

Varnost in učinkovitost zdravila Rebif pri otrocih, starih manj kot 2 leti, še nista bili dokazani. Zdravila Rebif ne smete uporabljati v tej starostni skupini.

Način uporabe

RebiDose je napolnjen injekcijski peresnik, pripravljen za subkutano injiciranje. Namenjen je za enkratno uporabo po ustreznem izobraževanju bolnika in/ali negovalca.

Pri dajanju zdravila Rebif s peresnikom RebiDose je treba upoštevati priložena navodila za uporabo zdravila.

Pred injiciranjem in še naslednjih 24 ur po vsaki injekciji je priporočena uporaba antipiretičnega analgetika za zmanjševanje gripi podobnih simptomov, povezanih z uporabo zdravila Rebif.

Zaenkrat ni znano, kako dolgo bi se bolniki morali zdraviti. Varnost in učinkovitost zdravljenja z zdravilom Rebif, ki traja več kot štiri leta, nista dokazani. Zato se priporoča, da lečeči zdravnik bolnika pregleda najmanj vsako drugo leto v 4-letnem obdobju od začetka zdravljenja z zdravilom Rebif in na individualni osnovi sprejme odločitev o dolgoročnem zdravljenju.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na naravni ali rekombinantni interferon beta ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Trenutna huda depresija in/ali samomorilne misli (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Splošna priporočila

Bolnik mora biti seznanjen z najbolj pogostimi neželenimi učinki, povezanimi z uporabo interferona beta, vključno s simptomi gripi podobnega sindroma (glejte poglavje 4.8). Ti simptomi pridejo najbolj do izraza v začetni fazi zdravljenja, v nadaljevanju pa se njihova pogostnost in jakost zmanjšata.

Trombotična mikroangiopatija (TMA)

Pri zdravilih z interferonom beta so poročali o primerih trombotične mikroangiopatije, ki se je izrazila kot trombotična trombocitopenična purpura (TTP) ali hemolitično-uremični sindrom (HUS), vključno s smrtnimi primeri. O dogodkih so poročali v različnih obdobjih zdravljenja in se lahko pojavijo nekaj tednov do nekaj let po začetku zdravljenja z interferonom beta. Zgodnji klinični znaki vključujejo trombocitopenijo, pojav hipertenzije, povišano telesno temperaturo, simptome osrednjega živčnega sistema (npr. zmedenost, pareza) in okvarjeno delovanje ledvic. Laboratorijski izvidi, ki kažejo na TMA, vključujejo zmanjšano število trombocitov, povečano koncentracijo laktat-dehidrogenaze v serumu (LDH) zaradi hemolize in shistocite (fragmentirane eritrocite) v krvnem razmazu. Če so opaženi klinični znaki TMA, se priporočajo nadaljnje preiskave za določitev koncentracije trombocitov v krvi, LDH v serumu, pregled krvnih razmazov in preiskave delovanja ledvic. Če je TMA diagnosticirana, je potrebno takojšnje zdravljenje (razmisliti o izmenjavi plazme), priporoča pa se tudi takojšnje prenehanje zdravljenja z zdravilom Rebif.

Depresija in samomorilne misli

Zdravilo Rebif moramo uporabljati previdno pri bolnikih, ki so imeli ali imajo trenutno depresivne bolezni, zlasti pri tistih s predhodnimi samomorilnimi mislimi (glejte poglavje 4.3). Znano je, da se depresija in samomorilske misli bolj pogosto pojavljajo pri populaciji z multiplo sklerozo in v povezavi z uporabo interferonov. Bolnike, ki se zdravijo z zdravilom Rebif, moramo opozoriti, da o morebitnih znakih depresije in/ali samomorilskih mislih takoj poročajo svojemu zdravniku. Bolnike, ki kažejo znake depresije, moramo med zdravljenjem z zdravilom Rebif skrbno nadzorovati in jih ustrezno zdraviti. Proučiti moramo možnost prenehanja zdravljenja z zdravilom Rebif (glejte poglavji 4.3 in 4.8).

Epileptični napadi

Zdravilo Rebif moramo uporabljati previdno pri bolnikih, ki so imeli v preteklosti epileptične napade, ter pri bolnikih, ki se zdravijo z antiepileptiki, zlasti pri tistih, kjer napadov ni bilo mogoče zadovoljivo kontrolirati z antiepileptiki (glejte poglavji 4.5 in 4.8).

Srčne bolezni

Bolnike s srčnimi boleznimi, kot so angina pectoris, kongestivno srčno popuščanje ali aritmija, moramo skrbno spremljati na poslabšanje njihove klinične slike med uvajanjem zdravljenja z interferonom beta-1a. Znaki gripi podobnega sindroma, ki so povezani z zdravljenjem z interferonom beta-1a, lahko stresno vplivajo na srčne bolnike.

Nekroza na mestu injiciranja

Pri bolnikih, ki uporabljajo zdravilo Rebif, so poročali o nekrozi na mestu injiciranja (ISN) (glejte poglavje 4.8). Za zmanjševanje tveganja nastanka nekroz na mestu injiciranja, moramo bolnikom svetovati, da:

- uporabljajo aseptično tehniko injiciranja
- po vsakem odmerku zamenjajo mesto vboda.

Periodično moramo preverjati postopek samoinjiciranja, še posebej pri bolnikih, pri katerih so se pojavile reakcije na mestu injiciranja.

Bolniku moramo svetovati, da se v primeru pojava kakršne koli razpoke v koži, ki jo lahko spremlja oteklina ali odtekanje tekočine iz mesta injiciranja, posvetuje s svojim zdravnikom, preden nadaljuje z uporabo injekcij zdravila Rebif. Če ima bolnik več lezij, mora prenehati z uporabo zdravila Rebif do zacelitve lezij. Bolniki, ki imajo eno samo lezijo, lahko z zdravljenjem nadaljujejo pod pogojem, da nekroza ni preobširna.

Motnje v delovanju jeter

V kliničnih študijah z zdravilom Rebif je bilo pogosto asimptomatsko zvišanje jetrnih transaminaz (zlasti alanin-aminotransferaze (ALT)) in 1-3 % bolnikov je razvilo povečanje jetrnih transaminaz, ki je preseglo 5-kratne vrednosti zgornje meje normalne ravni (ULN). Če ni kliničnih znakov, moramo nadzirati serumsko raven ALT pred začetkom zdravljenja, po 1, 3 in 6 mesecih zdravljenja in nato periodično. Pretehtati moramo potrebo po zmanjšanju odmerka zdravila Rebif, če ALT naraste čez 5-kratno ULN in nato odmerek postopoma povečevati, ko se raven encimov normalizira. Zdravljenje z zdravilom Rebif moramo uvajati previdno pri bolnikih s pomembnimi jetrnimi boleznimi v anamnezi, s klinično potrjeno aktivno jetrno boleznijo, zlorabo alkohola ali zvišano serumsko ravno ALT (>2,5-kratna ULN). Zdravljenje z zdravilom Rebif moramo ukiniti, če se pojavi zlatenica ali drugi klinični znaki motenj v delovanju jeter.

Zdravilo Rebif ima, tako kot drugi interferoni, potencial za povzročanje hudih jetrnih poškodb, vključno z jetrno odpovedjo (glejte poglavje 4.8). Večina primerov hudih jetrnih poškodb se je pojavila v prvih šestih mesecih zdravljenja. Mehanizem redkih simptomatskih jetrnih disfunkcij ni znan. Specifičnih dejavnikov tveganja niso identificirali.

Bolezni sečil

Nefrotski sindrom

Med zdravljenjem z zdravili, ki vsebujejo interferon beta, so poročali o primerih nefrotskega sindroma pri različnih predhodnih nefropatijah, vključno s fokalno segmentno glomerulosklero (kolapsno spremenjeni glomeruli), glomerulonefritisom z minimalnimi spremembami, membranoproliferativnim glomerulonefritisom in membransko glomerulopatijo. O dogodkih so poročali v različnih obdobjih zdravljenja in se lahko pojavijo po več letih zdravljenja z interferonom beta. Predvsem pri bolnikih z večjim tveganjem za ledvično bolezen se priporoča periodično spremljanje glede zgodnjih znakov ali simptomov, kot so npr. edem, proteinurija in okvarjeno delovanje ledvic. V primeru nefrotskega sindroma je potrebno takojšnje zdravljenje; razmisliti pa je treba tudi o prenehanju zdravljenja z zdravilom Rebif.

Nenormalni laboratorijski testi

Z uporabo interferonov so povezani nenormalni laboratorijski testi. Zato se poleg tistih laboratorijskih testov, ki so normalno potrebni za spremljanje bolnikov z multiplo sklerozo, priporoča spremljanje testov jetrne funkcije in spremljanje celotne in diferencialne krvne slike ter števila trombocitov v rednih časovnih razmakih (1, 3 in 6 mesecev) po začetku zdravljenja z zdravilom Rebif in nato periodično, če ni kliničnih znakov.

Motnje delovanja ščitnice

Pri bolnikih, ki se zdravijo z zdravilom Rebif, se lahko občasno razvijejo ali pa poslabšajo motnje delovanja ščitnice. Preiskave delovanja ščitnice se priporoča na začetku zdravljenja in, če so rezultati abnormalni, vsakih 6 do 12 mesecev od začetka zdravljenja. Če so vrednosti testov ob pričetku normalne, rutinske preiskave niso potrebne, vendar se morajo izvajati, če se pojavijo klinični znaki motenj delovanja ščitnice (glejte poglavje 4.8).

Hudo ledvično ali jetrno odpovedovanje in huda mielosupresija

Pri bolnikih s hudim ledvičnim in jetrnim odpovedovanjem ter bolnikih s hudo mielosupresijo, moramo interferon beta-1a uporabljati previdno in pod skrbnim nadzorom.

Nevtralizirajoča protitelesa

Lahko se razvijejo serumska nevtralizirajoča protitelesa na interferon beta-1a. Natančna incidenca pojava protiteles še ni znana. Klinični podatki kažejo, da se po 24 do 48 mesecih zdravljenja z zdravilom Rebif 22 mikrogramov, približno pri 24 % bolnikov razvije vztrajen pojav serumskih protiteles na interferon beta-1a. Pokazalo se je, da prisotnost protiteles slabi farmakodinamični odziv na interferon beta-1a (beta-2 mikroglobulin in neopterin). Čeprav klinična pomembnost nastanka protiteles še ni popolnoma pojasnjena, je razvoj nevtralizirajočih protiteles povezan z zmanjšano učinkovitostjo na klinične in magnetno resonančne spremenljivke. Pri bolnikih, kjer je odziv na zdravljenje slab in so razvili protitelesa, mora lečeči zdravnik ponovno pretehtati razmerje koristi in tveganja pri nadaljevanju zdravljenja z zdravilom Rebif.

Uporaba različnih testov za dokazovanje serumskih protiteles in različne definicije mej za pozitivnost protiteles omejujejo možnost primerjave antigenskih lastnosti med različnimizdravili.

Druge oblike multiple skleroze

Podatki o varnosti in učinkovitosti pri neambulantnih bolnikih z multiplo sklerozo so omejeni. Zdravilo Rebif še ni bilo raziskano pri bolnikih s primarno progresivno multiplo sklerozo, zato se ga pri teh bolnikih ne sme uporabljati.

Pomožne snovi

Vsebnost natrija

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

Benzilalkohol

To zdravilo vsebuje benzilalkohol. Benzilalkohol lahko povzroči alergijske reakcije.

Bolnike, stare manj kot 3 leta, spremljajte glede dihalnih simptomov.

Bolnice, ki so noseče ali dojijo, je treba obvestiti glede možnega tveganja pomožne snovi benzilalkohola, ki se lahko sčasoma kopiči in povzroči metabolično acidozo. Uporabljajte previdno pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter ali ledvic, ker obstaja morebitno tveganje, da se pomožna snov benzilalkohol sčasoma kopiči in povzroči metabolično acidozo.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja z drugimi zdravili za interferon beta-1a pri človeku niso izvedli.

Poročali so, da interferoni zmanjšajo aktivnost od jetrnega citokroma P450 odvisnih encimov pri človeku in živalih. Previdnost se zahteva pri uporabi zdravila Rebif v kombinaciji z zdravili, ki imajo

ozek terapevtski indeks in se v glavnem razgrajujejo preko jetrnega citokrom P450 sistema, npr. antiepileptiki in nekatere vrste antidepresivov.

Medsebojno delovanje zdravila Rebif s kortikosteroidi ali adrenokortikotropnim hormonom (ACTH) še ni sistematično raziskano. Klinične študije kažejo, da bolniki z multiplo sklerozo pri relapsu lahko prejemajo zdravilo Rebif skupaj s kortikosteroidi ali ACTH.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Veliko število podatkov (več kot 1.000 izpostavljenih nosečnosti) iz registrov in izkušnje iz obdobja trženja zdravila ne kaže povečanega tveganja za večje prirojene okvare po izpostavljenosti interferonu beta pred zanositvijo ali takšni izpostavljenosti v prvem trimesečju nosečnosti. Vendar pa je trajanje izpostavljenosti v prvem trimesečju negotovo, ker so bili podatki zbrani, ko je bila uporaba interferona beta med nosečnostjo kontraindicirana in je bilo zdravljenje verjetno prekinjeno, ko je bila nosečnost ugotovljena in/ali potrjena. Izkušnje z izpostavljenostjo v drugem in tretjem trimesečju so zelo omejene.

Glede na podatke pri živalih (glejte poglavje 5.3) morda obstaja povečano tveganje za spontani splav. Tveganja za spontane splave pri nosečnicah, izpostavljenih interferonu beta, na osnovi trenutno razpoložljivih podatkov ni mogoče zadovoljivo oceniti, vendar pa podatki zaenkrat ne kažejo na povečano tveganje.

Če je klinično potrebno, se zdravilo Rebif lahko uporablja med nosečnostjo.

Dojenje

Omejeni podatki o prehajanju interferona beta-1a v materino mleko, skupaj s kemičnimi/fiziloškimi značilnostmi interferona beta kažejo, da so ravni interferona beta-1a, ki se izločijo v materino mleko, zanemarljive. Škodljivih učinkov na dojene novorojenčke/dojenčke ni pričakovati. Zdravilo Rebif se lahko uporablja med dojenjem.

Plodnost

Učinkov zdravila Rebif na plodnost niso preučili.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Neželeni dogodki v povezavi z uporabo interferona beta, vezani na osrednji živčni sistem (npr. omotica), lahko vplivajo na bolnikovo sposobnost za vožnjo ali upravljanje strojev (glejte poglavje 4.8).

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Največja incidenca neželenih učinkov v zvezi z zdravljenjem z zdravilom Rebif je povezana z gripi podobnimi simptomi. Gripi podobni simptomi so običajno najbolj izraziti na začetku zdravljenja, z nadaljevanjem zdravljenja pa se njihova pogostnost zmanjšuje. Približno 70 % bolnikov zdravljenih z zdravilom Rebif lahko pričakuje pojav za interferon značilnega gripi podobnega sindroma v prvih šestih mesecih po začetku zdravljenja. Približno 30 % bolnikov bo izkusilo tudi reakcije na mestu injiciranja, pretežno blago vnetje ali eritem. Asimptomatsko povečanje laboratorijskih vrednosti parametrov jetrne funkcije in zmanjšanje števila belih krvnih celic sta tudi pogosta.

Večina neželenih učinkov, opaženih pri interferonu beta-1a, je običajno blagih in reverzibilnih in se dobro odzivajo na zmanjšanje odmerka. V primeru hudih in vztrajnih neželenih učinkov, se lahko po presoji zdravnika, odmerek zdravila Rebif začasno zmanjša ali ukine.

Seznam neželenih učinkov

Predstavljeni neželeni učinki so bili opredeljeni v kliničnih študijah in poročilih iz obdobja trženja zdravila (*zvezdica [*] pomeni neželene učinke, opredeljene med spremljanjem v obdobju trženja*). V nadaljevanju se uporabljajo naslednje navedbe pogostnosti: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), pogostnost neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Zelo pogosti:	nevtropenija, limfopenija, levkopenija, trombocitopenija, anemija
Redki:	trombotična mikroangiopatija, vključno s trombotično trombocitopenično purpuro/hemolitično-uremičnim sindromom * (označevanje razreda zdravil, ki vsebujejo interferon beta; glejte poglavje 4.4), pancitopenija*

Bolezni endokrinega sistema

Občasni:	motnje delovanja ščitnice, najpogosteje v obliki hipotireoidizma ali hipertireoidizma
----------	---

Bolezni imunskega sistema

Redki:	anafilaktične reakcije*
--------	-------------------------

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Zelo pogosti:	asimptomatsko zvečanje ravni transaminaz
Pogosti:	močno zvišanje ravni transaminaz
Občasni:	hepatitis z ali brez zlatenice*
Redki:	jetrna odpoved* (glejte poglavje 4.4), avtoimuni hepatitis*

Psihiatrične motnje

Pogosti:	depresija, nespečnost
Redki:	poskus samomora*

Bolezni živčevja

Zelo pogosti:	glavobol
Občasni:	epileptični napadi*
Neznana pogostost:	prehodni nevrološki simptomi (npr. hipoestezija, mišični krči, parestezije, težave pri hoji in mišično-skeletna okorelost), ki so lahko podobni poslabšanju multiple skleroze*

Očesne bolezni

Občasni:	bolezni mrežničnega žilja (npr. retinopatija, pojav belih lis na mrežnici in zamašitev mrežnične arterije ali vene)*
----------	--

Žilne bolezni

Občasni:	trombembolični dogodki*
----------	-------------------------

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Občasni:	dispneja*
Neznana pogostost:	pljučna arterijska hipertenzija* (velja za skupino zdravil, ki vsebujejo interferone – glejte Pljučna arterijska hipertenzija spodaj)

Bolezni prebavil

Pogosti:	driska, bruhanje, siljenje na bruhanje
----------	--

Bolezni kože in podkožja

Pogosti:	srbenje, izpuščaj, eritematozni izpuščaj, makulopapulozni izpuščaj, alopecija*
Občasni:	urtikarija*
Redki:	Quinckejev edem (angioedem)*, multiformni eritem*, multiformnemu eritemu podobne kožne reakcije*, Stevens-Johnsonov sindrom*

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

Pogosti:	mialgia, artralgiya
Redki:	eritematozni lupus zaradi zdravila*

Bolezni sečil

Redki:	nefrotski sindrom*, glomeruloskleroza* (glejte poglavje 4.4)
--------	--

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Zelo pogosti:	vnetje na mestu injiciranja, reakcija na mestu injiciranja, gripi podobni simptomi
Pogosti:	bolečina na mestu injiciranja, utrujenost, drgetanje, zvišana telesna temperatura
Občasni:	nekroza na mestu injiciranja, bula na mestu injiciranja, absces na mestu injiciranja, okužbe na mestu injiciranja*, povečano potenje*
Redki:	celulitis na mestu injiciranja*
Neznana pogostost:	panikulitis (na mestu injiciranja)

Pediatrična populacija

Formalnih kliničnih preskušanj ali farmakokinetičnih študij pri otrocih ali mladostnikih niso izvedli. Omejeni podatki o varnosti kažejo, da je varnostni profil pri otrocih in mladostnikih (starih 2 do 17 let), ki so trikrat tedensko prejeli zdravilo Rebif 22 mikrogramov ali 44 mikrogramov, podoben kot pri odraslih.

Učinki po skupinah

Uporabo interferonov povezujejo z anoreksijo, omotico, anksioznostjo, aritmijami, vazodilatacijo in palpitacijo, menoragijo in metroragijo. Tekom zdravljenja z interferonom beta se lahko pojavi povečana tvorba avtoprotiteles.

Pljučna arterijska hipertenzija

Pri uporabi zdravil, ki vsebujejo interferon beta, so poročali o primerih pljučne arterijske hipertenzije (PAH). O dogodkih so poročali ob različnih časovnih točkah, običajno nekaj mesecev po začetku zdravljenja z interferonom beta.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

V primeru prevelikega odmerjanja je treba bolnika sprejeti v bolnišnico na opazovanje in mu dati primerno podporno terapijo.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za spodbujanje imunske odzivnosti, interferoni, oznaka ATC: L03AB07

Interferoni so skupina endogenih glikoproteinov z imunomodulatornimi, antivirusnimi in antiproliferativnimi lastnostmi.

Zdravilo Rebif (interferon beta-1a) ima enako zaporedje aminokislin kot endogeni človeški interferon beta. Tvori se v celicah sesalcev (ovarijih kitajskega hrčka) in je zato glikoziliran kot naravna beljakovina.

Neodvisno od poti odmerjanja so z uporabo zdravila Rebif povezane izrazite farmakodinamične spremembe. Po enkratnem odmerku se v 24 urah povečajo intracelularna in serumska aktivnost 2-5A sintetaze in serumske koncentracije beta-2 mikroglobulina ter neopterin in pričnejo upadati v 2 dneh. Odzivi po intramuskularni in subkutani uporabi se popolnoma prekrivajo. Po ponavljajoči subkutani aplikaciji vsakih 48 ur, 4 odmerke zapored, ostanejo ti biološki odzivi povišani, brez znakov razvoja tolerance.

Interferon beta-1a inducira biološke označevalce odziva (npr. aktivnost 2',5'-OAS, neopterin in beta-2-mikroglobulin) po dajanju subkutanih odmerkov zdravim prostovoljcem. Čas do največje koncentracije po eni subkutani injekciji je bil 24 do 48 ur za neopterin, beta-2-mikroglobulin in 2',5'-OAS, 12 ur za MX1 in 24 ur za izraženost gena OAS1 in OAS2. Za večino teh označevalcev so po prvem in šestem dajanju zdravila opazili podobne najvišje vrednosti, ki so se pojavile približno ob istem času.

Natančni mehanizem delovanja zdravila Rebif pri multipli sklerozi še vedno proučujejo.

En klinični dogodek, ki kaže na multiplo sklerozo

Pri bolnikih z enim kliničnim dogodkom, ki je nakazoval demielinizacijo zaradi multiple skleroze, so izvedli eno 2-letno nadzorovano klinično preskušanje z zdravilom Rebif. Bolniki, vključeni v preskušanje, so imeli vsaj dve klinično tihi leziji na s T2 uteženem magnetno-resonančnem slikanju velikosti vsaj 3 mm, od katerih je vsaj ena ovoidna ali periventrikularna ali infratentorialna. Izključiti je bilo treba vse druge bolezni, ki bi bolj ustrezale znakom in simptomom pri teh bolnikih, kot multipla skleroza.

Bolniki so bili randomizirani na dvojno slep način v bodisi skupino, ki je prejela zdravilo Rebif 44 mikrogramov trikrat na teden, v skupino, ki je prejela zdravilo Rebif 44 mikrogramov enkrat na teden, ali v skupino, ki je prejela placebo. Če je še drugi klinični dogodek z demielinizacijo potrdil dokončno multiplo sklerozo, so začeli bolnika zdraviti s priporočenim odmerjanjem zdravila Rebif 44 mikrogramov trikrat na teden z odprto oznako, vendar ob ohranitvi zaslepitve kot na začetku randomizacije.

Rezultati učinkovitosti zdravila Rebif 44 mikrogramov, dajanega trikrat na teden v primerjavi s placebom v tej študiji so:

Parameter Statistika	Zdravljenje		Primerjava zdravljenja Rebif 44 µg tiw v primerjavi s placebom		
	Placebo (n = 171)	Rebif 44 µg tiw (n = 171)	Zmanjšanje tveganja	Sorazmerno razmerje tveganja po Coxu [95% IZ]	Log-Rank vrednost p
Konverzija McDonald (2005)					
Število dogodkov	144	106	51 %	0,49 [0,38; 0,64]	< 0,001
Ocena KM	85,8 %	62,5 %			
Konverzija CDMS					
Število dogodkov	60	33	52 %	0,48 [0,31; 0,73]	< 0,001
Ocena KM	37,5 %	20,6 %			
Srednje lezije CUA na osebo in na slikanje v dvojno slepem obdobju					
Srednja vrednost po metodi najmanjših kvadratov (SE)	2,59 (0,30)	0,50 (0,06)	81 %	0,19 [0,14; 0,26]*	< 0,001
tiw: trikrat na teden, IZ: interval zaupanja, CUA: kumulativno število novih aktivnih lezij (angl. combined unique active)					
* razmerje srednje vrednosti po metodi najmanjših kvadratov [95% IZ]					

Trenutno ni uveljavljene definicije bolnikov z visokim tveganjem, čeprav se po bolj konzervativnem pristopu sprejme vsaj devet hiperintenzivnih T2-lezij na začetnem posnetku in vsaj ena nova T2 ali ena nova z gadolinijem vidna lezija na naslednjem posnetku, ki je narejen vsaj 1 mesec po začetnem posnetku. V vsakem primeru je treba zdraviti samo bolnike, razvrščene med tiste z visokim tveganjem.

Recidivno-remitentna multipla skleroza

Varnost in učinkovitost zdravila Rebif je bila ocenjena pri bolnikih z recidivno-remitentno multiplo sklerozo, pri odmerkih v razponu od 11 do 44 mikrogramov (3-12 milijonov i.e.), podkožno trikrat na teden. Pri odobrenem odmerjanju zdravilo Rebif 22 mikrogramov dokazano zmanjšuje pogostnost (približno 30 % v dveh letih) in intenziteto kliničnih zagonov bolezni pri bolnikih, ki so imeli najmanj dva zagona v predhodnih dveh letih in izhodiščni EDSS 0 do 5,0. Odstotek bolnikov z napredovanjem nesposobnosti, definiranim kot povečanje za najmanj eno točko po EDSS, potrjenim po 3 mesecih, se je zmanjšal iz 39 % (placebo) na 30 % (zdravilo Rebif 22 mikrogramov). Tekom 4 let se je povprečna pogostnost zagonov zmanjšala za 22 % pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Rebif 22 mikrogramov, in za 29 % pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Rebif 44 mikrogramov, v primerjavi s skupino bolnikov, ki so 2 leti prejeli placebo in nato še 2 leti zdravilo Rebif 22 mikrogramov ali zdravilo Rebif 44 mikrogramov.

Sekundarna progresivna multipla skleroza

V 3 letni študiji z bolniki, ki imajo sekundarno progresivno multiplo sklerozo (EDSS 3 do 6,5) s potrjenim kliničnim napredovanjem bolezni v predhodnih dveh letih in brez zagonov v predhodnih osmih tednih, zdravilo Rebif ni imelo pomembnega učinka na napredovanje nesposobnosti, vendar pa je zmanjšalo delež zagonov bolezni za približno 30 %. Če so razdelili populacijo bolnikov v dve podskupini (na bolnike z in brez pojava zagonov v 2 letih pred vključitvijo v študijo), ni bilo pomembnega učinka na razvoj nesposobnosti pri bolnikih brez zagonov, vendar pa se je pri bolnikih z zagoni delež tistih z napredovalo nesposobnostjo na koncu študije zmanjšal iz 70 % (placebo) na 57 % (zdravilo Rebif 22 mikrogramov v kombinaciji z zdravilom Rebif 44 mikrogramov). Pri interpretaciji rezultatov iz podskupine bolnikov a posteriori je potrebna previdnost.

Primarna progresivna multipla skleroza

Uporaba zdravila Rebif pri bolnikih s primarno progresivno multiplo sklerozo še ni raziskana, zato se zdravilo Rebif pri teh bolnikih ne sme uporabljati.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Pri zdravih prostovoljcih se po intravenskem dajanju interferona beta-1a pokaže oster multieksponentni padec serumskih vrednosti, sorazmerno z odmerkom. Izpostavljenost interferonu beta je ekvivalentna po subkutani ali intramuskularni uporabi zdravila Rebif.

Porazdelitev

Po ponavljajočih subkutanih injekcijah odmerkov z 22 in 44 mikrogrami zdravila Rebif so največje koncentracije običajno opazili po 8 urah, vendar se je to med bolniki močno razlikovalo.

Izločanje

Po dajanju ponavljajočih subkutanih odmerkov zdravim prostovoljcem sta se glavna FK parametra (AUC_{tau} in C_{max}) zvečala sorazmerno z večanjem odmerka od 22 mikrogramov do 44 mikrogramov. Ocenjen navidezni razpolovni čas je 50 do 60 ur, kar je v skladu s kopičenjem, opaženim po večkratnem odmerjanju.

Presnova

Interferon beta-1a se v glavnem presnavlja in izloča skozi jetra in ledvice.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih in genotoksičnosti ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Zdravila Rebif niso preizkušali na kancerogenost.

Študija embrio/fetalne toksičnosti pri opicah ni pokazala znakov reproduktivnih motenj. O povečanem tveganju za spontani splav so poročali v študijah na živalih z drugimi alfa in beta interferoni. Ni podatkov o učinku interferona beta-1a na moško plodnost.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

manitol
poloksamer 188
L-metionin
benzilalkohol
natrijev acetat
ocetna kislina za uravnavanje pH
natrijev hidroksid za uravnavanje pH
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

18 mesecev.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C–8 °C), stran od zamrzovalnega predela. Ne zamrzujte. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

V primeru ambulantne uporabe lahko bolnik vzame zdravilo Rebif iz hladilnika in ga shranjuje pri temperaturi do 25 °C, največ 14 dni. Nato mora zdravilo Rebif postaviti nazaj v hladilnik in ga uporabiti do datuma izteka roka uporabnosti.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Za bolnike, ki začnejo zdravljenje z zdravilom Rebif, sta na voljo Rebif 8,8 mikrogramov in Rebif 22 mikrogramov v začetnem pakiranju. Pakiranje vsebuje 6 posameznih odmerkov po 0,2 ml zdravila Rebif 8,8 mikrogramov raztopine za injiciranje v enomililitrskih tip I steklenih injekcijskih brizgah z iglo iz nerjavečega jekla in 6 posameznih odmerkov po 0,5 ml zdravila Rebif 22 mikrogramov raztopine za injiciranje v enomililitrskih tip I steklenih injekcijskih brizgah z iglo iz nerjavečega jekla. Injekcijske brizge so zatesnjene v napolnjenih injekcijskih peresnikih za enkratno uporabo, ki se imenujejo RebiDose.

To pakiranje ustreza potrebam bolnika v prvem mesecu zdravljenja.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku je pripravljena za uporabo. V škatli je navodilo za uporabo s popolnimi navodili za uporabo in ravnanje z zdravilom.

Za enkratno uporabo. Uporabiti smete samo bistro do opalescentno raztopino brez delcev in vidnih znakov kvarjenja.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/98/063/017

9. DATUM PRIDOBITVE /PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 04. maj 1998
Datum zadnjega podaljšanja: 04. maj 2008

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALEC , ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca biološke učinkovine

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

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI
ŠKATLA Z 1, 3, 12 in 36 INJEKCIJSKIMI BRIZGAMI

1. IME ZDRAVILA

Rebif 22 mikrogramov raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
interferon beta-1a

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Sestava: Ena napolnjena injekcijska brizga (0,5 ml) vsebuje 22 mikrogramov (6 milijonov i.e.) interferona beta-1a.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Manitol, poloksamer 188, L-metionin, benzilalkohol, natrijev acetat, očetna kislina in natrijev hidroksid za uravnavanje vrednosti pH ter voda za injekcije.
Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje

1 napolnjena injekcijska brizga
3 napolnjene injekcijske brizge
12 napolnjenih injekcijskih brizg
36 napolnjenih injekcijskih brizg

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

subkutana uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

Samo za enkratni odmerek.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Injekcijsko brizgo shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo. Bolnik lahko shranjuje zdravilo Rebif pri temperaturi 25 °C ali manj, največ 14 dni. Nato mora zdravilo Rebif postaviti nazaj v hladilnik in ga uporabiti do datuma izteka roka uporabnosti.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/98/063/001 1 napolnjena injekcijska brizga
EU/1/98/063/002 3 napolnjene injekcijske brizge
EU/1/98/063/003 12 napolnjenih injekcijskih brizg
EU/1/98/063/020 36 napolnjenih injekcijskih brizg

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

rebif 22

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI
--

PC
SN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH NAPOLNJENA INJEKCIJSKA BRIZGA
--

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE
--

Rebif 22 µg raztopina za injiciranje

interferon beta-1a

s.c. uporaba

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA
--

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

22 mikrogramov (6 milijonov i.e.)/0,5ml

6. DRUGI PODATKI

Merck Europe B.V.

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI
ŠKATLA Z 1, 3, 12 in 36 INJEKCIJSKIMI BRIZGAMI

1. IME ZDRAVILA

Rebif 44 mikrogramov raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
interferon beta-1a

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Sestava: Ena napolnjena injekcijska brizga (0,5 ml) vsebuje 44 mikrogramov (12 milijonov i.e.) interferona beta-1a.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Manitol, poloksamer 188, L-metionin, benzilalkohol, natrijev acetat, očetna kislina in natrijev hidroksid za uravnavanje vrednosti pH ter voda za injekcije.
Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje

1 napolnjena injekcijska brizga
3 napolnjene injekcijske brizge
12 napolnjenih injekcijskih brizg
36 napolnjenih injekcijskih brizg

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

subkutana uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

Samo za enkratni odmerek.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Injekcijsko brizgo shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo. Bolnik lahko shranjuje zdravilo Rebif pri temperaturi 25 °C ali manj, največ 14 dni. Nato mora zdravilo Rebif postaviti nazaj v hladilnik in ga uporabiti do datuma izteka roka uporabnosti.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/98/063/004 1 napolnjena injekcijska brizga
EU/1/98/063/005 3 napolnjene injekcijske brizge
EU/1/98/063/006 12 napolnjenih injekcijskih brizg
EU/1/98/063/021 36 napolnjenih injekcijskih brizg

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

rebif 44

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI
--

PC
SN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH NAPOLNJENA INJEKCIJSKA BRIZGA
--

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE
--

Rebif 44 µg raztopina za injiciranje

interferon beta-1a

s.c. uporaba

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA
--

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

44 mikrogramov (12 milijonov i.e.)/0,5 ml

6. DRUGI PODATKI

Merck Europe B.V.

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI
ŠKATLA S 6 X 8,8 MIKROGRAMOV V INJEKCIJSKI BRIZGI + 6 X 22 MIKROGRAMOV
V INJEKCIJSKI BRIZGI

1. IME ZDRAVILA

Rebif 8,8 mikrogramov raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
Rebif 22 mikrogramov raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

interferon beta-1a

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Sestava: Ena Rebif 8,8 mikrogramov napolnjena injekcijska brizga (0,2 ml) vsebuje 8,8 mikrogramov (2,4 milijona i.e.) interferona beta-1a.

Ena Rebif 22 mikrogramov napolnjena injekcijska brizga (0,5 ml) vsebuje 22 mikrogramov (6 milijonov i.e.) interferona beta-1a.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Manitol, poloksamer 188, L-metionin, benzilalkohol, natrijev acetat, očetna kislina in natrijev hidroksid za uravnavanje vrednosti pH ter voda za injekcije.

Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje

začetno pakiranje

6 napolnjenih injekcijskih brizg Rebif 8,8 mikrogramov in 6 napolnjenih injekcijskih brizg Rebif 22 mikrogramov

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

subkutana uporaba

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

Samo za enkratni odmerek.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Injekcijsko brizgo shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo. Bolnik lahko shranjuje zdravilo Rebif pri temperaturi 25 °C ali manj, največ 14 dni. Nato mora zdravilo Rebif postaviti nazaj v hladilnik in ga uporabiti do datuma izteka roka uporabnosti.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/98/063/007

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRILLOVI PISAVI**

rebif 8,8
rebif 22

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI
--

PC
SN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH
NAPOLNJENA INJEKCIJSKA BRIZGA**

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Rebif 8,8 µg raztopina za injiciranje

interferon beta-1a

s.c. uporaba

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

8,8 mikrogramov (2,4 milijona i.e.)/0,2 ml

6. DRUGI PODATKI

Merck Europe B.V.

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH
NAPOLNJENA INJEKCIJSKA BRIZGA**

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Rebif 22 µg raztopina za injiciranje

interferon beta-1a

s.c. uporaba

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

22 mikrogramov (6 milijonov i.e.)/0,5 ml

6. DRUGI PODATKI

Merck Europe B.V.

PODATKI NA PREGRADNI OVOJNINI ZAČETNEGA PAKIRANJA
--

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE
--

(ZGORNJI POKLOPEC)

Rebif 8,8 mikrogramov raztopina za injiciranje
interferon beta-1a
subkutana uporaba
BRAILLE: rebif 8,8

(SPODNJI POKLOPEC)

Rebif 22 mikrogramov raztopina za injiciranje
interferon beta-1a
subkutana uporaba
BRAILLE: rebif 22

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA
--

4. ŠTEVILKA SERIJE

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

6. DRUGI PODATKI

(ZGORNJI POKLOPEC)

6 napolnjenih injekcijskih brizg Rebif 8,8 mikrogramov

(SPODNJI POKLOPEC)

6 napolnjenih injekcijskih brizg Rebif 22 mikrogramov

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI
ŠKATLA S 4 IN 12 VLOŽKI**

1. IME ZDRAVILA

Rebif 22 mikrogramov/0,5 ml raztopina za injiciranje v vložku.

interferon beta-1a

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Sestava: En vložek vsebuje 66 mikrogramov (18 milijonov i.e.) interferona beta-1a v 1,5 ml raztopine.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Manitol, poloksamer 188, L-metionin, benzilalkohol, natrijev acetat, očetna kislina in natrijev hidroksid za uravnavanje vrednosti pH ter voda za injekcije.

Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje

4 vložki

12 vložkov

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

subkutana uporaba

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

Za večkratno odmerjanje.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

Po prvem injiciranju uporabite v 28 dneh.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Vložek shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Pripomoček, ki vsebuje vložek zdravila Rebif, shranjujte v škatli za pripomoček, v hladilniku (2 °C-8 °C). Bolnik lahko shranjuje zdravilo Rebif pri temperaturi 25 °C ali manj, največ 14 dni. Nato mora zdravilo Rebif postaviti nazaj v hladilnik in ga uporabiti do datuma izteka roka uporabnosti.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/98/063/008 4 vložki

EU/1/98/063/018 12 vložkov

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

rebif 22/0,5

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI
--

PC

SN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH
VLOŽEK**

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Rebif 22 µg/0,5 ml raztopina za injiciranje

interferon beta-1a

s.c. uporaba

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

66 mikrogramov (18 milijonov i.e.)/1,5 ml

6. DRUGI PODATKI

Merck Europe B.V.

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI
ŠKATLA S 4 IN 12 VLOŽKI**

1. IME ZDRAVILA

Rebif 44 mikrogramov/0,5 ml raztopina za injiciranje v vložku

interferon beta-1a

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Sestava: En vložek vsebuje 132 mikrogramov (36 milijonov i.e.) interferona beta-1a v 1,5 ml raztopine.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Manitol, poloksamer 188, L-metionin, benzilalkohol, natrijev acetat, očetna kislina in natrijev hidroksid za uravnavanje vrednosti pH ter voda za injekcije.
Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje

4 vložki

12 vložkov

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

subkutana uporaba

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

Za večkratno odmerjanje.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

Po prvem injiciranju uporabite v 28 dneh.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Vložek shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Pripomoček, ki vsebuje vložek zdravila Rebif, shranjujte v škatli za pripomoček, v hladilniku (2 °C-8 °C). Bolnik lahko shranjuje zdravilo Rebif pri temperaturi 25 °C ali manj, največ 14 dni. Nato mora zdravilo Rebif postaviti nazaj v hladilnik in ga uporabiti do datuma izteka roka uporabnosti.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/98/063/009 4 vložki

EU/1/98/063/019 12 vložkov

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRILLOVI PISAVI**

rebif 44/0,5

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH
VLOŽEK**

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Rebif 44 µg/0,5 ml raztopina za injiciranje

interferon beta-1a

s.c. uporaba

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

132 mikrogramov (36 milijonov i.e.)/1,5 ml

6. DRUGI PODATKI

Merck Europe B.V.

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI
ŠKATLA Z 2 VLOŽKOMA**

1. IME ZDRAVILA

Rebif 8,8 mikrogramov/0,1 ml raztopina za injiciranje v vložku
Rebif 22 mikrogramov/0,25 ml raztopina za injiciranje v vložku

interferon beta-1a

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Sestava: En vložek vsebuje 132 mikrogramov (36 milijonov i.e.) interferona beta-1a v 1,5 ml raztopine.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Manitol, poloksamer 188, L-metionin, benzilalkohol, natrijev acetat, očetna kislina in natrijev hidroksid za uravnavanje vrednosti pH ter voda za injekcije.
Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje

začetno pakiranje
2 vložka

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

subkutana uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

Za večkratno odmerjanje.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP
Po prvem injiciranju uporabite v 28 dneh.

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Vložek shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Pripomoček, ki vsebuje vložek zdravila Rebif, shranjujte v škatli za pripomoček, v hladilniku (2 °C-8 °C). Bolnik lahko shranjuje zdravilo Rebif pri temperaturi 25 °C ali manj, največ 14 dni. Nato mora zdravilo Rebif postaviti nazaj v hladilnik in ga uporabiti do datuma izteka roka uporabnosti.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/98/063/010

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

rebif 8,8/0,1 / 22/0,25

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH
VLOŽEK**

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Rebif 8,8 µg/0,1 ml
Rebif 22 µg/0,25 ml
raztopina za injiciranje

interferon beta-1a
s.c. uporaba

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

132 mikrogramov (36 milijonov i.e.)/1,5 ml

6. DRUGI PODATKI

Merck Europe B.V.

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI
ŠKATLA Z 1, 3 in 12 NAPOLNJENIMI INJEKCIJSKIMI PERESNIKI

1. IME ZDRAVILA

Rebif 22 mikrogramov raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku
interferon beta-1a

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Sestava: En napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 22 mikrogramov (6 milijonov i.e.) interferona beta-1a v 0,5 ml raztopine.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Manitol, poloksamer 188, L-metionin, benzilalkohol, natrijev acetat, očetna kislina in natrijev hidroksid za uravnavanje vrednosti pH ter voda za injekcije.
Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje

1 napolnjen injekcijski peresnik. RebiDose.
3 napolnjeni injekcijski peresniki. RebiDose.
12 napolnjenih injekcijskih peresnikov. RebiDose.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

subkutana uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

Samo za enkratni odmerek.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Napolnjen injekcijski peresnik shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Bolnik lahko shranjuje zdravilo Rebif pri temperaturi 25 °C ali manj, največ 14 dni. Nato mora zdravilo Rebif postaviti nazaj v hladilnik in ga uporabiti do datuma izteka roka uporabnosti.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Merck Europe B.V.

Gustav Mahlerplein 102

1082 MA Amsterdam

Nizozemska

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/98/063/011 1 napolnjen injekcijski peresnik

EU/1/98/063/012 3 napolnjeni injekcijski peresniki

EU/1/98/063/013 12 napolnjenih injekcijskih peresnikov

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

rebif 22

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC

SN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH
NAPOLNJEN INJEKCIJSKI PERESNIK**

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Rebif 22 mikrogramov raztopina za injiciranje

interferon beta-1a

s.c. uporaba

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

22 mikrogramov (6 milijonov i.e.)/0,5ml

6. DRUGI PODATKI

Merck Europe B.V.

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI
ŠKATLA Z 1, 3 in 12 NAPOLNJENIMI INJEKCIJSKIMI PERESNIKI

1. IME ZDRAVILA

Rebif 44 mikrogramov raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku
interferon beta-1a

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Sestava: En napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 44 mikrogramov (12 milijonov i.e.) interferona beta-1a v 0,5 ml raztopine.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Manitol, poloksamer 188, L-metionin, benzilalkohol, natrijev acetat, očetna kislina in natrijev hidroksid za uravnavanje vrednosti pH ter voda za injicije.
Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje

1 napolnjen injekcijski peresnik. RebiDose.
3 napolnjeni injekcijski peresniki. RebiDose.
12 napolnjenih injekcijskih peresnikov. RebiDose.

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

subkutana uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

Samo za enkratni odmerek.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Napolnjen injekcijski peresnik shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Bolnik lahko shranjuje zdravilo Rebif pri temperaturi 25 °C ali manj, največ 14 dni. Nato mora zdravilo Rebif postaviti nazaj v hladilnik in ga uporabiti do datuma izteka roka uporabnosti.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Merck Europe B.V.

Gustav Mahlerplein 102

1082 MA Amsterdam

Nizozemska

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/98/063/014 1 napolnjen injekcijski peresnik

EU/1/98/063/015 3 napolnjeni injekcijski peresniki

EU/1/98/063/016 12 napolnjenih injekcijskih peresnikov

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

rebif 44

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC

SN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH
NAPOLNJEN INJEKCIJSKI PERESNIK**

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Rebif 44 mikrogramov raztopina za injiciranje

interferon beta-1a

s.c. uporaba

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

44 mikrogramov (12 milijonov i.e.)/0,5 ml

6. DRUGI PODATKI

Merck Europe B.V.

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI
ŠKATLA S 6 X 8,8 MIKROGRAMOV V NAPOLNJENIH INJEKCIJSKIH PERESNIKIH + 6
X 22 MIKROGRAMOV V NAPOLNJENIH INJEKCIJSKIH PERESNIKIH

1. IME ZDRAVILA

Rebif 8,8 mikrogramov raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku
Rebif 22 mikrogramov raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

interferon beta-1a

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Sestava: En Rebif 8,8 mikrogramov napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 8,8 mikrogramov (2,4 milijona i.e.) interferona beta-1a v 0,2 ml raztopine.

En Rebif 22 mikrogramov napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 22 mikrogramov (6 milijonov i.e.) interferona beta-1a v 0,5 ml raztopine.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Manitol, poloksamer 188, L-metionin, benzilalkohol, natrijev acetat, očetna kislina in natrijev hidroksid za uravnavanje vrednosti pH ter voda za injekcije.
Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje

začetno pakiranje

6 napolnjenih injekcijskih peresnikov 8,8 mikrogramov in 6 napolnjenih injekcijskih peresnikov 22 mikrogramov. RebiDose

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

subkutana uporaba

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

Samo za enkratni odmerek.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Napolnjen injekcijski peresnik shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Bolnik lahko shranjuje zdravilo Rebif pri temperaturi 25 °C ali manj, največ 14 dni. Nato mora zdravilo Rebif postaviti nazaj v hladilnik in ga uporabiti do datuma izteka roka uporabnosti.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Merck Europe B.V.

Gustav Mahlerplein 102

1082 MA Amsterdam

Nizozemska

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/98/063/017

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

15. NAVODILA ZA UPORABO**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

rebif 8,8

rebif 22

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI
--

PC
SN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH
NAPOLNJEN INJEKCIJSKI PERESNIK**

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Rebif 8,8 mikrogramov raztopina za injiciranje

interferon beta-1a

s.c. uporaba

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

8,8 mikrogramov (2,4 milijona i.e.)/0,2 ml

6. DRUGI PODATKI

Merck Europe B.V.

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH
NAPOLNJEN INJEKCIJSKI PERESNIK**

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Rebif 22 mikrogramov raztopina za injiciranje

interferon beta-1a

s.c. uporaba

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

22 mikrogramov (6 milijonov i.e.)/0,5 ml

6. DRUGI PODATKI

Merck Europe B.V.

PODATKI NA PREGRADNI OVOJNINI ZAČETNEGA PAKIRANJA
--

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE
--

(ZGORNJI POKLOPEC)

Rebif 8,8 mikrogramov raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku
interferon beta-1a
subkutana uporaba
BRAILLE: rebif 8,8

(SPODNJI POKLOPEC)

Rebif 22 mikrogramov raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku
interferon beta-1a
subkutana uporaba
BRAILLE: rebif 22

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA
--

4. ŠTEVILKA SERIJE

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

6. DRUGI PODATKI

(ZGORNJI POKLOPEC)

6 napolnjenih injekcijskih peresnikov
RebiDose

(SPODNJI POKLOPEC)

6 napolnjenih injekcijskih peresnikov
RebiDose

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Rebif 22 mikrogramov raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi interferon beta-1a

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Rebif in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Rebif
3. Kako uporabljati zdravilo Rebif
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Rebif
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Rebif in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Rebif spada v razred zdravil, znanih kot interferoni. To so naravne snovi, ki prenašajo sporočila med celicami. Interferone proizvaja telo in igrajo bistveno vlogo v imunskem sistemu. S pomočjo mehanizmov, ki jih v celoti še ne razumemo, interferoni pomagajo omejiti škodo v osrednjem živčnem sistemu, ki jo povzroča multipla skleroza.

Zdravilo Rebif je visoko prečiščena topna beljakovina, ki je podobna naravnemu interferonu beta, ki ga proizvaja človeško telo.

Zdravilo Rebif se uporablja za zdravljenje multiple skleroze. Dokazano je, da zmanjšuje število in jakost zagonov te bolezni ter upočasnjuje napredovanje nesposobnosti.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Rebif

Ne uporabljajte zdravila Rebif

- če ste alergični na naravni ali rekombinantni interferon beta ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- če imate trenutno hudo depresijo.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila Rebif se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

- Zdravilo Rebif se sme uporabljati samo pod nadzorom zdravnika.
- Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Rebif natančno preberite in upoštevajte navodila, navedena v poglavju »Kako uporabljati zdravilo Rebif«, da zmanjšate tveganje pojava nekroze na mestu injiciranja (razpokanje kože in razgradnja tkiva), o katerem so poročali pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Rebif. Če se pojavijo moteče lokalne reakcije, se posvetujte z zdravnikom.
- Pred začetkom uporabe zdravila Rebif se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, če imate alergijo (ste preobčutljivi) na katero koli zdravilo.

- Med zdravljenjem se lahko pojavijo krvni strdki v majhnih krvnih žilah. Ti krvni strdki lahko vplivajo na delovanje ledvic. To se lahko pojavi nekaj tednov do nekaj let po začetku zdravljenja z zdravilom Rebif. Zdravnik bo morda želel spremljati vaš krvni tlak, krvno sliko (število krvnih ploščic) in delovanje vaših ledvic.

Obvestite zdravnika, če imate bolezen

- kostnega mozga,
- ledvic,
- jeter,
- srca,
- žleze ščitnice,
- ste bili v depresiji,
- ali ste imeli/imate epileptične napade,

tako da bo lahko skrbno spremljal vaše zdravljenje in kakršno koli poslabšanje teh bolezni.

Druga zdravila in zdravilo Rebif

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če uporabljate, ste pred kratkim uporabljali ali pa boste morda začeli uporabljati katero koli drugo zdravilo.

Zdravnika še zlasti obvestite, če jemljete antiepileptike ali antidepresive.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Škodljivih učinkov na dojene novorojenčke/dojenčke ni pričakovati. Zdravilo Rebif se lahko uporablja med dojenjem.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Vplivi same bolezni ali zdravljenja bolezni lahko vplivajo na vašo sposobnost upravljanja vozil ali uporabe strojev. Če ste zaskrbljeni, se o tem posvetujte s svojim zdravnikom.

Zdravilo Rebif vsebuje natrij in benzilalkohol

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

To zdravilo vsebuje 2,5 mg benzilalkohola na odmerek. Benzilalkohol lahko povzroči alergijske reakcije.

Benzilalkohol je povezan s tveganjem za pojav hudih neželenih učinkov, vključno s težavami z dihanjem (imenovanimi »sindrom lovljenja sape«) pri majhnih otrocih.

Pri majhnih otrocih (do 3 leta starosti) zdravila ne uporabljajte več kot en teden, razen če vam je tako svetoval zdravnik ali farmacevt.

Če ste noseči ali če dojite oziroma imate okvarjeno delovanje jeter ali ledvic, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Večje količine benzilalkohola se namreč lahko kopičijo v vašem telesu in povzročijo neželene učinke (imenovane »metabolična acidoza«).

3. Kako uporabljati zdravilo Rebif

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom.

Odmerek

Običajen odmerek je 44 mikrogramov (12 milijonov i.e.) trikrat na teden. Vaš zdravnik vam je predpisal nižji odmerek 22 mikrogramov (6 milijonov i.e.) trikrat na teden. Ta nižji odmerek se priporoča za bolnike, ki ne morejo prenašati višjih odmerkov.

Zdravilo Rebif se mora dajati trikrat na teden in, če je mogoče:

- na iste tri dni vsak teden (z razmakom najmanj 48 ur, npr. v ponedeljek, sredo, petek)
- vedno ob istem času dneva (najbolje zvečer).

Uporaba pri otrocih in mladostnikih (starih 2 do 17 let)

Formalnih kliničnih preskušanj pri otrocih ali mladostnikih niso izvedli. Vendar pa nekateri razpoložljivi klinični podatki kažejo, da je varnostni profil pri otrocih in mladostnikih, ki so trikrat na teden prejeli zdravilo Rebif 22 mikrogramov ali 44 mikrogramov, podoben kot pri odraslih.

Uporaba pri otrocih (starih manj kot 2 leti)

Zdravilo Rebif se ne priporoča pri otrocih, starih manj kot 2 leti.

Način uporabe

Zdravilo Rebif je namenjeno za subkutano (podkožno) injiciranje.

Dajanje prve injekcije (injekcij) mora biti izvedeno pod nadzorom ustrezno usposobljene zdravstvene osebe. Po ustreznem izobraževanju lahko vi, član družine, prijatelj ali negovalec uporabljate injekcijske brizge zdravila Rebif za dajanje zdravila doma. Zdravilo se lahko uporabi tudi s primernim avtoinjektorjem.

Za uporabo zdravila Rebif pozorno preberite naslednja navodila:

Zdravilo je za enkratno uporabo.

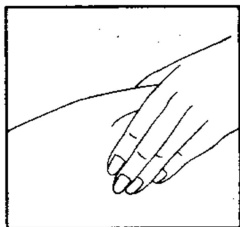
Uporabiti smete samo bistro do opalescentno raztopino brez delcev in vidnih znakov kvarjenja.

Kako injicirati zdravilo Rebif

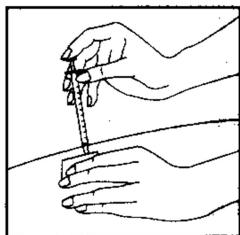


- Izberite mesto injiciranja. Vaš zdravnik vas bo podučil o možnih mestih za injiciranje (dobra mesta vključujejo zgornji del beder in spodnji del trebuha). Injekcijsko brizgo primite kot svinčnik ali puščico. Priporočljivo je, da si beležite mesta injiciranja in jih izmenjujete tako, da ne zabadate prepogosto v eno in isto mesto, da zmanjšate tveganje za nekrozo na mestu injiciranja. POZOR: Ne uporabljajte predelov, v katerih čutite zatrdline, trde vozle ali bolečino; o vsem, kar opazite, se pogovorite s svojim zdravnikom ali drugim zdravstvenim delavcem.

- Roke si temeljito umijte z milom in vodo.
- Odstranite injekcijsko brizgo zdravila Rebif iz pretisnega omota z odvijanjem plastičnega omota.
- Pred injiciranjem uporabite za čiščenje kože na mestu injiciranja alkoholno blazinico. Pustite, da se koža osuši. Če na koži ostane le kanec alkohola, vam lahko povzroči pekoč občutek.



- Nežno stisnite kožo okoli mesta (da jo malce dvignete).
- Z zapestjem naslonjenim na kožo v bližini mesta, s hitrim in trdnim gibom zabodite iglo pod pravim kotom naravnost v kožo.



- S počasnim in enakomernim pritiskom vbrizgajte zdravilo (potiskajte bat do konca, dokler injekcijska brizga ni prazna).
- Na mesto injiciranja pritisnite blazinico. Izvlecite iglo iz kože.

- Nežno masirajte mesto injiciranja s suhim kosom vate ali gazo.
- Odstranite vse uporabljene predmete: ko ste zaključili z injiciranjem, takoj zavržite brizgo v ustrezno posodo za odlaganje.

Če ste uporabili večji odmerek zdravila Rebif, kot bi smeli

V primeru prekoračenega odmerka se takoj posvetujte z zdravnikom.

Če ste pozabili uporabiti zdravilo Rebif

Če ste izpustili odmerek, nadaljujte z injekcijami z dnevom, predvidenim za naslednji odmerek. Ne uporabite dvojnega odmerka, če ste pozabili uporabiti prejšnji odmerek.

Če ste prenehali uporabljati zdravilo Rebif

Učinkov zdravila Rebif morda ne boste opazili takoj. Zato ne prenehajte uporabljati zdravila Rebif, temveč nadaljujte z redno uporabo za doseganje želenih rezultatov. Če niste prepričani o koristih, se posvetujte z zdravnikom.

Zdravljenja ne smete prekiniti, ne da bi se predhodno posvetovali z zdravnikom.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Takoj obvestite svojega zdravnika in prenehajte z jemanjem zdravila Rebif, če opazite katerega od sledečih resnih neželenih učinkov:

- **Resne alergijske (preobčutljivostne) reakcije.** Če takoj po dajanju zdravila Rebif začutite nenadne težave z dihanjem, ki se lahko pojavijo skupaj z otekanjem obraza, ustnic, jezika ali žrela, koprivnico, srbenjem po celem telesu in z občutkom šibkosti ali omedlevice, se takoj posvetujte s svojim zdravnikom ali poiščite nujno zdravniško pomoč. Te reakcije so *redke* (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov).
- Takoj obvestite svojega zdravnika, če ste opazili katerega od sledečih možnih znakov, ki kažejo na **težave z jetri**: zlatenica (porumenelost kože ali beločnic), splošno srbenje, izguba apetita, ki jo spremljajo siljenje na bruhanje in bruhanje ter pojav manjših podplutb na koži. Hude težave z jetri lahko spremljajo dodatni znaki kot so težave s koncentracijo, zaspanost in zmedenost.
- **Depresija** je *pogosta* (pojavlja se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov) pri zdravljenih bolnikih z multiplo sklerozo. Če se počutite **potrto ali so se pri vas pojavile misli na samomor**, o tem takoj obvestite svojega zdravnika.

Posvetujte se z zdravnikom, če se pojavi kateri od teh neželenih učinkov:

- **Gripi podobni simptomi**, kot so glavobol, zvišana telesna temperatura, mrzlica, bolečine v mišicah in sklepih, utrujenost in siljenje na bruhanje, so *zelo pogosti* (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov).
Ti simptomi so običajno blagi in pogostejši na začetku zdravljenja, z nadaljnjo uporabo pa se zmanjšujejo.
Za zmanjšanje navedenih simptomov, vam zdravnik lahko svetuje, da pred odmerkom zdravila Rebif in nato še naslednjih 24 ur po vsaki injekciji vzamete zdravilo, ki deluje proti zvišani telesni temperaturi in bolečinam.

- **Reakcije na mestu injiciranja**, vključno z rdečico, oteklinjo, obarvanostjo kože, vnetjem, bolečino in razpokanjem kože, so *zelo pogoste*.
Pojav reakcij na mestu injiciranja se običajno sčasoma zmanjšuje.
Razgradnja tkiva (nekroza), abscesi in bule se na mestu injiciranja pojavljajo *občasno* (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov).
Glejte tudi priporočila v poglavju »Opozorila in previdnostni ukrepi«, za zmanjšanje tveganja za nastanek reakcij na mestu injiciranja.
Mesto injiciranja se lahko okuži (*občasno*); koža lahko postane otekla, občutljiva in trda, celotni predel je lahko zelo boleč. Če opazite katerega koli od teh simptomov, se takoj posvetujte s svojim zdravnikom.
- Določeni **laboratorijski testi** se lahko spremenijo. Teh sprememb bolnik na splošno ne opazi (ni znakov) in so običajno reverzibilne in blage ter najpogosteje ne zahtevajo posebnega zdravljenja.
Število rdečih krvnih celic, belih krvnih celic ali trombocitov se lahko zmanjša bodisi posamezno (*zelo pogosto*) ali pa pri vseh hkrati (*redko*). Možni znaki, ki se lahko pojavijo kot posledica teh sprememb, so utrujenost, zmanjšana odpornost na okužbe, podplutbe ali nepojasnjene krvavitve. Jetrni testi so lahko moteni (*zelo pogosto*). Poročali so tudi o vnetju jeter (*občasno*). Če imate znake, ki kažejo na motnje v delovanju jeter, kot so izguba apetita, ki ga spremljajo drugi znaki, kot so siljenje na bruhanje, bruhanje, zlatenica, se prosimo takoj posvetujte s svojim zdravnikom (glejte zgoraj »Takoj obvestite svojega zdravnika...«).
- **Nepravilno delovanje ščitnice** se lahko pojavi *občasno*. Delovanje ščitnice je lahko preveliko ali premajhno. Simptomov, ki kažejo na spremembe aktivnosti ščitnice, bolniki skoraj nikoli ne opazijo, zdravnik pa lahko svetuje ustrezna testiranja.
- **Navidezni ponovni zagon MS** (*pogostnost ni znana*): Obstaja možnost, da boste na začetku zdravljenja z zdravilom Rebif opazili znake, ki so podobni znakom ponovnega zagona multiple skleroze. Na primer, vaše mišice bodo lahko zelo napete ali zelo šibke, kar vam bo onemogočalo gibanje po vaši želji. V nekaterih primerih se takšni znaki lahko pojavijo v povezavi z zvišano telesno temperaturo ali gripi podobnimi znaki, ki so opisani zgoraj. Če opazite katerega koli od navedenih neželenih učinkov, se posvetujte s svojim zdravnikom.

Drugi možni neželeni učinki so:

Zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- glavobol

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- nespečnost (težave s spanjem)
- driska, siljenje na bruhanje, bruhanje
- srbenje, izpuščaj (kožni izpuščaji)
- bolečine v mišicah in sklepih
- utrujenost, zvišana telesna temperatura, mrzlica
- izpadanje las

Občasni (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- koprivnica
- epileptični napadi
- vnetje jeter (hepatitis)
- težave z dihanjem
- krvni strdki, kot je globoka venska tromboza
- bolezeni mrežnice (očesnega ozadja), kot so vnetje ali krvni strdki s posledičnimi motnjami vida (motnje vida, izguba vida)
- večje znojenje

Redki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov):

- poskus samomora
- resne kožne reakcije – nekatere z mukoznimi lezijami
- Krvni strdki v majhnih krvnih žilah, ki lahko vplivajo na delovanje ledvic (trombotična trombocitopenična purpura ali hemolitično-uremični sindrom). Simptomi lahko vključujejo povečano nastajanje modric, krvavitve, povišano telesno temperaturo, izjemno šibkost, glavobol, omotico ali vrtoглаvico. Zdravnik bo morda ugotovil spremembe v vaši krvni sliki in delovanju vaših ledvic.
- eritematozni lupus zaradi zdravila: neželeni učinek dolgotrajnega zdravljenja z zdravilom Rebif. Simptomi lahko vključujejo bolečine v mišicah, bolečine in oteklost sklepov in izpuščaj. Pojavijo se lahko tudi drugi znaki, kot so povišana telesna temperatura, izguba telesne mase in utrujenost. Simptomi običajno izzvenijo v enem ali dveh tednih po koncu zdravljenja.
- Težave z ledvicami, vključno z brazgotinjenjem, lahko zmanjšajo delovanje ledvic.
Če se pojavijo nekateri ali vsi od teh simptomov:
 - penjenje urina,
 - utrujenost,
 - oteklina, zlasti gležnjev in vek, ter povečanje telesne mase.To povejte zdravniku, saj so lahko to znaki možnih težav z ledvicami.

Poročali so tudi o sledečih neželenih učinkih interferona beta (pogostnost ni znana):

- omotici
- nervoznosti
- izgubi apetita
- dilataciji krvnih žil in palpitaciji
- nerednem in/ali spremenjenem menstruacijskem ciklusu
- pljučna arterijska hipertenzija – bolezen, ki povzroči hudo zoženje krvnih žil v pljučih, katerega posledica je visok krvni tlak v žilah, po katerih kri teče iz srca v pljuča. Pljučna arterijska hipertenzija se lahko pojavi ob različnih časovnih točkah zdravljenja, vključno nekaj let po začetku zdravljenja z zdravilom Rebif.
- vnetje maščobnega tkiva pod kožo (panikulitis), zaradi česar se lahko pojavi občutek otrdele kože, lahko pa se razvijejo tudi boleče rdeče bule ali lise.

Zdravljenja ne smete prekiniti ali spreminjati, ne da bi se predhodno posvetovali s svojim zdravnikom.

Otroci in mladostniki

Neželeni učinki pri otrocih in mladostnikih so podobni kot pri odraslih.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje](#), ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Rebif

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki poleg oznake EXP.

Shranjujte v hladilniku (2 °C–8 °C).

Ne zamrzujte. (Za preprečitev naključnega zamrzovanja se izogibajte shranjevanju zdravila v bližini zamrzovalnega predela).

V primeru ambulantne uporabe lahko vzamete zdravilo Rebif iz hladilnika in ga shranjujete pri temperaturi do 25 °C, največ 14 dni. Nato morate zdravilo Rebif postaviti nazaj v hladilnik in ga uporabiti do datuma izteka roka uporabnosti.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Ne uporabljajte tega zdravila, če opazite vidne znake kvarjenja, če na primer raztopina ni več bistra ali če vsebuje delce.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Rebif

- Učinkovina je interferon beta-1a. Ena injekcijska brizga vsebuje 22 mikrogramov, kar ustreza 6 milijonom mednarodnih enot (i.e.) interferona beta-1a.
- Druge sestavine zdravila so manitol, poloksamer 188, L-metionin, benzilalkohol, natrijev acetat, ocetna kislina, natrijev hidroksid in voda za injekcije.

Izgled zdravila Rebif in vsebina pakiranja

Rebif je na voljo kot raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi s pritrjeno iglo za samoinjiciranje. Raztopina Rebif je bistra do opalescentna. Napolnjena injekcijska brizga je pripravljena za uporabo in vsebuje 0,5 ml raztopine.

Rebif je na voljo v pakiranju z 1, 3, 12 ali 36 napolnjenimi injekcijskimi brizgami. Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>.

Navodilo za uporabo

Rebif 44 mikrogramov raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi interferon beta-1a

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Rebif in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Rebif
3. Kako uporabljati zdravilo Rebif
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Rebif
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Rebif in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Rebif spada v razred zdravil, znanih kot interferoni. To so naravne snovi, ki prenašajo sporočila med celicami. Interferone proizvaja telo in igrajo bistveno vlogo v imunskem sistemu. S pomočjo mehanizmov, ki jih v celoti še ne razumemo, interferoni pomagajo omejiti škodo v osrednjem živčnem sistemu, ki jo povzroča multipla skleroza.

Zdravilo Rebif je visoko prečiščena topna beljakovina, ki je podobna naravnemu interferonu beta, ki ga proizvaja človeško telo.

Zdravilo Rebif se uporablja za zdravljenje multiple skleroze. Dokazano je, da zmanjšuje število in jakost zagonov te bolezni ter upočasnjuje napredovanje nesposobnosti. Odobreno je tudi za uporabo pri bolnikih, ki so imeli en klinični dogodek, ki bi lahko bil prvi znak multiple skleroze.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Rebif

Ne uporabljajte zdravila Rebif

- če ste alergični na naravni ali rekombinantni interferon beta ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- če imate trenutno hudo depresijo.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila Rebif se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

- Zdravilo Rebif se sme uporabljati samo pod nadzorom zdravnika.
- Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Rebif natančno preberite in upoštevajte navodila, navedena v poglavju »Kako uporabljati zdravilo Rebif«, da zmanjšate tveganje pojava nekroze na mestu injiciranja (razpokanje kože in razgradnja tkiva), o katerem so poročali pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Rebif. Če se pojavijo moteče lokalne reakcije, se posvetujte z zdravnikom.

- Pred začetkom uporabe zdravila Rebif se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, če imate alergijo (ste preobčutljivi) na katero koli zdravilo.
- Med zdravljenjem se lahko pojavijo krvni strdki v majhnih krvnih žilah. Ti krvni strdki lahko vplivajo na delovanje ledvic. To se lahko pojavi nekaj tednov do nekaj let po začetku zdravljenja z zdravilom Rebif. Zdravnik bo morda želel spremljati vaš krvni tlak, krvno sliko (število krvnih ploščic) in delovanje vaših ledvic.

Obvestite zdravnika, če imate bolezen

- kostnega mozga,
- ledvic,
- jeter,
- srca,
- žleze ščitnice,
- ste bili v depresiji,
- ali ste imeli/imate epileptične napade,

tako da bo lahko skrbno spremljal vaše zdravljenje in kakršno koli poslabšanje teh bolezni.

Druga zdravila in zdravilo Rebif

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če uporabljate, ste pred kratkim uporabljali ali pa boste morda začeli uporabljati katero koli drugo zdravilo.

Zdravnika še zlasti obvestite, če jemljete antiepileptike ali antidepresive.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Škodljivih učinkov na dojene novorojenčke/dojenčke ni pričakovati. Zdravilo Rebif se lahko uporablja med dojenjem.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Vplivi same bolezni ali zdravljenja bolezni lahko vplivajo na vašo sposobnost upravljanja vozil ali uporabe strojev. Če ste zaskrbljeni, se o tem posvetujte s svojim zdravnikom.

Zdravilo Rebif vsebuje natrij in benzilalkohol

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

To zdravilo vsebuje 2,5 mg benzilalkohola na odmerek. Benzilalkohol lahko povzroči alergijske reakcije.

Benzilalkohol je povezan s tveganjem za pojav hudih neželenih učinkov, vključno s težavami z dihanjem (imenovanimi »sindrom lovljenja sape«) pri majhnih otrocih.

Pri majhnih otrocih (do 3 leta starosti) zdravila ne uporabljajte več kot en teden, razen če vam je tako svetoval zdravnik ali farmacevt.

Če ste noseči ali če dojite oziroma imate okvarjeno delovanje jeter ali ledvic, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Večje količine benzilalkohola se namreč lahko kopičijo v vašem telesu in povzročijo neželene učinke (imenovane »metabolična acidoza«).

3. Kako uporabljati zdravilo Rebif

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom.

Odmerek

Bolniki, ki so imeli en klinični dogodek

Običajen odmerek je 44 mikrogramov (12 milijonov i.e.) trikrat na teden.

Bolniki z multiplo sklerozo

Običajen odmerek je 44 mikrogramov (12 milijonov i.e.) trikrat na teden.

Nižji odmerek 22 mikrogramov (6 milijonov i.e.) trikrat na teden, se priporoča za bolnike, ki ne morejo prenašati višjih odmerkov.

Zdravilo Rebif se mora dajati trikrat na teden in, če je mogoče:

- na iste tri dni vsak teden (z razmakom najmanj 48 ur, npr. v ponedeljek, sredo, petek)
- vedno ob istem času dneva (najbolje zvečer).

Uporaba pri otrocih in mladostnikih (starih 2 do 17 let)

Formalnih kliničnih preskušanj pri otrocih ali mladostnikih niso izvedli. Vendar pa nekateri razpoložljivi klinični podatki kažejo, da je varnostni profil pri otrocih in mladostnikih, ki so trikrat na teden prejeli zdravilo Rebif 22 mikrogramov ali 44 mikrogramov, podoben kot pri odraslih.

Uporaba pri otrocih (starih manj kot 2 leti)

Zdravilo Rebif se ne priporoča pri otrocih, starih manj kot 2 leti.

Način uporabe

Zdravilo Rebif je namenjeno za subkutano (podkožno) injiciranje.

Dajanje prve injekcije (injekcij) mora biti izvedeno pod nadzorom ustrezno usposobljene zdravstvene osebe. Po ustreznem izobraževanju lahko vi, član družine, prijatelj ali negovalec uporabljate injekcijske brizge zdravila Rebif za dajanje zdravila doma. Zdravilo se lahko uporabi tudi s primernim avtoinjektorjem.

Za uporabo zdravila Rebif pozorno preberite naslednja navodila:

Zdravilo je za enkratno uporabo.

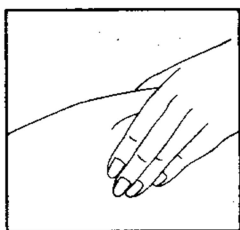
Uporabiti smete samo bistro do opalescentno raztopino brez delcev in vidnih znakov kvarjenja.

Kako injicirati zdravilo Rebif

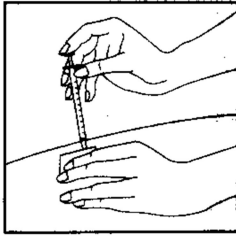


- Izberite mesto injiciranja. Vaš zdravnik vas bo podučil o možnih mestih za injiciranje (dobra mesta vključujejo zgornji del beder in spodnji del trebuha). Injekcijsko brizgo primite kot svinčnik ali puščico. Priporočljivo je, da si beležite mesta injiciranja in jih izmenjujete tako, da ne zabadate prepogosto v eno in isto mesto, da zmanjšate tveganje za nekrozo na mestu injiciranja. **POZOR:** Ne uporabljajte predelov, v katerih čutite zatrdline, trde vozle ali bolečino; o vsem, kar opazite, se pogovorite s svojim zdravnikom ali drugim zdravstvenim delavcem.

- Roke si temeljito umijte z milom in vodo.
- Odstranite injekcijsko brizgo zdravila Rebif iz pretisnega omota z odvijanjem plastičnega omota.
- Pred injiciranjem uporabite za čiščenje kože na mestu injiciranja alkoholno blazinico. Pustite, da se koža osuši. Če na koži ostane le kanec alkohola, vam lahko povzroči pekoč občutek.



- Nežno stisnite kožo okoli mesta (da jo malce dvignete).
- Z zapestjem naslonjenim na kožo v bližini mesta, s hitrim in trdnim gibom zabodite iglo pod pravim kotom naravnost v kožo.



- S počasnim in enakomernim pritiskom vbrizgajte zdravilo (potiskajte bat do konca, dokler injekcijska brizga ni prazna).
- Na mesto injiciranja pritisnite blazinico. Izvlecite iglo iz kože.

- Nežno masirajte mesto injiciranja s suhim kosom vate ali gazo.
- Odstranite vse uporabljene predmete: ko ste zaključili z injiciranjem, takoj zavržite brizgo v ustrezno posodo za odlaganje.

Če ste uporabili večji odmerek zdravila Rebif, kot bi smeli

V primeru prekoračenega odmerka se takoj posvetujte z zdravnikom.

Če ste pozabili uporabiti zdravilo Rebif

Če ste izpustili odmerek, nadaljujte z injekcijami z dnevom, predvidenim za naslednji odmerek. Ne uporabite dvojnega odmerka, če ste pozabili uporabiti prejšnji odmerek.

Če ste prenehali uporabljati zdravilo Rebif

Učinkov zdravila Rebif morda ne boste opazili takoj. Zato ne prenehajte uporabljati zdravila Rebif, temveč nadaljujte z redno uporabo za doseganje želenih rezultatov. Če niste prepričani o koristih, se posvetujte z zdravnikom.

Zdravljenja ne smete prekiniti, ne da bi se predhodno posvetovali z zdravnikom.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Takoj obvestite svojega zdravnika in prenehajte z jemanjem zdravila Rebif, če opazite katerega od sledečih resnih neželenih učinkov:

- **Resne alergijske (preobčutljivostne) reakcije.** Če takoj po dajanju zdravila Rebif začutite nenadne težave z dihanjem, ki se lahko pojavijo skupaj z otekanjem obraza, ustnic, jezika ali žrela, koprivnico, srbenjem po celem telesu in z občutkom šibkosti ali omedlevice, se takoj posvetujte s svojim zdravnikom ali poiščite nujno zdravniško pomoč. Te reakcije so *redke* (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov).
- Takoj obvestite svojega zdravnika, če ste opazili katerega od sledečih možnih znakov, ki kažejo na **težave z jetri**: zlatenica (porumenelost kože ali beločnic), splošno srbenje, izguba apetita, ki jo spremljajo siljenje na bruhanje in bruhanje ter pojav manjših podplutb na koži. Hude težave z jetri lahko spremljajo dodatni znaki kot so težave s koncentracijo, zaspanost in zmedenost.
- **Depresija** je *pogosta* (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov) pri zdravljenih bolnikih z multiplo sklerozo. Če se počutite **potrto ali so se pri vas pojavile misli na samomor**, o tem takoj obvestite svojega zdravnika.

Posvetujte se z zdravnikom, če se pojavi kateri od teh neželenih učinkov:

- **Gripi podobni simptomi**, kot so glavobol, zvišana telesna temperatura, mrzlica, bolečine v mišicah in sklepih, utrujenost in siljenje na bruhanje, so *zelo pogosti* (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov).
Ti simptomi so običajno blagi in pogostejši na začetku zdravljenja, z nadaljnjo uporabo pa se zmanjšujejo.
Za zmanjšanje navedenih simptomov, vam zdravnik lahko svetuje, da pred odmerkom zdravila Rebif in nato še naslednjih 24 ur po vsaki injekciji vzamete zdravilo, ki deluje proti zvišani telesni temperaturi in bolečinam.
- **Reakcije na mestu injiciranja**, vključno z rdečico, oteklino, obarvanostjo kože, vnetjem, bolečino in razpokanjem kože, so *zelo pogoste*.
Pojav reakcij na mestu injiciranja se običajno sčasoma zmanjšuje.
Razgradnja tkiva (nekroza), abscesi in bule se na mestu injiciranja pojavljajo *občasno* (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov).
Glejte tudi priporočila v poglavju »Opozorila in previdnostni ukrepi«, za zmanjšanje tveganja za nastanek reakcij na mestu injiciranja.
Mesto injiciranja se lahko okuži (*občasno*); koža lahko postane otekla, občutljiva in trda, celotni predel je lahko zelo boleč. Če opazite katerega koli od teh simptomov, se takoj posvetujte s svojim zdravnikom.
- Določeni **laboratorijski testi** se lahko spremenijo. Teh sprememb bolnik na splošno ne opazi (ni znakov) in so običajno reverzibilne in blage ter najpogostejše ne zahtevajo posebnega zdravljenja.
Število rdečih krvnih celic, belih krvnih celic ali trombocitov se lahko zmanjša bodisi posamezno (*zelo pogosto*) ali pa pri vseh hkrati (*redko*). Možni znaki, ki se lahko pojavijo kot posledica teh sprememb, so utrujenost, zmanjšana odpornost na okužbe, podplutbe ali nepojasnjene krvavitve. Jetrni testi so lahko moteni (*zelo pogosto*). Poročali so tudi o vnetju jeter (*občasno*). Če imate znake, ki kažejo na motnje v delovanju jeter, kot so izguba apetita, ki ga spremljajo drugi znaki, kot so siljenje na bruhanje, bruhanje, zlatenica, se prosimo takoj posvetujte s svojim zdravnikom (glejte zgoraj »Takoj obvestite svojega zdravnika...«).
- **Nepravilno delovanje ščitnice** se lahko pojavi *občasno*. Delovanje ščitnice je lahko preveliko ali premajhno. Simptomov, ki kažejo na spremembe aktivnosti ščitnice, bolniki skoraj nikoli ne opazijo, zdravnik pa lahko svetuje ustrezna testiranja.
- **Navidezni ponovni zagon MS** (*pogostnost ni znana*): Obstaja možnost, da boste na začetku zdravljenja z zdravilom Rebif opazili znake, ki so podobni znakom ponovnega zagona multiple skleroze. Na primer, vaše mišice bodo lahko zelo napete ali zelo šibke, kar vam bo onemogočalo gibanje po vaši želji. V nekaterih primerih se takšni znaki lahko pojavijo v povezavi z zvišano telesno temperaturo ali gripi podobnimi znaki, ki so opisani zgoraj. Če opazite katerega koli od navedenih neželenih učinkov, se posvetujte s svojim zdravnikom.

Drugi možni neželeni učinki so:

Zelo pogosti (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- glavobol

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- nespečnost (težave s spanjem)
- driska, siljenje na bruhanje, bruhanje
- srbenje, izpuščaj (kožni izpuščaji)
- bolečine v mišicah in sklepih
- utrujenost, zvišana telesna temperatura, mrzlica
- izpadanje las

Občasni (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- koprivnica
- epileptični napadi
- vnetje jeter (hepatitis)
- težave z dihanjem
- krvni strdki, kot je globoka venska tromboza
- bolezni mrežnice (očesnega ozadja), kot so vnetje ali krvni strdki s posledičnimi motnjami vida (motnje vida, izguba vida)
- večje znojenje

Redki (pojavi se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov):

- poskus samomora
- resne kožne reakcije – nekatere z mukoznimi lezijami
- Krvni strdki v majhnih krvnih žilah, ki lahko vplivajo na delovanje ledvic (trombotična trombocitopenična purpura ali hemolitično-uremični sindrom). Simptomi lahko vključujejo povečano nastajanje modric, krvavitve, povišano telesno temperaturo, izjemno šibkost, glavobol, omotico ali vrtoglavico. Zdravnik bo morda ugotovil spremembe v vaši krvni sliki in delovanju vaših ledvic.
- eritematozni lupus zaradi zdravila: neželeni učinek dolgotrajnega zdravljenja z zdravilom Rebif. Simptomi lahko vključujejo bolečine v mišicah, bolečine in oteklost sklepov in izpuščaj. Pojavijo se lahko tudi drugi znaki, kot so povišana telesna temperatura, izguba telesne mase in utrujenost. Simptomi običajno izzvenijo v enem ali dveh tednih po koncu zdravljenja.
- Težave z ledvicami, vključno z brazgotinjenjem, lahko zmanjšajo delovanje ledvic.
Če se pojavijo nekateri ali vsi od teh simptomov:
 - penjenje urina,
 - utrujenost,
 - oteklina, zlasti gležnjev in vek, ter povečanje telesne mase.To povejte zdravniku, saj so lahko to znaki možnih težav z ledvicami.

Poročali so tudi o sledečih neželenih učinkih interferona beta (pogostnost ni znana):

- omotici
- nervoznosti
- izgubi apetita
- dilataciji krvnih žil in palpitaciji
- nerednem in/ali spremenjenem menstruacijskem ciklusu
- pljučna arterijska hipertenzija – bolezen, ki povzroči hudo zoženje krvnih žil v pljučih, katerega posledica je visok krvni tlak v žilah, po katerih kri teče iz srca v pljuča. Pljučna arterijska hipertenzija se lahko pojavi ob različnih časovnih točkah zdravljenja, vključno nekaj let po začetku zdravljenja z zdravilom Rebif.
- vnetje maščobnega tkiva pod kožo (panikulitis), zaradi česar se lahko pojavi občutek otrdele kože, lahko pa se razvijejo tudi boleče rdeče bule ali lise.

Zdravljenja ne smete prekiniti ali spreminjati, ne da bi se predhodno posvetovali s svojim zdravnikom.

Otroci in mladostniki

Neželeni učinki pri otrocih in mladostnikih so podobni kot pri odraslih.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje](#), ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Rebif

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki poleg oznake EXP.

Shranjujte v hladilniku (2 °C–8 °C).

Ne zamrzujte. (Za preprečitev naključnega zamrzovanja se izogibajte shranjevanju zdravila v bližini zamrzovalnega predela).

V primeru ambulantne uporabe lahko vzamete zdravilo Rebif iz hladilnika in ga shranjujete pri temperaturi do 25 °C, največ 14 dni. Nato morate zdravilo Rebif postaviti nazaj v hladilnik in ga uporabiti do datuma izteka roka uporabnosti.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Ne uporabljajte tega zdravila, če opazite vidne znake kvarjenja, če na primer raztopina ni več bistra ali če vsebuje delce.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Rebif

- Učinkovina je interferon beta-1a. Ena injekcijska brizga vsebuje 44 mikrogramov, kar ustreza 12 milijonov mednarodnih enot (i.e.) interferona beta-1a.
- Druge sestavine zdravila so manitol, poloksamer 188, L-metionin, benzilalkohol, natrijev acetat, ocetna kislina, natrijev hidroksid in voda za injekcije.

Izgled zdravila Rebif in vsebina pakiranja

Rebif je na voljo kot raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi s pritrjeno iglo za samoinjiciranje. Raztopina Rebif je bistra do opalescentna. Napolnjena injekcijska brizga je pripravljena za uporabo in vsebuje 0,5 ml raztopine.

Rebif je na voljo v pakiranju z 1, 3, 12 ali 36 napolnjenimi injekcijskimi brizgami. Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

Navodilo za uporabo

Rebif 8,8 mikrogramov raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi **Rebif 22 mikrogramov raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi** interferon beta-1a Začetno pakiranje

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Rebif in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Rebif
3. Kako uporabljati zdravilo Rebif
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Rebif
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Rebif in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Rebif spada v razred zdravil, znanih kot interferoni. To so naravne snovi, ki prenašajo sporočila med celicami. Interferone proizvaja telo in igrajo bistveno vlogo v imunskem sistemu. S pomočjo mehanizmov, ki jih v celoti še ne razumemo, interferoni pomagajo omejiti škodo v osrednjem živčnem sistemu, ki jo povzroča multipla skleroza.

Zdravilo Rebif je visoko prečiščena topna beljakovina, ki je podobna naravnemu interferonu beta, ki ga proizvaja človeško telo.

Zdravilo Rebif se uporablja za zdravljenje multiple skleroze. Dokazano je, da zmanjšuje število in jakost zagonov te bolezni ter upočasnjuje napredovanje nesposobnosti. Odobreno je tudi za uporabo pri bolnikih, ki so imeli en klinični dogodek, ki bi lahko bil prvi znak multiple skleroze.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Rebif

Ne uporabljajte zdravila Rebif

- če ste alergični na naravni ali rekombinantni interferon beta ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- če imate trenutno hudo depresijo.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila Rebif se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

- Zdravilo Rebif se sme uporabljati samo pod nadzorom zdravnika.
- Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Rebif natančno preberite in upoštevajte navodila, navedena v poglavju »Kako uporabljati zdravilo Rebif«, da zmanjšate tveganje pojava nekroze na mestu injiciranja (razpokanje kože in razgradnja tkiva), o katerem so poročali pri bolnikih,

zdravljenih z zdravilom Rebif. Če se pojavijo moteče lokalne reakcije, se posvetujte z zdravnikom.

- Pred začetkom uporabe zdravila Rebif se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, če imate alergijo (ste preobčutljivi) na katero koli zdravilo.
- Med zdravljenjem se lahko pojavijo krvni strdki v majhnih krvnih žilah. Ti krvni strdki lahko vplivajo na delovanje ledvic. To se lahko pojavi nekaj tednov do nekaj let po začetku zdravljenja z zdravilom Rebif. Zdravnik bo morda želel spremljati vaš krvni tlak, krvno sliko (število krvnih ploščic) in delovanje vaših ledvic.

Obvestite zdravnika, če imate bolezen

- kostnega mozga,
- ledvic,
- jeter,
- srca,
- žleze ščitnice,
- ste bili v depresiji,
- ali ste imeli/imate epileptične napade,

tako da bo lahko skrbno spremljal vaše zdravljenje in kakršno koli poslabšanje teh bolezni.

Druga zdravila in zdravilo Rebif

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če uporabljate, ste pred kratkim uporabljali ali pa boste morda začeli uporabljati katero koli drugo zdravilo.

Zdravnika še zlasti obvestite, če jemljete antiepileptike ali antidepresive.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Škodljivih učinkov na dojene novorojenčke/dojenčke ni pričakovati. Zdravilo Rebif se lahko uporablja med dojenjem.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Vplivi same bolezni ali zdravljenja bolezni lahko vplivajo na vašo sposobnost upravljanja vozil ali uporabe strojev. Če ste zaskrbljeni, se o tem posvetujte s svojim zdravnikom.

Zdravilo Rebif vsebuje natrij in benzilalkohol

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

To zdravilo vsebuje 1,0 mg benzilalkohola na odmerek 0,2 ml in 2,5 mg benzilalkohola na odmerek 0,5 ml. Benzilalkohol lahko povzroči alergijske reakcije.

Benzilalkohol je povezan s tveganjem za pojav hudih neželenih učinkov, vključno s težavami z dihanjem (imenovanimi »sindrom lovljenja sape«) pri majhnih otrocih.

Pri majhnih otrocih (do 3 leta starosti) zdravila ne uporabljajte več kot en teden, razen če vam je tako svetoval zdravnik ali farmacevt.

Če ste noseči ali če dojite oziroma imate okvarjeno delovanje jeter ali ledvic, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Večje količine benzilalkohola se namreč lahko kopičijo v vašem telesu in povzročijo neželene učinke (imenovane »metabolična acidoza«).

3. Kako uporabljati zdravilo Rebif

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom.

Začetek zdravljenja

Zdravljenje se začne s 4-tedenskim obdobjem postopnega povečevanja odmerka (tako imenovano »titriranje odmerka«), za zmanjšanje nekaterih neželenih učinkov. Priporočljivo je, da:

- se prvi in drugi teden zdravljenja trikrat na teden injicira zdravilo Rebif 8,8 mikrogramov,
- se tretji in četrti teden zdravljenja trikrat na teden injicira zdravilo Rebif 22 mikrogramov.

Od petega tedna naprej, ko boste zaključili uvajalno obdobje, boste sledili običajnemu režimu odmerjanja, ki vam ga je predpisal vaš zdravnik.

Odmerek

Običajen odmerek je 44 mikrogramov (12 milijonov i.e.) trikrat na teden.

Nižji odmerek 22 mikrogramov (6 milijonov i.e.) trikrat na teden se priporoča za bolnike z multiplo sklerozo, ki ne morejo prenašati višjih odmerkov.

Zdravilo Rebif se mora dajati trikrat na teden in, če je mogoče:

- na iste tri dni vsak teden (z razmakom najmanj 48 ur, npr. v ponedeljek, sredo, petek)
- vedno ob istem času dneva (najbolje zvečer).

Uporaba pri otrocih in mladostnikih (starih 2 do 17 let)

Formalnih kliničnih preskušanj pri otrocih ali mladostnikih niso izvedli. Vendar pa nekateri razpoložljivi klinični podatki kažejo, da je varnostni profil pri otrocih in mladostnikih, ki so trikrat na teden prejemali zdravilo Rebif 22 mikrogramov ali 44 mikrogramov, podoben kot pri odraslih.

Uporaba pri otrocih (starih manj kot 2 leti)

Zdravilo Rebif se ne priporoča pri otrocih, starih manj kot 2 leti.

Način uporabe

Zdravilo Rebif je namenjeno za subkutano (podkožno) injiciranje.

Dajanje prve injekcije (injekcij) mora biti izvedeno pod nadzorom ustrezno usposobljene zdravstvene osebe. Po ustreznem izobraževanju lahko vi, član družine, prijatelj ali negovalec uporabljate injekcijske brizge zdravila Rebif za dajanje zdravila doma. Zdravilo se lahko uporabi tudi s primernim avtoinjektorjem.

Za uporabo zdravila Rebif pozorno preberite naslednja navodila:

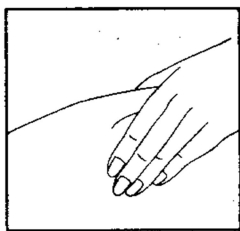
Zdravilo je za enkratno uporabo.

Uporabiti smete samo bistro do opalescentno raztopino brez delcev in vidnih znakov kvarjenja.

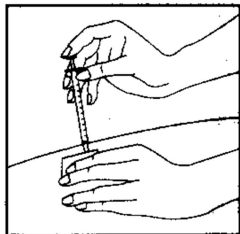
Kako injicirati zdravilo Rebif



- Izberite mesto injiciranja. Vaš zdravnik vas bo podučil o možnih mestih za injiciranje (dobra mesta vključujejo zgornji del beder in spodnji del trebuha). Injekcijsko brizgo primite kot svinčnik ali puščico. Priporočljivo je, da si beležite mesta injiciranja in jih izmenjujete tako, da ne zabadate prepogosto v eno in isto mesto, da zmanjšate tveganje za nekrozo na mestu injiciranja. POZOR: Ne uporabljajte predelov, v katerih čutite zatrdline, trde vozle ali bolečino; o vsem, kar opazite, se pogovorite s svojim zdravnikom ali drugim zdravstvenim delavcem.
- Roke si temeljito umijte z milom in vodo.
- Odstranite injekcijsko brizgo zdravila Rebif iz pretisnega omota z odvijanjem plastičnega omota.
- Pred injiciranjem uporabite za čiščenje kože na mestu injiciranja alkoholno blazinico. Pustite, da se koža osuši. Če na koži ostane lekanec alkohola, vam lahko povzroči pekoč občutek.



- Nežno stisnite kožo okoli mesta (da jo malce dvignete).
- Z zapestjem naslonjenim na kožo v bližini mesta, s hitrim in trdnim gibom zabodite iglo pod pravim kotom naravnost v kožo.



- S počasnim in enakomernim pritiskom vbrizgajte zdravilo (potiskajte bat do konca, dokler injekcijska brizga ni prazna).
- Na mesto injiciranja pritisnite blazinico. Izvlecite iglo iz kože.

- Nežno masirajte mesto injiciranja s suhim kosom vate ali gazo.
- Odstranite vse uporabljene predmete: ko ste zaključili z injiciranjem, takoj zavržite brizgo v ustrezno posodo za odlaganje.

Če ste uporabili večji odmerek zdravila Rebif, kot bi smeli

V primeru prekoračenega odmerka se takoj posvetujte z zdravnikom.

Če ste pozabili uporabiti zdravilo Rebif

Če ste izpustili odmerek, nadaljujte z injekcijami z dnevom, predvidenim za naslednji odmerek. Ne uporabite dvojnega odmerka, če ste pozabili uporabiti prejšnji odmerek.

Če ste prenehali uporabljati zdravilo Rebif

Učinkov zdravila Rebif morda ne boste opazili takoj. Zato ne prenehajte uporabljati zdravila Rebif, temveč nadaljujte z redno uporabo za doseganje želenih rezultatov. Če niste prepričani o koristih, se posvetujte z zdravnikom.

Zdravljenja ne smete prekiniti, ne da bi se predhodno posvetovali z zdravnikom.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Takoj obvestite svojega zdravnika in prenehajte z jemanjem zdravila Rebif, če opazite katerega od sledečih resnih neželenih učinkov:

- **Resne alergijske (preobčutljivostne) reakcije.** Če takoj po dajanju zdravila Rebif začutite nenadne težave z dihanjem, ki se lahko pojavijo skupaj z otekanjem obraza, ustnic, jezika ali žrela, koprivnico, srbenjem po celem telesu in z občutkom šibkosti ali omedlevice, se takoj posvetujte s svojim zdravnikom ali poiščite nujno zdravniško pomoč. Te reakcije so *redke* (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov).
- Takoj obvestite svojega zdravnika, če ste opazili katerega od sledečih možnih znakov, ki kažejo na **težave z jetri**: zlatenica (porumenelost kože ali beločnic), splošno srbenje, izguba apetita, ki jo spremljajo siljenje na bruhanje in bruhanje ter pojav manjših podplutb na koži. Hude težave z jetri lahko spremljajo dodatni znaki kot so težave s koncentracijo, zaspanost in zmedenost.

- **Depresija** je *pogosta* (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov) pri zdravljenih bolnikih z multiplo sklerozo. Če se počutite **potrto ali so se pri vas pojavile misli na samomor**, o tem takoj obvestite svojega zdravnika.

Posvetujte se z zdravnikom, če se pojavi kateri od teh neželenih učinkov:

- **Gripi podobni simptomi**, kot so glavobol, zvišana telesna temperatura, mrzlica, bolečine v mišicah in sklepih, utrujenost in siljenje na bruhanje, so *zelo pogosti* (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov).
Ti simptomi so običajno blagi in pogostejši na začetku zdravljenja, z nadaljnjo uporabo pa se zmanjšujejo.
Za zmanjšanje navedenih simptomov, vam zdravnik lahko svetuje, da pred odmerkom zdravila Rebif in nato še naslednjih 24 ur po vsaki injekciji vzamete zdravilo, ki deluje proti zvišani telesni temperaturi in bolečinam.
- **Reakcije na mestu injiciranja**, vključno z rdečico, oteklino, obarvanostjo kože, vnetjem, bolečino in razpokanjem kože, so *zelo pogoste*.
Pojav reakcij na mestu injiciranja se običajno sčasoma zmanjšuje.
Razgradnja tkiva (nekroza), abscesi in bule se na mestu injiciranja pojavljajo *občasno* (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov).
Glejte tudi priporočila v poglavju »Opozorila in previdnostni ukrepi«, za zmanjšanje tveganja za nastanek reakcij na mestu injiciranja.
Mesto injiciranja se lahko okuži (*občasno*); koža lahko postane otekla, občutljiva in trda, celotni predel je lahko zelo boleč. Če opazite katerega koli od teh simptomov, se takoj posvetujte s svojim zdravnikom.
- Določeni **laboratorijski testi** se lahko spremenijo. Teh sprememb bolnik na splošno ne opazi (ni znakov) in so običajno reverzibilne in blage ter najpogosteje ne zahtevajo posebnega zdravljenja.
Število rdečih krvnih celic, belih krvnih celic ali trombocitov se lahko zmanjša bodisi posamezno (*zelo pogosto*) ali pa pri vseh hkrati (*redko*). Možni znaki, ki se lahko pojavijo kot posledica teh sprememb, so utrujenost, zmanjšana odpornost na okužbe, podplutbe ali nepojasnjene krvavitve. Jetrni testi so lahko moteni (*zelo pogosto*). Poročali so tudi o vnetju jeter (*občasno*). Če imate znake, ki kažejo na motnje v delovanju jeter, kot so izguba apetita, ki ga spremljajo drugi znaki, kot so siljenje na bruhanje, bruhanje, zlatenica, se prosimo takoj posvetujte s svojim zdravnikom (glejte zgoraj »Takoj obvestite svojega zdravnika...«).
- **Nepravilno delovanje ščitnice** se lahko pojavi *občasno*. Delovanje ščitnice je lahko preveliko ali premajhno. Simptomov, ki kažejo na spremembe aktivnosti ščitnice, bolniki skoraj nikoli ne opazijo, zdravnik pa lahko svetuje ustrezna testiranja.
- **Navidezni ponovni zagon MS (pogostnost ni znana)**: Obstaja možnost, da boste na začetku zdravljenja z zdravilom Rebif opazili znake, ki so podobni znakom ponovnega zagona multiple skleroze. Na primer, vaše mišice bodo lahko zelo napete ali zelo šibke, kar vam bo onemogočalo gibanje po vaši želji. V nekaterih primerih se takšni znaki lahko pojavijo v povezavi z zvišano telesno temperaturo ali gripi podobnimi znaki, ki so opisani zgoraj. Če opazite katerega koli od navedenih neželenih učinkov, se posvetujte s svojim zdravnikom.

Drugi možni neželeni učinki so:

Zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- glavobol

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- nespečnost (težave s spanjem)
- driska, siljenje na bruhanje, bruhanje

- srbenje, izpuščaj (kožni izpuščaji)
- bolečine v mišicah in sklepih
- utrujenost, zvišana telesna temperatura, mrzlica
- izpadanje las

Občasni (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- koprivnica
- epileptični napadi
- vnetje jeter (hepatitis)
- težave z dihanjem
- krvni strdki, kot je globoka venska tromboza
- bolezeni mrežnice (očesnega ozadja), kot so vnetje ali krvni strdki s posledičnimi motnjami vida (motnje vida, izguba vida)
- večje znojenje

Redki (pojavi se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov):

- poskus samomora
- resne kožne reakcije – nekatere z mukoznimi lezijami
- Krvni strdki v majhnih krvnih žilah, ki lahko vplivajo na delovanje ledvic (trombotična trombocitopenična purpura ali hemolitično-uremični sindrom). Simptomi lahko vključujejo povečano nastajanje modric, krvavitve, povišano telesno temperaturo, izjemno šibkost, glavobol, omotico ali vrtooglavo. Zdravnik bo morda ugotovil spremembe v vaši krvni sliki in delovanju vaših ledvic.
- eritematozni lupus zaradi zdravila: neželeni učinek dolgotrajnega zdravljenja z zdravilom Rebif. Simptomi lahko vključujejo bolečine v mišicah, bolečine in oteklost sklepov in izpuščaj. Pojavijo se lahko tudi drugi znaki, kot so povišana telesna temperatura, izguba telesne mase in utrujenost. Simptomi običajno izzvenijo v enem ali dveh tednih po koncu zdravljenja.
- Težave z ledvicami, vključno z brazgotinjenjem, lahko zmanjšajo delovanje ledvic. Če se pojavijo nekateri ali vsi od teh simptomov:
 - penjenje urina,
 - utrujenost,
 - oteklina, zlasti gležnjev in vek, ter povečanje telesne mase.
 To povejte zdravniku, saj so lahko to znaki možnih težav z ledvicami.

Poročali so tudi o sledečih neželenih učinkih interferona beta (pogostnost ni znana):

- omotici
- nervoznosti
- izgubi apetita
- dilataciji krvnih žil in palpitaciji
- nerednem in/ali spremenjenem menstrualnem ciklusu
- pljučna arterijska hipertenzija – bolezen, ki povzroči hudo zoženje krvnih žil v pljučih, katerega posledica je visok krvni tlak v žilah, po katerih kri teče iz srca v pljuča. Pljučna arterijska hipertenzija se lahko pojavi ob različnih časovnih točkah zdravljenja, vključno nekaj let po začetku zdravljenja z zdravilom Rebif.
- vnetje maščobnega tkiva pod kožo (panikulitis), zaradi česar se lahko pojavi občutek otrdele kože, lahko pa se razvijejo tudi boleče rdeče bule ali lise.

Zdravljenja ne smete prekiniti ali spreminjati, ne da bi se predhodno posvetovali s svojim zdravnikom.

Otroci in mladostniki

Neželeni učinki pri otrocih in mladostnikih so podobni kot pri odraslih.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v**

[Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Rebif

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki poleg oznake EXP.

Shranjujte v hladilniku (2 °C–8 °C).

Ne zamrzujte. (Za preprečitev naključnega zamrzovanja se izogibajte shranjevanju zdravila v bližini zamrzovalnega predela).

V primeru ambulantne uporabe lahko vzamete zdravilo Rebif iz hladilnika in ga shranjujete pri temperaturi do 25 °C, največ 14 dni. Nato morate zdravilo Rebif postaviti nazaj v hladilnik in ga uporabiti do datuma izteka roka uporabnosti.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Ne uporabljajte tega zdravila, če opazite vidne znake kvarjenja, če na primer raztopina ni več bistra ali če vsebuje delce.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Rebif

- Učinkovina je interferon beta-1a.
 - Ena 8,8 mikrogramska injekcijska brizga vsebuje 8,8 mikrogramov interferona – beta-1a (2,4 milijonov i.e.).
 - Ena 22 mikrogramska injekcijska brizga vsebuje 22 mikrogramov interferona – beta-1a (6 milijonov i.e.).
- Druge sestavine zdravila so manitol, poloksamer 188, L-metionin, benzilalkohol, natrijev acetat, ocetna kislina, natrijev hidroksid in voda za injekcije.

Izgled zdravila Rebif in vsebina pakiranja

Rebif 8,8 mikrogramov je raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi s pritrjeno iglo za samoinjiciranje. Napolnjena injekcijska brizga je pripravljena za uporabo in vsebuje 0,2 ml raztopine.

Rebif 22 mikrogramov je raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi s pritrjeno iglo za samoinjiciranje. Napolnjena injekcijska brizga je pripravljena za uporabo in vsebuje 0,5 ml raztopine.

Rebif je bistra do opalescentna raztopina.

Rebif 8,8 mikrogramov in Rebif 22 mikrogramov sta na voljo v začetnem pakiranju, ki je namenjen za uporabo v prvih 4 tednih zdravljenja, ko se priporoča postopno povečevanje odmerka zdravila Rebif.

Začetno pakiranje za eno-mesečno zdravljenje vsebuje šest napolnjenih injekcijskih brizg zdravila Rebif 8,8 mikrogramov in šest napolnjenih injekcijskih brizg zdravila Rebif 22 mikrogramov.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne**Drugi viri informacij**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

Navodilo za uporabo

Rebif 22 mikrogramov/0,5 ml raztopina za injiciranje v vložku interferon beta-1a

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Rebif in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Rebif
3. Kako uporabljati zdravilo Rebif
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Rebif
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Rebif in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Rebif spada v razred zdravil, znanih kot interferoni. To so naravne snovi, ki prenašajo sporočila med celicami. Interferone proizvaja telo in igrajo bistveno vlogo v imunskem sistemu. S pomočjo mehanizmov, ki jih v celoti še ne razumemo, interferoni pomagajo omejiti škodo v osrednjem živčnem sistemu, ki jo povzroča multipla skleroza.

Zdravilo Rebif je visoko prečiščena topna beljakovina, ki je podobna naravnemu interferonu beta, ki ga proizvaja človeško telo.

Zdravilo Rebif se uporablja za zdravljenje multiple skleroze. Dokazano je, da zmanjšuje število in jakost zagonov te bolezni ter upočasnjuje napredovanje nesposobnosti.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Rebif

Ne uporabljajte zdravila Rebif

- če ste alergični na naravni ali rekombinantni interferon beta ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- če imate trenutno hudo depresijo.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila Rebif se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

- Zdravilo Rebif se sme uporabljati samo pod nadzorom zdravnika.
- Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Rebif natančno preberite in upoštevajte navodila navedena v poglavju »Kako uporabljati zdravilo Rebif«, da zmanjšate tveganje pojava nekroze na mestu injiciranja (razpokanje kože in razgradnja tkiva), o katerem so poročali pri bolnikih zdravljenih z zdravilom Rebif. Če se pojavijo moteče lokalne reakcije, se posvetujte z zdravnikom.
- Pred začetkom uporabe zdravila Rebif se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, če imate alergijo (ste preobčutljivi) na katero koli zdravilo.

- Med zdravljenjem se lahko pojavijo krvni strdki v majhnih krvnih žilah. Ti krvni strdki lahko vplivajo na delovanje ledvic. To se lahko pojavi nekaj tednov do nekaj let po začetku zdravljenja z zdravilom Rebif. Zdravnik bo morda želel spremljati vaš krvni tlak, krvno sliko (število krvnih ploščic) in delovanje vaših ledvic.

Obvestite zdravnika, če imate bolezen

- kostnega mozga,
- ledvic,
- jeter,
- srca,
- žleze ščitnice,
- ste bili v depresiji,
- ali ste imeli/imate epileptične napade,

tako da bo lahko skrbno spremljal vaše zdravljenje in kakršno koli poslabšanje teh bolezni.

Druga zdravila in zdravilo Rebif

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če uporabljate, ste pred kratkim uporabljali ali pa boste morda začeli uporabljati katero koli drugo zdravilo.

Zdravnika še zlasti obvestite, če jemljete antiepileptike ali antidepresive.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Škodljivih učinkov na dojene novorojenčke/dojenčke ni pričakovati. Zdravilo Rebif se lahko uporablja med dojenjem.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Vplivi same bolezni ali zdravljenja bolezni lahko vplivajo na vašo sposobnost upravljanja vozil ali uporabe strojev. Če ste zaskrbljeni, se o tem posvetujte s svojim zdravnikom.

Zdravilo Rebif vsebuje natrij in benzilalkohol

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

To zdravilo vsebuje 2,5 mg benzilalkohola na odmerek. Benzilalkohol lahko povzroči alergijske reakcije.

Benzilalkohol je povezan s tveganjem za pojav hudih neželenih učinkov, vključno s težavami z dihanjem (imenovanimi »sindrom lovljenja sape«) pri majhnih otrocih.

Pri majhnih otrocih (do 3 leta starosti) zdravila ne uporabljajte več kot en teden, razen če vam je tako svetoval zdravnik ali farmacevt.

Če ste noseči ali če dojite oziroma imate okvarjeno delovanje jeter ali ledvic, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Večje količine benzilalkohola se namreč lahko kopičijo v vašem telesu in povzročijo neželene učinke (imenovane »metabolična acidoza«).

3. Kako uporabljati zdravilo Rebif

To zdravilo je za večkratno odmerjanje.

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom.

Odmerek

Običajen odmerek je 44 mikrogramov (12 milijonov i.e.) trikrat na teden. Vaš zdravnik vam je predpisal nižji odmerek 22 mikrogramov (6 milijonov i.e.) trikrat na teden. Ta nižji odmerek se priporoča za bolnike, ki ne morejo prenašati višjih odmerkov.

Zdravilo Rebif se mora dajati trikrat na teden in, če je mogoče:

- na iste tri dni vsak teden (z razmakom najmanj 48 ur, npr. v ponedeljek, sredo, petek)
- vedno ob istem času dneva (najbolje zvečer).

Uporaba pri otrocih in mladostnikih (starih 2 do 17 let)

Formalnih kliničnih preskušanj pri otrocih ali mladostnikih niso izvedli. Vendar pa nekateri razpoložljivi klinični podatki kažejo, da je varnostni profil pri otrocih in mladostnikih, ki so trikrat na teden prejeli zdravilo Rebif 22 mikrogramov ali 44 mikrogramov, podoben kot pri odraslih.

Uporaba pri otrocih (starih manj kot 2 leti)

Zdravilo Rebif se ne priporoča pri otrocih, starih manj kot 2 leti.

Način uporabe

- Zdravilo Rebif je namenjeno za subkutano (podkožno) injiciranje.
- Dajanje prve injekcije (injekcij) mora biti izvedeno pod nadzorom ustrezno usposobljene zdravstvene osebe. Po ustreznem izobraževanju lahko vi, član družine, prijatelj ali negovalec uporabljate vložek zdravila Rebif z vašim pripomočkom za dajanje zdravila doma.
- Vložek uporabite z elektronskim pripomočkom za injiciranje RebiSmart.
- Izčrpna navodila za uporabo so priložena vašemu pripomočku. Dosledno jih upoštevajte.
- Kratka navodila o uporabi vložkov zdravila Rebif so navedena spodaj.

Preden začnete

- Roke si temeljito umijte z milom in vodo.
- Odstranite vložek zdravila Rebif iz pretisnega omota z odstranitvijo plastičnega omota.
- Preverite, da vložek (ko ga odstranite iz hladilnika) ni po nesreči zamrznil v škatli ali znotraj pripomočka. Uporabiti smete samo bistro do opalescentno raztopino brez delcev in vidnih znakov kvarjenja.
- Za namestitev vložka v pripomoček in dajanje injekcije upoštevajte priročnik z navodili za uporabo, ki je priložen vašemu pripomočku.

Kam injicirati zdravilo Rebif



- Izberite mesto injiciranja. Vaš zdravnik vas bo podučil o možnih mestih za injiciranje (dobra mesta vključujejo zgornji del beder in spodnji del trebuha). Priporočljivo je, da si beležite mesta injiciranja in jih izmenjujete tako, da ne zabadate prepogosto v eno in isto mesto, da zmanjšate tveganje za nekrozo na mestu injiciranja.
- POZOR: Ne uporabljajte predelov, v katerih čutite zatrdline, trde vozle ali bolečino; o vsem, kar opazite, se pogovorite s svojim zdravnikom ali drugim zdravstvenim delavcem.
- Pred injiciranjem za čiščenje kože na mestu injiciranja uporabite alkoholno blazinico. Pustite, da se koža osuši. Če na koži ostane le kanec alkohola, vam lahko povzroči pekoč občutek.

Kako injicirati zdravilo Rebif

- Kako izbrati pravilen odmerek 22 mikrogramov vam bo razložil vaš zdravnik. Preberite tudi navodila v priročniku, priloženem vašemu pripomočku (RebiSmart).

<i>RebiSmart</i>	• Pred injiciranjem se prepričajte, da odmerek, prikazan na zaslonu pripomočka, ustreza predpisanemu odmerku 22 mikrogramov. • Namestite RebiSmart pod pravim kotom (90°) na kožo. • Pritisnite injekcijski gumb. Med injiciranjem gumb utripa. • Počakajte, da lučka ugasne. To pomeni, da je injiciranje končano. • Odstranite pripomoček RebiSmart iz mesta injiciranja.
------------------	---

Po injiciranju zdravila Rebif s pripomočkom Rebismart

- Iglo odstranite in zavrzite v skladu z navodili za uporabo v priročniku, ki je priložen vašemu pripomočku.
- Nežno masirajte mesto injiciranja s suhim kosom vate ali gazo.
- Pripomoček, ki vsebuje vložek zdravila Rebif, shranite v skladu z navodili v poglavju 5 »Shranjevanje zdravila Rebif«.

Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, medicinsko sestro ali s farmacevtom.

Če ste uporabili večji odmerek zdravila Rebif, kot bi smeli

V primeru prekoračenega odmerka se takoj posvetujte z zdravnikom.

Če ste pozabili uporabiti zdravilo Rebif

Če ste izpustili odmerek, nadaljujte z injekcijami z dnevom, predvidenim za naslednji odmerek. Ne uporabite dvojnega odmerka, če ste pozabili uporabiti prejšnji odmerek.

Če ste prenehali uporabljati zdravilo Rebif

Učinkov zdravila Rebif morda ne boste opazili takoj. Zato ne prenehajte uporabljati zdravila Rebif, temveč nadaljujte z redno uporabo za doseganje želenih rezultatov. Če niste prepričani o koristih, se posvetujte z zdravnikom.

Zdravljenja ne smete prekiniti, ne da bi se predhodno posvetovali z zdravnikom.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Takoj obvestite svojega zdravnika in prenehajte z jemanjem zdravila Rebif, če opazite katerega od sledečih resnih neželenih učinkov:

- **Resne alergijske (preobčutljivostne) reakcije.** Če takoj po dajanju zdravila Rebif začutite nenadne težave z dihanjem, ki se lahko pojavijo skupaj z otekanjem obraza, ustnic, jezika ali žrela, koprivnico, srbenjem po celem telesu in z občutkom šibkosti ali omedlevice, se takoj posvetujte s svojim zdravnikom ali poiščite nujno zdravniško pomoč. Te reakcije so *redke* (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov).
- Takoj obvestite svojega zdravnika, če ste opazili katerega od sledečih možnih znakov, ki kažejo na **težave z jetri**: zlatenica (porumenelost kože ali beločnic), splošno srbenje, izguba apetita, ki jo spremljajo siljenje na bruhanje in bruhanje ter pojav manjših podplutb na koži. Hude težave z jetri lahko spremljajo dodatni znaki kot so težave s koncentracijo, zaspanost in zmedenost.
- **Depresija** je *pogosta* (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov) pri zdravljenih bolnikih z multiplo sklerozo. Če se počutite **potrto ali so se pri vas pojavile misli na samomor**, o tem takoj obvestite svojega zdravnika.

Posvetujte se z zdravnikom, če se pojavi kateri od teh neželenih učinkov:

- **Gripi podobni simptomi**, kot so glavobol, zvišana telesna temperatura, mrzlica, bolečine v mišicah in sklepih, utrujenost in siljenje na bruhanje, so *zelo pogosti* (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov).
Ti simptomi so običajno blagi in pogostejši na začetku zdravljenja, z nadaljnjo uporabo pa se zmanjšujejo.
Za zmanjšanje navedenih simptomov, vam zdravnik lahko svetuje, da pred odmerkom zdravila Rebif in nato še naslednjih 24 ur po vsaki injekciji vzamete zdravilo, ki deluje proti zvišani telesni temperaturi in bolečinam.
- **Reakcije na mestu injiciranja**, vključno z rdečico, oteklino, obarvanostjo kože, vnetjem, bolečino in razpokanjem kože, so *zelo pogoste*.
Pojav reakcij na mestu injiciranja se običajno sčasoma zmanjšuje.
Razgradnja tkiva (nekroza), abscesi in bule se na mestu injiciranja pojavljajo *občasno* (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov).
Glejte tudi priporočila v poglavju »Opozorila in previdnostni ukrepi«, za zmanjšanje tveganja za nastanek reakcij na mestu injiciranja.
Mesto injiciranja se lahko okuži (*občasno*); koža lahko postane otekla, občutljiva in trda, celotni predel je lahko zelo boleč. Če opazite katerega koli od teh simptomov, se takoj posvetujte s svojim zdravnikom.
- Določeni **laboratorijski testi** se lahko spremenijo. Teh sprememb bolnik na splošno ne opazi (ni znakov) in so običajno reverzibilne in blage ter najpogosteje ne zahtevajo posebnega zdravljenja.
Število rdečih krvnih celic, belih krvnih celic ali trombocitov se lahko zmanjša bodisi posamezno (*zelo pogosto*) ali pa pri vseh hkrati (*redko*). Možni znaki, ki se lahko pojavijo kot posledica teh sprememb, so utrujenost, zmanjšana odpornost na okužbe, podplutbe ali nepojasnjene krvavitve. Jetrni testi so lahko moteni (*zelo pogosto*). Poročali so tudi o vnetju jeter (*občasno*). Če imate znake, ki kažejo na motnje v delovanju jeter, kot so izguba apetita, ki ga spremljajo drugi znaki, kot so siljenje na bruhanje, bruhanje, zlatenica, se prosimo takoj posvetujte s svojim zdravnikom (glejte zgoraj »Takoj obvestite svojega zdravnika...«).
- **Nepravilno delovanje ščitnice** se lahko pojavi *občasno*. Delovanje ščitnice je lahko preveliko ali premajhno. Simptomov, ki kažejo na spremembe aktivnosti ščitnice, bolniki skoraj nikoli ne opazijo, zdravnik pa lahko svetuje ustrezna testiranja.
- **Navidezni ponovni zagon MS** (*pogostnost ni znana*): Obstaja možnost, da boste na začetku zdravljenja z zdravilom Rebif opazili znake, ki so podobni znakom ponovnega zagona multiple skleroze. Na primer, vaše mišice bodo lahko zelo napete ali zelo šibke, kar vam bo onemogočalo gibanje po vaši želji. V nekaterih primerih se takšni znaki lahko pojavijo v povezavi z zvišano telesno temperaturo ali gripi podobnimi znaki, ki so opisani zgoraj. Če opazite katerega koli od navedenih neželenih učinkov, se posvetujte s svojim zdravnikom.

Drugi možni neželeni učinki so:

Zelo pogosti (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- glavobol

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- nespečnost (težave s spanjem)
- driska, siljenje na bruhanje, bruhanje
- srbenje, izpuščaj (kožni izpuščaji)
- bolečine v mišicah in sklepih
- utrujenost, zvišana telesna temperatura, mrzlica
- izpadanje las

Občasni (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- koprivnica
- epileptični napadi
- vnetje jeter (hepatitis)
- težave z dihanjem
- krvni strdki, kot je globoka venska tromboza
- bolezni mrežnice (očesnega ozadja), kot so vnetje ali krvni strdki s posledičnimi motnjami vida (motnje vida, izguba vida)
- večje znojenje

Redki (pojavi se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov):

- poskus samomora
- resne kožne reakcije – nekatere z mukoznimi lezijami
- Krvni strdki v majhnih krvnih žilah, ki lahko vplivajo na delovanje ledvic (trombotična trombocitopenična purpura ali hemolitično-uremični sindrom). Simptomi lahko vključujejo povečano nastajanje modric, krvavitve, povišano telesno temperaturo, izjemno šibkost, glavobol, omotico ali vrtooglavico. Zdravnik bo morda ugotovil spremembe v vaši krvni sliki in delovanju vaših ledvic.
- eritematozni lupus zaradi zdravila: neželeni učinek dolgotrajnega zdravljenja z zdravilom Rebif. Simptomi lahko vključujejo bolečine v mišicah, bolečine in oteklost sklepov in izpuščaj. Pojavijo se lahko tudi drugi znaki, kot so povišana telesna temperatura, izguba telesne mase in utrujenost. Simptomi običajno izzvenijo v enem ali dveh tednih po koncu zdravljenja.
- Težave z ledvicami, vključno z brazgotinjenjem, lahko zmanjšajo delovanje ledvic.
Če se pojavijo nekateri ali vsi od teh simptomov:
 - penjenje urina,
 - utrujenost,
 - oteklina, zlasti gležnjev in vek, ter povečanje telesne mase.To povejte zdravniku, saj so lahko to znaki možnih težav z ledvicami.

Poročali so tudi o sledečih neželenih učinkih interferona beta (pogostnost ni znana):

- omotici
- nervoznosti
- izgubi apetita
- dilataciji krvnih žil in palpitaciji
- nerednem in/ali spremenjenem menstruacijskem ciklusu
- pljučna arterijska hipertenzija – bolezen, ki povzroči hudo zoženje krvnih žil v pljučih, katerega posledica je visok krvni tlak v žilah, po katerih kri teče iz srca v pljuča. Pljučna arterijska hipertenzija se lahko pojavi ob različnih časovnih točkah zdravljenja, vključno nekaj let po začetku zdravljenja z zdravilom Rebif.
- vnetje maščobnega tkiva pod kožo (panikulitis), zaradi česar se lahko pojavi občutek otrdele kože, lahko pa se razvijejo tudi boleče rdeče bule ali lise.

Zdravljenja ne smete prekiniti ali spreminjati, ne da bi se predhodno posvetovali s svojim zdravnikom.

Otroci in mladostniki

Neželeni učinki pri otrocih in mladostnikih so podobni kot pri odraslih.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje](#), ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Rebif

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki poleg oznake EXP.

Shranjujte v hladilniku (2 °C-8 °C).

Ne zamrzujte. (Za preprečitev naključnega zamrzovanja se izogibajte shranjevanju zdravila v bližini zamrzovalnega predela).

Po prvem injiciranju uporabite v 28 dneh.

Pripomoček (RebiSmart), ki vsebuje napolnjen vložek zdravila Rebif, shranjujte v škatli za pripomoček, v hladilniku (2 °C-8 °C). V primeru ambulantne uporabe lahko vzamete zdravilo Rebif iz hladilnika in ga shranjujete pri temperaturi do 25 °C, največ 14 dni. Nato morate zdravilo Rebif postaviti nazaj v hladilnik in ga uporabiti do datuma izteka roka uporabnosti.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Ne uporabljajte tega zdravila, če opazite vidne znake kvarjenja, če na primer raztopina v vložku ni več bistra in brezbarvna ali če vsebuje delce.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Rebif

- Učinkovina je interferon beta-1a. En vložek vsebuje 66 mikrogramov, kar ustreza 18 milijonom mednarodnih enot (i.e.) interferona beta-1a.
- Druge sestavine zdravila so manitol, poloksamer 188, L-metionin, benzilalkohol, natrijev acetat, ocetna kislina, natrijev hidroksid in voda za injekcije.

Izgled zdravila Rebif in vsebina pakiranja

Napolnjeni vložki (steklo vrste 1) z batnim zamaškom (guma) in objemno zaporko (aluminij in halogenirana butilna guma), ki vsebujejo 1,5 ml raztopine. Velikost pakiranja 4 vložki ali 12 vložkov. Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Vložek se lahko uporablja z elektronskim pripomočkom za injiciranje RebiSmart. Pripomoček je na voljo posebej.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

Navodilo za uporabo

Rebif 44 mikrogramov/0,5 ml raztopina za injiciranje v vložku interferon beta-1a

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Rebif in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Rebif
3. Kako uporabljati zdravilo Rebif
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Rebif
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Rebif in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Rebif spada v razred zdravil, znanih kot interferoni. To so naravne snovi, ki prenašajo sporočila med celicami. Interferone proizvaja telo in igrajo bistveno vlogo v imunskem sistemu. S pomočjo mehanizmov, ki jih v celoti še ne razumemo, interferoni pomagajo omejiti škodo v osrednjem živčnem sistemu, ki jo povzroča multipla skleroza.

Zdravilo Rebif je visoko prečiščena topna beljakovina, ki je podobna naravnemu interferonu beta, ki ga proizvaja človeško telo.

Zdravilo Rebif se uporablja za zdravljenje multiple skleroze. Dokazano je, da zmanjšuje število in jakost zagonov te bolezni ter upočasnjuje napredovanje nesposobnosti. Odobreno je tudi za uporabo pri bolnikih, ki so imeli en klinični dogodek, ki bi lahko bil prvi znak multiple skleroze.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Rebif

Ne uporabljajte zdravila Rebif

- če ste alergični na naravni ali rekombinantni interferon beta ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- če imate trenutno hudo depresijo.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila Rebif se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

- Zdravilo Rebif se sme uporabljati samo pod nadzorom zdravnika.
- Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Rebif natančno preberite in upoštevajte navodila navedena v poglavju »Kako uporabljati zdravilo Rebif«, da zmanjšate tveganje pojava nekroze na mestu injiciranja (razpokanje kože in razgradnja tkiva), o katerem so poročali pri bolnikih zdravljenih z zdravilom Rebif. Če se pojavijo moteče lokalne reakcije, se posvetujte z zdravnikom.

- Pred začetkom uporabe zdravila Rebif se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, če imate alergijo (ste preobčutljivi) na katero koli zdravilo.
- Med zdravljenjem se lahko pojavijo krvni strdki v majhnih krvnih žilah. Ti krvni strdki lahko vplivajo na delovanje ledvic. To se lahko pojavi nekaj tednov do nekaj let po začetku zdravljenja z zdravilom Rebif. Zdravnik bo morda želel spremljati vaš krvni tlak, krvno sliko (število krvnih ploščic) in delovanje vaših ledvic.

Obvestite zdravnika, če imate bolezen

- kostnega mozga,
- ledvic,
- jeter,
- srca,
- žleze ščitnice,
- ste bili v depresiji,
- ali ste imeli/imate epileptične napade,

tako da bo lahko skrbno spremljal vaše zdravljenje in kakršno koli poslabšanje teh bolezni.

Druga zdravila in zdravilo Rebif

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če uporabljate, ste pred kratkim uporabljali ali pa boste morda začeli uporabljati katero koli drugo zdravilo.

Zdravnika še zlasti obvestite, če jemljete antiepileptike ali antidepresive.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Škodljivih učinkov na dojene novorojenčke/dojenčke ni pričakovati. Zdravilo Rebif se lahko uporablja med dojenjem.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Vplivi same bolezni ali zdravljenja bolezni lahko vplivajo na vašo sposobnost upravljanja vozil ali uporabe strojev. Če ste zaskrbljeni, se o tem posvetujte s svojim zdravnikom.

Zdravilo Rebif vsebuje natrij in benzilalkohol

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

To zdravilo vsebuje 2,5 mg benzilalkohola na odmerek. Benzilalkohol lahko povzroči alergijske reakcije.

Benzilalkohol je povezan s tveganjem za pojav hudih neželenih učinkov, vključno s težavami z dihanjem (imenovanimi »sindrom lovljenja sape«) pri majhnih otrocih.

Pri majhnih otrocih (do 3 leta starosti) zdravila ne uporabljajte več kot en teden, razen če vam je tako svetoval zdravnik ali farmacevt.

Če ste noseči ali če dojite oziroma imate okvarjeno delovanje jeter ali ledvic, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Večje količine benzilalkohola se namreč lahko kopičijo v vašem telesu in povzročijo neželene učinke (imenovane »metabolična acidoza«).

3. Kako uporabljati zdravilo Rebif

To zdravilo je za večkratno odmerjanje.

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom.

Odmerek

Bolniki, ki so imeli en klinični dogodek

Običajen odmerek je 44 mikrogramov (12 milijonov i.e.) trikrat na teden.

Bolniki z multiplo sklerozo

Običajen odmerek je 44 mikrogramov (12 milijonov i.e.) trikrat na teden.

Nižji odmerek 22 mikrogramov (6 milijonov i.e.) trikrat na teden, se priporoča za bolnike, ki ne morejo prenašati višjih odmerkov.

Zdravilo Rebif se mora dajati trikrat na teden in, če je mogoče:

- na iste tri dni vsak teden (z razmakom najmanj 48 ur, npr. v ponedeljek, sredo, petek)
- vedno ob istem času dneva (najbolje zvečer).

Uporaba pri otrocih in mladostnikih (starih 2 do 17 let)

Formalnih kliničnih preskušanj pri otrocih ali mladostnikih niso izvedli. Vendar pa nekateri razpoložljivi klinični podatki kažejo, da je varnostni profil pri otrocih in mladostnikih, ki so trikrat na teden prejeli zdravilo Rebif 22 mikrogramov ali 44 mikrogramov, podoben kot pri odraslih.

Uporaba pri otrocih (starih manj kot 2 leti)

Zdravilo Rebif se ne priporoča pri otrocih, starih manj kot 2 leti.

Način uporabe

- Zdravilo Rebif je namenjeno za subkutano (podkožno) injiciranje.
- Dajanje prve injekcije (injekcij) mora biti izvedeno pod nadzorom ustrezno usposobljene zdravstvene osebe. Po ustreznem izobraževanju lahko vi, član družine, prijatelj ali negovalec uporabljate vložek zdravila Rebif z vašim pripomočkom za dajanje zdravila doma.
- Vložek uporabite z elektronskim pripomočkom za injiciranje RebiSmart.
- Izčrpna navodila za uporabo so priložena vašemu pripomočku. Dosledno jih upoštevajte.
- Kratka navodila o uporabi vložkov zdravila Rebif so navedena spodaj.

Preden začnete

- Roke si temeljito umijte z milom in vodo.
- Odstranite vložek zdravila Rebif iz pretisnega omota z odstranitvijo plastičnega omota.
- Preverite, da vložek (ko ga odstranite iz hladilnika) ni po nesreči zamrznil v škatli ali znotraj pripomočka. Uporabiti smete samo bistro do opalescentno raztopino brez delcev in vidnih znakov kvarjenja.
- Za namestitev vložka v pripomoček in dajanje injekcije upoštevajte priročnik z navodili za uporabo, ki je priložen vašemu pripomočku.

Kam injicirati zdravilo Rebif



- Izberite mesto injiciranja. Vaš zdravnik vas bo podučil o možnih mestih za injiciranje (dobra mesta vključujejo zgornji del beder in spodnji del trebuha). Priporočljivo je, da si beležite mesta injiciranja in jih izmenjujete tako, da ne zabadate prepogosto v eno in isto mesto, da zmanjšate tveganje za nekrozo na mestu injiciranja.
- POZOR: Ne uporabljajte predelov, v katerih čutite zatrdline, trde vozle ali bolečino; o vsem, kar opazite, se pogovorite s svojim zdravnikom ali drugim zdravstvenim delavcem.
- Pred injiciranjem za čiščenje kože na mestu injiciranja uporabite alkoholno blazinico. Pustite, da se koža osuši. Če na koži ostane le kanec alkohola, vam lahko povzroči pekoč občutek.

Kako injicirati zdravilo Rebif

- Kako izbrati pravilen odmerek 44 mikrogramov vam bo razložil vaš zdravnik. Preberite tudi navodila v priročniku, priloženem vašemu pripomočku (RebiSmart).

<i>RebiSmart</i>	• Pred injiciranjem se prepričajte, da odmerek, prikazan na zaslonu pripomočka, ustreza predpisanemu odmerku 44 mikrogramov. • Namestite RebiSmart pod pravim kotom (90°) na kožo. • Pritisnite injekcijski gumb. Med injiciranjem gumb utripa. • Počakajte, da lučka ugasne. To pomeni, da je injiciranje končano. • Odstranite pripomoček RebiSmart iz mesta injiciranja.
------------------	---

Po injiciranju zdravila Rebif s pripomočkom RebiSmart

- Iglo odstranite in zavrzite v skladu z navodili za uporabo v priročniku, ki je priložen vašemu pripomočku.
- Nežno masirajte mesto injiciranja s suhim kosom vate ali gazo.
- Pripomoček, ki vsebuje vložek zdravila Rebif, shranite v skladu z navodili v poglavju 5 »Shranjevanje zdravila Rebif«.

Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, medicinsko sestro ali s farmacevtom.

Če ste uporabili večji odmerek zdravila Rebif, kot bi smeli

V primeru prekoračenega odmerka se takoj posvetujte z zdravnikom.

Če ste pozabili uporabiti zdravilo Rebif

Če ste izpustili odmerek, nadaljujte z injekcijami z dnevom, predvidenim za naslednji odmerek. Ne uporabite dvojnega odmerka, če ste pozabili uporabiti prejšnji odmerek.

Če ste prenehali uporabljati zdravilo Rebif

Učinkov zdravila Rebif morda ne boste opazili takoj. Zato ne prenehajte uporabljati zdravila Rebif, temveč nadaljujte z redno uporabo za doseganje želenih rezultatov. Če niste prepričani o koristih, se posvetujte z zdravnikom.

Zdravljenja ne smete prekiniti, ne da bi se predhodno posvetovali z zdravnikom.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Takoj obvestite svojega zdravnika in prenehajte z jemanjem zdravila Rebif, če opazite katerega od sledečih resnih neželenih učinkov:

- **Resne alergijske (preobčutljivostne) reakcije.** Če takoj po dajanju zdravila Rebif začutite nenadne težave z dihanjem, ki se lahko pojavijo skupaj z otekanjem obraza, ustnic, jezika ali žrela, koprivnico, srbenjem po celem telesu in z občutkom šibkosti ali omedlevice, se takoj posvetujte s svojim zdravnikom ali poiščite nujno zdravniško pomoč. Te reakcije so *redke* (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov).
- Takoj obvestite svojega zdravnika, če ste opazili katerega od sledečih možnih znakov, ki kažejo na **težave z jetri**: zlatenica (porumenelost kože ali beločnic), splošno srbenje, izguba apetita, ki jo spremljajo siljenje na bruhanje in bruhanje ter pojav manjših podplutb na koži. Hude težave z jetri lahko spremljajo dodatni znaki kot so težave s koncentracijo, zaspanost in zmedenost.

- **Depresija** je *pogosta* (pojavlja se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov) pri zdravljenih bolnikih z multiplo sklerozo. Če se počutite **potrto ali so se pri vas pojavile misli na samomor**, o tem takoj obvestite svojega zdravnika.

Posvetujte se z zdravnikom, če se pojavi kateri od teh neželenih učinkov:

- **Gripi podobni simptomi**, kot so glavobol, zvišana telesna temperatura, mrzlica, bolečine v mišicah in sklepih, utrujenost in siljenje na bruhanje, so *zelo pogosti* (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov).
Ti simptomi so običajno blagi in pogostejši na začetku zdravljenja, z nadaljnjo uporabo pa se zmanjšujejo.
Za zmanjšanje navedenih simptomov, vam zdravnik lahko svetuje, da pred odmerkom zdravila Rebif in nato še naslednjih 24 ur po vsaki injekciji vzamete zdravilo, ki deluje proti zvišani telesni temperaturi in bolečinam.
- **Reakcije na mestu injiciranja**, vključno z rdečico, oteklino, obarvanostjo kože, vnetjem, bolečino in razpokanjem kože, so *zelo pogoste*.
Pojav reakcij na mestu injiciranja se običajno sčasoma zmanjšuje.
Razgradnja tkiva (nekroza), abscesi in bule se na mestu injiciranja pojavljajo *občasno* (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov).
Glejte tudi priporočila v poglavju »Opozorila in previdnostni ukrepi«, za zmanjšanje tveganja za nastanek reakcij na mestu injiciranja.
Mesto injiciranja se lahko okuži (*občasno*); koža lahko postane otekla, občutljiva in trda, celotni predel je lahko zelo boleč. Če opazite katerega koli od teh simptomov, se takoj posvetujte s svojim zdravnikom.
- Določeni **laboratorijski testi** se lahko spremenijo. Teh sprememb bolnik na splošno ne opazi (ni znakov) in so običajno reverzibilne in blage ter najpogosteje ne zahtevajo posebnega zdravljenja.
Število rdečih krvnih celic, belih krvnih celic ali trombocitov se lahko zmanjša bodisi posamezno (*zelo pogosto*) ali pa pri vseh hkrati (*redko*). Možni znaki, ki se lahko pojavijo kot posledica teh sprememb, so utrujenost, zmanjšana odpornost na okužbe, podplutbe ali nepojasnjene krvavitve. Jetrni testi so lahko moteni (*zelo pogosto*). Poročali so tudi o vnetju jeter (*občasno*). Če imate znake, ki kažejo na motnje v delovanju jeter, kot so izguba apetita, ki ga spremljajo drugi znaki, kot so siljenje na bruhanje, bruhanje, zlatenica, se prosimo takoj posvetujte s svojim zdravnikom (glejte zgoraj »Takoj obvestite svojega zdravnika...«).
- **Nepravilno delovanje ščitnice** se lahko pojavi *občasno*. Delovanje ščitnice je lahko preveliko ali premajhno. Simptomov, ki kažejo na spremembe aktivnosti ščitnice, bolniki skoraj nikoli ne opazijo, zdravnik pa lahko svetuje ustrezna testiranja.
- **Navidezni ponovni zagon MS (pogostnost ni znana)**: Obstaja možnost, da boste na začetku zdravljenja z zdravilom Rebif opazili znake, ki so podobni znakom ponovnega zagona multiple skleroze. Na primer, vaše mišice bodo lahko zelo napete ali zelo šibke, kar vam bo onemogočalo gibanje po vaši želji. V nekaterih primerih se takšni znaki lahko pojavijo v povezavi z zvišano telesno temperaturo ali gripi podobnimi znaki, ki so opisani zgoraj. Če opazite katerega koli od navedenih neželenih učinkov, se posvetujte s svojim zdravnikom.

Drugi možni neželeni učinki so:

Zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- glavobol

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- nespečnost (težave s spanjem)
- driska, siljenje na bruhanje, bruhanje

- srbenje, izpuščaj (kožni izpuščaji)
- bolečine v mišicah in sklepih
- utrujenost, zvišana telesna temperatura, mrzlica
- izpadanje las

Občasni (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- koprivnica
- epileptični napadi
- vnetje jeter (hepatitis)
- težave z dihanjem
- krvni strdki, kot je globoka venska tromboza
- bolezeni mrežnice (očesnega ozadja), kot so vnetje ali krvni strdki s posledičnimi motnjami vida (motnje vida, izguba vida)
- večje znojenje

Redki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov):

- poskus samomora
- resne kožne reakcije – nekatere z mukoznimi lezijami
- Krvni strdki v majhnih krvnih žilah, ki lahko vplivajo na delovanje ledvic (trombotična trombocitopenična purpura ali hemolitično-uremični sindrom). Simptomi lahko vključujejo povečano nastajanje modric, krvavitve, povišano telesno temperaturo, izjemno šibkost, glavobol, omotico ali vrtooglavico. Zdravnik bo morda ugotovil spremembe v vaši krvni sliki in delovanju vaših ledvic.
- eritematozni lupus zaradi zdravila: neželeni učinek dolgotrajnega zdravljenja z zdravilom Rebif. Simptomi lahko vključujejo bolečine v mišicah, bolečine in oteklost sklepov in izpuščaj. Pojavijo se lahko tudi drugi znaki, kot so povišana telesna temperatura, izguba telesne mase in utrujenost. Simptomi običajno izzvenijo v enem ali dveh tednih po koncu zdravljenja.
- Težave z ledvicami, vključno z brazgotinjenjem, lahko zmanjšajo delovanje ledvic. Če se pojavijo nekateri ali vsi od teh simptomov:
 - penjenje urina,
 - utrujenost,
 - oteklina, zlasti gležnjev in vek, ter povečanje telesne mase.
 To povejte zdravniku, saj so lahko to znaki možnih težav z ledvicami.

Poročali so tudi o sledečih neželenih učinkih interferona beta (pogostnost ni znana):

- omotici
- nervoznosti
- izgubi apetita
- dilataciji krvnih žil in palpitaciji
- nerednem in/ali spremenjenem menstrualnem ciklusu
- pljučna arterijska hipertenzija – bolezen, ki povzroči hudo zoženje krvnih žil v pljučih, katerega posledica je visok krvni tlak v žilah, po katerih kri teče iz srca v pljuča. Pljučna arterijska hipertenzija se lahko pojavi ob različnih časovnih točkah zdravljenja, vključno nekaj let po začetku zdravljenja z zdravilom Rebif.
- vnetje maščobnega tkiva pod kožo (panikulitis), zaradi česar se lahko pojavi občutek otrdele kože, lahko pa se razvijejo tudi boleče rdeče bule ali lise.

Zdravljenja ne smete prekiniti ali spreminjati, ne da bi se predhodno posvetovali s svojim zdravnikom.

Otroci in mladostniki

Neželeni učinki pri otrocih in mladostnikih so podobni kot pri odraslih.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v**

[Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Rebif

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki poleg oznake EXP.

Shranjujte v hladilniku (2 °C-8 °C).

Ne zamrzujte. (Za preprečitev naključnega zamrzovanja se izogibajte shranjevanju zdravila v bližini zamrzovalnega predela).

Po prvem injiciranju uporabite v 28 dneh.

Pripomoček (RebiSmart), ki vsebuje napolnjen vložek zdravila Rebif, shranjujte v škatli za pripomoček, v hladilniku (2 °C-8 °C). V primeru ambulantne uporabe lahko vzamete zdravilo Rebif iz hladilnika in ga shranjujete pri temperaturi do 25 °C, največ 14 dni. Nato morate zdravilo Rebif postaviti nazaj v hladilnik in ga uporabiti do datuma izteka roka uporabnosti.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Ne uporabljajte tega zdravila, če opazite vidne znake kvarjenja, če na primer raztopina v vložku ni več bistra in brezbarvna ali če vsebuje delce.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Rebif

- Učinkovina je interferon beta-1a. En vložek vsebuje 132 mikrogramov, kar ustreza 36 milijonov mednarodnih enot (i.e.) interferona beta-1a.
- Druge sestavine zdravila so manitol, poloksamer 188, L-metionin, benzilalkohol, natrijev acetat, ocetna kislina, natrijev hidroksid in voda za injekcije.

Izgled zdravila Rebif in vsebina pakiranja

Napolnjeni vložki (steklo vrste 1) z batnim zamaškom (guma) in objemno zaporko (aluminij in halogenirana butilna guma), ki vsebujejo 1,5 ml raztopine. Velikost pakiranja 4 vložki ali 12 vložkov. Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Vložek se lahko uporablja z elektronskim pripomočkom za injiciranje RebiSmart. Pripomoček je na voljo posebej.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

Navodilo za uporabo

Rebif 8,8 mikrogramov/0,1 ml raztopina za injiciranje v vložku
Rebif 22 mikrogramov/0,25 ml raztopina za injiciranje v vložku
interferon beta-1a
Začetno pakiranje

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Rebif in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Rebif
3. Kako uporabljati zdravilo Rebif
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Rebif
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Rebif in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Rebif spada v razred zdravil, znanih kot interferoni. To so naravne snovi, ki prenašajo sporočila med celicami. Interferone proizvaja telo in igrajo bistveno vlogo v imunskem sistemu. S pomočjo mehanizmov, ki jih v celoti še ne razumemo, interferoni pomagajo omejiti škodo v osrednjem živčnem sistemu, ki jo povzroča multipla skleroza.

Zdravilo Rebif je visoko prečiščena topna beljakovina, ki je podobna naravnemu interferonu beta, ki ga proizvaja človeško telo.

Zdravilo Rebif se uporablja za zdravljenje multiple skleroze. Dokazano je, da zmanjšuje število in jakost zagonov te bolezni ter upočasnjuje napredovanje nesposobnosti. Odobreno je tudi za uporabo pri bolnikih, ki so imeli en klinični dogodek, ki bi lahko bil prvi znak multiple skleroze.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Rebif

Ne uporabljajte zdravila Rebif

- če ste alergični na naravni ali rekombinantni interferon beta ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- če imate trenutno hudo depresijo.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila Rebif se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

- Zdravilo Rebif se sme uporabljati samo pod nadzorom zdravnika.
- Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Rebif natančno preberite in upoštevajte navodila navedena v poglavju »Kako uporabljati zdravilo Rebif«, da zmanjšate tveganje pojava nekroze na mestu injiciranja (razpokanje kože in razgradnja tkiva), o katerem so poročali pri bolnikih

zdravljenih z zdravilom Rebif. Če se pojavijo moteče lokalne reakcije, se posvetujte z zdravnikom.

- Pred začetkom uporabe zdravila Rebif se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, če imate alergijo (ste preobčutljivi) na katero koli zdravilo.
- Med zdravljenjem se lahko pojavijo krvni strdki v majhnih krvnih žilah. Ti krvni strdki lahko vplivajo na delovanje ledvic. To se lahko pojavi nekaj tednov do nekaj let po začetku zdravljenja z zdravilom Rebif. Zdravnik bo morda želel spremljati vaš krvni tlak, krvno sliko (število krvnih ploščic) in delovanje vaših ledvic.

Obvestite zdravnika, če imate bolezen

- kostnega mozga,
- ledvic,
- jeter,
- srca,
- žleze ščitnice,
- ste bili v depresiji,
- ali ste imeli/imate epileptične napade,

tako da bo lahko skrbno spremljal vaše zdravljenje in kakršno koli poslabšanje teh bolezni.

Druga zdravila in zdravilo Rebif

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če uporabljate, ste pred kratkim uporabljali ali pa boste morda začeli uporabljati katero koli drugo zdravilo.

Zdravnika še zlasti obvestite, če jemljete antiepileptike ali antidepresive.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Škodljivih učinkov na dojene novorojenčke/dojenčke ni pričakovati. Zdravilo Rebif se lahko uporablja med dojenjem.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Vplivi same bolezni ali zdravljenja bolezni lahko vplivajo na vašo sposobnost upravljanja vozil ali uporabe strojev. Če ste zaskrbljeni, se o tem posvetujte s svojim zdravnikom.

Zdravilo Rebif vsebuje natrij in benzilalkohol

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

To zdravilo vsebuje 0,5 mg benzilalkohola na odmerek 0,1 ml in 1,25 mg benzilalkohola na odmerek 0,25 ml. Benzilalkohol lahko povzroči alergijske reakcije.

Benzilalkohol je povezan s tveganjem za pojav hudih neželenih učinkov, vključno s težavami z dihanjem (imenovanimi »sindrom lovljenja sape«) pri majhnih otrocih.

Pri majhnih otrocih (do 3 leta starosti) zdravila ne uporabljajte več kot en teden, razen če vam je tako svetoval zdravnik ali farmacevt.

Če ste noseči ali če dojite oziroma imate okvarjeno delovanje jeter ali ledvic, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Večje količine benzilalkohola se namreč lahko kopičijo v vašem telesu in povzročijo neželene učinke (imenovane »metabolična acidoza«).

3. Kako uporabljati zdravilo Rebif

To zdravilo je za večkratno odmerjanje.

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom.

Začetek zdravljenja

Zdravljenje se začne s 4-tedenskim obdobjem postopnega povečanja odmerka (tako imenovano »titriranje odmerka«), za zmanjšanje nekaterih neželenih učinkov. Priporočljivo je, da:

- se prvi in drugi teden zdravljenja trikrat na teden injicira zdravilo Rebif 8,8 mikrogramov,
- se tretji in četrti teden zdravljenja trikrat na teden injicira zdravilo Rebif 22 mikrogramov.

Od petega tedna naprej, ko boste zaključili uvaljno obdobje, boste sledili običajnemu režimu odmerjanja, ki vam ga je predpisal vaš zdravnik.

Odmerek

Običajen odmerek je 44 mikrogramov (12 milijonov i.e.) trikrat na teden.

Nižji odmerek 22 mikrogramov (6 milijonov i.e.) trikrat na teden se priporoča za bolnike z multiplo sklerozo, ki ne morejo prenašati višjih odmerkov.

Zdravilo Rebif se mora dajati trikrat na teden in, če je mogoče:

- na iste tri dni vsak teden (z razmakom najmanj 48 ur, npr. v ponedeljek, sredo, petek)
- vedno ob istem času dneva (najbolje zvečer).

Uporaba pri otrocih in mladostnikih (starih 2 do 17 let)

Formalnih kliničnih preskušanj pri otrocih ali mladostnikih niso izvedli. Vendar pa nekateri razpoložljivi klinični podatki kažejo, da je varnostni profil pri otrocih in mladostnikih, ki so trikrat na teden prejemali zdravilo Rebif 22 mikrogramov ali 44 mikrogramov, podoben kot pri odraslih.

Uporaba pri otrocih (starih manj kot 2 leti)

Zdravilo Rebif se ne priporoča pri otrocih, starih manj kot 2 leti.

Način uporabe

- Zdravilo Rebif je namenjeno za subkutano (podkožno) injiciranje.
- Dajanje prve injekcije (injekcij) mora biti izvedeno pod nadzorom ustrezno usposobljene zdravstvene osebe. Po ustreznem izobraževanju lahko vi, član družine, prijatelj ali negovalec uporabljate vložek zdravila Rebif z vašim pripomočkom za dajanje zdravila doma.
- Začetno pakiranje vsebuje dva identična vložka zdravila Rebif in zdravljenje lahko začnete z enim ali drugim vložkom.
- Vložek uporabite z elektronskim pripomočkom za injiciranje RebiSmart.
- Izčrpna navodila za uporabo so priložena vašemu pripomočku. Dosledno jih upoštevajte.
- Kratka navodila o uporabi vložkov zdravila Rebif so navedena spodaj.

Preden začnete

- Roke si temeljito umijte z milom in vodo.
- Odstranite vložek zdravila Rebif iz pretisnega omota z odstranitvijo plastičnega omota.
- Preverite, da vložek (ko ga odstranite iz hladilnika) ni po nesreči zamrznil v škatli ali znotraj pripomočka. Uporabiti smete samo bistro do opalescentno raztopino brez delcev in vidnih znakov kvarjenja.
- Za namestitev vložka v pripomoček in dajanje injekcije upoštevajte priročnik z navodili za uporabo, ki je priložen vašemu pripomočku.

Kam injicirati zdravilo Rebif



- Izberite mesto injiciranja. Vaš zdravnik vas bo podučil o možnih mestih za injiciranje (dobra mesta vključujejo zgornji del beder in spodnji del trebuha). Priporočljivo je, da si beležite mesta injiciranja in jih izmenjujete tako, da ne zabadate prepogosto v eno in isto mesto, da zmanjšate tveganje za nekrozo na mestu injiciranja.
- POZOR: Ne uporabljajte predelov, v katerih čutite zatrdline, trde vozle ali bolečino; o vsem, kar opazite, se pogovorite s svojim zdravnikom ali drugim zdravstvenim delavcem.
- Pred injiciranjem za čiščenje kože na mestu injiciranja uporabite alkoholno blazinico. Pustite, da se koža osuši. Če na koži ostane le kanec alkohola, vam lahko povzroči pekoč občutek.

Kako injicirati zdravilo Rebif

- Kako izbrati pravilen odmerek vam bo razložil vaš zdravnik. Preberite tudi navodila v priročniku, priloženem vašemu pripomočku (RebiSmart).

<i>RebiSmart</i>	• Pripomoček RebiSmart je programiran tako, da vas vodi skozi celotni začetni postopek in samodejno povečuje odmerek v začetnem obdobju. Dal vam bo tudi navodila o tem, kako zamenjati vložek. • Vi ali vaš zdravnik boste na meniju pripomočka RebiSmart morali izbrati predpisani odmerek, s čimer zagotovite pravilno zapisovanje vašega odmerka. • Za aktiviranje menija "začetek/titriranje" morate vi ali vaš zdravnik najprej izbrati 44 mikrogramov, nato "začetek/titriranje", nato izberite "vklop" in potrdite "začetek/vklop titriranja" s pritiskom na "ok". • Pripomoček bo zagotovil, da: – bo prvi in drugi teden zdravilo Rebif 8,8 mikrogramov injicirano trikrat na teden. – bo tretji in četrti teden zdravilo Rebif 22 mikrogramov injicirano trikrat na teden. – Od petega tedna naprej pripomoček RebiSmart samodejno preklopi na običajni režim odmerjanja. • Namestite RebiSmart pod pravim kotom (90°) na kožo. • Pritisnite injekcijski gumb. Med injiciranjem gumb utripa. • Počakajte, da lučka ugasne. To pomeni, da je injiciranje končano. • Odstranite RebiSmart iz mesta injiciranja.
------------------	---

Po injiciranju zdravila Rebif s pripomočkom RebiSmart

- Iglo odstranite in zavrzite v skladu z navodili za uporabo v priročniku, ki je priložen vašemu pripomočku.
- Nežno masirajte mesto injiciranja s suhim kosom vate ali gazo.
- Pripomoček, ki vsebuje vložek zdravila Rebif, shranite v skladu z navodili v poglavju 5 »Shranjevanje zdravila Rebif«.

Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, medicinsko sestro ali s farmacevtom.

Če ste uporabili večji odmerek zdravila Rebif, kot bi smeli

V primeru prekoračenega odmerka se takoj posvetujte z zdravnikom.

Če ste pozabili uporabiti zdravilo Rebif

Če ste izpustili odmerek, nadaljujte z injekcijami z dnevom, predvidenim za naslednji odmerek. Ne uporabite dvojnega odmerka, če ste pozabili uporabiti prejšnji odmerek.

Če ste prenehali uporabljati zdravilo Rebif

Učinkov zdravila Rebif morda ne boste opazili takoj. Zato ne prenehajte uporabljati zdravila Rebif, temveč nadaljujte z redno uporabo za doseganje želenih rezultatov. Če niste prepričani o koristih, se posvetujte z zdravnikom.

Zdravljenja ne smete prekiniti, ne da bi se predhodno posvetovali z zdravnikom.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Takoj obvestite svojega zdravnika in prenehajte z jemanjem zdravila Rebif, če opazite katerega od sledečih resnih neželenih učinkov:

- **Resne alergijske (preobčutljivostne) reakcije.** Če takoj po dajanju zdravila Rebif začutite nenadne težave z dihanjem, ki se lahko pojavijo skupaj z otekanjem obraza, ustnic, jezika ali žrela, koprivnico, srbenjem po celem telesu in z občutkom šibkosti ali omedlevice, se takoj posvetujte s svojim zdravnikom ali poiščite nujno zdravniško pomoč. Te reakcije so *redke* (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov).
- Takoj obvestite svojega zdravnika, če ste opazili katerega od sledečih možnih znakov, ki kažejo na **težave z jetri**: zlatenica (porumenelost kože ali beločnic), splošno srbenje, izguba apetita, ki jo spremljajo siljenje na bruhanje in bruhanje ter pojav manjših podplutb na koži. Hude težave z jetri lahko spremljajo dodatni znaki kot so težave s koncentracijo, zaspanost in zmedenost.
- **Depresija** je *pogosta* (pojavlja se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov) pri zdravljenih bolnikih z multiplo sklerozo. Če se počutite **potrto ali so se pri vas pojavile misli na samomor**, o tem takoj obvestite svojega zdravnika.

Posvetujte se z zdravnikom, če se pojavi kateri od teh neželenih učinkov:

- **Gripi podobni simptomi**, kot so glavobol, zvišana telesna temperatura, mrzlica, bolečine v mišicah in sklepih, utrujenost in siljenje na bruhanje, so *zelo pogosti* (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov).
Ti simptomi so običajno blagi in pogostejši na začetku zdravljenja, z nadaljnjo uporabo pa se zmanjšujejo.
Za zmanjšanje navedenih simptomov, vam zdravnik lahko svetuje, da pred odmerkom zdravila Rebif in nato še naslednjih 24 ur po vsaki injekciji vzamete zdravilo, ki deluje proti zvišani telesni temperaturi in bolečinam.
- **Reakcije na mestu injiciranja**, vključno z rdečico, oteklino, obarvanostjo kože, vnetjem, bolečino in razpokanjem kože, so *zelo pogoste*.
Pojav reakcij na mestu injiciranja se običajno sčasoma zmanjšuje.
Razgradnja tkiva (nekroza), abscesi in bule se na mestu injiciranja pojavljajo *občasno* (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov).
Glejte tudi priporočila v poglavju »Opozorila in previdnostni ukrepi«, za zmanjšanje tveganja za nastanek reakcij na mestu injiciranja.
Mesto injiciranja se lahko okuži (*občasno*); koža lahko postane otekla, občutljiva in trda, celotni predel je lahko zelo boleč. Če opazite katerega koli od teh simptomov, se takoj posvetujte s svojim zdravnikom.

- Določeni **laboratorijski testi** se lahko spremenijo. Teh sprememb bolnik na splošno ne opazi (ni znakov) in so običajno reverzibilne in blage ter najpogostejše ne zahtevajo posebnega zdravljenja.
Število rdečih krvnih celic, belih krvnih celic ali trombocitov se lahko zmanjša bodisi posamezno (*zelo pogosto*) ali pa pri vseh hkrati (*redko*). Možni znaki, ki se lahko pojavijo kot posledica teh sprememb, so utrujenost, zmanjšana odpornost na okužbe, podplutbe ali nepojasnjene krvavitve. Jetrni testi so lahko moteni (*zelo pogosto*). Poročali so tudi o vnetju jeter (*občasno*). Če imate znake, ki kažejo na motnje v delovanju jeter, kot so izguba apetita, ki ga spremljajo drugi znaki, kot so siljenje na bruhanje, bruhanje, zlatenica, se prosimo takoj posvetujte s svojim zdravnikom (glejte zgoraj »Takoj obvestite svojega zdravnika...«).
- **Nepravilno delovanje ščitnice** se lahko pojavi *občasno*. Delovanje ščitnice je lahko preveliko ali premajhno. Simptomov, ki kažejo na spremembe aktivnosti ščitnice, bolniki skoraj nikoli ne opazijo, zdravnik pa lahko svetuje ustrezna testiranja.
- **Navidezni ponovni zagon MS** (*pogostnost ni znana*): Obstaja možnost, da boste na začetku zdravljenja z zdravilom Rebif opazili znake, ki so podobni znakom ponovnega zagona multiple skleroze. Na primer, vaše mišice bodo lahko zelo napete ali zelo šibke, kar vam bo onemogočalo gibanje po vaši želji. V nekaterih primerih se takšni znaki lahko pojavijo v povezavi z zvišano telesno temperaturo ali gripi podobnimi znaki, ki so opisani zgoraj. Če opazite katerega koli od navedenih neželenih učinkov, se posvetujte s svojim zdravnikom.

Drugi možni neželeni učinki so:

Zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- glavobol

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- nespečnost (težave s spanjem)
- driska, siljenje na bruhanje, bruhanje
- srbenje, izpuščaj (kožni izpuščaji)
- bolečine v mišicah in sklepih
- utrujenost, zvišana telesna temperatura, mrzlica
- izpadanje las

Občasni (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- koprivnica
- epileptični napadi
- vnetje jeter (hepatitis)
- težave z dihanjem
- krvni strdki, kot je globoka venska tromboza
- boleznimi mrežnice (očesnega ozadja), kot so vnetje ali krvni strdki s posledičnimi motnjami vida (motnje vida, izguba vida)
- večje znojenje

Redki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov):

- poskus samomora
- resne kožne reakcije – nekatere z mukoznimi lezijami
- Krvni strdki v majhnih krvnih žilah, ki lahko vplivajo na delovanje ledvic (trombotična trombocitopenična purpura ali hemolitično-uremični sindrom). Simptomi lahko vključujejo povečano nastajanje modric, krvavitve, povišano telesno temperaturo, izjemno šibkost, glavobol, omotico ali vrtooglavo. Zdravnik bo morda ugotovil spremembe v vaši krvni sliki in delovanju vaših ledvic.
- eritematozni lupus zaradi zdravila: neželeni učinek dolgotrajnega zdravljenja z zdravilom Rebif. Simptomi lahko vključujejo bolečine v mišicah, bolečine in oteklost sklepov in izpuščaj.

Pojavijo se lahko tudi drugi znaki, kot so povišana telesna temperatura, izguba telesne mase in utrujenost. Simptomi običajno izzvenijo v enem ali dveh tednih po koncu zdravljenja.

- Težave z ledvicami, vključno z brazgotinjenjem, lahko zmanjšajo delovanje ledvic.

Če se pojavijo nekateri ali vsi od teh simptomov:

- penjenje urina,
- utrujenost,
- oteklina, zlasti gležnjevi in veki, ter povečanje telesne mase.

To povejte zdravniku, saj so lahko to znaki možnih težav z ledvicami.

Poročali so tudi o sledečih neželenih učinkih interferona beta (pogostnost ni znana):

- omotici
- nervoznosti
- izgubi apetita
- dilataciji krvnih žil in palpitaciji
- nerednem in/ali spremenjenem menstrualnem ciklusu
- pljučna arterijska hipertenzija – bolezen, ki povzroči hudo zoženje krvnih žil v pljučih, katerega posledica je visok krvni tlak v žilah, po katerih kri teče iz srca v pljuča. Pljučna arterijska hipertenzija se lahko pojavi ob različnih časovnih točkah zdravljenja, vključno nekaj let po začetku zdravljenja z zdravilom Rebif.
- vnetje maščobnega tkiva pod kožo (panikulitis), zaradi česar se lahko pojavi občutek otrdele kože, lahko pa se razvijejo tudi boleče rdeče bule ali lise.

Zdravljenja ne smete prekiniti ali spreminjati, ne da bi se predhodno posvetovali s svojim zdravnikom.

Otroci in mladostniki

Neželeni učinki pri otrocih in mladostnikih so podobni kot pri odraslih.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Rebif

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki poleg oznake EXP.

Shranjujte v hladilniku (2 °C-8 °C).

Ne zamrzujte. (Za preprečitev naključnega zamrzovanja se izogibajte shranjevanju zdravila v bližini zamrzovalnega predela).

Po prvem injiciranju uporabite v 28 dneh.

Pripomoček (RebiSmart), ki vsebuje napolnjen vložek zdravila Rebif, shranjujte v škatli za pripomoček, v hladilniku (2 °C-8 °C). V primeru ambulantne uporabe lahko vzamete zdravilo Rebif iz hladilnika in ga shranjujete pri temperaturi do 25 °C, največ 14 dni. Nato morate zdravilo Rebif postaviti nazaj v hladilnik in ga uporabiti do datuma izteka roka uporabnosti.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Ne uporabljajte tega zdravila, če opazite vidne znake kvarjenja, če na primer raztopina v vložku ni več bistra in brezbarvna ali če vsebuje delce.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Rebif

- Učinkovina je interferon beta-1a. En vložek vsebuje 132 mikrogramov, kar ustreza 36 milijonom mednarodnih enot (i.e.) interferona beta-1a.
- Druge sestavine zdravila so manitol, poloksamer 188, L-metionin, benzilalkohol, natrijev acetat, ocetna kislina, natrijev hidroksid in voda za injekcije.

Izgled zdravila Rebif in vsebina pakiranja

Napolnjeni vložki (steklo vrste 1) z batnim zamaškom (guma) in objemno zaporko (aluminij in halogenirana butilna guma), ki vsebujejo 1,5 ml raztopine. Velikost pakiranja 2 vložka.

Vložek se lahko uporablja z elektronskim pripomočkom za injiciranje RebiSmart. Pripomoček je na voljo posebej.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>.

Navodilo za uporabo

Rebif 22 mikrogramov raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku interferon beta-1a

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Rebif in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Rebif
3. Kako uporabljati zdravilo Rebif
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Rebif
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Rebif in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Rebif spada v razred zdravil, znanih kot interferoni. To so naravne snovi, ki prenašajo sporočila med celicami. Interferone proizvaja telo in igrajo bistveno vlogo v imunskem sistemu. S pomočjo mehanizmov, ki jih v celoti še ne razumemo, interferoni pomagajo omejiti škodo v osrednjem živčnem sistemu, ki jo povzroča multipla skleroza.

Zdravilo Rebif je visoko prečiščena topna beljakovina, ki je podobna naravnemu interferonu beta, ki ga proizvaja človeško telo.

Zdravilo Rebif se uporablja za zdravljenje multiple skleroze. Dokazano je, da zmanjšuje število in jakost zagonov te bolezni ter upočasnjuje napredovanje nesposobnosti.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Rebif

Ne uporabljajte zdravila Rebif

- če ste alergični na naravni ali rekombinantni interferon beta ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- če imate trenutno hudo depresijo.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila Rebif se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

- Zdravilo Rebif se sme uporabljati samo pod nadzorom zdravnika.
- Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Rebif natančno preberite in upoštevajte »Navodila za uporabo peresnika RebiDose«, ki so priložena ločeno, v knjižici, da zmanjšate tveganje za pojav nekroze na mestu injiciranja (razpokanje kože in razgradnja tkiva), o katerem so poročali pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Rebif. Če se pojavijo moteče lokalne reakcije, se posvetujte z zdravnikom.
- Pred začetkom uporabe zdravila Rebif se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, če imate alergijo (ste preobčutljivi) na katero koli zdravilo.

- Med zdravljenjem se lahko pojavijo krvni strdki v majhnih krvnih žilah. Ti krvni strdki lahko vplivajo na delovanje ledvic. To se lahko pojavi nekaj tednov do nekaj let po začetku zdravljenja z zdravilom Rebif. Zdravnik bo morda želel spremljati vaš krvni tlak, krvno sliko (število krvnih ploščic) in delovanje vaših ledvic.

Obvestite zdravnika, če imate bolezen

- kostnega mozga,
- ledvic,
- jeter,
- srca,
- žleze ščitnice,
- ste bili v depresiji,
- ali ste imeli/imate epileptične napade,

tako da bo lahko skrbno spremljal vaše zdravljenje in kakršno koli poslabšanje teh bolezni.

Druga zdravila in zdravilo Rebif

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če uporabljate, ste pred kratkim uporabljali ali pa boste morda začeli uporabljati katero koli drugo zdravilo.

Zdravnika še zlasti obvestite, če jemljete antiepileptike ali antidepresive.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Škodljivih učinkov na dojene novorojenčke/dojenčke ni pričakovati. Zdravilo Rebif se lahko uporablja med dojenjem.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Vplivi same bolezni ali zdravljenja bolezni lahko vplivajo na vašo sposobnost upravljanja vozil ali uporabe strojev. Če ste zaskrbljeni, se o tem posvetujte s svojim zdravnikom.

Zdravilo Rebif vsebuje natrij in benzilalkohol

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

To zdravilo vsebuje 2,5 mg benzilalkohola na odmerek. Benzilalkohol lahko povzroči alergijske reakcije.

Benzilalkohol je povezan s tveganjem za pojav hudih neželenih učinkov, vključno s težavami z dihanjem (imenovanimi »sindrom lovljenja sape«) pri majhnih otrocih.

Pri majhnih otrocih (do 3 leta starosti) zdravila ne uporabljajte več kot en teden, razen če vam je tako svetoval zdravnik ali farmacevt.

Če ste noseči ali če dojite oziroma imate okvarjeno delovanje jeter ali ledvic, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Večje količine benzilalkohola se namreč lahko kopičijo v vašem telesu in povzročijo neželene učinke (imenovane »metabolična acidoza«).

3. Kako uporabljati zdravilo Rebif

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom.

Odmerek

Običajen odmerek je 44 mikrogramov (12 milijonov i.e.) trikrat na teden. Vaš zdravnik vam je predpisal nižji odmerek 22 mikrogramov (6 milijonov i.e.) trikrat na teden. Ta nižji odmerek se priporoča za bolnike, ki ne morejo prenašati višjih odmerkov.

Zdravilo Rebif se mora dajati trikrat na teden in, če je mogoče:

- na iste tri dni vsak teden (z razmakom najmanj 48 ur, npr. v ponedeljek, sredo, petek)
- vedno ob istem času dneva (najbolje zvečer).

Uporaba pri otrocih in mladostnikih (starih 2 do 17 let)

Formalnih kliničnih preskušanj pri otrocih ali mladostnikih niso izvedli. Vendar pa nekateri razpoložljivi klinični podatki kažejo, da je varnostni profil pri otrocih in mladostnikih, ki so trikrat na teden prejemali zdravilo Rebif 22 mikrogramov ali 44 mikrogramov, podoben kot pri odraslih.

Uporaba pri otrocih (starih manj kot 2 leti)

Zdravilo Rebif se ne priporoča pri otrocih, starih manj kot 2 leti.

Način uporabe

- Zdravilo Rebif se daje z injiciranjem pod kožo (subkutano), z uporabo napolnjenega injekcijskega peresnika, ki se imenuje »RebiDose«.
- Uporabite vsak peresnik RebiDose samo enkrat.
- Dajanje prve injekcije (injekcij) mora biti izvedeno pod nadzorom ustrezno usposobljene zdravstvene osebe. Po ustreznem izobraževanju lahko vi, član družine, prijatelj ali negovalec uporabljate napolnjene injekcijske peresnike zdravila Rebif za dajanje zdravila doma.
- Ko ste to storili, natančno preberite in upoštevajte »Navodila za uporabo peresnika RebiDose«, ki so priložena ločeno, v knjižici.

Uporabiti smete samo bistro do opalescentno raztopino brez delcev in vidnih znakov kvarjenja.

Če ste uporabili večji odmerek zdravila Rebif, kot bi smeli

V primeru prekoračenega odmerka se takoj posvetujte z zdravnikom.

Če ste pozabili uporabiti zdravilo Rebif

Če ste izpustili odmerek, nadaljujte z injekcijami z dnevom, predvidenim za naslednji odmerek. Ne uporabite dvojnega odmerka, če ste pozabili uporabiti prejšnji odmerek.

Če ste prenehali uporabljati zdravilo Rebif

Učinkov zdravila Rebif morda ne boste opazili takoj. Zato ne prenehajte uporabljati zdravila Rebif, temveč nadaljujte z redno uporabo za doseganje želenih rezultatov. Če niste prepričani o koristih, se posvetujte z zdravnikom.

Zdravljenja ne smete prekiniti, ne da bi se predhodno posvetovali z zdravnikom.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Takoj obvestite svojega zdravnika in prenehajte z jemanjem zdravila Rebif, če opazite katerega od sledečih resnih neželenih učinkov:

- **Resne alergijske (preobčutljivostne) reakcije.** Če takoj po dajanju zdravila Rebif začutite nenadne težave z dihanjem, ki se lahko pojavijo skupaj z otekanjem obraza, ustnic, jezika ali žrela, koprivnico, srbenjem po celem telesu in z občutkom šibkosti ali omedlevice, se takoj posvetujte s svojim zdravnikom ali poiščite nujno zdravniško pomoč. Te reakcije so *redke* (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov).

- Takoj obvestite svojega zdravnika, če ste opazili katerega od sledečih možnih znakov, ki kažejo na **težave z jetri**: zlatenica (porumenelost kože ali beločnic), splošno srbenje, izguba apetita, ki jo spremljajo siljenje na bruhanje in bruhanje ter pojav manjših podplutb na koži. Hude težave z jetri lahko spremljajo dodatni znaki kot so težave s koncentracijo, zaspanost in zmedenost.
- **Depresija** je *pogosta* (pojavlja se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov) pri zdravljenih bolnikih z multiplo sklerozo. Če se počutite **potrto ali so se pri vas pojavile misli na samomor**, o tem takoj obvestite svojega zdravnika.

Posvetujte se z zdravnikom, če se pojavi kateri od teh neželenih učinkov:

- **Gripi podobni simptomi**, kot so glavobol, zvišana telesna temperatura, mrzlica, bolečine v mišicah in sklepih, utrujenost in siljenje na bruhanje, so *zelo pogosti* (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov).
Ti simptomi so običajno blagi in pogostejši na začetku zdravljenja, z nadaljnjo uporabo pa se zmanjšujejo.
Za zmanjšanje navedenih simptomov, vam zdravnik lahko svetuje, da pred odmerkom zdravila Rebif in nato še naslednjih 24 ur po vsaki injekciji vzamete zdravilo, ki deluje proti zvišani telesni temperaturi in bolečinam.
- **Reakcije na mestu injiciranja**, vključno z rdečico, oteklino, obarvanostjo kože, vnetjem, bolečino in razpokanjem kože, so *zelo pogoste*.
Pojav reakcij na mestu injiciranja se običajno sčasoma zmanjšuje.
Razgradnja tkiva (nekroza), abscesi in bule se na mestu injiciranja pojavljajo *občasno* (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov).
Glejte tudi priporočila v poglavju »Opozorila in previdnostni ukrepi«, za zmanjšanje tveganja za nastanek reakcij na mestu injiciranja.
Mesto injiciranja se lahko okuži (*občasno*); koža lahko postane otekla, občutljiva in trda, celotni predel je lahko zelo boleč. Če opazite katerega koli od teh simptomov, se takoj posvetujte s svojim zdravnikom.
- Določeni **laboratorijski testi** se lahko spremenijo. Teh sprememb bolnik na splošno ne opazi (ni znakov) in so običajno reverzibilne in blage ter najpogostejše ne zahtevajo posebnega zdravljenja.
Število rdečih krvnih celic, belih krvnih celic ali trombocitov se lahko zmanjša bodisi posamezno (*zelo pogosto*) ali pa pri vseh hkrati (*redko*). Možni znaki, ki se lahko pojavijo kot posledica teh sprememb, so utrujenost, zmanjšana odpornost na okužbe, podplutbe ali nepojasnjene krvavitve. Jetrni testi so lahko moteni (*zelo pogosto*). Poročali so tudi o vnetju jeter (*občasno*). Če imate znake, ki kažejo na motnje v delovanju jeter, kot so izguba apetita, ki ga spremljajo drugi znaki, kot so siljenje na bruhanje, bruhanje, zlatenica, se prosimo takoj posvetujte s svojim zdravnikom (glejte zgoraj »Takoj obvestite svojega zdravnika...«).
- **Nepravilno delovanje ščitnice** se lahko pojavi *občasno*. Delovanje ščitnice je lahko preveliko ali premajhno. Simptomov, ki kažejo na spremembe aktivnosti ščitnice, bolniki skoraj nikoli ne opazijo, zdravnik pa lahko svetuje ustrezna testiranja.
- **Navidezni ponovni zagon MS (pogostnost ni znana)**: Obstaja možnost, da boste na začetku zdravljenja z zdravilom Rebif opazili znake, ki so podobni znakom ponovnega zagona multiple skleroze. Na primer, vaše mišice bodo lahko zelo napete ali zelo šibke, kar vam bo onemogočalo gibanje po vaši želji. V nekaterih primerih se takšni znaki lahko pojavijo v povezavi z zvišano telesno temperaturo ali gripi podobnimi znaki, ki so opisani zgoraj. Če opazite katerega koli od navedenih neželenih učinkov, se posvetujte s svojim zdravnikom.

Drugi možni neželeni učinki so:

Zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- glavobol

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- nespečnost (težave s spanjem)
- driska, siljenje na bruhanje, bruhanje
- srbenje, izpuščaj (kožni izpuščaji)
- bolečine v mišicah in sklepih
- utrujenost, zvišana telesna temperatura, mrzlica
- izpadanje las

Občasni (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- koprivnica
- epileptični napadi
- vnetje jeter (hepatitis)
- težave z dihanjem
- krvni strdki, kot je globoka venska tromboza
- bolezni mrežnice (očesnega ozadja), kot so vnetje ali krvni strdki s posledičnimi motnjami vida (motnje vida, izguba vida)
- večje znojenje

Redki (pojavi se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov):

- poskus samomora
- resne kožne reakcije – nekatere z mukoznimi lezijami
- Krvni strdki v majhnih krvnih žilah, ki lahko vplivajo na delovanje ledvic (trombotična trombocitopenična purpura ali hemolitično-uremični sindrom). Simptomi lahko vključujejo povečano nastajanje modric, krvavitve, povišano telesno temperaturo, izjemno šibkost, glavobol, omotico ali vrtoglavico. Zdravnik bo morda ugotovil spremembe v vaši krvni sliki in delovanju vaših ledvic.
- eritematozni lupus zaradi zdravila: neželeni učinek dolgotrajnega zdravljenja z zdravilom Rebif. Simptomi lahko vključujejo bolečine v mišicah, bolečine in oteklost sklepov in izpuščaj. Pojavijo se lahko tudi drugi znaki, kot so povišana telesna temperatura, izguba telesne mase in utrujenost. Simptomi običajno izzvenijo v enem ali dveh tednih po koncu zdravljenja.
- Težave z ledvicami, vključno z brazgotinjenjem, lahko zmanjšajo delovanje ledvic.
Če se pojavijo nekateri ali vsi od teh simptomov:
 - penjenje urina,
 - utrujenost,
 - oteklina, zlasti gležnjev in vek, ter povečanje telesne mase.To povejte zdravniku, saj so lahko to znaki možnih težav z ledvicami.

Poročali so tudi o sledečih neželenih učinkih interferona beta (pogostnost ni znana):

- omotici
- nervoznosti
- izgubi apetita
- dilataciji krvnih žil in palpitaciji
- nerednem in/ali spremenjenem menstruacijskem ciklusu
- pljučna arterijska hipertenzija – bolezen, ki povzroči hudo zoženje krvnih žil v pljučih, katerega posledica je visok krvni tlak v žilah, po katerih kri teče iz srca v pljuča. Pljučna arterijska hipertenzija se lahko pojavi ob različnih časovnih točkah zdravljenja, vključno nekaj let po začetku zdravljenja z zdravilom Rebif.
- vnetje maščobnega tkiva pod kožo (panikulitis), zaradi česar se lahko pojavi občutek otrdele kože, lahko pa se razvijejo tudi boleče rdeče bule ali lise.

Zdravljenja ne smete prekiniti ali spreminjati, ne da bi se predhodno posvetovali s svojim zdravnikom.

Otroci in mladostniki

Neželeni učinki pri otrocih in mladostnikih so podobni kot pri odraslih.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Rebif

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki poleg oznake EXP.

Shranjujte v hladilniku (2 °C-8 °C).

Ne zamrzujte. (Za preprečitev naključnega zamrzovanja se izogibajte shranjevanju zdravila v bližini zamrzovalnega predela).

V primeru ambulantne uporabe lahko vzamete zdravilo Rebif iz hladilnika in ga shranjujete pri temperaturi do 25 °C, največ 14 dni. Nato morate zdravilo Rebif postaviti nazaj v hladilnik in ga uporabiti do datuma izteka roka uporabnosti.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Ne uporabljajte tega zdravila, če opazite vidne znake kvarjenja, če na primer raztopina ni več bistra ali če vsebuje delce.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Rebif

- Učinkovina je interferon beta-1a. En napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 22 mikrogramov, kar ustreza 6 milijonom mednarodnih enot (i.e.) interferona beta-1a.
- Druge sestavine zdravila so manitol, poloksamer 188, L-metionin, benzilalkohol, natrijev acetat, ocetna kislina, natrijev hidroksid in voda za injekcije.

Izgled zdravila Rebif in vsebina pakiranja

Rebif je na voljo kot raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku za samoinjiciranje. Raztopina Rebif je bistra do opalescentna. Napolnjen injekcijski peresnik je pripravljen za uporabo in vsebuje 0,5 ml raztopine.

Rebif je na voljo v pakiranju z 1, 3 ali 12 napolnjenimi injekcijskimi peresniki (RebiDose). Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

Navodila za uporabo peresnika RebiDose

KAKO UPORABLJATI NAPOLNJEN INJEKCIJSKI PERESNIK ZDRAVILA REBIF (RebiDose)

- To poglavje vam pove kako uporabljati peresnik RebiDose.
- Zdravilo Rebif se daje z injiciranjem pod kožo (subkutano).
- Uporabite vsak peresnik RebiDose samo enkrat.
- Dajanje prve injekcije (injekcij) mora biti izvedeno pod nadzorom ustrezno usposobljene zdravstvene osebe. Po ustreznem izobraževanju lahko vi, član družine, prijatelj ali negovalec uporabljate peresnik RebiDose za dajanje zdravila doma. Če imate vprašanja o injiciranju, se po pomoč obrnite na zdravnika, medicinsko sestro ali farmacevta.
- **Pred uporabo peresnika RebiDose natančno preberite naslednja navodila.**

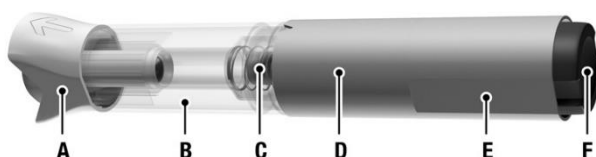
Potrebščine

Če si želite zdravilo injicirati sami, potrebujete:

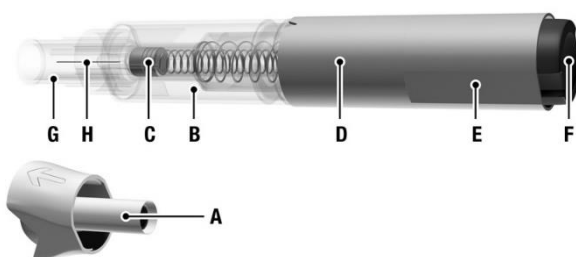
- nov peresnik RebiDose
- alkoholne krpice ali podobno
- suh kos bombažne vate ali gaze

Spodnja slikakaže kako izgleda peresnik RebiDose.

Pred injiciranjem



Po injiciranju



- A. zaporka
- B. prozorno okence
- C. bat
- D. nalepka
- E. osrednji del
- F. gumb
- G. varovalo
- H. igla

Preden začnete

- Roke si temeljito umijte z milom in vodo.
- Odstranite peresnik RebiDose iz pretisnega omota z odvijanjem plastičnega omota.
- Preverite videz zdravila Rebif skozi prozorno okence. Biti mora bister do opalescenten, brez delcev in vidnih znakov kvarjenja. Če opazite delce ali druge vidne znake kvarjenja, ga ne uporabite in se po pomoč obrnite na svojega zdravnika, medicinsko sestro ali farmacevta.
- Preverite datum izteka roka uporabnosti na nalepki peresnika RebiDose ali na zunanji škatli (označenega kot "EXP"). Če je peresniku RebiDose potekel rok uporabnosti, ga ne uporabite.

Kam injicirati s peresnikom RebiDose



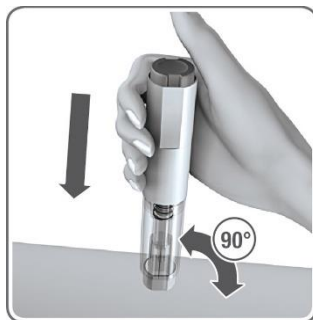
- Izberite mesto injiciranja. Vaš zdravnik vas bo podučil o možnih mestih za injiciranje (primerna mesta vključujejo zgornji del beder in spodnji del trebuha).
- Beležite si mesta injiciranja in jih izmenjujte tako, da ne zabadate prepogosto v eno in isto mesto. Tako zmanjšate tveganje za poškodbo kože (nekrozo).
- OPOMBA: Ne uporabljajte predelov, v katerih čutite zatrdline, trdne vozle ali bolečino; o vsem, kar opazite, se pogovorite s svojim zdravnikom ali drugim zdravstvenim delavcem.

Kako injicirati s peresnikom RebiDose

- **Ne** odstranite zaporkе, dokler niste pripravljeni na dajanje injekcije.
- Pred injiciranjem uporabite za čiščenje kože na mestu injiciranja alkoholno blazinico. Pustite, da se koža osuši. Če na koži ostane le kanec alkohola, vam lahko povzroči pekoč občutek.



- Peresnik RebiDose primite za osrednji del in z drugo roko odstranite zaporko.



- Peresnik RebiDose držite pravokotno na mesto injiciranja (90°). Peresnik potisnite na vašo kožo, dokler ne začutite odpora. S tem aktivirate gumb.



- Dovolj čvrsto pritiskajte na kožo in s palcem pritisnite gumb. Zaslišali boste klik, ki označuje začetek injiciranja in bat se bo začel premikati. Peresnik RebiDose pritiskajte na kožo vsaj 10 sekund, da se vbrizga celotna količina zdravila. Ko se injiciranje začne, ni potrebno več držati gumba.



- Peresnik RebiDose odstranite z mesta injiciranja. Varovalo se samodejno povezne čez iglo in jo zaradi zaščite blokira.

Po injiciranju



- Pogledjte skozi prozorno okence in se prepričajte, da se je bat premaknil do dna, kot prikazuje slika.
- Vizualno preverite, če je ostalo kaj tekočine. Če vidite ostanek tekočine, to pomeni, da ni bila injicirana celotna količina zdravila, zato se po pomoč obrnite na svojega zdravnika ali medicinsko sestro.

- Nežno masirajte mesto injiciranja s suhim kosom vate ali gazo.
- **Ne** natikajte zaporke igle nazaj na že uporabljen peresnik RebiDose, ker je igla sedaj že zavarovana z varovalom. **Ne vtikajte svojih prstov v varovalo.**
- Peresnik RebiDose je namenjen samo za enkratno uporabo, zato ga ne smete **nikoli** ponovno uporabiti.
- Ko ste končali z injiciranjem, takoj zavržite peresnik RebiDose. Vprašajte farmacevta kako varno zavreči peresnik RebiDose.

Če imate kakršna koli nadaljna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, medicinsko sestro ali s farmacevtom.

»Navodilo za uporabo« je bilo nazadnje revidirano dne

Navodilo za uporabo

Rebif 44 mikrogramov raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku interferon beta-1a

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Rebif in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Rebif
3. Kako uporabljati zdravilo Rebif
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Rebif
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Rebif in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Rebif spada v razred zdravil, znanih kot interferoni. To so naravne snovi, ki prenašajo sporočila med celicami. Interferone proizvaja telo in igrajo bistveno vlogo v imunskem sistemu. S pomočjo mehanizmov, ki jih v celoti še ne razumemo, interferoni pomagajo omejiti škodo v osrednjem živčnem sistemu, ki jo povzroča multipla skleroza.

Zdravilo Rebif je visoko prečiščena topna beljakovina, ki je podobna naravnemu interferonu beta, ki ga proizvaja človeško telo.

Zdravilo Rebif se uporablja za zdravljenje multiple skleroze. Dokazano je, da zmanjšuje število in jakost zagonov te bolezni ter upočasnjuje napredovanje nesposobnosti. Odobreno je tudi za uporabo pri bolnikih, ki so imeli en klinični dogodek, ki bi lahko bil prvi znak multiple skleroze.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Rebif

Ne uporabljajte zdravila Rebif

- če ste alergični na naravni ali rekombinantni interferon beta ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- če imate trenutno hudo depresijo.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila Rebif se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

- Zdravilo Rebif se sme uporabljati samo pod nadzorom zdravnika.
- Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Rebif natančno preberite in upoštevajte »Navodila za uporabo peresnika RebiDose«, ki so priložena ločeno, v knjižici, da zmanjšate tveganje za pojav nekroze na mestu injiciranja (razpokanje kože in razgradnja tkiva), o katerem so poročali pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Rebif. Če se pojavijo moteče lokalne reakcije, se posvetujte z zdravnikom.

- Pred začetkom uporabe zdravila Rebif se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, če imate alergijo (ste preobčutljivi) na katero koli zdravilo.
- Med zdravljenjem se lahko pojavijo krvni strdki v majhnih krvnih žilah. Ti krvni strdki lahko vplivajo na delovanje ledvic. To se lahko pojavi nekaj tednov do nekaj let po začetku zdravljenja z zdravilom Rebif. Zdravnik bo morda želel spremljati vaš krvni tlak, krvno sliko (število krvnih ploščic) in delovanje vaših ledvic.

Obvestite zdravnika, če imate bolezen

- kostnega mozga,
- ledvic,
- jeter,
- srca,
- žleze ščitnice,
- ste bili v depresiji,
- ali ste imeli/imate epileptične napade,

tako da bo lahko skrbno spremljal vaše zdravljenje in kakršno koli poslabšanje teh bolezni.

Druga zdravila in zdravilo Rebif

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če uporabljate, ste pred kratkim uporabljali ali pa boste morda začeli uporabljati katero koli drugo zdravilo.

Zdravnika še zlasti obvestite, če jemljete antiepileptike ali antidepresive.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Škodljivih učinkov na dojene novorojenčke/dojenčke ni pričakovati. Zdravilo Rebif se lahko uporablja med dojenjem.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Vplivi same bolezni ali zdravljenja bolezni lahko vplivajo na vašo sposobnost upravljanja vozil ali uporabe strojev. Če ste zaskrbljeni, se o tem posvetujte s svojim zdravnikom.

Zdravilo Rebif vsebuje natrij in benzilalkohol

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

To zdravilo vsebuje 2,5 mg benzilalkohola na odmerek. Benzilalkohol lahko povzroči alergijske reakcije.

Benzilalkohol je povezan s tveganjem za pojav hudih neželenih učinkov, vključno s težavami z dihanjem (imenovanimi »sindrom lovljenja sape«) pri majhnih otrocih.

Pri majhnih otrocih (do 3 leta starosti) zdravila ne uporabljajte več kot en teden, razen če vam je tako svetoval zdravnik ali farmacevt.

Če ste noseči ali če dojite oziroma imate okvarjeno delovanje jeter ali ledvic, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Večje količine benzilalkohola se namreč lahko kopičijo v vašem telesu in povzročijo neželene učinke (imenovane »metabolična acidoza«).

3. Kako uporabljati zdravilo Rebif

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom.

Odmerek

Bolniki, ki so imeli en klinični dogodek

Običajen odmerek je 44 mikrogramov (12 milijonov i.e.) trikrat na teden.

Bolniki z multiplo sklerozo

Običajen odmerek je 44 mikrogramov (12 milijonov i.e.) trikrat na teden.

Nižji odmerek 22 mikrogramov (6 milijonov i.e.) trikrat na teden, se priporoča za bolnike, ki ne morejo prenašati višjih odmerkov.

Zdravilo Rebif se mora dajati trikrat na teden in, če je mogoče:

- na iste tri dni vsak teden (z razmakom najmanj 48 ur, npr. v ponedeljek, sredo, petek)
- vedno ob istem času dneva (najbolje zvečer).

Uporaba pri otrocih in mladostnikih (starih 2 do 17 let)

Formalnih kliničnih preskušanj pri otrocih ali mladostnikih niso izvedli. Vendar pa nekateri razpoložljivi klinični podatki kažejo, da je varnostni profil pri otrocih in mladostnikih, ki so trikrat na teden prejeli zdravilo Rebif 22 mikrogramov ali 44 mikrogramov, podoben kot pri odraslih.

Uporaba pri otrocih (starih manj kot 2 leti)

Zdravilo Rebif se ne priporoča pri otrocih, starih manj kot 2 leti.

Način uporabe

- Zdravilo Rebif se daje z injiciranjem pod kožo (subkutano), z uporabo napolnjenega injekcijskega peresnika, ki se imenuje »RebiDose«.
- Uporabite vsak peresnik RebiDose samo enkrat.
- Dajanje prve injekcije (injekcij) mora biti izvedeno pod nadzorom ustrezno usposobljene zdravstvene osebe. Po ustreznem izobraževanju lahko vi, član družine, prijatelj ali negovalec uporabljate napolnjene injekcijske peresnike zdravila Rebif za dajanje zdravila doma.
- Ko ste to storili, natančno preberite in upoštevajte »Navodila za uporabo peresnika RebiDose«, ki so priložena ločeno, v knjižici.

Uporabiti smete samo bistro do opalescentno raztopino brez delcev in vidnih znakov kvarjenja.

Če ste uporabili večji odmerek zdravila Rebif, kot bi smeli

V primeru prekoračenega odmerka se takoj posvetujte z zdravnikom.

Če ste pozabili uporabiti zdravilo Rebif

Če ste izpustili odmerek, nadaljujte z injekcijami z dnevom, predvidenim za naslednji odmerek. Ne uporabite dvojnega odmerka, če ste pozabili uporabiti prejšnji odmerek.

Če ste prenehali uporabljati zdravilo Rebif

Učinkov zdravila Rebif morda ne boste opazili takoj. Zato ne prenehajte uporabljati zdravila Rebif, temveč nadaljujte z redno uporabo za doseganje želenih rezultatov. Če niste prepričani o koristih, se posvetujte z zdravnikom.

Zdravljenja ne smete prekiniti, ne da bi se predhodno posvetovali z zdravnikom.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Takoj obvestite svojega zdravnika in prenehajte z jemanjem zdravila Rebif, če opazite katerega od sledečih resnih neželenih učinkov:

- **Resne alergijske (preobčutljivostne) reakcije.** Če takoj po dajanju zdravila Rebif začutite nenadne težave z dihanjem, ki se lahko pojavijo skupaj z otekanjem obraza, ustnic, jezika ali žrela, koprivnico, srbenjem po celem telesu in z občutkom šibkosti ali omedlevice, se takoj posvetujte s svojim zdravnikom ali poiščite nujno zdravniško pomoč. Te reakcije so *redke* (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov).
- Takoj obvestite svojega zdravnika, če ste opazili katerega od sledečih možnih znakov, ki kažejo na **težave z jetri**: zlatenica (porumenelost kože ali beločnic), splošno srbenje, izguba apetita, ki jo spremljajo siljenje na bruhanje in bruhanje ter pojav manjših podplutb na koži. Hude težave z jetri lahko spremljajo dodatni znaki kot so težave s koncentracijo, zaspanost in zmedenost.
- **Depresija** je *pogosta* (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov) pri zdravljenih bolnikih z multiplo sklerozo. Če se počutite **potrto ali so se pri vas pojavile misli na samomor**, o tem takoj obvestite svojega zdravnika.

Posvetujte se z zdravnikom, če se pojavi kateri od teh neželenih učinkov:

- **Gripi podobni simptomi**, kot so glavobol, zvišana telesna temperatura, mrzlica, bolečine v mišicah in sklepih, utrujenost in siljenje na bruhanje, so *zelo pogosti* (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov).
Ti simptomi so običajno blagi in pogostejši na začetku zdravljenja, z nadaljnjo uporabo pa se zmanjšujejo.
Za zmanjšanje navedenih simptomov, vam zdravnik lahko svetuje, da pred odmerkom zdravila Rebif in nato še naslednjih 24 ur po vsaki injekciji vzamete zdravilo, ki deluje proti zvišani telesni temperaturi in bolečinam.
- **Reakcije na mestu injiciranja**, vključno z rdečico, oteklino, obarvanostjo kože, vnetjem, bolečino in razpokanjem kože, so *zelo pogoste*.
Pojav reakcij na mestu injiciranja se običajno sčasoma zmanjšuje.
Razgradnja tkiva (nekroza), abscesi in bule se na mestu injiciranja pojavljajo *občasno* (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov).
Glejte tudi priporočila v poglavju »Opozorila in previdnostni ukrepi«, za zmanjšanje tveganja za nastanek reakcij na mestu injiciranja.
Mesto injiciranja se lahko okuži (*občasno*); koža lahko postane otekla, občutljiva in trda, celotni predel je lahko zelo boleč. Če opazite katerega koli od teh simptomov, se takoj posvetujte s svojim zdravnikom.
- Določeni **laboratorijski testi** se lahko spremenijo. Teh sprememb bolnik na splošno ne opazi (ni znakov) in so običajno reverzibilne in blage ter najpogosteje ne zahtevajo posebnega zdravljenja.
Število rdečih krvnih celic, belih krvnih celic ali trombocitov se lahko zmanjša bodisi posamezno (*zelo pogosto*) ali pa pri vseh hkrati (*redko*). Možni znaki, ki se lahko pojavijo kot posledica teh sprememb, so utrujenost, zmanjšana odpornost na okužbe, podplutbe ali nepojasnjene krvavitve. Jetrni testi so lahko moteni (*zelo pogosto*). Poročali so tudi o vnetju jeter (*občasno*). Če imate znake, ki kažejo na motnje v delovanju jeter, kot so izguba apetita, ki ga spremljajo drugi znaki, kot so siljenje na bruhanje, bruhanje, zlatenica, se prosimo takoj posvetujte s svojim zdravnikom (glejte zgoraj »Takoj obvestite svojega zdravnika...«).

- **Nepravilno delovanje ščitnice** se lahko pojavi *občasno*. Delovanje ščitnice je lahko preveliko ali premajhno. Simptomov, ki kažejo na spremembe aktivnosti ščitnice, bolniki skoraj nikoli ne opazijo, zdravnik pa lahko svetuje ustrezna testiranja.
- **Navidezni ponovni zagon MS (pogostnost ni znana)**: Obstaja možnost, da boste na začetku zdravljenja z zdravilom Rebif opazili znake, ki so podobni znakom ponovnega zagona multiple skleroze. Na primer, vaše mišice bodo lahko zelo napete ali zelo šibke, kar vam bo onemogočalo gibanje po vaši želji. V nekaterih primerih se takšni znaki lahko pojavijo v povezavi z zvišano telesno temperaturo ali gripi podobnimi znaki, ki so opisani zgoraj. Če opazite katerega koli od navedenih neželenih učinkov, se posvetujte s svojim zdravnikom.

Drugi možni neželeni učinki so:

Zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- glavobol

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- nespečnost (težave s spanjem)
- driska, siljenje na bruhanje, bruhanje
- srbenje, izpuščaj (kožni izpuščaji)
- bolečine v mišicah in sklepih
- utrujenost, zvišana telesna temperatura, mrzlica
- izpadanje las

Občasni (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- koprivnica
- epileptični napadi
- vnetje jeter (hepatitis)
- težave z dihanjem
- krvni strdki, kot je globoka venska tromboza
- bolezni mrežnice (očesnega ozadja), kot so vnetje ali krvni strdki s posledičnimi motnjami vida (motnje vida, izguba vida)
- večje znojenje

Redki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov):

- poskus samomora
- resne kožne reakcije – nekatere z mukoznimi lezijami
- Krvni strdki v majhnih krvnih žilah, ki lahko vplivajo na delovanje ledvic (trombotična trombocitopenična purpura ali hemolitično-uremični sindrom). Simptomi lahko vključujejo povečano nastajanje modric, krvavitve, povišano telesno temperaturo, izjemno šibkost, glavobol, omotico ali vrtoглаvico. Zdravnik bo morda ugotovil spremembe v vaši krvni sliki in delovanju vaših ledvic.
- eritematozni lupus zaradi zdravila: neželeni učinek dolgotrajnega zdravljenja z zdravilom Rebif. Simptomi lahko vključujejo bolečine v mišicah, bolečine in oteklost sklepov in izpuščaj. Pojavijo se lahko tudi drugi znaki, kot so povišana telesna temperatura, izguba telesne mase in utrujenost. Simptomi običajno izzvenijo v enem ali dveh tednih po koncu zdravljenja.
- Težave z ledvicami, vključno z brazgotinjenjem, lahko zmanjšajo delovanje ledvic. Če se pojavijo nekateri ali vsi od teh simptomov:
 - penjenje urina,
 - utrujenost,
 - oteklina, zlasti gležnjevi in vek, ter povečanje telesne mase.

To povejte zdravniku, saj so lahko to znaki možnih težav z ledvicami.

Poročali so tudi o sledečih neželenih učinkih interferona beta (pogostnost ni znana):

- omotici
- nervoznosti

- izgubi apetita
- dilataciji krvnih žil in palpitaciji
- nerednem in/ali spremenjenem menstruacijskem ciklusu
- pljučna arterijska hipertenzija – bolezen, ki povzroči hudo zoženje krvnih žil v pljučih, katerega posledica je visok krvni tlak v žilah, po katerih kri teče iz srca v pljuča. Pljučna arterijska hipertenzija se lahko pojavi ob različnih časovnih točkah zdravljenja, vključno nekaj let po začetku zdravljenja z zdravilom Rebif.
- vnetje maščobnega tkiva pod kožo (panikulitis), zaradi česar se lahko pojavi občutek otrdele kože, lahko pa se razvijejo tudi boleče rdeče bule ali lise.

Zdravljenja ne smete prekiniti ali spreminjati, ne da bi se predhodno posvetovali s svojim zdravnikom.

Otroci in mladostniki

Neželeni učinki pri otrocih in mladostnikih so podobni kot pri odraslih.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Rebif

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki poleg oznake EXP.

Shranjujte v hladilniku (2 °C-8 °C).

Ne zamrzujte. (Za preprečitev naključnega zamrzovanja se izogibajte shranjevanju zdravila v bližini zamrzovalnega predela).

V primeru ambulantne uporabe lahko vzamete zdravilo Rebif iz hladilnika in ga shranjujete pri temperaturi do 25 °C, največ 14 dni. Nato morate zdravilo Rebif postaviti nazaj v hladilnik in ga uporabiti do datuma izteka roka uporabnosti.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Ne uporabljajte tega zdravila, če opazite vidne znake kvarjenja, če na primer raztopina ni več bistra ali če vsebuje delce.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Rebif

- Učinkovina je interferon beta-1a. En napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 44 mikrogramov, kar ustreza 12 milijonov mednarodnih enot (i.e.) interferona beta-1a.
- Druge sestavine zdravila so manitol, poloksamer 188, L-metionin, benzilalkohol, natrijev acetat, ocetna kislina, natrijev hidroksid in voda za injekcije.

Izgled zdravila Rebif in vsebina pakiranja

Rebif je na voljo kot raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku za samoinjiciranje. Raztopina Rebif je bistra do opalescentna. Napolnjen injekcijski peresnik je pripravljen za uporabo in vsebuje 0,5 ml raztopine.

Rebif je na voljo v pakiranju z 1, 3 ali 12 napolnjenimi injekcijskimi peresniki (RebiDose).

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne**Drugi viri informacij**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

Navodila za uporabo peresnika RebiDose

KAKO UPORABLJATI NAPOLNJEN INJEKCIJSKI PERESNIK ZDRAVILA REBIF (RebiDose)

- To poglavje vam pove kako uporabljati peresnik RebiDose.
- Zdravilo Rebif se daje z injiciranjem pod kožo (subkutano).
- Uporabite vsak peresnik RebiDose samo enkrat.
- Dajanje prve injekcije (injekcij) mora biti izvedeno pod nadzorom ustrezno usposobljene zdravstvene osebe. Po ustreznem izobraževanju lahko vi, član družine, prijatelj ali negovalec uporabljate peresnik RebiDose za dajanje zdravila doma. Če imate vprašanja o injiciranju, se po pomoč obrnite na zdravnika, medicinsko sestro ali farmacevta.
- **Pred uporabo peresnika RebiDose natančno preberite naslednja navodila.**

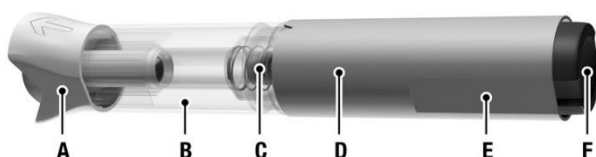
Potrebščine

Če si želite zdravilo injicirati sami, potrebujete:

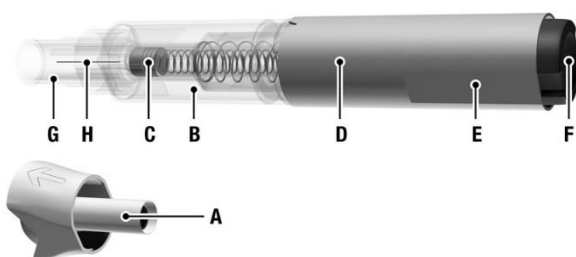
- nov peresnik RebiDose
- alkoholne krpice ali podobno
- suh kos bombažne vate ali gaze

Spodnja slikakaže kako izgleda peresnik RebiDose.

Pred injiciranjem



Po injiciranju



- A. zaporka
- B. prozorno okence
- C. bat
- D. nalepka
- E. osrednji del
- F. gumb
- G. varovalo
- H. igla

Preden začnete

- Roke si temeljito umijte z milom in vodo.
- Odstranite peresnik RebiDose iz pretisnega omota z odvijanjem plastičnega omota.
- Preverite videz zdravila Rebif skozi prozorno okence. Biti mora bister do opalescenten, brez delcev in vidnih znakov kvarjenja. Če opazite delce ali druge vidne znake kvarjenja, ga ne uporabite in se po pomoč obrnite na svojega zdravnika, medicinsko sestro ali farmacevta.
- Preverite datum izteka roka uporabnosti na nalepki peresnika RebiDose ali na zunanji škatli (označenega kot "EXP"). Če je peresniku RebiDose potekel rok uporabnosti, ga ne uporabite.

Kam injicirati s peresnikom RebiDose



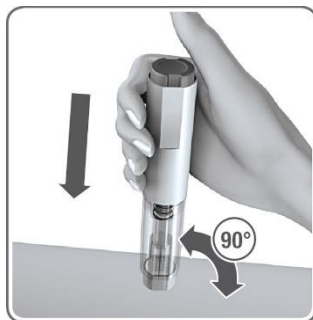
- Izberite mesto injiciranja. Vaš zdravnik vas bo podučil o možnih mestih za injiciranje (primerna mesta vključujejo zgornji del beder in spodnji del trebuha).
- Beležite si mesta injiciranja in jih izmenjujte tako, da ne zabadate prepogosto v eno in isto mesto. Tako zmanjšate tveganje za poškodbo kože (nekrozo).
- OPOMBA: Ne uporabljajte predelov, v katerih čutite zatrdline, trdne vozle ali bolečino; o vsem, kar opazite, se pogovorite s svojim zdravnikom ali drugim zdravstvenim delavcem.

Kako injicirati s peresnikom RebiDose

- **Ne** odstranite zaporkе, dokler niste pripravljeni na dajanje injekcije.
- Pred injiciranjem uporabite za čiščenje kože na mestu injiciranja alkoholno blazinico. Pustite, da se koža osuši. Če na koži ostane le kanec alkohola, vam lahko povzroči pekoč občutek.



- Peresnik RebiDose primite za osrednji del in z drugo roko odstranite zaporko.



- Peresnik RebiDose držite pravokotno na mesto injiciranja (90°). Peresnik potisnite na vašo kožo, dokler ne začutite odpora. S tem aktivirate gumb.



- Dovolj čvrsto pritiskajte na kožo in s palcem pritisnite gumb. Zaslišali boste klik, ki označuje začetek injiciranja in bat se bo začel premikati. Peresnik RebiDose pritiskajte na kožo vsaj 10 sekund, da se vbrizga celotna količina zdravila. Ko se injiciranje začne, ni potrebno več držati gumba.
- Peresnik RebiDose odstranite z mesta injiciranja. Varovalo se samodejno povezne čez iglo in jo zaradi zaščite blokira.

Po injiciranju



- Pogledjte skozi prozorno okence in se prepričajte, da se je bat premaknil do dna, kot prikazuje slika.
- Vizualno preverite, če je ostalo kaj tekočine. Če vidite ostanek tekočine, to pomeni, da ni bila injicirana celotna količina zdravila, zato se po pomoč obrnite na svojega zdravnika ali medicinsko sestro.
- Nežno masirajte mesto injiciranja s suhim kosom vate ali gazo.
- **Ne** natikajte zaporke igle nazaj na že uporabljen peresnik RebiDose, ker je igla sedaj že zavarovana z varovalom. **Ne vtikajte svojih prstov v varovalo.**
- Peresnik RebiDose je namenjen samo za enkratno uporabo, zato ga ne smete **nikoli** ponovno uporabiti.
- Ko ste končali z injiciranjem, takoj zavržite peresnik RebiDose. Vprašajte farmacevta kako varno zavreči peresnik RebiDose.

Če imate kakršna koli nadaljna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, medicinsko sestro ali s farmacevtom.

»Navodilo za uporabo« je bilo nazadnje revidirano dne

Navodilo za uporabo

Rebif 8,8 mikrogramov raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku
Rebif 22 mikrogramov raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku
interferon beta-1a
Začetno pakiranje

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Rebif in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Rebif
3. Kako uporabljati zdravilo Rebif
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Rebif
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Rebif in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Rebif spada v razred zdravil, znanih kot interferoni. To so naravne snovi, ki prenašajo sporočila med celicami. Interferone proizvaja telo in igrajo bistveno vlogo v imunskem sistemu. S pomočjo mehanizmov, ki jih v celoti še ne razumemo, interferoni pomagajo omejiti škodo v osrednjem živčnem sistemu, ki jo povzroča multipla skleroza.

Zdravilo Rebif je visoko prečiščena topna beljakovina, ki je podobna naravnemu interferonu beta, ki ga proizvaja človeško telo.

Zdravilo Rebif se uporablja za zdravljenje multiple skleroze. Dokazano je, da zmanjšuje število in jakost zagonov te bolezni ter upočasnjuje napredovanje nesposobnosti. Odobreno je tudi za uporabo pri bolnikih, ki so imeli en klinični dogodek, ki bi lahko bil prvi znak multiple skleroze.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Rebif

Ne uporabljajte zdravila Rebif

- če ste alergični na naravni ali rekombinantni interferon beta ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- če imate trenutno hudo depresijo.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila Rebif se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

- Zdravilo Rebif se sme uporabljati samo pod nadzorom zdravnika.
- Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Rebif natančno preberite in upoštevajte »Navodila za uporabo peresnika RebiDose«, ki so priložena ločeno, v knjižici, da zmanjšate tveganje za pojav nekroze na mestu injiciranja (razpokanje kože in razgradnja tkiva), o katerem so poročali pri

bolnikih, zdravljenih z zdravilom Rebif. Če se pojavijo moteče lokalne reakcije, se posvetujte z zdravnikom.

- Pred začetkom uporabe zdravila Rebif se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, če imate alergijo (ste preobčutljivi) na katero koli zdravilo.
- Med zdravljenjem se lahko pojavijo krvni strdki v majhnih krvnih žilah. Ti krvni strdki lahko vplivajo na delovanje ledvic. To se lahko pojavi nekaj tednov do nekaj let po začetku zdravljenja z zdravilom Rebif. Zdravnik bo morda želel spremljati vaš krvni tlak, krvno sliko (število krvnih ploščic) in delovanje vaših ledvic.

Obvestite zdravnika, če imate bolezen

- kostnega mozga,
- ledvic,
- jeter,
- srca,
- žleze ščitnice,
- ste bili v depresiji,
- ali ste imeli/imate epileptične napade,

tako da bo lahko skrbno spremljal vaše zdravljenje in kakršno koli poslabšanje teh bolezni.

Druga zdravila in zdravilo Rebif

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če uporabljate, ste pred kratkim uporabljali ali pa boste morda začeli uporabljati katero koli drugo zdravilo.

Zdravnika še zlasti obvestite, če jemljete antiepileptike ali antidepresive.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Škodljivih učinkov na dojene novorojenčke/dojenčke ni pričakovati. Zdravilo Rebif se lahko uporablja med dojenjem.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Vplivi same bolezni ali zdravljenja bolezni lahko vplivajo na vašo sposobnost upravljanja vozil ali uporabe strojev. Če ste zaskrbljeni, se o tem posvetujte s svojim zdravnikom.

Zdravilo Rebif vsebuje natrij in benzilalkohol

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

To zdravilo vsebuje 1,0 mg benzilalkohola na odmerek 0,2 ml in 2,5 mg benzilalkohola na odmerek 0,5 ml. Benzilalkohol lahko povzroči alergijske reakcije.

Benzilalkohol je povezan s tveganjem za pojav hudih neželenih učinkov, vključno s težavami z dihanjem (imenovanimi »sindrom lovljenja sape«) pri majhnih otrocih.

Pri majhnih otrocih (do 3 leta starosti) zdravila ne uporabljajte več kot en teden, razen če vam je tako svetoval zdravnik ali farmacevt.

Če ste noseči ali če dojite oziroma imate okvarjeno delovanje jeter ali ledvic, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Večje količine benzilalkohola se namreč lahko kopičijo v vašem telesu in povzročijo neželene učinke (imenovane »metabolična acidoza«).

3. Kako uporabljati zdravilo Rebif

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom.

Začetek zdravljenja

Zdravljenje se začne s 4-tedenskim obdobjem postopnega povečevanja odmerka (tako imenovano »titriranje odmerka«), za zmanjšanje nekaterih neželenih učinkov. Priporočljivo je, da:

- se prvi in drugi teden zdravljenja trikrat na teden injicira zdravilo Rebif 8,8 mikrogramov,
- se tretji in četrti teden zdravljenja trikrat na teden injicira zdravilo Rebif 22 mikrogramov.

Od petega tedna naprej, ko boste zaključili uvajalno obdobje, boste sledili običajnemu režimu odmerjanja.

Odmerek

Običajen odmerek je 44 mikrogramov (12 milijonov i.e.) trikrat na teden.

Nižji odmerek 22 mikrogramov (6 milijonov i.e.) trikrat na teden se priporoča za bolnike z multiplo sklerozo, ki ne morejo prenašati višjih odmerkov.

Zdravilo Rebif se mora dajati trikrat na teden in, če je mogoče:

- na iste tri dni vsak teden (z razmakom najmanj 48 ur, npr. v ponedeljek, sredo, petek)
- vedno ob istem času dneva (najbolje zvečer).

Uporaba pri otrocih in mladostnikih (starih 2 do 17 let)

Formalnih kliničnih preskušanj pri otrocih ali mladostnikih niso izvedli. Vendar pa nekateri razpoložljivi klinični podatki kažejo, da je varnostni profil pri otrocih in mladostnikih, ki so trikrat na teden prejemali zdravilo Rebif 22 mikrogramov ali 44 mikrogramov, podoben kot pri odraslih.

Uporaba pri otrocih (starih manj kot 2 leti)

Zdravilo Rebif se ne priporoča pri otrocih, starih manj kot 2 leti.

Način uporabe

- Zdravilo Rebif se daje z injiciranjem pod kožo (subkutano), z uporabo napolnjenega injekcijskega peresnika, ki se imenuje »RebiDose«.
- Uporabite vsak peresnik RebiDose samo enkrat.
- Dajanje prve injekcije (injekcij) mora biti izvedeno pod nadzorom ustrezno usposobljene zdravstvene osebe. Po ustreznem izobraževanju lahko vi, član družine, prijatelj ali negovalec uporabljate napolnjene injekcijske peresnike zdravila Rebif za dajanje zdravila doma.
- Ko ste to storili, natančno preberite in upoštevajte »Navodila za uporabo peresnika RebiDose«, ki so priložena ločeno, v knjižici.

Uporabiti smete samo bistro do opalescentno raztopino brez delcev in vidnih znakov kvarjenja.

Če ste uporabili večji odmerek zdravila Rebif, kot bi smeli

V primeru prekoračenega odmerka se takoj posvetujte z zdravnikom.

Če ste pozabili uporabiti zdravilo Rebif

Če ste izpustili odmerek, nadaljujte z injekcijami z dnevom, predvidenim za naslednji odmerek. Ne uporabite dvojnega odmerka, če ste pozabili uporabiti prejšnji odmerek.

Če ste prenehali uporabljati zdravilo Rebif

Učinkov zdravila Rebif morda ne boste opazili takoj. Zato ne prenehajte uporabljati zdravila Rebif, temveč nadaljujte z redno uporabo za doseganje želenih rezultatov. Če niste prepričani o koristih, se posvetujte z zdravnikom.

Zdravljenja ne smete prekiniti, ne da bi se predhodno posvetovali z zdravnikom.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Takoj obvestite svojega zdravnika in prenehajte z jemanjem zdravila Rebif, če opazite katerega od sledečih resnih neželenih učinkov:

- **Resne alergijske (preobčutljivostne) reakcije.** Če takoj po dajanju zdravila Rebif začutite nenadne težave z dihanjem, ki se lahko pojavijo skupaj z otekanjem obraza, ustnic, jezika ali žrela, koprivnico, srbenjem po celem telesu in z občutkom šibkosti ali omedlevice, se takoj posvetujte s svojim zdravnikom ali poiščite nujno zdravniško pomoč. Te reakcije so *redke* (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov).
- Takoj obvestite svojega zdravnika, če ste opazili katerega od sledečih možnih znakov, ki kažejo na **težave z jetri**: zlatenica (porumenelost kože ali beločnic), splošno srbenje, izguba apetita, ki jo spremljajo siljenje na bruhanje in bruhanje ter pojav manjših podplutb na koži. Hude težave z jetri lahko spremljajo dodatni znaki kot so težave s koncentracijo, zaspanost in zmedenost.
- **Depresija** je *pogosta* (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov) pri zdravljenih bolnikih z multiplo sklerozo. Če se počutite **potrto ali so se pri vas pojavile misli na samomor**, o tem takoj obvestite svojega zdravnika.

Posvetujte se z zdravnikom, če se pojavi kateri od teh neželenih učinkov:

- **Gripi podobni simptomi**, kot so glavobol, zvišana telesna temperatura, mrzlica, bolečine v mišicah in sklepih, utrujenost in siljenje na bruhanje, so *zelo pogosti* (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov).
Ti simptomi so običajno blagi in pogostejši na začetku zdravljenja, z nadaljnjo uporabo pa se zmanjšujejo.
Za zmanjšanje navedenih simptomov, vam zdravnik lahko svetuje, da pred odmerkom zdravila Rebif in nato še naslednjih 24 ur po vsaki injekciji vzamete zdravilo, ki deluje proti zvišani telesni temperaturi in bolečinam.
- **Reakcije na mestu injiciranja**, vključno z rdečico, oteklino, obarvanostjo kože, vnetjem, bolečino in razpokanjem kože, so *zelo pogoste*.
Pojav reakcij na mestu injiciranja se običajno sčasoma zmanjšuje.
Razgradnja tkiva (nekroza), abscesi in bule se na mestu injiciranja pojavljajo *občasno* (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov).
Glejte tudi priporočila v poglavju »Opozorila in previdnostni ukrepi«, za zmanjšanje tveganja za nastanek reakcij na mestu injiciranja.
Mesto injiciranja se lahko okuži (*občasno*); koža lahko postane otekla, občutljiva in trda, celotni predel je lahko zelo boleč. Če opazite katerega koli od teh simptomov, se takoj posvetujte s svojim zdravnikom.
- Določeni **laboratorijski testi** se lahko spremenijo. Teh sprememb bolnik na splošno ne opazi (ni znakov) in so običajno reverzibilne in blage ter najpogosteje ne zahtevajo posebnega zdravljenja.
Število rdečih krvnih celic, belih krvnih celic ali trombocitov se lahko zmanjša bodisi posamezno (*zelo pogosto*) ali pa pri vseh hkrati (*redko*). Možni znaki, ki se lahko pojavijo kot posledica teh sprememb, so utrujenost, zmanjšana odpornost na okužbe, podplutbe ali nepojasnjene krvavitve. Jetrni testi so lahko moteni (*zelo pogosto*). Poročali so tudi o vnetju jeter (*občasno*). Če imate znake, ki kažejo na motnje v delovanju jeter, kot so izguba apetita, ki ga spremljajo drugi znaki, kot so siljenje na bruhanje, bruhanje, zlatenica, se prosimo takoj posvetujte s svojim zdravnikom (glejte zgoraj »Takoj obvestite svojega zdravnika...«).

- **Nepravilno delovanje ščitnice** se lahko pojavi *občasno*. Delovanje ščitnice je lahko preveliko ali premajhno. Simptomov, ki kažejo na spremembe aktivnosti ščitnice, bolniki skoraj nikoli ne opazijo, zdravnik pa lahko svetuje ustrezna testiranja.
- **Navidezni ponovni zagon MS** (*pogostnost ni znana*): Obstaja možnost, da boste na začetku zdravljenja z zdravilom Rebif opazili znake, ki so podobni znakom ponovnega zagona multiple skleroze. Na primer, vaše mišice bodo lahko zelo napete ali zelo šibke, kar vam bo onemogočalo gibanje po vaši želji. V nekaterih primerih se takšni znaki lahko pojavijo v povezavi z zvišano telesno temperaturo ali gripi podobnimi znaki, ki so opisani zgoraj. Če opazite katerega koli od navedenih neželenih učinkov, se posvetujte s svojim zdravnikom.

Drugi možni neželeni učinki so:

Zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- glavobol

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- nespečnost (težave s spanjem)
- driska, siljenje na bruhanje, bruhanje
- srbenje, izpuščaj (kožni izpuščaji)
- bolečine v mišicah in sklepih
- utrujenost, zvišana telesna temperatura, mrzlica
- izpadanje las

Občasni (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- koprivnica
- epileptični napadi
- vnetje jeter (hepatitis)
- težave z dihanjem
- krvni strdki, kot je globoka venska tromboza
- bolezni mrežnice (očesnega ozadja), kot so vnetje ali krvni strdki s posledičnimi motnjami vida (motnje vida, izguba vida)
- večje znojenje

Redki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov):

- poskus samomora
- resne kožne reakcije – nekatere z mukoznimi lezijami
- Krvni strdki v majhnih krvnih žilah, ki lahko vplivajo na delovanje ledvic (trombotična trombocitopenična purpura ali hemolitično-uremični sindrom). Simptomi lahko vključujejo povečano nastajanje modric, krvavitve, povišano telesno temperaturo, izjemno šibkost, glavobol, omotico ali vrtoглаvico. Zdravnik bo morda ugotovil spremembe v vaši krvni sliki in delovanju vaših ledvic.
- eritematozni lupus zaradi zdravila: neželeni učinek dolgotrajnega zdravljenja z zdravilom Rebif. Simptomi lahko vključujejo bolečine v mišicah, bolečine in oteklost sklepov in izpuščaj. Pojavijo se lahko tudi drugi znaki, kot so povišana telesna temperatura, izguba telesne mase in utrujenost. Simptomi običajno izzvenijo v enem ali dveh tednih po koncu zdravljenja.
- Težave z ledvicami, vključno z brazgotinjenjem, lahko zmanjšajo delovanje ledvic. Če se pojavijo nekateri ali vsi od teh simptomov:
 - penjenje urina,
 - utrujenost,
 - oteklina, zlasti gležnjev in vek, ter povečanje telesne mase.
 To povejte zdravniku, saj so lahko to znaki možnih težav z ledvicami.

Poročali so tudi o sledečih neželenih učinkih interferona beta (*pogostnost ni znana*):

- omotici
- nervoznosti

- izgubi apetita
- dilataciji krvnih žil in palpitaciji
- nerednem in/ali spremenjenem menstruacijskem ciklusu
- pljučna arterijska hipertenzija – bolezen, ki povzroči hudo zoženje krvnih žil v pljučih, katerega posledica je visok krvni tlak v žilah, po katerih kri teče iz srca v pljuča. Pljučna arterijska hipertenzija se lahko pojavi ob različnih časovnih točkah zdravljenja, vključno nekaj let po začetku zdravljenja z zdravilom Rebif.
- vnetje maščobnega tkiva pod kožo (panikulitis), zaradi česar se lahko pojavi občutek otrdele kože, lahko pa se razvijejo tudi boleče rdeče bule ali lise.

Zdravljenja ne smete prekiniti ali spreminjati, ne da bi se predhodno posvetovali s svojim zdravnikom.

Otroci in mladostniki

Neželeni učinki pri otrocih in mladostnikih so podobni kot pri odraslih.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Rebif

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki poleg oznake EXP.

Shranjujte v hladilniku (2 °C-8 °C).

Ne zamrzujte. (Za preprečitev naključnega zamrzovanja se izogibajte shranjevanju zdravila v bližini zamrzovalnega predela).

V primeru ambulantne uporabe lahko vzamete zdravilo Rebif iz hladilnika in ga shranjujete pri temperaturi do 25 °C, največ 14 dni. Nato morate zdravilo Rebif postaviti nazaj v hladilnik in ga uporabiti do datuma izteka roka uporabnosti.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Ne uporabljajte tega zdravila, če opazite vidne znake kvarjenja, če na primer raztopina ni več bistra ali če vsebuje delce.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Rebif

- Učinkovina je interferon beta-1a.
 - En 8,8 mikrogramski napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 8,8 mikrogramov interferona – beta-1a (2,4 milijonov i.e.).
 - En 22 mikrogramski napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 22 mikrogramov interferona – beta-1a (6 milijonov i.e.).

- Druge sestavine zdravila so manitol, poloksamer 188, L-metionin, benzilalkohol, natrijev acetat, ocetna kislina, natrijev hidroksid in voda za injekcije.

Izgled zdravila Rebif in vsebina pakiranja

Rebif 8,8 mikrogramov je raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku za samoinjiciranje. Napolnjen injekcijski peresnik je pripravljen za uporabo in vsebuje 0,2 ml raztopine.

Rebif 22 mikrogramov je raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku za samoinjiciranje. Napolnjen injekcijski peresnik je pripravljen za uporabo in vsebuje 0,5 ml raztopine.

Rebif je bistra do opalescentna raztopina.

Rebif 8,8 mikrogramov in Rebif 22 mikrogramov sta na voljo v začetnem pakiranju, ki je namenjen za uporabo v prvih 4 tednih zdravljenja, ko se priporoča postopno povečevanje odmerka zdravila Rebif.

Pakiranje za eno-mesečno začetno zdravljenje vsebuje šest napolnjenih injekcijskih peresnikov zdravila Rebif 8,8 mikrogramov in šest napolnjenih injekcijskih peresnikov zdravila Rebif 22 mikrogramov.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>.

Navodila za uporabo peresnika RebiDose

KAKO UPORABLJATI NAPOLNJEN INJEKCIJSKI PERESNIK ZDRAVILA REBIF (RebiDose)

- To poglavje vam pove kako uporabljati peresnik RebiDose.
- Zdravilo Rebif se daje z injiciranjem pod kožo (subkutano).
- Uporabite vsak peresnik RebiDose samo enkrat.
- Dajanje prve injekcije (injekcij) mora biti izvedeno pod nadzorom ustrezno usposobljene zdravstvene osebe. Po ustreznem izobraževanju lahko vi, član družine, prijatelj ali negovalec uporabljate peresnik RebiDose za dajanje zdravila doma. Če imate vprašanja o injiciranju, se po pomoč obrnite na zdravnika, medicinsko sestro ali farmacevta.
- **Pred uporabo peresnika RebiDose natančno preberite naslednja navodila.**

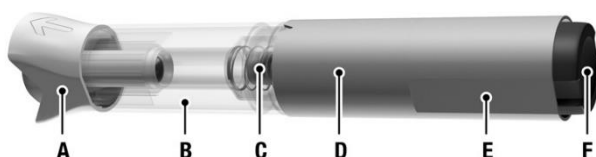
Potrebščine

Če si želite zdravilo injicirati sami, potrebujete:

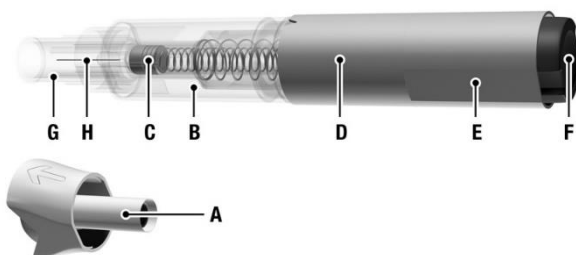
- nov peresnik RebiDose
- alkoholne krpice ali podobno
- suh kos bombažne vate ali gaze

Spodnja slikakaže kako izgleda peresnik RebiDose.

Pred injiciranjem



Po injiciranju



- A. zaporka
- B. prozorno okence
- C. bat
- D. nalepka
- E. osrednji del
- F. gumb
- G. varovalo
- H. igla

Preden začnete

- Roke si temeljito umijte z milom in vodo.
- Odstranite peresnik RebiDose iz pretisnega omota z odvijanjem plastičnega omota.
- Preverite videz zdravila Rebif skozi prozorno okence. Biti mora bister do opalescenten, brez delcev in vidnih znakov kvarjenja. Če opazite delce ali druge vidne znake kvarjenja, ga ne uporabite in se po pomoč obrnite na svojega zdravnika, medicinsko sestro ali farmacevta.
- Preverite datum izteka roka uporabnosti na nalepki peresnika RebiDose ali na zunanji škatli (označenega kot "EXP"). Če je peresniku RebiDose potekel rok uporabnosti, ga ne uporabite.

Kam injicirati s peresnikom RebiDose



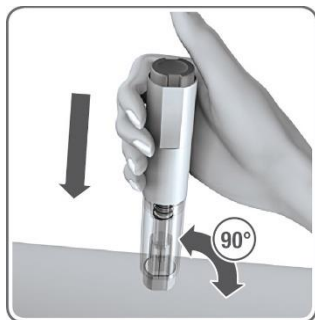
- Izberite mesto injiciranja. Vaš zdravnik vas bo podučil o možnih mestih za injiciranje (primerna mesta vključujejo zgornji del beder in spodnji del trebuha).
- Beležite si mesta injiciranja in jih izmenjujte tako, da ne zabadate prepogosto v eno in isto mesto. Tako zmanjšate tveganje za poškodbo kože (nekrozo).
- OPOMBA: Ne uporabljajte predelov, v katerih čutite zatrdline, trdne vozle ali bolečino; o vsem, kar opazite, se pogovorite s svojim zdravnikom ali drugim zdravstvenim delavcem.

Kako injicirati s peresnikom RebiDose

- **Ne** odstranite zaporkе, dokler niste pripravljeni na dajanje injekcije.
- Pred injiciranjem uporabite za čiščenje kože na mestu injiciranja alkoholno blazinico. Pustite, da se koža osuši. Če na koži ostane le kanec alkohola, vam lahko povzroči pekoč občutek.



- Peresnik RebiDose primite za osrednji del in z drugo roko odstranite zaporko.



- Peresnik RebiDose držite pravokotno na mesto injiciranja (90°). Peresnik potisnite na vašo kožo, dokler ne začutite odpora. S tem aktivirate gumb.



- Dovolj čvrsto pritiskajte na kožo in s palcem pritisnite gumb. Zaslišali boste klik, ki označuje začetek injiciranja in bat se bo začel premikati. Peresnik RebiDose pritiskajte na kožo vsaj 10 sekund, da se vbrizga celotna količina zdravila. Ko se injiciranje začne, ni potrebno več držati gumba.



- Peresnik RebiDose odstranite z mesta injiciranja. Varovalo se samodejno povezne čez iglo in jo zaradi zaščite blokira.

Po injiciranju



- Pogledjte skozi prozorno okence in se prepričajte, da se je bat premaknil do dna, kot prikazuje slika.
- Vizualno preverite, če je ostalo kaj tekočine. Če vidite ostanek tekočine, to pomeni, da ni bila injicirana celotna količina zdravila, zato se po pomoč obrnite na svojega zdravnika ali medicinsko sestro.

- Nežno masirajte mesto injiciranja s suhim kosom vate ali gazo.
- **Ne** natikajte zaporke igle nazaj na že uporabljen peresnik RebiDose, ker je igla sedaj že zavarovana z varovalom. **Ne vtikajte svojih prstov v varovalo.**
- Peresnik RebiDose je namenjen samo za enkratno uporabo, zato ga ne smete **nikoli** ponovno uporabiti.
- Ko ste končali z injiciranjem, takoj zavržite peresnik RebiDose. Vprašajte farmacevta kako varno zavreči peresnik RebiDose.

Če imate kakršna koli nadaljna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, medicinsko sestro ali s farmacevtom.

»Navodilo za uporabo« je bilo nazadnje revidirano dne