

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rebif 22 mikrogrammaa injektioneste, liuos, esitötetty ruisku

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen esitötetty ruisku (0,5 ml) sisältää 22 mikrogrammaa (6 MIU*) interferonibeeta-1a:ta**.

*miljoonaa kansainvälistä yksikköä, määritettynä valmistajan omalla biologisella sytopaattista vaikutusta (CPE) mittaavalla menetelmällä interferonibeeta-1a standardiin nähden. Referenssinä käytetään kansainvälisellä NIH-standardilla (GB-23-902-531) kalibroitua standardia.

** tuotettu yhdistelmä-DNA-tekniikalla kiinanhamsterin munasarjasoluissa (CHO-K1).

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: Sisältää 2,5 mg bentsyylialkoholia per 0,5 ml:n annos. Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos, esitötetty ruisku.

Kirkas tai opaalinhohtoinen liuos, pH on 3,5-4,5 ja osmolariteetti 250-450 mOsm/l.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Rebif on tarkoitettu relapsoivan multipeliskleroosin hoitoon. Kliinisissä tutkimuksissa määritelmänä käytettiin kahta tai useampaa akuuttia pahenemisvaihetta edeltävien kahden vuoden aikana (ks. kohta 5.1).

Tehoa ei ole osoitettu potilailla, joilla on sekundaaris-progressiivinen multipeliskleroosi ilman jatkuvaa relapsoivaa aktiivisuutta (ks. kohta 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Hoito tulee aloittaa MS-taudin hoitoon perehtyneen lääkärin valvonnassa.

Rebif-valmistetta on saatavissa kolmena vahvuutena: 8,8 mikrogrammaa, 22 mikrogrammaa ja 44 mikrogrammaa. Rebif-hoidon aloittaville potilaille Rebif 8,8 mikrogrammaa ja Rebif 22 mikrogrammaa ovat saatavissa ensimmäisen kuukauden tarvetta vastaavassa pakkauksessa.

Annostus

Rebif-valmisteen suositeltu annostus on 44 mikrogrammaa kolmesti viikossa ihonalaisena injektiona. Matalampaa annosta 22 mikrogrammaa, joka annetaan niin ikään kolmesti viikossa ihonalaisena injektiona, suositellaan potilaille, joille korkeampi annos ei hoitavan lääkärin mielestä sovi.

Aloitettaessa hoito Rebif-valmisteella tulee annosta nostaa asteittain, jotta takyfylaksia lääkeaineen haittavaikutuksille pääsisi kehittymään ja haittavaikutukset olisivat mahdollisimman vähäiset. Rebif-aloituspakkaus vastaa potilaan ensimmäisen kuukauden lääketarvetta.

Pediatriset potilaat

Lapsilla tai nuorilla ei ole tehty virallisia kliinisiä tai farmakokineettisiä tutkimuksia. Kuitenkin, eräässä pediatrisessa retrospektiivisessä kohorttitutkimuksessa kerättiin turvallisuustietoja potilaskertomuksista liittyen Rebif-valmisteen käyttöön lapsilla (n=52) ja nuorilla (n=255). Tämän

tutkimuksen tulokset viittaavat siihen, että Rebif 22 mikrogrammaa- tai 44 mikrogrammaa -valmisteiden turvallisuusprofiili käytettynä ihon alle kolmesti viikossa lapsille (2-11-vuotiaat) ja nuorille (12-17-vuotiaat) on samankaltainen kuin aikuisilla.

Rebif-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 2 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Rebif-valmistetta ei tulisi käyttää tälle ikäryhmälle.

Antotapa

Rebif annetaan injektiona ihon alle. Ennen injeksiota sekä 24 tunnin ajan jokaisen injektion jälkeen on suositeltavaa käyttää antipyreettistä analgeettia Rebif-valmisteen antoon liittyvien flunssankaltaisten oireiden vähentämiseksi.

Tällä hetkellä ei tiedetä, kuinka kauan potilaiden lääkehoitoa tulisi jatkaa. Rebif- valmisteen turvallisuutta ja tehoa ei ole osoitettu neljää vuotta pidempään kestäneessä hoidossa. Hoidon tuloksellisuuden arviointi suositellaan tehtäväksi vähintään joka toinen vuosi neljän vuoden ajan Rebif-hoidon aloittamisen jälkeen, ja päätös pidempiaikaisesta hoidosta tulisi sitten tehdä potilaskohtaisesti hoitavan lääkärin toimesta.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys luonnolliselle tai rekombinantille interferonibeetalle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Vakava masennus ja/tai itsemurha-ajatukset (ks. kohdat 4.4 ja 4.8)

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyuden parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Yleinen suositus

Potilaille on kerrottava yleisimmistä interferonibeeta-hoitoon liittyvistä haittavaikutuksista, kuten flunssan kaltaisesta oireyhtymästä (ks. kohta 4.8). Haittavaikutusoireet ovat yleensä voimakkaimmillaan hoitoa aloitettaessa, ja lievittyvät ja harvenevat hoidon jatkuessa.

Tromboottinen mikroangiopatia (TMA)

Interferonibeetavalmisteiden käytön yhteydessä on raportoitu tromboottista mikroangiopatiaa, joka on ilmennyt tromboottisena trombosytopenisenä purppurana (TTP) tai hemolyyttis-ureemisenä oireyhtymänä (HUS), myös kuolemaan johtaneina tapauksina. Tapahtumia on ilmoitettu eri ajankohtina hoidon aikana ja niitä saattaa esiintyä useita viikkoja tai useita vuosia interferonibeetahoidon aloittamisen jälkeen. Varhaisia kliinisiä oireita ovat trombosytopenia, hypertension ilmaantuminen, kuume, keskushermosto-oireet (esim. sekavuus, pareesi) ja munuaisten vajaatoiminta. Tromboottiseen mikroangiopatiaan viittaavia laboratoriolöydöksiä ovat pienentynyt trombosyyttimäärä, hemolyyttistä johtuva suurentunut seerumin laktatidehydrogenaasi (LDH) -pitoisuus ja skistosyytit (punasolufragmentit) veren sivelyvalmisteessa. Jos tromboottisen mikroangiopatian kliinisiä oireita näin ollen havaitaan, trombosyyttitasojen, seerumin LDH:n, sivelyvalmisteiden ja munuaisten toiminnan lisätutkimukset ovat suositeltavia. Jos tromboottinen mikroangiopatia todetaan, hoito on aloitettava välittömästi (plasmanvaihtoa on harkittava) ja interferonibeetavalmisteen välitöntä lopettamista suositellaan.

Masennus ja itsemurha-ajatukset

Rebif-valmistetta tulisi antaa varoen potilaille, joilla on ollut tai on parhaillaan masentuneisuushäiriö ja erityisesti niille, joilla on ollut aiemmin itsemurha-ajatuksia (ks. kohta 4.3). Masentuneisuutta ja itsemurha-ajatuksia esiintyy tavallista useammin multippeliskleroosipotilailla ja interferonien käytön yhteydessä. Rebif-hoitoa saavia potilaita tulee neuvoa ilmoittamaan mahdollisista masennusoireista ja/tai itsemurha-ajatuksista välittömästi hoitavalle lääkärille. Potilaita, joilla ilmenee masennusoireita, tulee seurata tarkkaan Rebif-hoidon aikana ja hoitaa asianmukaisesti. Rebif-hoidon keskeyttämistä on harkittava (ks. kohdat 4.3 ja 4.8).

Kouristustaudit

Rebif-valmistetta tulee antaa varoen potilaille, joilla on aiemmin esiintynyt kouristuskohtauksia ja potilaille, joita hoidetaan epilepsialääkkeillä, erityisesti mikäli epilepsia ei pysy riittävästi hallinnassa lääkähoidolla (ks. kohdat 4.5 ja 4.8).

Sydäntauti

Potilaita, joilla on sydäntauti, kuten angina pectoris, sydämen vajaatoiminta tai rytmihäiriö, tulee seurata interferonibeeta-1a-hoidon aloittamisen jälkeen mahdollisen kliinisen tilan heikkenemisen varalta. Interferonibeeta-1a-hoidon mahdollisesti aiheuttamat flunssankaltaiset oireet saattavat altistaa potilaita sydänoireille.

Pistoskohdan nekroosi

Pistoskohdan nekroosia on raportoitu potilailla, jotka ovat käyttäneet Rebif- valmistetta (ks. kohta 4.8). Pistoskohdan nekroosin riskin minimoimiseksi potilaita tulee opastaa seuraavasti:

- käyttää aseptista pistostekniikkaa
- vaihda pistoskohtaa joka annoksen jälkeen

Pistostekniikka tulee kerrata säännöllisesti itse lääkkeensä annostelevien potilaiden kanssa varsinkin, jos pistoskohdan reaktioita esiintyy.

Jos potilaalla esiintyy ihon rikkoutumista, joka liittyy mahdollisesti pistoskohdan turvotukseen tai eritevuotoon, on potilaan käännyttävä lääkärin puoleen ennen kuin hän jatkaa Rebif- pistoksia. Jos potilaalla esiintyy useita ihorikkoja, tulee Rebif-hoito keskeyttää kunnes ne ovat parantuneet. Potilaat, joilla on yksittäinen haavauma, voivat jatkaa hoitoa sillä edellytyksellä, että nekroosi ei ole kovin laaja.

Maksan toimintahäiriö

Rebif-valmisteella tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa oireeton maksan transaminaasien (erityisesti alaniiniaminotransferaasin (ALAT)) nousu oli yleistä, ja 1-3 %:lla potilaista maksan transaminaasit nousivat yli 5-kertaisiksi normaaliin viitearvon ylärajaan nähden. Kliinisten oireiden puuttuessa seerumin ALAT-tasoa tulisi tarkkailla ennen hoidon aloittamista, yhden, kolmen ja kuuden kuukauden kuluttua hoidon aloittamisesta sekä määrääjain sen jälkeen. Rebif-annoksen alentamista tulisi harkita, jos ALAT-taso kohoaa yli 5-kertaiseksi normaaliin viitearvon ylärajaan nähden, ja nostaa uudelleen asteittain, kun entsyymiarvot ovat normalisoituneet. Rebif-hoito tulisi aloittaa varoen potilailla, joilla on taustana merkittävä maksasairaus, aktiivisen maksasairauden kliininen löydös, alkoholin väärinkäyttöä tai kohonnut seerumin ALAT-taso (>2,5-kertainen normaaliin viitearvon ylärajaan nähden). Rebif-hoito tulisi keskeyttää jos ilmenee ikterusta tai muita maksan toimintahäiriön kliinisiä oireita.

Muiden interferonibeeta-valmisteiden tavoin Rebif voi mahdollisesti aiheuttaa vaikea-asteisen maksavaurion, kuten akuutin maksan vajaatoiminnan (ks. kohta 4.8). Suurin osa vaikea-asteisista maksavauriotapauksista ilmeni hoidon ensimmäisten kuuden kuukauden aikana. Harvinaisenoireisen

maksan toimintahäiriön mekanismeista ei tunneta. Erityisiä riskitekijöitä näille tapauksille ei ole identifioitu.

Munuaiset ja virtsatie

Nefroottinen oireyhtymä

Interferonibeeta-hoidon aikana on raportoitu nefroottisen oireyhtymän tapauksia, joiden taustalla on ollut erilaisia nefropatioita, kuten kokoonpainuva fokaalinen segmentaalinen glomeruloskleroosi (FSGS), vähämuutoksinen munuaiskerästulehdus (MCD), membranoproliferatiivinen munuaiskerästulehdus (MPGN) ja membranoosi munuaiskerässairaus (MGN). Tapahtumia ilmoitettiin eri ajankohtina hoidon aikana ja niitä saattaa esiintyä useita vuosia kestäneen interferonibeeta-hoidon jälkeen. Varhaisten merkkien tai oireiden, esim. edeman, proteinurian ja munuaisten vajaatoiminnan, säännöllinen tarkkailu on suositeltavaa, erityisesti potilailla, joilla on suuri munuaissairauden riski. Nefroottista oireyhtymää on ryhdyttävä hoitamaan nopeasti ja Rebif-hoidon lopettamista on harkittava.

Laboratorioarvojen muutokset

Interferonit aiheuttavat muutoksia laboratorioarvoihin. Tästä syystä, kliinisten oireiden puuttuessa, multipeliskleroosipotilaiden tavanomaisten laboratoriomääritysten ja maksaentsyymien seurannan lisäksi täydellinen verenkuva, verisolujen erittelylaskenta ja verihiutalearvojen määrittäminen on suositeltavaa säännöllisin väliajoin (1, 3 ja 6 kuukautta) interferonibeeta-1a-hoidon aloittamisesta ja määrääjään sen jälkeen.

Kilpirauhasen toimintahäiriöt

Rebif-hoitoa saaville potilaille saattaa joskus kehittyä kilpirauhasen toimintaa kuvaavien laboratoriotulosten poikkeavuuksia tai olemassa olevien poikkeavuuksien pahenemista. Kilpirauhaskokeet suositellaan otettavaksi ennen hoidon aloitusta, ja mikäli havaitaan poikkeavuutta, joka 6.-12. kuukausi hoidon aloittamisen jälkeen. Jos kilpirauhasen toiminta on normaali ennen hoidon aloitusta, rutiinimaisia testauksia ei tarvita, mutta kokeet tulisi ottaa jos ilmenee kilpirauhasen toimintahäiriöön viittaavia kliinisiä löydöksiä (ks. kohta 4.8).

Vaikea-asteinen munuaisten tai maksan vajaatoiminta ja vaikea-asteinen myelosuppressio

Varovaisuutta ja huolellista seurantaa tulee noudattaa, kun interferonibeeta-1a:tä annetaan potilaille, joilla on vaikea-asteinen munuaisten tai maksan vajaatoiminta tai vaikea-asteinen myelosuppressio (luuytimen vajaatoiminta).

Neutraloivat vasta-aineet

Interferonibeeta-1a:lle saattaa kehittyä seerumin neutraloivia vasta-aineita. Vasta-aineiden tarkka esiintyvyys on toistaiseksi epäselvä. Kliinisen kokemuksen mukaan 24–48 kk:n jälkeen noin 24 % Rebif 22 mikrogrammaa -valmisteella hoidetuista potilaista kehittää interferonibeeta-1a:lle pysyviä vasta-aineita. Vasta-aineiden on todettu heikentävän interferonibeeta-1a:n farmakodynaamista vastetta (beeta-2-mikroglobuliini ja neopteriini). Vaikka vasta-aineiden muodostumisen kliinistä merkitystä ei ole täysin selvitetty, liittyy neutraloivien vasta-aineiden kehittyminen heikentyneeseen tehoon sekä kliinisten että MRI-muuttujien suhteen. Mikäli potilas reagoi huonosti Rebif-hoittoon sekä kehittää neutraloivia vasta-aineita, hoitavan lääkärin tulisi uudelleen arvioida Rebif-hoidon jatkamisen hyöty- ja haittasuhde.

Tutkittaessa seerumin vasta-aineiden syntymistä ja ilmenemistä, erilaisten menetelmien ja vasta-ainepositivisuusmääritelmien käyttäminen rajoittaa mahdollisuutta verrata antigeenisyyttä eri valmisteiden välillä.

Multipeliskleroosin muut muodot

Tietoa turvallisuudesta ja tehosta liikuntakyvyttömiä multipeliskleroosipotilaiden kohdalla on saatavilla vain niukasti. Rebif-valmistetta ei ole vielä tutkittu potilailla, joilla on primaaristi etenevä multipeliskleroosi, eikä lääkettä tule käyttää näille potilaille.

Apuaineet

Natriumpitoisuus

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

Bentsyylialkoholi

Tämä lääkevalmiste sisältää bentsyylialkoholia. Bentsyylialkoholi saattaa aiheuttaa allergisia reaktioita.

Alle 3-vuotiaita potilaita on seurattava hengitysoireiden varalta.

Kerro raskaana oleville ja imettäville potilaille apuaineen, bentsyylialkoholin, aiheuttamasta potentiaalisesta riskistä, sillä sitä voi kertyä elimistöön suuria määriä, jolloin se voi aiheuttaa metabolista asidoosia. Käytä varoen potilailla, joilla on heikentynyt maksan tai munuaisten toiminta, koska apuainetta, bentsyylialkoholia, voi ajan myötä kertyä elimistöön suuria määriä, jolloin se voi aiheuttaa metabolista asidoosia.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia interferoni-beeta-1a-valmisteilla ei ole tehty ihmisillä.

Interferonien on raportoitu vähentävän joidenkin maksan sytokromi P-450:sta riippuvien entsyymien aktiivisuutta ihmisillä ja eläimillä. Varovaisuutta tulee noudattaa annettaessa Rebif-valmistetta yhdessä sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, joilla on kapea terapeutinen indeksi ja suuressa määrin maksan sytokromi P-450 -järjestelmästä riippuva metaboloituminen, esim. epilepsialäkkeet ja eräät depressioläkkeet.

Rebif-valmisteen yhteisvaikutusta kortikosteroidien tai adrenokortikotrooppisen hormonin (ACTH) kanssa ei ole tutkittu järjestelmällisesti. Kliiniset tutkimukset osoittavat, että multipeliskleroosipotilaat voivat käyttää Rebif-valmistetta ja kortikosteroideja tai ACTH:ta relapsien aikana.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Raskausrekistereistä ja markkinoille tulon jälkeisistä kokemuksista saadut laajat tiedot (yli 1 000 raskaudesta) eivät viittaa merkittävien synnynnäisten poikkeavuuksien suurentuneeseen riskiin hedelmöitymistä edeltäneenä aikana beetainterferonille tapahtuneen altistuksen jälkeen tai ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana tapahtuneen altistuksen jälkeen. Altistuksen kesto ensimmäisen kolmanneksen aikana on kuitenkin epävarma, koska tiedot kerättiin beetainterferonin käytön ollessa vasta-aiheista raskauden aikana ja hoito todennäköisesti keskeytettiin, kun raskaus havaittiin ja/tai varmistettiin. Kokemusta toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikaisesta altistuksesta on erittäin niukasti.

Eläinkokeista saatujen tietojen perusteella (ks. kohta 5.3) spontaanin keskenmenon riski saattaa olla lisääntynyt. Tällä hetkellä saatavissa olevien tietojen perusteella ei spontaanien keskenmenojen riskiä

raskaana olevilla, beetainterferonille altistuneilla naisilla voida arvioida riittävän hyvin, mutta tähän mennessä tiedot eivät viittaa suurentuneeseen riskiin.

Rebif-valmisteen käyttöä raskauden aikana voi harkita, jos se on kliinisesti tarpeen.

Imetys

Saatavilla olevat niukat tiedot interferonibeeta-1a:n kulkeutumisesta rintamaitoon sekä interferonibeetan kemialliset/fysikaaliset ominaisuudet viittaavat siihen, että ihmisen rintamaitoon erittyvät interferonibeeta-1a-määrät ovat mitättömiä. Ei ole odotettavissa haitallisia vaikutuksia vastasyntyneisiin tai imeväisiin.

Rebif-valmistetta voi käyttää rintaruokinnan aikana.

Hedelmällisyys

Rebif-valmisteen vaikutusta hedelmällisyyteen ei ole tutkittu.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Interferonibeetan käyttöön liittyvät keskushermostovaikutukset (esim. huimaus) saattavat vaikuttaa potilaiden ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn (ks. kohta 4.8).

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmät Rebif-hoidon aiheuttamat haittavaikutukset liittyvät flunssankaltaisiin oireisiin. Flunssankaltaiset oireet ovat merkittävimpiä hoidon alkuvaiheessa ja niiden esiintyvyys vähenee jatkuvassa hoidossa. Noin 70 %:lla Rebif-hoitoa saavista potilaista voidaan odottaa ilmenevän tyypillisiä interferonien aiheuttamia flunssankaltaisia oireita ensimmäisten kuuden kuukauden aikana hoidon aloittamisesta. Noin 30 %:lla potilaista ilmenee myös pistoskohdan reaktioita, pääasiassa lievää tulehdusta tai punoitusta. Oireeton maksan toimintakokeiden laboratorioarvojen kohoaminen tai leukosyyttiarvon aleneminen on myös yleistä.

Suurin osa interferonibeeta-1a:n käytön yhteydessä havaituista haitallisista reaktioista on tavallisesti lieviä ja ohimeneviä, ja annoksen pienentäminen auttaa niihin hyvin. Jos haittavaikutukset ovat vaikea-asteisia tai jatkuvat pitkään, Rebif-annosta voidaan väliaikaisesti pienentää tai hoito väliaikaisesti keskeyttää lääkärin harkinnan mukaan.

Haittavaikutusten luettelo

Esitetyt haittavaikutukset on identifioitu kliinisistä tutkimuksista sekä markkinoilletulon jälkeisistä raporteista (*tähtimerkki [*] ilmaisee, että haittavaikutus on havaittu markkinoilletulon jälkeisessä seurannassa*). Seuraavia määritelmiä käytetään jäljempänä kuvaamaan esiintymistiheyttä: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100 - < 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000 - < 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon esiintyvyys (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Veri ja imukudos

Hyvin yleinen: neutropenia, lymfopenia, leukopenia, trombosytopenia, anemia
Harvinainen: tromboottinen mikroangiopatia, mukaan lukien tromboottinen trombosytopeeninen purppura/hemolyyttis-ureeminen oireyhtymä* (interferonibeetavalmisteiden luokkamerkintä; ks. kohta 4.4), pansytopenia*

Umpieritys

Melko harvinainen: kilpirauhasen toimintahäiriö, joka ilmenee useimmiten hypotyroidismina tai hypertyroidismina

Immuunijärjestelmä

Harvinainen: anafylaktiset reaktiot*

Maksa ja sappi

Hyvin yleinen: oireeton transaminaasiarvon kohoaminen
Yleinen: transaminaasiarvon voimakas kohoaminen

Melko harvinainen: hepatiitti, johon saattaa liittyä ikterus*

Harvinainen: maksan vajaatoiminta* (ks. kohta 4.4), autoimmunihepatiitti*

Psyykkiset häiriöt

Yleinen: masennus, unettomuus

Harvinainen: itsemurhayritys*

Hermosto

Hyvin yleinen: päänsärky

Melko harvinainen: kouristuskohtaukset*

Tuntematon esiintyvyys: ohimenevät neurologiset oireet (joita ovat tuntoaistin epäherkkyys, lihaskouristukset, tuntoharhat, kävelyvaikeudet, liikuntaelimistön jäykkyys) jotka saattavat muistuttaa MS-taudin pahenemisvaihetta*

Silmät

Melko harvinainen: verkkokalvon verisuonihäiriöt (esim. retinopatia, mikroinfarktit ja verkkokalvon laskimo- tai valtimotukos)*

Verisuonisto

Melko harvinainen: tromboemboliset tapahtumat*

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Melko harvinainen: hengenahdistus*

Tuntematon esiintyvyys: keuhkoverenpainetauti* (interferonivalmisteita koskeva luokkavaikutus, ks. keuhkoverenpainetauti-kohta jäljempänä)

Ruoansulatuselimistö

Yleinen: ripuli, oksentelu, pahoinvointi

Iho ja ihonalainen kudος

Yleinen: kutina, ihottuma, punoittava ihottuma, makulopapulaarinen ihottuma, hiustenlähtö*

Melko harvinainen: nokkosihottuma*

Harvinainen: Quincken edeema (angioedeema)*, erythema multiforme*, erythema multiformea muistuttavat ihoreaktiot*, Stevens-Johnsonin oireyhtymä*

Luusto, lihakset ja sidekudos

Yleinen: lihaskipu, nivelkipu

Harvinainen: lääkeaineen aiheuttama lupus erythematosus*

Munuaiset ja virtsatie

Harvinainen: nefroottinen oireyhtymä*, glomeruloskleroosi* (ks. kohta 4.4).

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Hyvin yleinen: pistoskohdan tulehdus, pistoskohdan reaktiot, influenssaa muistuttavat oireet
Yleinen: pistoskohdan kipu, väsymys, vilunväristykset, kuume
Melko harvinainen: pistoskohdan nekroosi, pistoskohdan kyhmy, pistoskohdan märkäpesäke, pistoskohdan tulehdukset*, hikoilun lisääntyminen*
Harvinainen: pistoskohdan selluliitti*
Tuntematon esiintyvyys: pannikuliitti (esiintyi pistoskohdassa)

Pediatriset potilaat

Lapsilla tai nuorilla ei ole tehty muodollisia klinisiä tai farmakokineettisiä tutkimuksia. Rajalliset turvallisuustiedot viittaavat siihen, että turvallisuusprofiili Rebif 22 mikrogrammaa- tai 44 mikrogrammaa -valmistetta kolmesti viikossa saavilla lapsilla ja nuorilla (2-17-vuotiaat) on samankaltainen kuin aikuisilla.

Lääkeryhmävaikutukset

Interferonien käyttöön on liittynyt anoreksiaa, huimausta, ahdistuneisuutta, rytmihäiriöitä, vasodilataatiota, palpitaatiota, menorragiaa ja metrorragiaa.
Autovasta-aineiden muodostuminen voi lisääntyä interferonibeetahoidon aikana.

Keuhkoverenpainetauti

Beetainterferonihoidon yhteydessä on ilmoitettu keuhkoverenpainetautitapauksia. Tapauksia ilmoitettiin eri ajankohtina, jopa useita vuosia beetainterferonihoidon aloittamisen jälkeen.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

Field Code Changed

4.9 Yliannostus

Yliannostustapauksessa potilas tulee toimittaa sairaalahoitoon seurantaa ja tarvittaessa annettavaa oireenmukaista hoitoa varten.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: immunostimulantit, interferonit, ATC-koodi: L03AB07

Interferonit ovat endogeenisiä glykoproteiineja, joilla on immuunivastetta sääteleviä, antiviraalisia ja antiproliferatiivisia vaikutuksia.

Rebif (interferonibeeta-1a) on aminohapposekvensiltään endogeenisen humaani-interferonibeetan kaltainen. Rebif tuotetaan nisäkässoluissa (kiinanhamsterin munasarjasoluissa) ja on siksi glykosyloitu kuten luonnollinen proteiini.

Antotavasta riippumatta Rebif saa aikaan selvät farmakodynaamiset muutokset. 24 tunnin kuluessa kerta-annoksen jälkeen lisääntyy sekä solunsisäinen että seerumin 2-5A-syntetaasin aktiivisuus ja seerumin beeta-2-mikroglobuliini- ja neopteriinipitoisuudet nousevat ja alkavat laskea kahden päivän kuluessa. Lihakseen ja ihon alle annetuilla annoksilla saadaan aikaan täysin samanlainen vaikutus.

48 tunnin välein neljästi toistetussa ihonalaisessa annostelussa nämä biologiset vasteet säilyvät ilman merkkejä toleranssin kehittymisestä.

Annettaessa valmistetta terveille vapaaehtoisille ihon alle, interferonibeeta-1a muodostaa biologisia responsseja markkereita (esim. 2',5'-OAS-aktiivisuus, neopteriini ja beeta2-mikroglobuliini). Yhden ihonalaisen injektion jälkeen huippupitoisuudet neopteriinilla, beeta2-mikroglobuliinilla ja 2',5'-OAS:llä saavutettiin 24–48 tunnissa, MX1:llä 12 tunnissa ja OAS1:llä ja OAS2:lla 24 tunnissa. Vastaavan korkuisia ja pituisia huippupitoisuuksia havaittiin useimmilla näistä markkereista ensimmäisen ja kuudennen annon jälkeen.

Rebif-valmisteen tarkkaa vaikutusmekanismia multipeliskleroosissa tutkitaan edelleen.

Relapsoiva remittoiva multipeliskleroosi

Rebif-valmisteen tehoa ja turvallisuutta on tutkittu relapsoivaa remittoivaa multipeliskleroosia sairastavilla potilailla annoksilla, jotka vaihtelivat 11 ja 44 mikrogramman (3–12 miljoonaa IU) välillä, annettuna ihon alle kolmesti viikossa. Rekisteröidyllä annostuksella Rebif 22 mikrogrammaa -valmisteen on todettu vähentävän kliinisten pahenemisvaiheiden ilmaantuvuutta (n. 30 % kahden vuoden aikana) ja vaikeusastetta potilailla, joilla oli vähintään kaksi pahenemisvaihetta edeltävien kahden vuoden aikana ja joiden EDSS oli tutkimuksen alkaessa 0–5,0. Niiden potilaiden osuus, joiden tauti eteni määriteltynä vähintään yhden EDSS-pisteen lisääntymisenä varmistettuna kolmen kuukauden päästä väheni 39 %:sta (lumelääke) 30 %:iin (Rebif 22 mikrogrammaa). Neljän vuoden aikana eksaserbaatiot vähenivät keskimäärin 22 % potilailla, joita hoidettiin Rebif 22 mikrogrammaa -valmisteella, ja 29 % potilailla, joita hoidettiin Rebif 44 mikrogrammaa -valmisteella, verrattuna potilasryhmään, jota hoidettiin lumelääkkeellä kaksi vuotta ja sitten joko Rebif 22 tai 44 mikrogrammaa -valmisteella seuraavien kahden vuoden ajan.

Sekundaaris-progressiivinen multipeliskleroosi

Kolmivuotisessa tutkimuksessa sekundaaris-progressiivisilla multipeliskleroosipotilailla (EDSS 3–6,5), joilla tauti eteni edeltävien kahden vuoden aikana ja joilla ei ollut pahenemisvaiheita edeltävien kahdeksan viikon aikana, Rebif-valmisteella ei ollut merkittävää vaikutusta toimintakyvyn heikkenemiseen, mutta pahenemisvaiheiden määrä väheni noin 30 %. Mikäli potilasjoukko jaetaan kahteen alaryhmään (ne, joilla ei ollut esiintynyt pahenemisvaiheita kahden vuoden aikana ennen tutkimusta, ja ne, joilla niitä oli esiintynyt), ilman pahenemisvaiheita olleilla potilailla ei havaittu vaikutusta toimintakykyyn. Sen sijaan niiden potilaiden osuus, joiden toimintakyky oli heikentynyt tutkimuksen lopussa, väheni 70 %:sta (lumelääke) 57 %:iin (Rebif 22 mikrogrammaa ja 44 mikrogrammaa yhdessä) potilailla, joilla oli esiintynyt pahenemisvaiheita. Näihin alaryhmistä jälkikäteen saatuihin tuloksiin tulee suhtautua varovaisesti.

Primaaris-progressiivinen multipeliskleroosi

Rebif-valmistetta ei ole vielä tutkittu potilailla, joilla on primaaris-progressiivinen multipeliskleroosi, eikä sitä tule käyttää näille potilaille.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Terveillä vapaaehtoisilla laskimonsisäisen annostelun jälkeen interferonibeeta-1a:n pitoisuus laskee nopeasti korkeamman kertaluvun kinetiikan mukaisesti. Seerumpipitoisuuden taso on verrannollinen annoksen suuruuteen. Interferonibeeta-1a-altistus on samankaltainen annosteltaessa Rebif ihon alle ja lihakseen.

Jakautuminen

Annettaessa toistetusti 22 ja 44 mikrogramman Rebif-injektio ihon alle maksimipitoisuudet havaittiin tyypillisesti 8 tunnin kuluttua, mutta tässä oli paljon vaihtelua.

Eliminaatio

Terveille vapaaehtoisille toistetusti ihon alle annettujen annosten jälkeen pääasialliset farmakokineettiset parametrit (AUC_{0-24} ja C_{max}) suurenevät suhteessa annoksen suurenemiseen 22 mikrogrammasta 44 mikrogrammaan. Arvioitu näennäinen puoliintumisaika on 50–60 tuntia, joka vastaa useiden annosten jälkeen havaittavaa akkumulaatiota.

Metabolia

Interferonibeeta-1a metaboloituu ja erittyy lähinnä maksan ja munuaisten kautta.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta sekä genotoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Rebif-valmisteen karsinogeenisuutta ei ole tutkittu.

Apinoilla tehdyissä alkio- ja sikiötoksisuustutkimuksissa ei ole löytynyt merkkejä lisääntymishäiriöistä. Eläinkokeissa, joissa käytettiin interferonialfaa- ja beetaa, on raportoitu keskenmenoja lisäävää vaikutusta. Interferonibeeta-1a:n vaikutuksista miesten fertiilitettiin ei ole tietoa.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Mannitoli
Poloksameeri 188
L-metioniini
Bentsyylialkoholi
Natriumasetaatti
Etikkahappo pH:n säätelyyn
Natriumhydroksidi pH:n säätelyyn
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

18 kuukautta.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2°C - 8°C), älä säilytä jäädytysselementin läheisyydessä. Ei saa jäätyä. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Hoidon toteuttamiseksi matkan yhteydessä voi potilas ottaa Rebif-valmisteen jääkaapista ja säilyttää sitä alle 25°C:n lämpötilassa yhden, korkeintaan 14 vuorokautta kestävä jaksos ajan. Rebif täytyy laittaa sen jälkeen takaisin jääkaappiin ja käyttää ennen viimeistä käyttöpäivämäärää.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Yhden ml:n tyyppi 1 lasiruisku, jossa on neula ruostumattomasta teräksestä, sisältää 0,5 ml liuosta.

Rebif 22 mikrogrammaa on saatavissa 1, 3, 12 tai 36 ruiskun pakkauksena.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Esitetyssä ruiskussa oleva injektioneste on käyttövalmis. Se voidaan annostella myös sopivan autoinjektorin avulla.

Vain yhtä käyttökertaa varten. Ainoastaan kirkasta tai opaalinhoitoista liuosta, jossa ei ole hiukkasia eikä näkyviä merkkejä pilaantumisesta, tulisi käyttää.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 04. toukokuuta 1998
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 04. toukokuuta 2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rebif 44 mikrogrammaa injektioneste, liuos, esitötetty ruisku

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen esitötetty ruisku (0,5 ml) sisältää 44 mikrogrammaa (12 MIU*) interferonibeeta-1a:ta**.

*miljoonaa kansainvälistä yksikköä, määritettynä valmistajan omalla biologisella sytopaattista vaikutusta (CPE) mittaavalla menetelmällä interferonibeeta-1a standardiin nähden. Referenssinä käytetään kansainvälisellä NIH-standardilla (GB-23-902-531) kalibroitua standardia.

** tuotettu yhdistelmä-DNA-tekniikalla kiinanhamsterin munasarjasoluissa (CHO-K1).

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: Sisältää 2,5 mg bentsyylialkoholia per 0,5 ml:n annos. Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos, esitötetty ruisku.

Kirkas tai opaalinhohtoinen liuos, pH on 3,5-4,5 ja osmolariteetti 250-450 mOsm/l.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Rebif on tarkoitettu

- potilaille, joilla on yksittäinen demyelinoiva tapahtuma johon liittyy aktiivinen tulehdusprosessi, jos muut diagnoosit on poissuljettu ja jos heillä katsotaan olevan suuri kliinisesti varman multipeliskleroosin kehittymisriski (ks. kohta 5.1).
- relapsoivaa multipeliskleroosia sairastaville potilaille. Kliinisissä tutkimuksissa määritelmänä käytettiin kahta tai useampaa akuuttia pahenemisvaihetta edeltävien kahden vuoden aikana (ks. kohta 5.1).

Tehoa ei ole osoitettu potilaille, joilla on sekundaaris-progressiivinen multipeliskleroosi ilman jatkuvaa relapsoivaa aktiivisuutta (ks. kohta 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Hoito tulee aloittaa MS-taudin hoitoon perehtyneen lääkärin valvonnassa.

Rebif-valmistetta on saatavissa kolmena vahvuutena: 8,8 mikrogrammaa, 22 mikrogrammaa ja 44 mikrogrammaa. Rebif-hoidon aloittaville potilaille Rebif 8,8 mikrogrammaa ja Rebif 22 mikrogrammaa ovat saatavissa ensimmäisen kuukauden tarvetta vastaavassa pakkauksessa.

Annostus

Aloitettaessa hoito Rebif-valmisteella, jotta takyfylaksia lääkeaineen haittavaikutuksille pääsisi kehittymään ja haittavaikutukset olisivat mahdollisimman vähäiset, potilaiden suositellaan aloittavan 8,8 mikrogramman annoksella ihon alle, minkä jälkeen annosta nostetaan 4 viikon aikana tavoiteannokseen saakka seuraavan aikataulun mukaisesti:

	Titraussuositus (% lopullisesta annoksesta)	Annostitus Rebif 44 mikrogrammalle kolmesti viikossa (tiw)
Viikot 1–2	20 %	8,8 mikrogrammaa tiw
Viikot 3–4	50 %	22 mikrogrammaa tiw
Viikot 5+	100 %	44 mikrogrammaa tiw

Ensimmäinen demyelinoiva tapahtuma

Annustus potilaille, joilla on ilmennyt ensimmäinen demyelinoiva tapahtuma, on 44 mikrogrammaa Rebif-valmistetta kolmesti viikossa injektiona ihon alle.

Relapsoiva multipeliskleroosi

Rebif-valmisteen suositeltu annostus on 44 mikrogrammaa kolmesti viikossa ihonalaisena injektiona. Matalampaa annosta 22 mikrogrammaa, joka annetaan niin ikään kolmesti viikossa ihonalaisena injektiona, suositellaan potilaille, joille korkeampi annos ei hoitavan lääkärin mielestä sovi.

Pediatriset potilaat

Lapsilla tai nuorilla ei ole tehty virallisia kliinisiä tai farmakokineettisiä tutkimuksia. Kuitenkin, eräässä pediatriassa retrospektiivisessä kohorttitutkimuksessa kerättiin turvallisuustietoja potilaskertomuksista liittyen Rebif-valmisteen käyttöön lapsilla (n=52) ja nuorilla (n=255). Tämän tutkimuksen tulokset viittaavat siihen, että Rebif 22 mikrogrammaa- tai 44 mikrogrammaa -valmisteiden turvallisuusprofiili käytettynä ihon alle kolmesti viikossa lapsille (2-11-vuotiaat) ja nuorille (12-17-vuotiaat) on samankaltainen kuin aikuisilla.

Rebif-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 2 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Rebif-valmistetta ei tulisi käyttää tälle ikäryhmälle.

Antotapa

Rebif annetaan injektiona ihon alle. Ennen injektiota sekä 24 tunnin ajan jokaisen injektion jälkeen on suositeltavaa käyttää antipyreettistä analgeettia Rebif-valmisteen antoon liittyvien flunssankaltaisten oireiden vähentämiseksi.

Tällä hetkellä ei tiedetä, kuinka kauan potilaiden lääkehoitoa tulisi jatkaa. Rebif- valmisteen turvallisuutta ja tehoa ei ole osoitettu neljää vuotta pidempään kestäneessä hoidossa. Hoidon tuloksellisuuden arviointi suositellaan tehtäväksi vähintään joka toinen vuosi neljän vuoden ajan Rebif-hoidon aloittamisen jälkeen, ja päätös pidempiaikaisesta hoidosta tulisi sitten tehdä potilaskohtaisesti hoitavan lääkärin toimesta.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys luonnolliselle tai rekombinantille interferonibeetalle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Vakava masennus ja/tai itsemurha-ajatukset (ks. kohdat 4.4 ja 4.8)

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Yleinen suositus

Potilaille on kerrottava yleisimmistä interferonibeeta-hoitoon liittyvistä haittavaikutuksista, kuten flunssan kaltaisesta oireyhtymästä (ks. kohta 4.8). Haittavaikutusoireet ovat yleensä voimakkaimmillaan hoitoa aloitettaessa, ja lievittyvät ja harvenevat hoidon jatkuessa.

Tromboottinen mikroangiopatia (TMA)

Interferonibeetavalmisteiden käytön yhteydessä on raportoitu tromboottista mikroangiopatiaa, joka on ilmennyt tromboottisena trombosytopenisenä purppurana (TTP) tai hemolyyttis-ureemisenä oireyhtymänä (HUS), myös kuolemaan johtaneina tapauksina. Tapahtumia on ilmoitettu eri ajankohtina hoidon aikana ja niitä saattaa esiintyä useita viikkoja tai useita vuosia interferonibeetahoidon aloittamisen jälkeen. Varhaisia kliinisiä oireita ovat trombosytopenia, hypertension ilmaantuminen, kuume, keskushermosto-oireet (esim. sekavuus, pareesi) ja munuaisten vajaatoiminta. Tromboottiseen mikroangiopatiaan viittaavia laboratoriolöydöksiä ovat pienentynyt trombosyyttimäärä, hemolysistä johtuva suurentunut seerumin laktaattidehydrogenaasi (LDH) -pitoisuus ja skistosyytit (punasolufragmentit) veren sivelyvalmisteessa. Jos tromboottisen mikroangiopatian kliinisiä oireita näin ollen havaitaan, trombosyyttitasojen, seerumin LDH:n, sivelyvalmisteiden ja munuaisten toiminnan lisätutkimukset ovat suositeltavia. Jos tromboottinen mikroangiopatia todetaan, hoito on aloitettava välittömästi (plasmanvaihtoa on harkittava) ja interferonibeetavalmisteen välitöntä lopettamista suositellaan.

Masennus ja itsemurha-ajatukset

Rebif-valmistetta tulisi antaa varoen potilaille, joilla on ollut tai on parhaillaan masentuneisuushäiriö ja erityisesti niille, joilla on ollut aiemmin itsemurha-ajatuksia (ks. kohta 4.3). Masentuneisuutta ja itsemurha-ajatuksia esiintyy tavallista useammin multippelisklerosopotilailla ja interferonien käytön yhteydessä. Rebif-hoitoa saavia potilaita tulee neuvoa ilmoittamaan mahdollisista masennusoireista ja/tai itsemurha-ajatuksista välittömästi hoitavalle lääkärille. Potilaita, joilla ilmenee masennusoireita, tulee seurata tarkkaan Rebif-hoidon aikana ja hoitaa asianmukaisesti. Rebif-hoidon keskeyttämistä on harkittava (ks. kohdat 4.3 ja 4.8).

Kouristustaudit

Rebif-valmistetta tulee antaa varoen potilaille, joilla on aiemmin esiintynyt kouristuskohtauksia ja potilaille, joita hoidetaan epilepsialääkkeillä, erityisesti mikäli epilepsia ei pysy riittävästi hallinnassa lääkähoidolla (ks. kohdat 4.5 ja 4.8).

Sydäntauti

Potilaita, joilla on sydäntauti, kuten angina pectoris, sydämen vajaatoiminta tai rytmihäiriö, tulee seurata interferonibeeta-1a-hoidon aloittamisen jälkeen mahdollisen kliinisen tilan heikkenemisen varalta. Interferonibeeta-1a-hoidon mahdollisesti aiheuttamat flunssankaltaiset oireet saattavat altistaa potilaita sydänoireille.

Pistoskohdan nekroosi

Pistoskohdan nekroosia on raportoitu potilailla, jotka ovat käyttäneet Rebif- valmistetta (ks. kohta 4.8). Pistoskohdan nekroosin riskin minimoimiseksi potilaita tulee opastaa seuraavasti:

- käytä aseptista pistostekniikkaa
- vaihda pistoskohtaa joka annoksen jälkeen

Pistostekniikka tulee kerrata säännöllisesti itse lääkkeensä annostelevien potilaiden kanssa varsinkin, jos pistoskohdan reaktioita esiintyy.

Jos potilaalla esiintyy ihon rikkoutumista, joka liittyy mahdollisesti pistoskohdan turvotukseen tai eritevuotoon, on potilaan käännyttävä lääkärin puoleen ennen kuin hän jatkaa Rebif- pistoksia. Jos

potilaalla esiintyy useita ihorikkoja, tulee Rebif-hoito keskeyttää kunnes ne ovat parantuneet. Potilaat, joilla on yksittäinen haavauma, voivat jatkaa hoitoa sillä edellytyksellä, että nekroosi ei ole kovin laaja.

Maksan toimintahäiriö

Rebif-valmisteella tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa oireeton maksan transaminaasien (erityisesti alaniiniaminotransferaasin (ALAT)) nousu oli yleistä, ja 1-3 %:lla potilaista maksan transaminaasit nousivat yli 5-kertaisiksi normaaliin viitearvon ylärajaan nähden. Kliinisten oireiden puuttuessa seerumin ALAT-tasoja tulisi tarkkailla ennen hoidon aloittamista, yhden, kolmen ja kuuden kuukauden kuluttua hoidon aloittamisesta sekä määrääjain sen jälkeen. Rebif-annoksen alentamista tulisi harkita, jos ALAT-taso kohoaa yli 5-kertaiseksi normaaliin viitearvon ylärajaan nähden, ja nostaa uudelleen asteittain, kun entsyymiarvot ovat normalisoituneet. Rebif-hoito tulisi aloittaa varoen potilailla, joilla on taustana merkittävä maksasairaus, aktiivisen maksasairauden kliininen löydös, alkoholin väärinkäyttöä tai kohonnut seerumin ALAT-taso (>2,5-kertainen normaaliin viitearvon ylärajaan nähden). Rebif-hoito tulisi keskeyttää jos ilmenee ikterusta tai muita maksan toimintahäiriön kliinisiä oireita.

Muiden interferonibeeta-valmisteiden tavoin Rebif voi mahdollisesti aiheuttaa vaikea-asteisen maksavaurion, kuten akuutin maksan vajaatoiminnan (ks. kohta 4.8). Suurin osa vaikea-asteisista maksavauriotapauksista ilmeni hoidon ensimmäisten kuuden kuukauden aikana. Harvinaisenoireisen maksan toimintahäiriön mekanismeja ei tunneta. Erityisiä riskitekijöitä näille tapauksille ei ole identifioitu.

Munuaiset ja virtsatie

Nefroottinen oireyhtymä

Interferonibeeta-hoidon aikana on raportoitu nefroottisen oireyhtymän tapauksia, joiden taustalla on ollut erilaisia nefropatioita, kuten kokoonpaineuva fokaalinen segmentaalinen glomeruloskleroosi (FSGS), vähämuutoksinen munuaiskerästulehdus (MCD), membranoproliferatiivinen munuaiskerästulehdus (MPGN) ja membranoosi munuaiskerässairaus (MGN). Tapahtumia ilmoitettiin eri ajankohtina hoidon aikana ja niitä saattaa esiintyä useita vuosia kestäneen interferonibeeta-hoidon jälkeen. Varhaisten merkkien tai oireiden, esim. edeeman, proteinurian ja munuaisten vajaatoiminnan, säännöllinen tarkkailu on suositeltavaa, erityisesti potilailla, joilla on suuri munuaissairauden riski. Nefroottista oireyhtymää on ryhdyttävä hoitamaan nopeasti ja Rebif-hoidon lopettamista on harkittava.

Laboratorioarvojen muutokset

Interferonit aiheuttavat muutoksia laboratorioarvoihin. Näiden ilmaantuvuus on Rebif 44 mikrogrammaa -valmisteella jonkin verran korkeampi kuin Rebif 22 mikrogrammaa -valmisteella. Tästä syystä, kliinisten oireiden puuttuessa, multipeliskleroosipotilaiden tavanomaisten laboratoriomääritysten ja maksaentsyymien seurannan lisäksi täydellinen verenkuvaa, verisolujen erittelylaskenta ja verihiutalearvojen määrittäminen on suositeltavaa säännöllisin väliajoin (1, 3 ja 6 kuukautta) interferonibeeta-1a-hoidon aloittamisesta ja määrääjain sen jälkeen. Aloitettaessa hoito Rebif 44 mikrogrammaa -valmisteella tulee nämä tehdä useammin.

Kilpirauhasen toimintahäiriöt

Rebif-hoitoa saaville potilaille saattaa joskus kehittyä kilpirauhasen toimintaa kuvaavien laboratoriotulosten poikkeavuuksia tai olemassa olevien poikkeavuuksien pahenemista. Kilpirauhaskokeet suositellaan otettavaksi ennen hoidon aloitusta, ja mikäli havaitaan poikkeavuutta, joka 6.-12. kuukausi hoidon aloittamisen jälkeen. Jos kilpirauhasen toiminta on normaali ennen hoidon aloitusta, rutiinimaisia testauksia ei tarvita, mutta kokeet tulisi ottaa jos ilmenee kilpirauhasen toimintahäiriöön viittaavia kliinisiä löydöksiä (ks. kohta 4.8).

Vaikea-asteinen munuaisten tai maksan vajaatoiminta ja vaikea-asteinen myelosuppressio

Varovaisuutta ja huolellista seurantaa tulee noudattaa, kun interferonibeeta-1a:ta annetaan potilaille, joilla on vaikea-asteinen munuaisten tai maksan vajaatoiminta tai vaikea-asteinen myelosuppressio (luuytimen vajaatoiminta).

Neutraloivat vasta-aineet

Interferonibeeta-1a:lle saattaa kehittyä seerumin neutraloivia vasta-aineita. Vasta-aineiden tarkka esiintyvyys on toistaiseksi epäselvä. Kliinisen kokemuksen mukaan 24–48 kk:n jälkeen noin 13–14 % Rebif 44 mikrogrammaa -valmisteella hoidetuista potilaista kehittää interferonibeeta-1a:lle pysyviä vasta-aineita. Vasta-aineiden on todettu heikentävän interferonibeeta-1a:n farmakodynaamista vastetta (beeta-2-mikroglobuliini ja neopteriini). Vaikka vasta-aineiden muodostumisen kliinistä merkitystä ei ole täysin selvitetty, liittyy neutraloivien vasta-aineiden kehittyminen heikentyneeseen tehoon sekä kliinisten että MRI-muuttujien suhteen. Mikäli potilas reagoi huonosti Rebif-hoittoon sekä kehittää neutraloivia vasta-aineita, hoitavan lääkärin tulisi uudelleen arvioida Rebif-hoidon jatkamisen hyöty- ja haittasuhte.

Tutkittaessa seerumin vasta-aineiden syntymistä ja ilmenemistä, erilaisten menetelmien ja vasta-ainepositiivisuusmääritelmien käyttäminen rajoittaa mahdollisuutta verrata antigeenisyyttä eri valmisteiden välillä.

Multipeliskleroosin muut muodot

Tietoa turvallisuudesta ja tehosta liikuntakyvyttömiä multipeliskleroosipotilaiden kohdalla on saatavilla vain niukasti. Rebif-valmistetta ei ole vielä tutkittu potilailla, joilla on primaaristi etenevä multipeliskleroosi, eikä lääkettä tule käyttää näille potilaille.

Apuaineet

Natriumpitoisuus

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

Bentsyylialkoholi

Tämä lääkevalmiste sisältää bentsyylialkoholia. Bentsyylialkoholi saattaa aiheuttaa allergisia reaktioita.

Alle 3-vuotiaita potilaita on seurattava hengitysoireiden varalta.

Kerro raskaana oleville ja imettäville potilaille apuaineen, bentsyylialkoholin, aiheuttamasta potentiaalisesta riskistä, sillä sitä voi kertyä elimistöön suuria määriä, jolloin se voi aiheuttaa metabolista asidoosia. Käytä varoen potilailla, joilla on heikentynyt maksan tai munuaisten toiminta, koska apuainetta, bentsyylialkoholia, voi ajan myötä kertyä elimistöön suuria määriä, jolloin se voi aiheuttaa metabolista asidoosia.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia interferonibeeta-1a-valmisteilla ei ole tehty ihmisillä.

Interferonien on raportoitu vähentävän joidenkin maksan sytokromi P-450:sta riippuvien entsyymien aktiivisuutta ihmisillä ja eläimillä. Varovaisuutta tulee noudattaa annettaessa Rebif-valmistetta yhdessä sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, joilla on kapea terapeutinen indeksi ja suuressa määrin

maksan sytokromi P-450 -järjestelmästä riippuva metaboloituminen, esim. epilepsialääkkeet ja eräät depressiolääkkeet.

Rebif-valmisteen yhteisvaikutusta kortikosteroidien tai adrenokortikotrooppisen hormonin (ACTH) kanssa ei ole tutkittu järjestelmällisesti. Kliiniset tutkimukset osoittavat, että multipeliskleroosipotilaat voivat käyttää Rebif-valmistetta ja kortikosteroideja tai ACTH:ta relapsien aikana.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Raskauserkistereistä ja markkinoille tulon jälkeisistä kokemuksista saadut laajat tiedot (yli 1 000 raskaudesta) eivät viittaa merkittäviin synnynnäisten poikkeavuuksien suurentuneeseen riskiin hedelmöitymistä edeltäneenä aikana beetainterferonille tapahtuneen altistuksen jälkeen tai ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana tapahtuneen altistuksen jälkeen. Altistuksen kesto ensimmäisen kolmanneksen aikana on kuitenkin epävarma, koska tiedot kerättiin beetainterferonin käytön ollessa vasta-aiheista raskauden aikana ja hoito todennäköisesti keskeytettiin, kun raskaus havaittiin ja/tai varmistettiin. Kokemusta toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikaisesta altistuksesta on erittäin niukasti.

Eläinkokeista saatujen tietojen perusteella (ks. kohta 5.3) spontaanin keskenmenon riski saattaa olla lisääntynyt. Tällä hetkellä saatavissa olevien tietojen perusteella ei spontaanien keskenmenojen riskiä raskaana olevilla, beetainterferonille altistuneilla naisilla voida arvioida riittävän hyvin, mutta tähän mennessä tiedot eivät viittaa suurentuneeseen riskiin.

Rebif-valmisteen käyttöä raskauden aikana voi harkita, jos se on kliinisesti tarpeen.

Imetys

Saatavilla olevat niukat tiedot interferonibeeta-1a:n kulkeutumisesta rintamaitoon sekä interferonibeetan kemialliset/fysikaaliset ominaisuudet viittaavat siihen, että ihmisen rintamaitoon erittyvät interferonibeeta-1a-määrät ovat mitättömiä. Ei ole odotettavissa haitallisia vaikutuksia vastasyntyneisiin tai imeväisiin.

Rebif-valmistetta voi käyttää rintaruokinnan aikana.

Hedelmällisyys

Rebif-valmisteen vaikutusta hedelmällisyyteen ei ole tutkittu.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Interferonibeetan käyttöön liittyvät keskushermostovaikutukset (esim. huimaus) saattavat vaikuttaa potilaiden ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn (ks. kohta 4.8).

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenvedo

Yleisimmät Rebif-hoidon aiheuttamat haittavaikutukset liittyvät flunssankaltaisiin oireisiin. Flunssankaltaiset oireet ovat merkittävimpiä hoidon alkuvaiheessa ja niiden esiintyvyys vähenee jatkuvassa hoidossa. Noin 70 %:lla Rebif-hoitoa saavista potilaista voidaan odottaa ilmenevän tyypillisiä interferonien aiheuttamia flunssankaltaisia oireita ensimmäisten kuuden kuukauden aikana hoidon aloittamisesta. Noin 30 %:lla potilaista ilmenee myös pistoskohdan reaktioita, pääasiassa lievää tulehdusta tai punoitusta. Oireeton maksan toimintakokeiden laboratorioarvojen kohoaminen tai leukosyyttiarvon aleneminen on myös yleistä.

Suurin osa interferonibeeta-1a:n käytön yhteydessä havaituista haitallisista reaktioista on tavallisesti lieviä ja ohimeneviä, ja annoksen pienentäminen auttaa niihin hyvin. Jos haittavaikutukset ovat vaikea-asteisia tai jatkuvat pitkään, Rebif-annosta voidaan väliaikaisesti pienentää tai hoito väliaikaisesti keskeyttää lääkärin harkinnan mukaan.

Haittavaikutusten luettelo

Esitetyt haittavaikutukset on identifioitu kliinisistä tutkimuksista sekä markkinoilletulon jälkeisistä raporteista (*tähtimerkki [*] ilmaisee, että haittavaikutus on havaittu markkinoilletulon jälkeisessä seurannassa*). Seuraavia määritelmiä käytetään jäljempänä kuvaamaan esiintymistiheyttä: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100 - < 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000 - < 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon esiintyvyys (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Veri ja imukudos

Hyvin yleinen: neutropenia, lymfopenia, leukopenia, trombosytopenia, anemia
Harvinainen: tromboottinen mikroangiopatia, mukaan lukien tromboottinen trombosytopeninen purppura/hemolyytis-ureeminen oireyhtymä* (interferonibeetavalmisteiden luokkamerkintä; ks. kohta 4.4), pansytopenia*

Umpieritys

Melko harvinainen: kilpirauhasen toimintahäiriö, joka ilmenee useimmiten hypotyroidismina tai hypertyroidismina

Immuunijärjestelmä

Harvinainen: anafylaktiset reaktiot*

Maksa ja sappi

Hyvin yleinen: oireeton transaminaasiarvon kohoaminen
Yleinen: transaminaasiarvon voimakas kohoaminen
Melko harvinainen: hepatiitti, johon saattaa liittyä ikterus*
Harvinainen: maksan vajaatoiminta* (ks. kohta 4.4), autoimmunihepatiitti*

Psyykkiset häiriöt

Yleinen: masennus, unettomuus
Harvinainen: itsemurhayritys*

Hermosto

Hyvin yleinen: päänsärky
Melko harvinainen: kouristuskohtaukset*
Tuntematon esiintyvyys: ohimenevät neurologiset oireet (joita ovat tuntoaistin epäherkkyys, lihaskouristukset, tuntoharhat, kävelyvaikeudet, liikuntaelimestön jäykkyys) jotka saattavat muistuttaa MS-taudin pahenemisvaihetta*

Silmät

Melko harvinainen: verkkokalvon verisuonihäiriöt (esim. retinopatia, mikroinfarktit ja verkkokalvon laskimo- tai valtimotukos)*

Verisuonisto

Melko harvinainen: tromboemboliset tapahtumat*

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Melko harvinainen: hengenahdistus*
Tuntematon esiintyvyys: keuhkoverenpainetauti* (interferonivalmisteita koskeva luokkavaikutus, ks. keuhkoverenpainetauti-kohta jäljempänä)

Ruoansulatuselimistö

Yleinen: ripuli, oksentelu, pahoinvointi

Iho ja ihonalainen kudos

Yleinen: kutina, ihottuma, punoittava ihottuma, makulopapulaarinen ihottuma, hiustenlähtö*

Melko harvinainen: nokkosihottuma*

Harvinainen: Quincken edeema (angioedeema)*, erythema multiforme*, erythema multiformea muistuttavat ihoreaktiot*, Stevens-Johnsonin oireyhtymä*

Luusto, lihakset ja sidekudos

Yleinen: lihaskipu, nivelkipu

Harvinainen: lääkeaineen aiheuttama lupus erythematosus*

Munuaiset ja virtsatie

Harvinainen: nefroottinen oireyhtymä*, glomeruloskleroosi* (ks. kohta 4.4).

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Hyvin yleinen: pistoskohdan tulehdus, pistoskohdan reaktiot, influenssaa muistuttavat oireet

Yleinen: pistoskohdan kipu, väsymys, vilunväristykset, kuume

Melko harvinainen: pistoskohdan nekroosi, pistoskohdan kyhmy, pistoskohdan märkäpesäke, pistoskohdan tulehdukset*, hikoilun lisääntyminen*

Harvinainen: pistoskohdan selluliitti*

Tunteamaton esiintyvyys: pannikuliitti (esiintyi pistoskohdassa)

Pediatriset potilaat

Lapsilla tai nuorilla ei ole tehty muodollisia kliinisiä tai farmakokineettisiä tutkimuksia. Rajalliset turvallisuustiedot viittaavat siihen, että turvallisuusprofiili Rebif 22 mikrogrammaa- tai 44 mikrogrammaa -valmistetta kolmesti viikossa saavilla lapsilla ja nuorilla (2-17-vuotiaat) on samankaltainen kuin aikuisilla.

Lääkeryhmävaikutukset

Interferonien käyttöön on liittynyt anoreksiaa, huimausta, ahdistuneisuutta, rytmihäiriöitä, vasodilataatiota, palpitaatiota, menorragiaa ja metrorragiaa.

Autovasta-aineiden muodostuminen voi lisääntyä interferonibeetahoidon aikana.

Keuhkoverenpainetauti

Beetainterferonihoidon yhteydessä on ilmoitettu keuhkoverenpainetautitapauksia. Tapauksia ilmoitettiin eri ajankohtina, jopa useita vuosia beetainterferonihoidon aloittamisen jälkeen.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

Field Code Changed

4.9 Yliannostus

Yliannostustapauksessa potilas tulee toimittaa sairaalahoitoon seurantaa ja tarvittaessa annettavaa oireenmukaista hoitoa varten.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: immunostimulantit, interferonit, ATC-koodi: L03AB07

Interferonit ovat endogeenisiä glykoproteiineja, joilla on immuunivastetta sääteleviä, antiviraalisia ja antiproliferatiivisia vaikutuksia.

Rebif (interferonibeeta-1a) on aminohapposekvensiltään endogeenisen humaanin interferonibeetan kaltainen. Rebif tuotetaan nisäkässoluissa (kiinanhamsterin munasarjasoluissa) ja on siksi glykosyloitu kuten luonnollinen proteiini.

Antotavasta riippumatta Rebif saa aikaan selvät farmakodynaamiset muutokset. 24 tunnin kuluessa kerta-annoksen jälkeen lisääntyy sekä solunsisäinen että seerumin 2-5A-syntetaasin aktiivisuus ja seerumin beeta-2-mikroglobuliini- ja neopteriinipitoisuudet nousevat ja alkavat laskea kahden päivän kuluessa. Lihakseen ja ihon alle annetuilla annoksilla saadaan aikaan täysin samanlainen vaikutus. 48 tunnin välein neljästi toistetussa ihonalaisessa annostelussa nämä biologiset vasteet säilyvät ilman merkkejä toleranssin kehittymisestä.

Annettaessa valmistetta terveille vapaaehtoisille ihon alle, interferonibeeta-1a muodostaa biologisia responsseja markkereita (esim. 2',5'-OAS-aktiivisuus, neopteriini ja beeta2-mikroglobuliini). Yhden ihonalaisen injektion jälkeen huippupitoisuudet neopteriinilla, beeta2-mikroglobuliinilla ja 2'5'-OAS:llä saavutettiin 24–48 tunnissa, MX1:llä 12 tunnissa ja OAS1:llä ja OAS2:lla 24 tunnissa. Vastaavan korkuisia ja pituisia huippupitoisuuksia havaittiin useimmilla näistä markkereista ensimmäisen ja kuudennen annon jälkeen.

Rebif-valmisteen tarkkaa vaikutusmekanismia multipeliskleroosissa tutkitaan edelleen.

Yksittäinen kliininen multipeliskleroosiin viittaava tapahtuma

Yksi 2-vuotinen kontrolloitu kliininen Rebif-tutkimus tehtiin potilailla, joilla oli yksittäinen kliininen multipeliskleroosista johtuvaan demyelinaatioon viittaava tapahtuma. Tutkimukseen osallistuneilla potilailla oli T2-painotetussa magneettikuvauksessa vähintään kaksi kliinisesti oireetonta leesiota, joiden koko on vähintään 3 mm ja joista vähintään yksi on ovoidinen, periventrikulaarinen tai infratentoriaalinen. Muut sairaudet kuin multipeliskleroosi, jotka voisivat paremmin selittää potilaan oireet, oli suljettava pois.

Potilaat satunnaistettiin kaksoissokkoutetusti saamaan joko Rebif 44 mikrogrammaa kolmesti viikossa, Rebif 44 mikrogrammaa kerran viikossa tai lumelääkettä. Jos potilaalla ilmeni varman multipeliskleroosin vahvistava toinen kliininen demyelinoiva tapahtuma, potilaat vaihtoivat suositeltuun annostukseen Rebif 44 mikrogrammaa kolmesti viikossa avoimessa asetelmassa siten, että alkuperäisen satunnaistamisen sokkoutus säilytettiin.

Tässä tutkimuksessa saadut kolmesti viikossa annetun Rebif 44 mikrogrammaa -valmisteen tehoa koskevat tulokset lumelääkkeeseen verrattuna ovat seuraavat:

Tilastolliset tunnusluvut	Hoito		Hoitoverailu Rebif 44 µg kolmesti viikossa verrattuna lumelääkkeeseen		
	Lumelääke (n=171)	Rebif 44 µg tiw (n=171)	Riskin vähenemä	Coxin suhteellinen hasardisuhde [95 % CI]	Logrank p-arvo
McDonald (2005) -konversio					
Tapahtumien lkm	144	106			
KM-estimaatti	85,8 %	62,5 %	51 %	0,49 [0,38;0,64]	<0,001
CDMS-konversio					
Tapahtumien lkm	60	33			
KM-estimaatti	37,5 %	20,6 %	52 %	0,48 [0,31;0,73]	<0,001
CUA-leesioiden keskiarvo henkilöä ja kuvausta kohden kaksoissokkoutetun jakson aikana					
Pienin neliösumman keskiarvo (SE)	2,59 (0,30)	0,50 (0,06)	81 %	0,19 [0,14;0,26]*	<0,001
tiw: kolmesti viikossa, CI: luottamusväli, CUA: yhdistetyt aktiiviset					
* Pienin neliösumman keskiarvon suhde [95 % CI]					

Tällä hetkellä ei ole olemassa vakiintunutta määritelmää potilaille, joilla on suuri sairastumisriski, vaikka varovaisemmassa lähestymistavassa hyväksytään vähintään yhdeksän T2-hyperintensiivistä leesiota ensimmäisessä kuvauksessa ja vähintään yksi uusi T2 tai yksi uusi gadoliniumtehosteinen leesiota seurantakuvauksessa, joka on tehty vähintään 1 kuukauden kuluttua ensimmäisestä kuvauksesta. Hoitoa tulee joka tapauksessa harkita ainoastaan potilaille, joilla katsotaan olevan suuri sairastumisriski.

Relapsoiva remittoiva multippeliskleroosi

Rebif-valmisteen tehoa ja turvallisuutta on tutkittu relapsoivaa remittoivaa multippeliskleroosia sairastavilla potilailla annoksilla, jotka vaihtelivat 11 ja 44 mikrogramman (3–12 miljoonaa IU) välillä, annettuna ihon alle kolmesti viikossa. Rekisteröidyllä annostuksella Rebif 44 mikrogrammaa -valmisteen on todettu vähentävän kliinisten pahenemisvaiheiden ilmaantuvuutta (n. 30 % kahden vuoden aikana) ja vaikeusastetta potilailla, joilla oli vähintään kaksi pahenemisvaihetta edeltävien kahden vuoden aikana ja joiden EDSS oli tutkimuksen alkaessa 0–5,0. Niiden potilaiden osuus, joiden tauti eteni määriteltynä vähintään yhden EDSS-pisteen lisääntymisenä varmistettuna kolmen kuukauden päästä väheni 39 %:sta (lumelääke) 27 %:iin (Rebif 44 mikrogrammaa). Neljän vuoden aikana eksaserbaatiot vähenivät keskimäärin 22 % potilailla, joita hoidettiin Rebif 22 mikrogrammaa -valmisteella, ja 29 % potilailla, joita hoidettiin Rebif 44 mikrogrammaa -valmisteella, verrattuna potilasryhmään, jota hoidettiin lumelääkkeellä kaksi vuotta ja sitten joko Rebif 22 tai 44 mikrogrammaa -valmisteella seuraavien kahden vuoden ajan.

Sekundaaris-progressiivinen multippeliskleroosi

Kolmivuotisessa tutkimuksessa sekundaaris-progressiivisilla multippeliskleroosipotilailla (EDSS 3–6,5), joilla tauti eteni edeltävien kahden vuoden aikana ja joilla ei ollut pahenemisvaiheita edeltävien kahdeksan viikon aikana, Rebif-valmisteella ei ollut merkittävää vaikutusta toimintakyvyn heikkenemiseen, mutta pahenemisvaiheiden määrä väheni noin 30 %. Mikäli potilasjoukko jaetaan kahteen alaryhmään (ne, joilla ei ollut esiintynyt pahenemisvaiheita kahden vuoden aikana ennen tutkimusta, ja ne, joilla niitä oli esiintynyt), ilman pahenemisvaiheita olleilla potilailla ei havaittu vaikutusta toimintakyvyn. Sen sijaan niiden potilaiden osuus, joiden toimintakyky oli heikentynyt tutkimuksen lopussa, väheni 70 %:sta (lumelääke) 57 %:iin (Rebif 22 mikrogrammaa ja 44 mikrogrammaa yhdessä) potilailla, joilla oli esiintynyt pahenemisvaiheita. Näihin alaryhmistä jälkikäteen saatuihin tuloksiin tulee suhtautua varovaisesti.

Primaaris-progressiivinen multipeliskleroosi

Rebif-valmistetta ei ole vielä tutkittu potilailla, joilla on primaaris-progressiivinen multipeliskleroosi, eikä sitä tule käyttää näille potilaille.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Terveillä vapaaehtoisilla laskimonsisäisen annostelun jälkeen interferonibeeta-1a:n pitoisuus laskee nopeasti korkeamman kortaluvun kinetiikan mukaisesti. Seerumipitoisuuden taso on verrannollinen annoksen suuruuteen. Interferonibeeta-1a-altistus on samankaltainen annosteltaessa Rebif ihon alle ja lihakseen.

Jakautuminen

Annettaessa toistetusti 22 ja 44 mikrogramman Rebif-injektio ihon alle maksimipitoisuudet havaittiin tyypillisesti 8 tunnin kuluttua, mutta tässä oli paljon vaihtelua.

Eliminaatio

Terveille vapaaehtoisille toistetusti ihon alle annettujen annosten jälkeen pääasialliset farmakokineettiset parametrit (AUC_{tau} ja C_{max}) suurenevät suhteessa annoksen suurenemiseen 22 mikrogrammasta 44 mikrogrammaan. Arvioitu näennäinen puoliintumisaika on 50–60 tuntia, joka vastaa useiden annosten jälkeen havaittavaa akkumulaatiota.

Metabolia

Interferonibeeta-1a metaboloituu ja erittyy lähinnä maksan ja munuaisten kautta.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta sekä genotoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Rebif-valmisteen karsinogeenisuutta ei ole tutkittu.

Apinoilla tehdyissä alkio- ja sikiötoksisuustutkimuksissa ei ole löytynyt merkkejä lisääntymishäiriöistä. Eläinkokeissa, joissa käytettiin interferonialfaa- ja beetaa, on raportoitu keskenmenoja lisäävää vaikutusta. Interferonibeeta-1a:n vaikutuksista miesten fertiiliteettiin ei ole tietoa.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Mannitoli
Poloksameeri 188
L-metioniini
Bentsyylialkoholi
Natriumasetaatti
Etikkahappo pH:n säätelyyn
Natriumhydroksidi pH:n säätelyyn
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

18 kuukautta.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2°C - 8°C), älä säilytä jäädytyselmentin läheisyydessä. Ei saa jäättyä. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Hoidon toteuttamiseksi matkan yhteydessä voi potilas ottaa Rebif-valmisteen jääkaapista ja säilyttää sitä alle 25°C:n lämpötilassa yhden, korkeintaan 14 vuorokautta kestävä jakson ajan. Rebif täytyy laittaa sen jälkeen takaisin jääkaappiin ja käyttää ennen viimeistä käyttöpäivämäärää.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Yhden ml:n tyyppi 1 lasiruisku, jossa on neula ruostumattomasta teräksestä, sisältää 0,5 ml liuosta.

Rebif 44 mikrogrammaa on saatavissa 1, 3, 12 tai 36 ruiskun pakkauksena. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varoitimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Esitetyssä ruiskussa oleva injektioneste on käyttövalmis. Se voidaan annostella myös sopivan autoinjektorin avulla.

Vain yhtä käyttökertaa varten. Ainoastaan kirkasta tai opaalinhoitoista liuosta, jossa ei ole hiukkasia eikä näkyviä merkkejä pilaantumisesta, tulisi käyttää.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 04. toukokuuta 1998
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 04. toukokuuta 2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rebif 8,8 mikrogrammaa injektioneste, liuos, esitötetty ruisku
Rebif 22 mikrogrammaa injektioneste, liuos, esitötetty ruisku

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen esitötetty ruisku (0,2 ml) sisältää 8,8 mikrogrammaa (2,4 MIU*) interferonibeeta-1a:ta**.

*miljoonaa kansainvälistä yksikköä, määritettynä valmistajan omalla biologisella sytopaattista vaikutusta (CPE) mittaavalla menetelmällä interferonibeeta-1a standardiin nähden. Referenssinä käytetään kansainvälisellä NIH-standardilla (GB-23-902-531) kalibroitua standardia.

** tuotettu yhdistelmä-DNA-tekniikalla kiinanhamsterin munasarjasoluissa (CHO-K1).

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: Sisältää 1,0 mg bentsyylialkoholia per 0,2 ml:n annos.
Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

Jokainen esitötetty ruisku (0,5 ml) sisältää 22 mikrogrammaa (6 MIU:a*) interferonibeeta-1a:ta**.

* miljoonaa kansainvälistä yksikköä, määritettynä valmistajan omalla biologisella sytopaattista vaikutusta (CPE) mittaavalla menetelmällä interferonibeeta-1a standardiin nähden. Referenssinä käytetään kansainvälisellä NIH –standardilla (GB-23-902-531) kalibroitua standardia.

** tuotettu yhdistelmä-DNA-tekniikalla kiinanhamsterin munasarjasoluissa (CHO-K1).

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: Sisältää 2,5 mg bentsyylialkoholia per 0,5 ml:n annos.
Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos, esitötetty ruisku.
Kirkas tai opaalinhohtoinen liuos, pH on 3,5-4,5 ja osmolariteetti 250-450 mOsm/l.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Rebif on tarkoitettu

- potilaille, joilla on yksittäinen demyelinoiva tapahtuma johon liittyy aktiivinen tulehdusprosessi, jos muut diagnoosit on poissuljettu ja jos heillä katsotaan olevan suuri kliinisesti varman multipeliskleroosin kehittymisriski (ks. kohta 5.1).
- relapsoivaa multipeliskleroosia sairastaville potilaille. Kliinisissä tutkimuksissa määritelmänä käytettiin kahta tai useampaa akuuttia pahenemisvaihetta edeltävien kahden vuoden aikana (ks. kohta 5.1).

Tehoa ei ole osoitettu potilaille, joilla on sekundaaris-progressiivinen multipeliskleroosi ilman jatkuvaa relapsoivaa aktiivisuutta (ks. kohta 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Hoito tulee aloittaa MS-taudin hoitoon perehtyneen lääkärin valvonnassa.

Annostus

Rebif-aloituspakkaus vastaa potilaan ensimmäisen kuukauden lääketarvetta. Aloitettaessa hoito Rebif-valmisteella, jotta takyfyylaksia lääkeaineen haittavaikutuksille pääsisi kehittymään ja haittavaikutukset olisivat mahdollisimman vähäiset, potilaiden suositellaan aloittavan 8,8 mikrogramman annoksella ihon alle, minkä jälkeen annosta nostetaan 4 viikon aikana tavoiteannokseen saakka seuraavan aikataulun mukaisesti:

	Titraussuositus (% lopullisesta annoksesta)	Annostitus Rebif 44 mikrogrammalle kolme kertaa viikossa (tiw)
Viikot 1–2	20 %	8,8 mikrogrammaa tiw
Viikot 3–4	50 %	22 mikrogrammaa tiw
Viikot 5+	100 %	44 mikrogrammaa tiw

Pediatriset potilaat

Lapsilla tai nuorilla ei ole tehty virallisia kliinisiä tai farmakokineettisiä tutkimuksia. Kuitenkin, eräässä pediatriisessa retrospektiivisessä kohorttitutkimuksessa kerättiin turvallisuustietoja potilaskertomuksista liittyen Rebif-valmisteen käyttöön lapsilla (n=52) ja nuorilla (n=255). Tämän tutkimuksen tulokset viittaavat siihen, että Rebif 22 mikrogrammaa- tai 44 mikrogrammaa -valmisteiden turvallisuusprofiili käytettynä ihon alle kolmesti viikossa lapsille (2-11-vuotiaat) ja nuorille (12-17-vuotiaat) on samankaltainen kuin aikuisilla.

Rebif-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 2 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Rebif-valmistetta ei tulisi käyttää tälle ikäryhmälle.

Antotapa

Rebif annetaan injektiona ihon alle. Ennen injektiota sekä 24 tunnin ajan jokaisen injektion jälkeen on suositeltavaa käyttää antipyreettistä analgeettia Rebif-valmisteen antoon liittyvien flunssankaltaisten oireiden vähentämiseksi.

Tällä hetkellä ei tiedetä, kuinka kauan potilaiden lääkehoitoa tulisi jatkaa. Rebif- valmisteen turvallisuutta ja tehoa ei ole osoitettu neljää vuotta pidempään kestäneessä hoidossa. Hoidon tuloksellisuuden arviointi suositellaan tehtäväksi vähintään joka toinen vuosi neljän vuoden ajan Rebif-hoidon aloittamisen jälkeen, ja päätös pidempiaikaisesta hoidosta tulisi sitten tehdä potilaskohtaisesti hoitavan lääkärin toimesta.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys luonnolliselle tai rekombinantille interferonibeetalle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Vakava masennus ja/tai itsemurha-ajatukset (ks. kohdat 4.4 ja 4.8)

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi on annetun valmisteiden nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Yleinen suositus

Potilaille on kerrottava yleisimmistä interferonibeeta-hoitoon liittyvistä haittavaikutuksista, kuten flunssan kaltaisesta oireyhtymästä (ks. kohta 4.8). Haittavaikutusoireet ovat yleensä voimakkaimmillaan hoitoa aloitettaessa, ja lievittyvät ja harvenevat hoidon jatkuessa.

Tromboottinen mikroangiopatia (TMA)

Interferonibeetavalmisteiden käytön yhteydessä on raportoitu tromboottista mikroangiopatiaa, joka on ilmennyt tromboottisena trombosytopenisenä purppurana (TTP) tai hemolyyttis-ureemisenä oireyhtymänä (HUS), myös kuolemaan johtaneina tapauksina. Tapahtumia on ilmoitettu eri ajankohtina hoidon aikana ja niitä saattaa esiintyä useita viikkoja tai useita vuosia interferonibeetahoidon aloittamisen jälkeen. Varhaisia kliinisiä oireita ovat trombosytopenia, hypertension ilmaantuminen, kuume, keskushermosto-oireet (esim. sekavuus, pareesi) ja munuaisten vajaatoiminta. Tromboottiseen mikroangiopatiaan viittaavia laboratoriolöydöksiä ovat pienentynyt trombosyyttimäärä, hemolysistä johtuva suurentunut seerumin laktaattidehydrogenaasi (LDH) -pitoisuus ja skistosyytit (punasolufragmentit) veren sivelyvalmisteessa. Jos tromboottisen mikroangiopatian kliinisiä oireita näin ollen havaitaan, trombosyyttitasojen, seerumin LDH:n, sivelyvalmisteiden ja munuaisten toiminnan lisätutkimukset ovat suositeltavia. Jos tromboottinen mikroangiopatia todetaan, hoito on aloitettava välittömästi (plasmanvaihtoa on harkittava) ja interferonibeetavalmisteen välitöntä lopettamista suositellaan.

Masennus ja itsemurha-ajatukset

Rebif-valmistetta tulisi antaa varoen potilaille, joilla on ollut tai on parhaillaan masentuneisuushäiriö ja erityisesti niille, joilla on ollut aiemmin itsemurha-ajatuksia (ks. kohta 4.3). Masentuneisuutta ja itsemurha-ajatuksia esiintyy tavallista useammin multippelisklerosopotilailla ja interferonien käytön yhteydessä. Rebif-hoitoa saavia potilaita tulee neuvoa ilmoittamaan mahdollisista masennusoireista ja/tai itsemurha-ajatuksista välittömästi hoitavalle lääkärille. Potilaita, joilla ilmenee masennusoireita, tulee seurata tarkkaan Rebif-hoidon aikana ja hoitaa asianmukaisesti. Rebif-hoidon keskeyttämistä on harkittava (ks. kohdat 4.3 ja 4.8).

Kouristustaudit

Rebif-valmistetta tulee antaa varoen potilaille, joilla on aiemmin esiintynyt kouristuskohtauksia ja potilaille, joita hoidetaan epilepsialääkkeillä, erityisesti mikäli epilepsia ei pysy riittävästi hallinnassa lääkähoidolla (ks. kohdat 4.5 ja 4.8).

Sydäntauti

Potilaita, joilla on sydäntauti, kuten angina pectoris, sydämen vajaatoiminta tai rytmihäiriö, tulee seurata interferonibeeta-1a-hoidon aloittamisen jälkeen mahdollisen kliinisen tilan heikkenemisen varalta. Interferonibeeta-1a-hoidon mahdollisesti aiheuttamat flunssankaltaiset oireet saattavat altistaa potilaita sydänoireille.

Pistoskohdan nekroosi

Pistoskohdan nekroosia on raportoitu potilailla, jotka ovat käyttäneet Rebif- valmistetta (ks. kohta 4.8). Pistoskohdan nekroosin riskin minimoimiseksi potilaita tulee opastaa seuraavasti:

- käytä aseptista pistostekniikkaa
- vaihda pistoskohtaa joka annoksen jälkeen

Pistostekniikka tulee kerrata säännöllisesti itse lääkkeensä annostelevien potilaiden kanssa varsinkin, jos pistoskohdan reaktioita esiintyy.

Jos potilaalla esiintyy ihon rikkoutumista, joka liittyy mahdollisesti pistoskohdan turvotukseen tai eritevuotoon, on potilaan käännyttävä lääkärin puoleen ennen kuin hän jatkaa Rebif- pistoksia. Jos

potilaalla esiintyy useita ihorikkoja, tulee Rebif-hoito keskeyttää kunnes ne ovat parantuneet. Potilaat, joilla on yksittäinen haavauma, voivat jatkaa hoitoa sillä edellytyksellä, että nekroosi ei ole kovin laaja.

Maksan toimintahäiriö

Rebif-valmisteella tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa oireeton maksan transaminaasien (erityisesti alaniiniaminotransferaasin (ALAT)) nousu oli yleistä, ja 1-3 %:lla potilaista maksan transaminaasit nousivat yli 5-kertaisiksi normaaliin viitearvon ylärajaan nähden. Kliinisten oireiden puuttuessa seerumin ALAT-tasoja tulisi tarkkailla ennen hoidon aloittamista, yhden, kolmen ja kuuden kuukauden kuluttua hoidon aloittamisesta sekä määrääjain sen jälkeen. Rebif-annoksen alentamista tulisi harkita, jos ALAT-taso kohoaa yli 5-kertaiseksi normaaliin viitearvon ylärajaan nähden, ja nostaa uudelleen asteittain, kun entsyymiarvot ovat normalisoituneet. Rebif-hoito tulisi aloittaa varoen potilailla, joilla on taustana merkittävä maksasairaus, aktiivisen maksasairauden kliininen löydös, alkoholin väärinkäyttöä tai kohonnut seerumin ALAT-taso (>2,5-kertainen normaaliin viitearvon ylärajaan nähden). Rebif-hoito tulisi keskeyttää jos ilmenee ikterusta tai muita maksan toimintahäiriön kliinisiä oireita.

Muiden interferonibeeta-valmisteiden tavoin Rebif voi mahdollisesti aiheuttaa vaikea-asteisen maksavaurion, kuten akuutin maksan vajaatoiminnan (ks. kohta 4.8). Suurin osa vaikea-asteisista maksavauriotapauksista ilmeni hoidon ensimmäisten kuuden kuukauden aikana. Harvinaisenoireisen maksan toimintahäiriön mekanismeja ei tunneta. Erityisiä riskitekijöitä näille tapauksille ei ole identifioitu.

Munuaiset ja virtsatie

Nefroottinen oireyhtymä

Interferonibeeta-hoidon aikana on raportoitu nefroottisen oireyhtymän tapauksia, joiden taustalla on ollut erilaisia nefropatioita, kuten kokoonpoinuva fokaalinen segmentaalinen glomeruloskleroosi (FSGS), vähämuutoksinen munuaiskerästulehdus (MCD), membranoproliferatiivinen munuaiskerästulehdus (MPGN) ja membranoosi munuaiskerässairaus (MGN). Tapahtumia ilmoitettiin eri ajankohtina hoidon aikana ja niitä saattaa esiintyä useita vuosia kestäneen interferonibeeta-hoidon jälkeen. Varhaisten merkkien tai oireiden, esim. edeeman, proteinurian ja munuaisten vajaatoiminnan, säännöllinen tarkkailu on suositeltavaa, erityisesti potilailla, joilla on suuri munuaissairauden riski. Nefroottista oireyhtymää on ryhdyttävä hoitamaan nopeasti ja Rebif-hoidon lopettamista on harkittava.

Laboratorioarvojen muutokset

Interferonit aiheuttavat muutoksia laboratorioarvoihin. Tästä syystä, kliinisten oireiden puuttuessa, multipeliskleroosipotilaiden tavanomaisten laboratoriomääritysten ja maksaentsyymien seurannan lisäksi täydellinen verenkuva, verisolujen erittelylaskenta ja verihiutalearvojen määrittäminen on suositeltavaa säännöllisin väliajoin (1, 3 ja 6 kuukautta) interferonibeeta-1a-hoidon aloittamisesta ja määrääjain sen jälkeen.

Kilpirauhasen toimintahäiriöt

Rebif-hoitoa saaville potilaille saattaa joskus kehittyä kilpirauhasen toimintaa kuvaavien laboratoriotulosten poikkeavuuksia tai olemassa olevien poikkeavuuksien pahenemista. Kilpirauhaskokeet suositellaan otettavaksi ennen hoidon aloitusta, ja mikäli havaitaan poikkeavuutta, joka 6.-12. kuukausi hoidon aloittamisen jälkeen. Jos kilpirauhasen toiminta on normaali ennen hoidon aloitusta, rutiininomaisia testauksia ei tarvita, mutta kokeet tulisi ottaa jos ilmenee kilpirauhasen toimintahäiriöön viittaavia kliinisiä löydöksiä (ks. kohta 4.8).

Vaikea-asteinen munuaisten tai maksan vajaatoiminta ja vaikea-asteinen myelosuppressio

Varovaisuutta ja huolellista seuranta tulee noudattaa, kun interferonibeeta-1a:ta annetaan potilaille, joilla on vaikea-asteinen munuaisten tai maksan vajaatoiminta tai vaikea-asteinen myelosuppressio (luuytimen vajaatoiminta).

Neutraloivat vasta-aineet

Interferonibeeta-1a:lle saattaa kehittyä seerumin neutraloivia vasta-aineita. Vasta-aineiden tarkka esiintyvyys on toistaiseksi epäselvä. Kliinisen kokemuksen mukaan 24–48 kk:n jälkeen noin 24 % Rebif 22 mikrogrammaa -valmisteella hoidetuista potilaista kehittää interferonibeeta-1a:lle pysyviä vasta-aineita. Vasta-aineiden on todettu heikentävän interferonibeeta-1a:n farmakodynaamista vastetta (beeta-2-mikroglobuliini ja neopteriini). Vaikka vasta-aineiden muodostumisen kliinistä merkitystä ei ole täysin selvitetty, liittyy neutraloivien vasta-aineiden kehittyminen heikentyneeseen tehoon sekä kliinisten että MRI-muuttujien suhteen. Mikäli potilas reagoi huonosti Rebif-hoittoon sekä kehittää neutraloivia vasta-aineita, hoitavan lääkärin tulisi uudelleen arvioida Rebif-hoidon jatkamisen hyöty- ja haittasuhte.

Tutkittaessa seerumin vasta-aineiden syntymistä ja ilmenemistä, erilaisten menetelmien ja vasta-ainepositiivisuusmääritelmien käyttäminen rajoittaa mahdollisuutta verrata antigeenisyyttä eri valmisteiden välillä.

Multipeliskleroosin muut muodot

Tietoa turvallisuudesta ja tehosta liikuntakyvyttömiä multipeliskleroosipotilaiden kohdalla on saatavilla vain niukasti. Rebif-valmistetta ei ole vielä tutkittu potilailla, joilla on primaaristi etenevä multipeliskleroosi, eikä lääkettä tule käyttää näille potilaille.

Apuaineet

Natriumpitoisuus

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

Bentsyylialkoholi

Tämä lääkevalmiste sisältää bentsyylialkoholia. Bentsyylialkoholi saattaa aiheuttaa allergisia reaktioita.

Alle 3-vuotiaita potilaita on seurattava hengitysoireiden varalta.

Kerro raskaana oleville ja imettäville potilaille apuaineen, bentsyylialkoholin, aiheuttamasta potentiaalisesta riskistä, sillä sitä voi kertyä elimistöön suuria määriä, jolloin se voi aiheuttaa metabolista asidoosia. Käytä varoen potilailla, joilla on heikentynyt maksan tai munuaisten toiminta, koska apuainetta, bentsyylialkoholia, voi ajan myötä kertyä elimistöön suuria määriä, jolloin se voi aiheuttaa metabolista asidoosia.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia interferonibeeta-1a-valmisteilla ei ole tehty ihmisillä.

Interferonien on raportoitu vähentävän joidenkin maksan sytokromi P-450:sta riippuvien entsyymien aktiivisuutta ihmisillä ja eläimillä. Varovaisuutta tulee noudattaa annettaessa Rebif-valmistetta yhdessä sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, joilla on kapea terapeuttinen indeksi ja suuressa määrin

maksan sytokromi P-450 -järjestelmästä riippuva metaboloituminen, esim. epilepsialääkkeet ja eräät depressiolääkkeet.

Rebif-valmisteen yhteisvaikutusta kortikosteroidien tai adrenokortikotrooppisen hormonin (ACTH) kanssa ei ole tutkittu järjestelmällisesti. Kliiniset tutkimukset osoittavat, että multipeliskleroosipotilaat voivat käyttää Rebif-valmistetta ja kortikosteroideja tai ACTH:ta relapsien aikana.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Raskausrekistereistä ja markkinoille tulon jälkeisistä kokemuksista saadut laajat tiedot (yli 1 000 raskaudesta) eivät viittaa merkittäviin synnynnäisten poikkeavuuksien suurentuneeseen riskiin hedelmöitymistä edeltäneenä aikana beetainterferonille tapahtuneen altistuksen jälkeen tai ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana tapahtuneen altistuksen jälkeen. Altistuksen kesto ensimmäisen kolmanneksen aikana on kuitenkin epävarma, koska tiedot kerättiin beetainterferonin käytön ollessa vasta-aiheista raskauden aikana ja hoito todennäköisesti keskeytettiin, kun raskaus havaittiin ja/tai varmistettiin. Kokemusta toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikaisesta altistuksesta on erittäin niukasti.

Eläinkokeista saatujen tietojen perusteella (ks. kohta 5.3) spontaanin keskenmenon riski saattaa olla lisääntynyt. Tällä hetkellä saatavissa olevien tietojen perusteella ei spontaanien keskenmenojen riskiä raskaana olevilla, beetainterferonille altistuneilla naisilla voida arvioida riittävän hyvin, mutta tähän mennessä tiedot eivät viittaa suurentuneeseen riskiin.

Rebif-valmisteen käyttöä raskauden aikana voi harkita, jos se on kliinisesti tarpeen.

Imetys

Saatavilla olevat niukat tiedot interferoni-beeta-1a:n kulkeutumisesta rintamaitoon sekä interferoni-beetan kemialliset/fysikaaliset ominaisuudet viittaavat siihen, että ihmisen rintamaitoon erittyvät interferoni-beeta-1a-määrät ovat mitättömiä. Ei ole odotettavissa haitallisia vaikutuksia vastasyntyneisiin tai imeväisiin.

Rebif-valmistetta voi käyttää rintaruokinnan aikana.

Hedelmällisyys

Rebif-valmisteen vaikutusta hedelmällisyyteen ei ole tutkittu.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Interferoni-beetan käyttöön liittyvät keskushermostovaikutukset (esim. huimaus) saattavat vaikuttaa potilaiden ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn (ks. kohta 4.8).

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenvedo

Yleisimmät Rebif-hoidon aiheuttamat haittavaikutukset liittyvät flunssankaltaisiin oireisiin. Flunssankaltaiset oireet ovat merkittävimpiä hoidon alkuvaiheessa ja niiden esiintyvyys vähenee jatkuvassa hoidossa. Noin 70 %:lla Rebif-hoitoa saavista potilaista voidaan odottaa ilmenevän tyypillisiä interferonien aiheuttamia flunssankaltaisia oireita ensimmäisten kuuden kuukauden aikana hoidon aloittamisesta. Noin 30 %:lla potilaista ilmenee myös pistoskohdan reaktioita, pääasiassa lievää tulehdusta tai punoitusta. Oireeton maksan toimintakokeiden laboratorioarvojen kohoaminen tai leukosyyttiarvon aleneminen on myös yleistä.

Suurin osa interferonibeeta-1a:n käytön yhteydessä havaituista haitallisista reaktioista on tavallisesti lieviä ja ohimeneviä, ja annoksen pienentäminen auttaa niihin hyvin. Jos haittavaikutukset ovat vaikea-asteisia tai jatkuvat pitkään, Rebif-annosta voidaan väliaikaisesti pienentää tai hoito väliaikaisesti keskeyttää lääkärin harkinnan mukaan.

Haittavaikutusten luettelo

Esitetyt haittavaikutukset on identifioitu kliinisistä tutkimuksista sekä markkinoilletulon jälkeisistä raporteista (*tähtimerkki [*] ilmaisee, että haittavaikutus on havaittu markkinoilletulon jälkeisessä seurannassa*). Seuraavia määritelmiä käytetään jäljempänä kuvaamaan esiintymistiheyttä: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100 - < 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000 - < 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon esiintyvyys (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Veri ja imukudos

Hyvin yleinen: neutropenia, lymfopenia, leukopenia, trombosytopenia, anemia
Harvinainen: tromboottinen mikroangiopatia, mukaan lukien tromboottinen trombosytopeninen purppura/hemolyyttis-ureeminen oireyhtymä* (interferonibeeta-1a-valmisteiden luokkamerkintä; ks. kohta 4.4), pansytopenia*

Umpieritys

Melko harvinainen: kilpirauhasen toimintahäiriö, joka ilmenee useimmiten hypotyroidismina tai hypertyroidismina

Immuunijärjestelmä

Harvinainen: anafylaktiset reaktiot*

Maksa ja sappi

Hyvin yleinen: oireeton transaminaasiarvon kohoaminen
Yleinen: transaminaasiarvon voimakas kohoaminen
Melko harvinainen: hepatiitti, johon saattaa liittyä ikterus*
Harvinainen: maksan vajaatoiminta* (ks. kohta 4.4), autoimmunihepatiitti*

Psyykkiset häiriöt

Yleinen: masennus, unettomuus
Harvinainen: itsemurhayritys*

Hermosto

Hyvin yleinen: päänsärky
Melko harvinainen: kouristuskohtaukset*
Tuntematon esiintyvyys: ohimenevät neurologiset oireet (joita ovat tuntoaistin epäherkkyys, lihaskouristukset, tuntoharhat, kävelyvaikeudet, liikuntaelimestön jäykkyys) jotka saattavat muistuttaa MS-taudin pahenemisvaihetta*

Silmät

Melko harvinainen: verkkokalvon verisuonihäiriöt (esim. retinopatia, mikroinfarktit ja verkkokalvon laskimo- tai valtimotukos)*

Verisuonisto

Melko harvinainen: tromboemboliset tapahtumat*

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Melko harvinainen: hengenahdistus*
Tuntematon esiintyvyys: keuhkoverenpainetauti* (interferonivalmisteita koskeva luokkavaikutus, ks. keuhkoverenpainetauti-kohta jäljempänä)

Ruoansulatuselimistö

Yleinen: ripuli, oksentelu, pahoinvointi

Iho ja ihonalainen kudos

Yleinen: kutina, ihottuma, punoittava ihottuma, makulopapulaarinen ihottuma, hiustenlähtö*

Melko harvinainen: nokkosihottuma*

Harvinainen: Quincken edeema (angioedeema)*, erythema multiforme*, erythema multiformea muistuttavat ihoreaktiot*, Stevens-Johnsonin oireyhtymä*

Luusto, lihakset ja sidekudos

Yleinen: lihaskipu, nivelkipu

Harvinainen: lääkeaineen aiheuttama lupus erythematosus*

Munuaiset ja virtsatie

Harvinainen: nefroottinen oireyhtymä*, glomeruloskleroosi* (ks. kohta 4.4).

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Hyvin yleinen: pistoskohdan tulehdus, pistoskohdan reaktiot, influenssaa muistuttavat oireet

Yleinen: pistoskohdan kipu, väsymys, vilunväristykset, kuume

Melko harvinainen: pistoskohdan nekroosi, pistoskohdan kyhmy, pistoskohdan märkäpesäke, pistoskohdan tulehdukset*, hikoilun lisääntyminen*

Harvinainen: pistoskohdan selluliitti*

Tunteamaton esiintyvyys: pannikuliitti (esiintyi pistoskohdassa)

Pediatriset potilaat

Lapsilla tai nuorilla ei ole tehty muodollisia kliinisiä tai farmakokineettisiä tutkimuksia. Rajalliset turvallisuustiedot viittaavat siihen, että turvallisuusprofiili Rebif 22 mikrogrammaa- tai 44 mikrogrammaa -valmistetta kolmesti viikossa saavilla lapsilla ja nuorilla (2-17-vuotiaat) on samankaltainen kuin aikuisilla.

Lääkeryhmävaikutukset

Interferonien käyttöön on liittynyt anoreksiaa, huimausta, ahdistuneisuutta, rytmihäiriöitä, vasodilataatiota, palpitaatiota, menorragiaa ja metrorragiaa.

Autovasta-aineiden muodostuminen voi lisääntyä interferonihoitoajan aikana.

Keuhkoverenpainetauti

Beetainterferonihoidon yhteydessä on ilmoitettu keuhkoverenpainetautitapauksia. Tapauksia ilmoitettiin eri ajankohtina, jopa useita vuosia beetainterferonihoidon aloittamisen jälkeen.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

Field Code Changed

4.9 Yliannostus

Yliannostustapauksessa potilas tulee toimittaa sairaalahoitoon seurantaa ja tarvittaessa annettavaa oireenmukaista hoitoa varten.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: immunostimulantit, interferonit, ATC-koodi: L03AB07

Interferonit ovat endogeenisiä glykoproteiineja, joilla on immuunivastetta sääteleviä, antiviraalisia ja antiproliferatiivisia vaikutuksia.

Rebif (interferonibeeta-1a) on aminohapposekvensiltään endogeenisen humaanin interferonibeetan kaltainen. Rebif tuotetaan nisäkässoluissa (kiinanhamsterin munasarjasoluissa) ja on siksi glykosyloitu kuten luonnollinen proteiini.

Antotavasta riippumatta Rebif saa aikaan selvät farmakodynaamiset muutokset. 24 tunnin kuluessa kerta-annoksen jälkeen lisääntyy sekä solunsisäinen että seerumin 2-5A-syntetaasin aktiivisuus ja seerumin beeta-2-mikroglobuliini- ja neopteriinipitoisuudet nousevat ja alkavat laskea kahden päivän kuluessa. Lihakseen ja ihon alle annetuilla annoksilla saadaan aikaan täysin samanlainen vaikutus. 48 tunnin välein neljästi toistetussa ihonalaisessa annostelussa nämä biologiset vasteet säilyvät ilman merkkejä toleranssin kehittymisestä.

Annettaessa valmistetta terveille vapaaehtoisille ihon alle, interferonibeeta-1a muodostaa biologisia responsseja markkereita (esim. 2',5'-OAS-aktiivisuus, neopteriini ja beeta2-mikroglobuliini). Yhden ihonalaisen injektion jälkeen huippupitoisuudet neopteriinilla, beeta2-mikroglobuliinilla ja 2'5'-OAS:llä saavutettiin 24–48 tunnissa, MX1:llä 12 tunnissa ja OAS1:llä ja OAS2:lla 24 tunnissa. Vastaavan korkuisia ja pituisia huippupitoisuuksia havaittiin useimmilla näistä markkereista ensimmäisen ja kuudennen annon jälkeen.

Rebif-valmisteen tarkkaa vaikutusmekanismia multipeliskleroosissa tutkitaan edelleen.

Yksittäinen kliininen multipeliskleroosiin viittaava tapahtuma

Yksi 2-vuotinen kontrolloitu kliininen Rebif-tutkimus tehtiin potilailla, joilla oli yksittäinen kliininen multipeliskleroosista johtuvaan demyelinaatioon viittaava tapahtuma. Tutkimukseen osallistuneilla potilailla oli T2-painotetussa magneettikuvauksessa vähintään kaksi kliinisesti oireetonta leesiota, joiden koko on vähintään 3 mm ja joista vähintään yksi on ovoidinen, periventrikulaarinen tai infratentoriaalinen. Muut sairaudet kuin multipeliskleroosi, jotka voisivat paremmin selittää potilaan oireet, oli suljettava pois.

Potilaat satunnaistettiin kaksoissokkoutetusti saamaan joko Rebif 44 mikrogrammaa kolmesti viikossa, Rebif 44 mikrogrammaa kerran viikossa tai lumelääkettä. Jos potilaalla ilmeni varman multipeliskleroosin vahvistava toinen kliininen demyelinoiva tapahtuma, potilaat vaihtoivat suositeltuun annostukseen Rebif 44 mikrogrammaa kolmesti viikossa avoimessa asetelmassa siten, että alkuperäisen satunnaistamisen sokkoutus säilytettiin.

Tässä tutkimuksessa saadut kolmesti viikossa annetun Rebif 44 mikrogrammaa -valmisteen tehoa koskevat tulokset lumelääkkeeseen verrattuna ovat seuraavat:

Tilastolliset tunnusluvut	Hoito		Hoitoverailu Rebif 44 µg kolmesti viikossa verrattuna lumelääkkeeseen		
	Lumelääke (n=171)	Rebif 44 µg tiw (n=171)	Riskin vähenemä	Coxin suhteellinen hasardisuhde [95 % CI]	Logrank p-arvo
McDonald (2005) -konversio					
Tapahtumien lkm	144	106			
KM-estimaatti	85,8 %	62,5 %	51 %	0,49 [0,38;0,64]	<0,001
CDMS-konversio					
Tapahtumien lkm	60	33			
KM-estimaatti	37,5 %	20,6 %	52 %	0,48 [0,31;0,73]	<0,001
CUA-leesioiden keskiarvo henkilöä ja kuvausta kohden kaksoissokkoutetun jakson aikana					
Pienin neliösumman keskiarvo (SE)	2,59 (0,30)	0,50 (0,06)	81 %	0,19 [0,14;0,26]*	<0,001
tiw: kolmesti viikossa, CI: luottamusväli, CUA: yhdistetyt aktiiviset					
* Pienin neliösumman keskiarvon suhde [95 % CI]					

Tällä hetkellä ei ole olemassa vakiintunutta määritelmää potilaille, joilla on suuri sairastumisriski, vaikka varovaisemmassa lähestymistavassa hyväksytään vähintään yhdeksän T2-hyperintensiivistä leesiota ensimmäisessä kuvauksessa ja vähintään yksi uusi T2 tai yksi uusi gadoliniumtehosteinen leesiota seurantakuvauksessa, joka on tehty vähintään 1 kuukauden kuluttua ensimmäisestä kuvauksesta. Hoitoa tulee joka tapauksessa harkita ainoastaan potilaille, joilla katsotaan olevan suuri sairastumisriski.

Relapsoiva remittoiva multippeliskleroosi

Rebif-valmisteen tehoa ja turvallisuutta on tutkittu relapsoivaa remittoivaa multippeliskleroosia sairastavilla potilailla annoksilla, jotka vaihtelivat 11 ja 44 mikrogramman (3–12 miljoonaa IU) välillä, annettuna ihon alle kolmesti viikossa. Rekisteröidyllä annostuksella Rebif 22 mikrogrammaa -valmisteen on todettu vähentävän kliinisten pahenemisvaiheiden ilmaantuvuutta (n. 30 % kahden vuoden aikana) ja vaikeusastetta potilailla, joilla oli vähintään kaksi pahenemisvaihetta edeltävien kahden vuoden aikana ja joiden EDSS oli tutkimuksen alkaessa 0–5,0. Niiden potilaiden osuus, joiden tauti eteni määriteltynä vähintään yhden EDSS-pisteen lisääntymisenä varmistettuna kolmen kuukauden päästä väheni 39 %:sta (lumelääke) 30 %:iin (Rebif 22 mikrogrammaa). Neljän vuoden aikana eksaserbaatiot vähenivät keskimäärin 22 % potilailla, joita hoidettiin Rebif 22 mikrogrammaa -valmisteella, ja 29 % potilailla, joita hoidettiin Rebif 44 mikrogrammaa -valmisteella, verrattuna potilasryhmään, jota hoidettiin lumelääkkeellä kaksi vuotta ja sitten joko Rebif 22 tai 44 mikrogrammaa -valmisteella seuraavien kahden vuoden ajan.

Sekundaaris-progressiivinen multippeliskleroosi

Kolmivuotisessa tutkimuksessa sekundaaris-progressiivisilla multippeliskleroosipotilailla (EDSS 3–6,5), joilla tauti eteni edeltävien kahden vuoden aikana ja joilla ei ollut pahenemisvaiheita edeltävien kahdeksan viikon aikana, Rebif-valmisteella ei ollut merkittävää vaikutusta toimintakyvyn heikkenemiseen, mutta pahenemisvaiheiden määrä väheni noin 30 %. Mikäli potilasjoukko jaetaan kahteen alaryhmään (ne, joilla ei ollut esiintynyt pahenemisvaiheita kahden vuoden aikana ennen tutkimusta, ja ne, joilla niitä oli esiintynyt), ilman pahenemisvaiheita olleilla potilailla ei havaittu vaikutusta toimintakyvyn. Sen sijaan niiden potilaiden osuus, joiden toimintakyky oli heikentynyt tutkimuksen lopussa, väheni 70 %:sta (lumelääke) 57 %:iin (Rebif 22 mikrogrammaa ja 44 mikrogrammaa yhdessä) potilailla, joilla oli esiintynyt pahenemisvaiheita. Näihin alaryhmistä jälkikäteen saatuihin tuloksiin tulee suhtautua varovaisesti.

Primaaris-progressiivinen multipeliskleroosi

Rebif-valmistetta ei ole vielä tutkittu potilailla, joilla on primaaris-progressiivinen multipeliskleroosi, eikä sitä tule käyttää näille potilaille.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Terveillä vapaaehtoisilla laskimonsisäisen annostelun jälkeen interferonibeeta-1a:n pitoisuus laskee nopeasti korkeamman kortaluvun kinetiikan mukaisesti. Seerumipitoisuuden taso on verrannollinen annoksen suuruuteen. Interferonibeeta-1a-altistus on samankaltainen annosteltaessa Rebif ihon alle ja lihakseen.

Jakautuminen

Annettaessa toistetusti 22 ja 44 mikrogramman Rebif-injektio ihon alle maksimipitoisuudet havaittiin tyypillisesti 8 tunnin kuluttua, mutta tässä oli paljon vaihtelua.

Eliminaatio

Terveille vapaaehtoisille toistetusti ihon alle annettujen annosten jälkeen pääasialliset farmakokineettiset parametrit (AUC_{tau} ja C_{max}) suurenevät suhteessa annoksen suurenemiseen 22 mikrogrammasta 44 mikrogrammaan. Arvioitu näennäinen puoliintumisaika on 50–60 tuntia, joka vastaa useiden annosten jälkeen havaittavaa akkumulaatiota.

Metabolia

Interferonibeeta-1a metaboloituu ja erittyy lähinnä maksan ja munuaisten kautta.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta sekä genotoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Rebif-valmisteen karsinogeenisuutta ei ole tutkittu.

Apinoilla tehdyissä alkio- ja sikiötoksisuustutkimuksissa ei ole löytynyt merkkejä lisääntymishäiriöistä. Eläinkokeissa, joissa käytettiin interferonialfaa- ja beetaa, on raportoitu keskenmenoja lisäävää vaikutusta. Interferonibeeta-1a:n vaikutuksista miesten fertiiliteettiin ei ole tietoa.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Mannitoli
Poloksameeri 188
L-metioniini
Bentsyylialkoholi
Natriumasetaatti
Etikkahappo pH:n säätelyyn
Natriumhydroksidi pH:n säätelyyn
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

18 kuukautta.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2°C - 8°C), älä säilytä jäädytyselmentin läheisyydessä. Ei saa jäättyä. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Hoidon toteuttamiseksi matkan yhteydessä voi potilas ottaa Rebif-valmisteen jääkaapista ja säilyttää sitä alle 25°C:n lämpötilassa yhden, korkeintaan 14 vuorokautta kestäväen jakson ajan. Rebif täytyy laittaa sen jälkeen takaisin jääkaappiin ja käyttää ennen viimeistä käyttöpäivämäärää.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskooko (pakkauskoot)

Rebif-hoidon aloittaville potilaille Rebif 8,8 mikrogrammaa ja Rebif 22 mikrogrammaa ovat saatavissa aloituspakkauksessa. Pakkaus sisältää 6 yksittäisannosta 0,2 ml Rebif 8,8 mikrogrammaa injektionestettä 1 ml:n tyyppiin 1 lasiruiskussa, jossa on neula ruostumattomasta teräksestä, ja 6 yksittäisannosta 0,5 ml Rebif 22 mikrogrammaa injektionestettä 1 ml:n tyyppiin 1 lasiruiskussa, jossa on neula ruostumattomasta teräksestä.

Tämä pakkaus vastaa yhden potilaan ensimmäisen hoitokuukauden lääketarvetta.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämislle ja muut käsittelyohjeet

Esitötetyssä ruiskussa oleva injektioneste on käyttövalmis. Se voidaan annostella myös sopivan autoinjektorin avulla.

Vain yhtä käyttökertaa varten. Ainoastaan kirkasta tai opaalinhoitoista liuosta, jossa ei ole hiukkasia eikä näkyviä merkkejä pilaantumisesta, tulisi käyttää.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/98/063/007

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 04. toukokuuta 1998
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 04. toukokuuta 2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rebif 22 mikrogrammaa/0,5 ml injektioneste, liuos, sylinteriampulli

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen esitötetty sylinteriampulli sisältää 66 mikrogrammaa (18 MIU*) interferonibeeta-1a:ta** 1,5 ml:ssa liuosta vastaten pitoisuutta 44 mikrogrammaa/ml.

* miljoonaa kansainvälistä yksikköä, määritettynä valmistajan omalla biologisella sytopaattista vaikutusta (CPE) mittaavalla menetelmällä interferonibeeta-1a standardiin nähden. Referenssinä käytetään kansainvälisellä NIH-standardilla (GB-23-902-531) kalibroitua standardia.

** tuotettu yhdistelmä-DNA-tekniikalla kiinanhamsterin munasarjasoluissa (CHO-K1).

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: Sisältää 2,5 mg bentsyylialkoholia per 0,5 ml:n annos. Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos, sylinteriampulli.

Kirkas tai opaalinhohtoinen liuos, pH 3,7–4,1 ja osmolariteetti 250–450 mOsm/l.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Rebif on tarkoitettu relapsoivan multippeliskleroosin hoitoon. Kliinisissä tutkimuksissa määritelmänä käytettiin kahta tai useampaa akuuttia pahenemisvaihetta edeltävien kahden vuoden aikana (ks. kohta 5.1).

Tehoa ei ole osoitettu potilailla, joilla on sekundaaris-progressiivinen multippeliskleroosi ilman jatkuvaa relapsoivaa aktiivisuutta (ks. kohta 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Hoito tulee aloittaa MS-taudin hoitoon perehtyneen lääkärin valvonnassa.

Annostus

Rebif-valmisteen suositeltu annostus on 44 mikrogrammaa kolmesti viikossa ihonalaisena injektiona. Matalampaa annosta 22 mikrogrammaa, joka annetaan niin ikään kolmesti viikossa ihonalaisena injektiona, suositellaan potilaille, joille korkeampi annos ei hoitavan lääkärin mielestä sovi.

Aloitettaessa hoito Rebif-valmisteella tulee annosta nostaa asteittain, jotta takyfylaksia lääkeaineen haittavaikutuksille pääsisi kehittymään ja haittavaikutukset olisivat mahdollisimman vähäiset. Rebif-aloituspakkaus vastaa potilaan ensimmäisen kuukauden lääketarvetta.

Pediatriset potilaat

Lapsilla tai nuorilla ei ole tehty virallisia kliinisiä tai farmakokineettisiä tutkimuksia. Kuitenkin, eräässä pediatrisessa retrospektiivisessä kohorttitutkimuksessa kerättiin turvallisuustietoja potilaskertomuksista liittyen Rebif-valmisteen käyttöön lapsilla (n=52) ja nuorilla (n=255). Tämän tutkimuksen tulokset viittaavat siihen, että Rebif 22 mikrogrammaa- tai 44 mikrogrammaa -valmisteiden turvallisuusprofiili käytettynä ihon alle kolmesti viikossa lapsille (2-11-vuotiaat) ja nuorille (12-17-vuotiaat) on samankaltainen kuin aikuisilla.

Rebif-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 2-vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Rebif-valmistetta ei tulisi käyttää tälle ikäryhmälle.

Antotapa

Sylinteriampulliin pakattu ihon alle annettava Rebif-injektioneste on tarkoitettu moniannoskäyttöön RebiSmart elektronisen injektorin kanssa sen jälkeen, kun potilaille ja/tai tämän hoitajalle on annettu riittävä opastus.

Annosteltaessa on noudatettava lääkkeen pakkausselosteessa sekä RebiSmart-laitteen käyttöoppaassa (käyttöohjeessa) annettuja ohjeita.

Ennen injektiota sekä 24 tunnin ajan jokaisen injektion jälkeen on suositeltavaa käyttää antipyreettistä analgeettia Rebif-valmisteen antoon liittyvien flunssankaltaisten oireiden vähentämiseksi.

Tällä hetkellä ei tiedetä, kuinka kauan potilaiden lääkehoitoa tulisi jatkaa. Rebif- valmisteen turvallisuutta ja tehoa ei ole osoitettu neljää vuotta pidempään kestäneessä hoidossa. Hoidon tuloksellisuuden arviointi suositellaan tehtäväksi vähintään joka toinen vuosi neljän vuoden ajan Rebif-hoidon aloittamisen jälkeen, ja päätös pidempiaikaisesta hoidosta tulisi sitten tehdä potilaskohtaisesti hoitavan lääkärin toimesta.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys luonnolliselle tai rekombinantille interferonibeetalle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Vakava masennus ja/tai itsemurha-ajatukset (ks. kohdat 4.4 ja 4.8)

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyuden parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Yleinen suositus

Potilaille on kerrottava yleisimmistä interferonibeeta-hoitoon liittyvistä haittavaikutuksista, kuten flunssan kaltaisesta oireyhtymästä (ks. kohta 4.8). Haittavaikutusoireet ovat yleensä voimakkaimmillaan hoitoa aloitettaessa, ja lievittyvät ja harvenevat hoidon jatkuessa.

Tromboottinen mikroangiopatia (TMA)

Interferonibeetavalmisteiden käytön yhteydessä on raportoitu tromboottista mikroangiopatiaa, joka on ilmennyt tromboottisena trombosytopenisenä purppurana (TTP) tai hemolyyttis-ureemisenä oireyhtymänä (HUS), myös kuolemaan johtaneina tapauksina. Tapahtumia on ilmoitettu eri ajankohtina hoidon aikana ja niitä saattaa esiintyä useita viikkoja tai useita vuosia interferonibeetahoidon aloittamisen jälkeen. Varhaisia kliinisiä oireita ovat trombositopenia, hypertension ilmaantuminen, kuume, keskushermosto-oireet (esim. sekavuus, pareesi) ja munuaisten vajaatoiminta. Tromboottiseen mikroangiopatiaan viittaavia laboratoriolöydöksiä ovat pienentynyt trombosyyttimäärä, hemolyysistä johtuva suurentunut seerumin laktaattidehydrogenaasi (LDH) -pitoisuus ja skistosyytit (punasolufragmentit) veren sivelyvalmisteessa. Jos tromboottisen mikroangiopatian kliinisiä oireita näin ollen havaitaan, trombosyyttitasojen, seerumin LDH:n, sivelyvalmisteiden ja munuaisten toiminnan lisätutkimukset ovat suositeltavia. Jos tromboottinen mikroangiopatia todetaan, hoito on aloitettava välittömästi (plasmanvaihtoa on harkittava) ja interferonibeetavalmisteen välitöntä lopettamista suositellaan.

Masennus ja itsemurha-ajatukset

Rebif-valmistetta tulisi antaa varoen potilaille, joilla on ollut tai on parhaillaan masentuneisuushäiriö ja erityisesti niille, joilla on ollut aiemmin itsemurha-ajatuksia (ks. kohta 4.3). Masentuneisuutta ja itsemurha-ajatuksia esiintyy tavallista useammin multippeliskleroosipotilailla ja interferonien käytön yhteydessä. Rebif-hoitoa saavia potilaita tulee neuvoa ilmoittamaan mahdollisista masennusoireista ja/tai itsemurha-ajatuksista välittömästi hoitavalle lääkärille. Potilaita, joilla ilmenee masennusoireita tulee seurata tarkkaan Rebif-hoidon aikana ja hoitaa asianmukaisesti. Rebif-hoidon keskeyttämistä on harkittava (ks. kohdat 4.3 ja 4.8).

Kouristustaudit

Rebif-valmistetta tulee antaa varoen potilaille, joilla on aiemmin esiintynyt kouristuskohtauksia ja potilaille, joita hoidetaan epilepsialääkkeillä, erityisesti mikäli epilepsia ei pysy riittävästi hallinnassa lääkähoidolla. (ks. kohdat 4.5 ja 4.8).

Sydäntauti

Potilaita, joilla on sydäntauti, kuten angina pectoris, sydämen vajaatoiminta tai rytmihäiriö tulee seurata interferonibeeta-1a-hoidon aloittamisen jälkeen mahdollisen kliinisen tilan heikkenemisen varalta. Interferonibeeta-1a-hoidon mahdollisesti aiheuttamat flunssankaltaiset oireet saattavat altistaa potilaita sydänoireille.

Pistoskohdan nekroosi

Pistoskohdan nekroosia on raportoitu potilailla, jotka ovat käyttäneet Rebif-valmistetta (ks. kohta 4.8). Pistoskohdan nekroosin riskin minimoimiseksi potilaita tulee opastaa seuraavasti:

- käyttää aseptista pistostekniikkaa
- vaihda pistoskohtaa joka annoksen jälkeen

Pistostekniikka tulee kerrata säännöllisesti itse lääkkeensä annostelevien potilaiden kanssa varsinkin, jos pistoskohdan reaktioita esiintyy.

Jos potilaalla esiintyy ihon rikkoutumista, joka liittyy mahdollisesti pistoskohdan turvotukseen tai eritevuotoon, on potilaan käännyttävä lääkärin puoleen ennen kuin hän jatkaa Rebif- pistoksia. Jos potilaalla esiintyy useita ihorikkoja, tulee Rebif-hoito keskeyttää kunnes ne ovat parantuneet. Potilaat, joilla on yksittäinen haavauma, voivat jatkaa hoitoa sillä edellytyksellä, että nekroosi ei ole kovin laaja.

Maksan toimintahäiriö

Rebif-valmisteella tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa oireeton maksan transaminaasien (erityisesti alaniiniaminotransferaasin (ALAT)) nousu oli yleistä, ja 1-3 %:lla potilaista maksan transaminaasit nousivat yli 5-kertaisiksi normaaliin viitearvon ylärajaan nähden. Kliinisten oireiden puuttuessa seerumin ALAT-tasoa tulisi tarkkailla ennen hoidon aloittamista, yhden, kolmen ja kuuden kuukauden kuluttua hoidon aloittamisesta sekä määrääjain sen jälkeen. Rebif-annoksen alentamista tulisi harkita, jos ALAT-taso kohoaa yli 5-kertaiseksi normaaliin viitearvon ylärajaan nähden, ja nostaa uudelleen asteittain, kun entsyymiarvot ovat normalisoituneet. Rebif-hoito tulisi aloittaa varoen potilailla, joilla on taustana merkittävä maksasairaus, aktiivisen maksasairauden kliininen löydös, alkoholin väärinkäyttöä tai kohonnut seerumin ALAT-taso (>2,5-kertainen normaaliin viitearvon ylärajaan nähden). Rebif-hoito tulisi keskeyttää jos ilmenee ikterusta tai muita maksan toimintahäiriön kliinisiä oireita.

Muiden interferonibeeta-valmisteiden tavoin Rebif voi mahdollisesti aiheuttaa vaikea-asteisen maksavaurion, kuten akuutin maksan vajaatoiminnan (ks. kohta 4.8). Suurin osa vaikea-asteisista maksavauriotapauksista ilmeni hoidon ensimmäisten kuuden kuukauden aikana. Harvinaisen oireisen

maksan toimintahäiriön mekanisme ei tunneta. Erityisiä riskitekijöitä näille tapauksille ei ole identifioitu.

Munuaiset ja virtsatie

Nefroottinen oireyhtymä

Interferonibeeta-hoidon aikana on raportoitu nefroottisen oireyhtymän tapauksia, joiden taustalla on ollut erilaisia nefropatioita, kuten kokoonpainuva fokaalinen segmentaalinen glomeruloskleroosi (FSGS), vähämuutoksinen munuaiskerästulehdus (MCD), membranoproliferatiivinen munuaiskerästulehdus (MPGN) ja membranoosi munuaiskerässairaus (MGN). Tapahtumia ilmoitettiin eri ajankohtina hoidon aikana ja niitä saattaa esiintyä useita vuosia kestäneen interferonibeeta-hoidon jälkeen. Varhaisten merkkien tai oireiden, esim. edeeman, proteinurian ja munuaisten vajaatoiminnan, säännöllinen tarkkailu on suositeltavaa, erityisesti potilailla, joilla on suuri munuaissairauden riski. Nefroottista oireyhtymää on ryhdyttävä hoitamaan nopeasti ja Rebif-hoidon lopettamista on harkittava.

Laboratorioarvojen muutokset

Interferonit aiheuttavat muutoksia laboratorioarvoihin. Tästä syystä, kliinisten oireiden puuttuessa, multipeliskleroosipotilaiden tavanomaisten laboratoriomääritysten ja maksaentsyymien seurannan lisäksi täydellinen verenkuva, verisolujen erittelylaskenta ja verihiutalearvojen määrittäminen on suositeltavaa säännöllisin väliajoin (1, 3 ja 6 kuukautta) interferonibeeta-1a-hoidon aloittamisesta ja määrääjain sen jälkeen.

Kilpirauhasen toimintahäiriöt

Rebif-hoitoa saaville potilaille saattaa joskus kehittyä kilpirauhasen toimintaa kuvaavien laboratoriotulosten poikkeavuuksia tai olemassa olevien poikkeavuuksien pahenemista. Kilpirauhaskokeet suositellaan otettavaksi ennen hoidon aloitusta, ja mikäli havaitaan poikkeavuutta, joka 6.-12. kuukausi hoidon aloittamisen jälkeen. Jos kilpirauhasen toiminta on normaali ennen hoidon aloitusta, rutiininomaisia testauksia ei tarvita, mutta kokeet tulisi ottaa jos ilmenee kilpirauhasen toimintahäiriöön viittaavia kliinisiä löydöksiä (ks. kohta 4.8).

Vaikea-asteinen munuaisten tai maksan vajaatoiminta ja vaikea-asteinen myelosuppressio

Varovaisuutta ja huolellista seurantaa tulee noudattaa, kun interferonibeeta-1a:tä annetaan potilaille, joilla on vaikea-asteinen munuaisten tai maksan vajaatoiminta tai vaikea-asteinen myelosuppressio (luuytimen vajaatoiminta).

Neutraloivat vasta-aineet

Interferonibeeta-1a:lle saattaa kehittyä seerumin neutraloivia vasta-aineita. Vasta-aineiden tarkka esiintyvyys on toistaiseksi epäselvä. Kliinisen kokemuksen mukaan 24–48 kk:n jälkeen noin 24 % Rebif 22 mikrogrammaa -valmisteella hoidetuista potilaista kehittää interferonibeeta-1a:lle pysyviä vasta-aineita. Vasta-aineiden on todettu heikentävän interferonibeeta-1a:n farmakodynaamista vastetta (beeta-2-mikroglobuliini ja neopteriini). Vaikka vasta-aineiden muodostumisen kliinistä merkitystä ei ole täysin selvitetty, liittyy neutraloivien vasta-aineiden kehittyminen heikentyneeseen tehoon sekä kliinisten että MRI-muuttujien suhteen. Mikäli potilas reagoi huonosti Rebif-hoittoon sekä kehittää neutraloivia vasta-aineita, hoitavan lääkärin tulisi uudelleen arvioida Rebif-hoidon jatkamisen hyöty- ja haittasuhde.

Tutkittaessa seerumin vasta-aineiden syntymistä ja ilmenemistä, erilaisten menetelmien ja vasta-ainepositivisuusmääritelmien käyttäminen rajoittaa mahdollisuutta verrata antigeenisyyttä eri valmisteiden välillä.

Multipeliskleroosin muut muodot

Tietoa turvallisuudesta ja tehosta liikuntakyvyttömiä multipeliskleroosipotilaiden kohdalla on saatavilla vain niukasti. Rebif-valmistetta ei ole vielä tutkittu potilailla, joilla on primaaristi etenevä multipeliskleroosi, eikä lääkettä tule käyttää näille potilaille.

Apuaineet

Natriumpitoisuus

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

Bentsyylialkoholi

Tämä lääkevalmiste sisältää bentsyylialkoholia. Bentsyylialkoholi saattaa aiheuttaa allergisia reaktioita.

Alle 3-vuotiaita potilaita on seurattava hengitysoireiden varalta.

Kerro raskaana oleville ja imettäville potilaille apuaineen, bentsyylialkoholin, aiheuttamasta potentiaalisesta riskistä, sillä sitä voi kertyä elimistöön suuria määriä, jolloin se voi aiheuttaa metabolista asidoosia. Käytä varoen potilailla, joilla on heikentynyt maksan tai munuaisten toiminta, koska apuainetta, bentsyylialkoholia, voi ajan myötä kertyä elimistöön suuria määriä, jolloin se voi aiheuttaa metabolista asidoosia.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia interferoni-beeta-1a-valmisteilla ei ole tehty ihmisillä.

Interferonien on raportoitu vähentävän joidenkin maksan sytokromi P-450:sta riippuvien entsyymien aktiivisuutta ihmisillä ja eläimillä. Varovaisuutta tulee noudattaa annettaessa Rebif-valmistetta yhdessä sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, joilla on kapea terapeuttinen indeksi ja suuressa määrin maksan sytokromi P-450 -järjestelmästä riippuva metaboliittuminen, esim. epilepsialäkkeet ja eräät depressioläkkeet.

Rebif-valmisteen yhteisvaikutusta kortikosteroidien tai adrenokortikotrooppisen hormonin (ACTH) kanssa ei ole tutkittu järjestelmällisesti. Kliiniset tutkimukset osoittavat, että multipeliskleroosipotilaat voivat käyttää Rebif-valmistetta ja kortikosteroideja tai ACTH:ta relapsien aikana.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Raskauserkistereistä ja markkinoille tulon jälkeisistä kokemuksista saadut laajat tiedot (yli 1 000 raskaudesta) eivät viittaa merkittävien synnynnäisten poikkeavuuksien suurentuneeseen riskiin hedelmöitymistä edeltäneenä aikana beetainterferonille tapahtuneen altistuksen jälkeen tai ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana tapahtuneen altistuksen jälkeen. Altistuksen kesto ensimmäisen kolmanneksen aikana on kuitenkin epävarma, koska tiedot kerättiin beetainterferonin käytön ollessa vasta-aiheista raskauden aikana ja hoito todennäköisesti keskeytettiin, kun raskaus havaittiin ja/tai varmistettiin. Kokemusta toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikaisesta altistuksesta on erittäin niukasti.

Eläinkokeista saatujen tietojen perusteella (ks. kohta 5.3) spontaanin keskenmenon riski saattaa olla lisääntynyt. Tällä hetkellä saatavissa olevien tietojen perusteella ei spontaanien keskenmenojen riskiä

raskaana olevilla, beetainterferonille altistuneilla naisilla voida arvioida riittävän hyvin, mutta tähän mennessä tiedot eivät viittaa suurentuneeseen riskiin.

Rebif-valmisteen käyttöä raskauden aikana voi harkita, jos se on kliinisesti tarpeen.

Imetys

Saatavilla olevat niukat tiedot interferonibeeta-1a:n kulkeutumisesta rintamaitoon sekä interferonibeetan kemialliset/fysikaaliset ominaisuudet viittaavat siihen, että ihmisen rintamaitoon erittyvät interferonibeeta-1a-määrät ovat mitättömiä. Ei ole odotettavissa haitallisia vaikutuksia vastasyntyneisiin tai imeväisiin.

Rebif-valmistetta voi käyttää rintaruokinnan aikana.

Hedelmällisyys

Rebif-valmisteen vaikutusta hedelmällisyyteen ei ole tutkittu.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Interferonibeetan käyttöön liittyvät keskushermostovaikutukset (esim. huimaus) saattavat vaikuttaa potilaiden ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn (ks. kohta 4.8).

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmät Rebif-hoidon aiheuttamat haittavaikutukset liittyvät flunssankaltaisiin oireisiin. Flunssankaltaiset oireet ovat merkittävimpiä hoidon alkuvaiheessa ja niiden esiintyvyys vähenee jatkuvassa hoidossa. Noin 70 %:lla Rebif-hoitoa saavista potilaista voidaan odottaa ilmenevän tyypillisiä interferonien aiheuttamia flunssankaltaisia oireita ensimmäisten kuuden kuukauden aikana hoidon aloittamisesta. Noin 30 %:lla potilaista ilmenee myös pistoskohdan reaktioita, pääasiassa lievää tulehdusta tai punoitusta. Oireeton maksan toimintakokeiden laboratorioarvojen kohoaminen tai leukosyyttiarvon aleneminen on myös yleistä.

Suurin osa interferonibeeta-1a:n käytön yhteydessä havaituista haitallisista reaktioista on tavallisesti lieviä ja ohimeneviä, ja annoksen pienentäminen auttaa niihin hyvin. Jos haittavaikutukset ovat vaikea-asteisia tai jatkuvat pitkään, Rebif-annosta voidaan väliaikaisesti pienentää tai hoito väliaikaisesti keskeyttää lääkärin harkinnan mukaan.

Haittavaikutusten luettelo

Esitetyt haittavaikutukset on identifioitu kliinisistä tutkimuksista sekä markkinoilletulon jälkeisistä raporteista (*tähtimerkki [*] ilmaisee, että haittavaikutus on havaittu markkinoilletulon jälkeisessä seurannassa*). Seuraavia määritelmiä käytetään jäljempänä kuvaamaan esiintymistiheyttä: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100 - < 1/10$), melko harvinainen, ($\geq 1/1\ 000 - < 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon esiintyvyys (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Veri ja imukudos

Hyvin yleinen: neutropenia, lymfopenia, leukopenia, trombosytopenia, anemia
Harvinainen: tromboottinen mikroangiopatia, mukaan lukien tromboottinen trombosytopeeninen purppura/hemolyyttis-ureeminen oireyhtymä* (interferonibeetavalmisteiden luokkamerkintä; ks. kohta 4.4), pansytopenia*

Umpieritys

Melko harvinainen: kilpirauhasen toimintahäiriö, joka ilmenee useimmiten hypotyroidismina tai hypertyroidismina

Immuunijärjestelmä

Harvinainen: anafylaktiset reaktiot*

Maksa ja sappi

Hyvin yleinen: oireeton transaminaasiarvon kohoaminen
Yleinen: transaminaasiarvon voimakas kohoaminen

Melko harvinainen: hepatiitti, johon saattaa liittyä ikterus*

Harvinainen: maksan vajaatoiminta* (ks. kohta 4.4), autoimmunihepatiitti*

Psyykkiset häiriöt

Yleinen: masennus, unettomuus

Harvinainen: itsemurhayritys*

Hermosto

Hyvin yleinen: päänsärky

Melko harvinainen: kouristuskohtaukset*

Tuntematon esiintyvyys: ohimenevät neurologiset oireet (joita ovat tuntoaistin epäherkkyys, lihaskouristukset, tuntoharhat, kävelyvaikeudet, liikuntaelimestön jäykkyys) jotka saattavat muistuttaa MS-taudin pahenemisvaihetta*

Silmät

Melko harvinainen: verkkokalvon verisuonihäiriöt (esim. retinopatia, mikroinfarktit ja verkkokalvon laskimo- tai valtimotukos)*

Verisuonisto

Melko harvinainen: tromboemboliset tapahtumat*

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Melko harvinainen: hengenahdistus*

Tuntematon esiintyvyys: keuhkoverenpainetauti* (interferonivalmisteita koskeva luokkavaikutus, ks. keuhkoverenpainetauti-kohta jäljempänä)

Ruoansulatuselimestö

Yleinen: ripuli, oksentelu, pahoinvointi

Iho ja ihonalainen kudος

Yleinen: kutina, ihottuma, punoittava ihottuma, makulopapulaarinen ihottuma, hiustenlähtö*

Melko harvinainen: nokkosihottuma*

Harvinainen: Quincken edeema (angioedeema)*, erythema multiforme*, erythema multiformea muistuttavat ihoreaktiot*, Stevens-Johnsonin oireyhtymä*

Luusto, lihakset ja sidekudos

Yleinen: lihaskipu, nivelkipu

Harvinainen: lääkeaineen aiheuttama lupus erythematosus*

Munuaiset ja virtsatie

Harvinainen: nefroottinen oireyhtymä*, glomeruloskleroosi* (ks. kohta 4.4).

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Hyvin yleinen: pistoskohdan tulehdus, pistoskohdan reaktiot, influenssaa muistuttavat oireet
Yleinen: pistoskohdan kipu, väsymys, vilunväristykset, kuume
Melko harvinainen: pistoskohdan nekroosi, pistoskohdan kyhmy, pistoskohdan märkäpesäke, pistoskohdan tulehdukset*, hikoilun lisääntyminen*
Harvinainen: pistoskohdan selluliitti*
Tuntematon esiintyvyys: pannikuliitti (esiintyi pistoskohdassa)

Pediatriset potilaat

Lapsilla tai nuorilla ei ole tehty muodollisia klinisiä tai farmakokineettisiä tutkimuksia. Rajalliset turvallisuustiedot viittaavat siihen, että turvallisuusprofiili Rebif 22 mikrogrammaa- tai 44 mikrogrammaa -valmistetta kolmesti viikossa saavilla lapsilla ja nuorilla (2-17-vuotiaat) on samankaltainen kuin aikuisilla.

Lääkeryhmävaikutukset

Interferonien käyttöön on liittynyt anoreksiaa, huimausta, ahdistuneisuutta, rytmihäiriöitä, vasodilataatiota, palpitaatiota, menorragiaa ja metrorragiaa.
Autovasta-aineiden muodostuminen voi lisääntyä interferonibeetahoidon aikana.

Keuhkoverenpainetauti

Beetainterferonihoidon yhteydessä on ilmoitettu keuhkoverenpainetautitapauksia. Tapauksia ilmoitettiin eri ajankohtina, jopa useita vuosia beetainterferonihoidon aloittamisen jälkeen.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

Field Code Changed

4.9 Yliannostus

Yliannostustapauksessa potilas tulee toimittaa sairaalahoitoon seurantaa ja tarvittaessa annettavaa oireenmukaista hoitoa varten.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: immunostimulantit, interferonit, ATC-koodi: L03AB07

Interferonit ovat endogeenisiä glykoproteiineja, joilla on immuunivastetta sääteleviä, antiviraalisia ja antiproliferatiivisia vaikutuksia.

Rebif (interferonibeeta-1a) on aminohapposekvensiltään endogeenisen humaani-interferonibeetan kaltainen. Rebif tuotetaan nisäkässoluissa (kiinanhamsterin munasarjasoluissa) ja on siksi glykosyloitu kuten luonnollinen proteiini.

Antotavasta riippumatta Rebif saa aikaan selvät farmakodynaamiset muutokset. 24 tunnin kuluessa kerta-annoksen jälkeen lisääntyy sekä solunsisäinen että seerumin 2-5A-syntetaasin aktiivisuus ja seerumin beeta-2-mikroglobuliini- ja neopteriinipitoisuudet nousevat ja alkavat laskea kahden päivän kuluessa. Lihakseen ja ihon alle annetuilla annoksilla saadaan aikaan täysin samanlainen vaikutus.

48 tunnin välein neljästi toistetussa ihonalaisessa annostelussa nämä biologiset vasteet säilyvät ilman merkkejä toleranssin kehittymisestä.

Annettaessa valmistetta terveille vapaaehtoisille ihon alle, interferonibeeta-1a muodostaa biologisia responsseja markkereita (esim. 2',5'-OAS-aktiivisuus, neopteriini ja beeta2-mikroglobuliini). Yhden ihonalaisen injektion jälkeen huippupitoisuudet neopteriinilla, beeta2-mikroglobuliinilla ja 2',5'-OAS:llä saavutettiin 24–48 tunnissa, MX1:llä 12 tunnissa ja OAS1:llä ja OAS2:lla 24 tunnissa. Vastaavan korkuisia ja pituisia huippupitoisuuksia havaittiin useimmilla näistä markkereista ensimmäisen ja kuudennen annon jälkeen.

Rebif-valmisteen tarkkaa vaikutusmekanismia multipeliskleroosissa tutkitaan edelleen.

Relapsoiva remittoiva multipeliskleroosi

Rebif-valmisteen tehoa ja turvallisuutta on tutkittu relapsoivaa remittoivaa multipeliskleroosia sairastavilla potilailla annoksilla, jotka vaihtelivat 11 ja 44 mikrogramman (3–12 miljoonaa IU) välillä, annettuna ihon alle kolmesti viikossa. Rekisteröidyllä annostuksella Rebif 22 mikrogrammaa -valmisteen on todettu vähentävän kliinisten pahenemisvaiheiden ilmaantuvuutta (n. 30 % kahden vuoden aikana) ja vaikeusastetta potilailla, joilla oli vähintään kaksi pahenemisvaihetta edeltävien kahden vuoden aikana ja joiden EDSS oli tutkimuksen alkaessa 0–5,0. Niiden potilaiden osuus, joiden tauti eteni määriteltynä vähintään yhden EDSS-pisteen lisääntymisenä varmistettuna kolmen kuukauden päästä väheni 39 %:sta (lumelääke) 30 %:iin (Rebif 22 mikrogrammaa). Neljän vuoden aikana eksaserbaatiot vähenivät keskimäärin 22 % potilailla, joita hoidettiin Rebif 22 mikrogrammaa -valmisteella, ja 29 % potilailla, joita hoidettiin Rebif 44 mikrogrammaa -valmisteella, verrattuna potilasryhmään, jota hoidettiin lumelääkkeellä kaksi vuotta ja sitten joko Rebif 22 tai 44 mikrogrammaa -valmisteella seuraavien kahden vuoden ajan..

Sekundaaris-progressiivinen multipeliskleroosi

Kolmivuotisessa tutkimuksessa sekundaaris-progressiivisilla multipeliskleroosipotilailla (EDSS 3-6,5), joilla tauti eteni edeltävien kahden vuoden aikana ja joilla ei ollut pahenemisvaiheita edeltävien kahdeksan viikon aikana, Rebif-valmisteella ei ollut merkittävää vaikutusta toimintakyvyn heikkenemiseen, mutta pahenemisvaiheiden määrä väheni noin 30 %. Mikäli potilasjoukko jaetaan kahteen alaryhmään (ne, joilla ei ollut esiintynyt pahenemisvaiheita kahden vuoden aikana ennen tutkimusta, ja ne, joilla niitä oli esiintynyt), ilman pahenemisvaiheita olleilla potilailla ei havaittu vaikutusta toimintakykyyn. Sen sijaan niiden potilaiden osuus, joiden toimintakyky oli heikentynyt tutkimuksen lopussa, väheni 70 %:sta (lumelääke) 57 %:iin (Rebif 22 mikrogrammaa ja 44 mikrogrammaa yhdessä) potilailla, joilla oli esiintynyt pahenemisvaiheita. Näihin alaryhmistä jälkikäteen saatuihin tuloksiin tulee suhtautua varovaisesti.

Primaaris-progressiivinen multipeliskleroosi

Rebif-valmistetta ei ole vielä tutkittu potilailla, joilla on primaaris-progressiivinen multipeliskleroosi, eikä sitä tule käyttää näille potilaille.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Terveillä vapaaehtoisilla laskimonsisäisen annostelun jälkeen interferonibeeta-1a:n pitoisuus laskee nopeasti korkeamman kertaluvun kinetiikan mukaisesti. Seerumpipitoisuuden taso on verrannollinen annoksen suuruuteen. Interferonibeeta-1a-altistus on samankaltainen annosteltaessa Rebif ihon alle ja lihakseen.

Jakautuminen

Annettaessa toistetusti 22 ja 44 mikrogramman Rebif-injektio ihon alle maksimipitoisuudet havaittiin tyypillisesti 8 tunnin kuluttua, mutta tässä oli paljon vaihtelua.

Eliminaatio

Terveille vapaaehtoisille toistetusti ihon alle annettujen annosten jälkeen pääasialliset farmakokineettiset parametrit (AUC_{tau} ja C_{max}) suurenevät suhteessa annoksen suurenemiseen 22 mikrogrammasta 44 mikrogrammaan. Arvioitu näennäinen puoliintumisaika on 50–60 tuntia, joka vastaa useiden annosten jälkeen havaittavaa akkumulaatiota.

Metabolia

Interferonibeeta-1a metaboloituu ja erittyy lähinnä maksan ja munuaisten kautta.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta sekä genotoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Rebif-valmisteen karsinogeenisuutta ei ole tutkittu.

Apinoilla tehdyissä alkio- ja sikiötoksisuustutkimuksissa ei ole löytynyt merkkejä lisääntymishäiriöistä. Eläinkokeissa, joissa käytettiin interferonialfaa- ja beetaa, on raportoitu keskenmenoja lisäävää vaikutusta. Interferonibeeta-1a:n vaikutuksista miesten fertiilitettiin ei ole tietoa.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Mannitoli
Poloksameeri 188
L-metioniini
Bentsyylialkoholi
Natriumasetaatti
Etikkahappo pH:n säätelyyn
Natriumhydroksidi pH:n säätelyyn
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

18 kuukautta.
Ensimmäisen pistoksen jälkeen käytettävä 28 päivän kuluessa.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2°C - 8°C), älä säilytä jäädytysselementin läheisyydessä. Ei saa jäättyä. Säilytä sylinteriampulli alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Injektori (RebiSmart), joka sisältää esitäytetyn Rebif-sylinteriampullin, on säilytettävä säilytyslaatikossaan jääkaapissa (2°C - 8°C).

Hoidon toteuttamiseksi matkan yhteydessä voi potilas ottaa Rebif-valmisteen jääkaapista ja säilyttää sitä alle 25°C:n lämpötilassa yhden, korkeintaan 14 vuorokautta kestävänsä jakson ajan. Rebif täytyy laittaa sen jälkeen takaisin jääkaappiin ja käyttää ennen viimeistä käyttöpäivämäärää.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Sylinteriampullit (tyypin I lasi), joissa on mäntätulppa (kumia) ja suojakorkki (alumiinia ja halobutylikumia), sisältävät 1,5 ml injektionesteliuosta.

Pakkauksessa on 4 tai 12 sylinteriampullia.
Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Esitötetyssä sylinteriampullissa oleva injektioneste on valmis käytettäväksi RebiSmart elektronisen injektorin kanssa. Ohjeita injektorin säilyttämiseen sylinteriampullin kanssa löydät kohdasta 6.4.

Moniannoskäyttöön. Ainoastaan kirkasta tai opaalinhoitoista liuosta, jossa ei ole hiukkasia eikä näkyviä merkkejä pilaantumisesta, tulisi käyttää.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 04. toukokuuta 1998
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 04. toukokuuta 2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rebif 44 mikrogrammaa/0,5 ml injektioneste, liuos, sylinteriampulli

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen esitötetty sylinteriampulli sisältää 132 mikrogrammaa (36 MIU*) interferonibeeta-1a:ta** 1,5 ml:ssa liuosta vastaten pitoisuutta 88 mikrogrammaa/ml.

* miljoonaa kansainvälistä yksikköä, määritettynä valmistajan omalla biologisella sytopaattista vaikutusta (CPE) mittaavalla menetelmällä interferonibeeta-1a standardiin nähden. Referenssinä käytetään kansainvälisellä NIH-standardilla (GB-23-902-531) kalibroitua standardia.

** tuotettu yhdistelmä-DNA-tekniikalla kiinanhamsterin munasarjasoluissa (CHO-K1).

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: Sisältää 2,5 mg bentsyylialkoholia per 0,5 ml:n annos. Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos, sylinteriampulli.

Kirkas tai opaalinhohtoinen liuos, pH 3,7–4,1 ja osmolariteetti 250–450 mOsm/l.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Rebif on tarkoitettu

- potilaille, joilla on yksittäinen demyelinoiva tapahtuma johon liittyy aktiivinen tulehdusprosessi, jos muut diagnoosit on poissuljettu ja jos heillä katsotaan olevan suuri kliinisesti varman multippeliskleroosin kehittymisriski (ks. kohta 5.1)
- relapsoivaa multippeliskleroosia sairastaville potilaille. Kliinisissä tutkimuksissa määritelmänä käytettiin kahta tai useampaa akuuttia pahenemisvaihetta edeltävien kahden vuoden aikana (ks. kohta 5.1).

Tehoa ei ole osoitettu potilaille, joilla on sekundaaris-progressiivinen multippeliskleroosi ilman jatkuvaa relapsoivaa aktiivisuutta (ks. kohta 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Hoito tulee aloittaa MS-taudin hoitoon perehtyneen lääkärin valvonnassa.

Rebif-hoidon aloittaville potilaille Rebif 8,8 mikrogrammaa ja Rebif 22 mikrogrammaa ovat saatavissa ensimmäisen kuukauden tarvetta vastaavassa pakkauksessa.

Annostus

Aloitettaessa hoito Rebif-valmisteella, jotta takyfylaksia lääkeaineen haittavaikutuksille pääsisi kehittymään ja haittavaikutukset olisivat mahdollisimman vähäiset, potilaiden suositellaan aloittavan 8,8 mikrogramman annoksella ihon alle, minkä jälkeen annosta nostetaan 4 viikon aikana tavoiteannokseen saakka seuraavan aikataulun mukaisesti:

	Titraussuositus (% lopullisesta annoksesta)	Annostitus Rebif 44 mikrogrammalle kolmesti viikossa (tiw)
Viikot 1–2	20 %	8,8 mikrogrammaa tiw
Viikot 3–4	50 %	22 mikrogrammaa tiw
Viikot 5+	100 %	44 mikrogrammaa tiw

Ensimmäinen demyelinoiva tapahtuma

Annostus potilaille, joilla on ilmennyt ensimmäinen demyelinoiva tapahtuma, on 44 mikrogrammaa Rebif-valmistetta kolmesti viikossa injektiona ihon alle.

Relapsoiva multipeliskleroosi

Rebif-valmisteen suositeltu annostus on 44 mikrogrammaa kolmesti viikossa ihonalaisena injektiona. Matalampaa annosta 22 mikrogrammaa, joka annetaan niin ikään kolmesti viikossa ihonalaisena injektiona, suositellaan potilaille, joille korkeampi annos ei hoitavan lääkärin mielestä sovi.

Pediatriset potilaat

Lapsilla tai nuorilla ei ole tehty virallisia kliinisiä tai farmakokineettisiä tutkimuksia. Kuitenkin, eräässä pediatriassa retrospektiivisessä kohorttitutkimuksessa kerättiin turvallisuustietoja potilaskertomuksista liittyen Rebif-valmisteen käyttöön lapsilla (n=52) ja nuorilla (n=255). Tämän tutkimuksen tulokset viittaavat siihen, että Rebif 22 mikrogrammaa- tai 44 mikrogrammaa -valmisteiden turvallisuusprofiili käytettynä ihon alle kolmesti viikossa lapsille (2-11-vuotiaat) ja nuorille (12-17-vuotiaat) on samankaltainen kuin aikuisilla.

Rebif-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 2-vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Rebif-valmistetta ei tulisi käyttää tälle ikäryhmälle.

Antotapa

Sylinteriampulliin pakattu ihon alle annettava Rebif-injektioneste on tarkoitettu moniannoskäyttöön RebiSmart elektronisen injektorin kanssa sen jälkeen, kun potilaille ja/tai tämän hoitajalle on annettu riittävä opastus.

Annosteltaessa on noudatettava lääkkeen pakkauselosteessa sekä RebiSmart-laitteen käyttöoppaassa (käyttöohjeessa) annettuja ohjeita.

Ennen injektiota sekä 24 tunnin ajan jokaisen injektion jälkeen on suositeltavaa käyttää antipyreettistä analgeettia Rebif-valmisteen antoon liittyvien flunssankaltaisten oireiden vähentämiseksi.

Tällä hetkellä ei tiedetä, kuinka kauan potilaiden lääkahoitoa tulisi jatkaa. Rebif- valmisteen turvallisuutta ja tehoa ei ole osoitettu neljää vuotta pidempään kestäneessä hoidossa. Hoidon tuloksellisuuden arviointi suositellaan tehtäväksi vähintään joka toinen vuosi neljän vuoden ajan Rebif-hoidon aloittamisen jälkeen, ja päätös pidempiaikaisesta hoidosta tulisi sitten tehdä potilaskohtaisesti hoitavan lääkärin toimesta.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys luonnolliselle tai rekombinantille interferonibeetalle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Vakava masennus ja/tai itsemurha-ajatukset (ks. kohdat 4.4 ja 4.8)

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Yleinen suositus

Potilaille on kerrottava yleisimmistä interferonibeeta-hoitoon liittyvistä haittavaikutuksista, kuten flunssan kaltaisesta oireyhtymästä (ks. kohta 4.8). Haittavaikutusoireet ovat yleensä voimakkaimmillaan hoitoa aloitettaessa, ja lievittyvät ja harvenevat hoidon jatkuessa.

Tromboottinen mikroangiopatia (TMA)

Interferonibeetavalmisteiden käytön yhteydessä on raportoitu tromboottista mikroangiopatiaa, joka on ilmennyt tromboottisena trombosytopenisenä purppurana (TTP) tai hemolyttis-ureemisenä oireyhtymänä (HUS), myös kuolemaan johtaneina tapauksina. Tapahtumia on ilmoitettu eri ajankohtina hoidon aikana ja niitä saattaa esiintyä useita viikkoja tai useita vuosia interferonibeetahoidon aloittamisen jälkeen. Varhaisia kliinisiä oireita ovat trombosytopenia, hypertension ilmaantuminen, kuume, keskushermosto-oireet (esim. sekavuus, pareesi) ja munuaisten vajaatoiminta. Tromboottiseen mikroangiopatiaan viittaavia laboratoriolöydöksiä ovat pienentynyt trombosyyttimäärä, hemolyyttistä johtuva suurentunut seerumin laktaattidehydrogenaasi (LDH) -pitoisuus ja skistosyytit (punasolufragmentit) veren sivelyvalmisteessa. Jos tromboottisen mikroangiopatian kliinisiä oireita näin ollen havaitaan, trombosyyttitasojen, seerumin LDH:n, sivelyvalmisteiden ja munuaisten toiminnan lisätutkimukset ovat suositeltavia. Jos tromboottinen mikroangiopatia todetaan, hoito on aloitettava välittömästi (plasmanvaihtoa on harkittava) ja interferonibeetavalmisteen välitöntä lopettamista suositellaan.

Masennus ja itsemurha-ajatukset

Rebif-valmistetta tulisi antaa varoen potilaille, joilla on ollut tai on parhaillaan masentuneisuushäiriö ja erityisesti niille, joilla on ollut aiemmin itsemurha-ajatuksia (ks. kohta 4.3). Masentuneisuutta ja itsemurha-ajatuksia esiintyy tavallista useammin multippeliskleroosipotilailla ja interferonien käytön yhteydessä. Rebif-hoitoa saavia potilaita tulee neuvoa ilmoittamaan mahdollisista masennusoireista ja/tai itsemurha-ajatuksista välittömästi hoitavalle lääkärille. Potilaita, joilla ilmenee masennusoireita tulee seurata tarkkaan Rebif-hoidon aikana ja hoitaa asianmukaisesti. Rebif-hoidon keskeyttämistä on harkittava (ks. kohdat 4.3 ja 4.8).

Kouristustaudit

Rebif-valmistetta tulee antaa varoen potilaille, joilla on aiemmin esiintynyt kouristuskohtauksia ja potilaille, joitahoidetaan epilepsialääkkeillä, erityisesti mikäli epilepsia ei pysy riittävästi hallinnassa lääkeshoidolla. (ks. kohdat 4.5 ja 4.8).

Sydäntauti

Potilaita, joilla on sydäntauti, kuten angina pectoris, sydämen vajaatoiminta tai rytmihäiriö tulee seurata interferonibeeta-1a-hoidon aloittamisen jälkeen mahdollisen kliinisen tilan heikkenemisen varalta. Interferonibeeta-1a-hoidon mahdollisesti aiheuttamat flunssankaltaiset oireet saattavat altistaa potilaita sydänoireille.

Pistoskohdan nekroosi

Pistoskohdan nekroosia on raportoitu potilailla, jotka ovat käyttäneet Rebif-valmistetta (ks. kohta 4.8). Pistoskohdan nekroosin riskin minimoimiseksi potilaita tulee opastaa seuraavasti:

- käyttää aseptista pistostekniikkaa
- vaihda pistoskohtaa joka annoksen jälkeen

Pistostekniikka tulee kerrata säännöllisesti itse lääkkeensä annostelevien potilaiden kanssa varsinkin, jos pistoskohdan reaktioita esiintyy.

Jos potilaalla esiintyy ihon rikkoutumista, joka liittyy mahdollisesti pistoskohdan turvotukseen tai eritevuotoon, on potilaan käännyttävä lääkärin puoleen ennen kuin hän jatkaa Rebif-pistoksia. Jos potilaalla esiintyy useita ihorikkoja, tulee Rebif-hoito keskeyttää kunnes ne ovat parantuneet. Potilaat, joilla on yksittäinen haavauma, voivat jatkaa hoitoa sillä edellytyksellä, että nekroosi ei ole kovin laaja.

Maksan toimintahäiriö

Rebif-valmisteella tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa oireeton maksan transaminaasien (erityisesti alaniiniaminotransferaasin (ALAT)) nousu oli yleistä, ja 1-3 %:lla potilaista maksan transaminaasit nousivat yli 5-kertaisiksi normaaliin viitearvon ylärajaan nähden. Kliinisten oireiden puuttuessa seerumin ALAT-tasojä tulisi tarkkailla ennen hoidon aloittamista, yhden, kolmen ja kuuden kuukauden kuluttua hoidon aloittamisesta sekä määrääjain sen jälkeen. Rebif-annoksen alentamista tulisi harkita, jos ALAT-taso kohoaa yli 5-kertaiseksi normaaliin viitearvon ylärajaan nähden, ja nostaa uudelleen asteittain, kun entsyymiarvot ovat normalisoituneet. Rebif-hoito tulisi aloittaa varoen potilailla, joilla on taustana merkittävä maksasairaus, aktiivisen maksasairauden kliininen löydös, alkoholin väärinkäyttöä tai kohonnut seerumin ALAT-taso (>2,5-kertainen normaaliin viitearvon ylärajaan nähden). Rebif-hoito tulisi keskeyttää jos ilmenee ikterusta tai muita maksan toimintahäiriön kliinisiä oireita.

Muiden interferonibeeta-valmisteiden tavoin Rebif voi mahdollisesti aiheuttaa vaikea-asteisen maksavaurion, kuten akuutin maksan vajaatoiminnan (ks. kohta 4.8). Suurin osa vaikea-asteisista maksavauriotapauksista ilmeni hoidon ensimmäisten kuuden kuukauden aikana. Harvinaisen oireisen maksan toimintahäiriön mekanismia ei tunneta. Erityisiä riskitekijöitä näille tapauksille ei ole identifioitu.

Munuaiset ja virtsatie

Nefroottinen oireyhtymä

Interferonibeeta-hoidon aikana on raportoitu nefroottisen oireyhtymän tapauksia, joiden taustalla on ollut erilaisia nefropatioita, kuten kokoonpainuva fokaalinen segmentaalinen glomeruloskleroosi (FSGS), vähämuutoksinen munuaiskerästulehdus (MCD), membranoproliferatiivinen munuaiskerästulehdus (MPGN) ja membranoosi munuaiskerässairaus (MGN). Tapahtumia ilmoitettiin eri ajankohtina hoidon aikana ja niitä saattaa esiintyä useita vuosia kestäneen interferonibeeta-hoidon jälkeen. Varhaisten merkkien tai oireiden, esim. edeeman, proteinurian ja munuaisten vajaatoiminnan, säännöllinen tarkkailu on suositeltavaa, erityisesti potilailla, joilla on suuri munuaissairauden riski. Nefroottista oireyhtymää on ryhdyttävä hoitamaan nopeasti ja Rebif-hoidon lopettamista on harkittava.

Laboratorioarvojen muutokset

Interferonit aiheuttavat muutoksia laboratorioarvoihin. Näiden ilmaantuvuus on Rebif 44 mikrogrammaa -valmisteella jonkin verran korkeampi kuin Rebif 22 mikrogrammaa -valmisteella. Tästä syystä, kliinisten oireiden puuttuessa, multipelisklerosispotilaiden tavanomaisten laboratoriomääritysten ja maksaentsyymien seurannan lisäksi täydellinen verenkuvä, verisolujen erittelylaskenta ja verihiutalearvojen määrittäys on suositeltavaa säännöllisin väliajoin (1, 3 ja

6 kuukautta) interferonibeeta-1a-hoidon aloittamisesta ja määrääjain sen jälkeen. Aloitettaessa hoito Rebif 44 mikrogrammaa -valmisteella tulee nämä tehdä useammin.

Kilpirauhasen toimintahäiriöt

Rebif-hoitoa saaville potilaille saattaa joskus kehittyä kilpirauhasen toimintaa kuvaavien laboratoriotulosten poikkeavuuksia tai olemassa olevien poikkeavuuksien pahenemista. Kilpirauhaskokeet suositellaan otettavaksi ennen hoidon aloitusta, ja mikäli havaitaan poikkeavuutta, joka 6.-12. kuukausi hoidon aloittamisen jälkeen. Jos kilpirauhasen toiminta on normaali ennen hoidon aloitusta, rutiininomaisia testauksia ei tarvita, mutta kokeet tulisi ottaa jos ilmenee kilpirauhasen toimintahäiriöön viittaavia kliinisiä löydöksiä (ks. kohta 4.8).

Vaikea-asteinen munuaisten tai maksan vajaatoiminta ja vaikea-asteinen myelosuppressio

Varovaisuutta ja huolellista seurantaa tulee noudattaa, kun interferonibeeta-1a:ta annetaan potilaille, joilla on vaikea-asteinen munuaisten tai maksan vajaatoiminta tai vaikea-asteinen myelosuppressio (luuytimen vajaatoiminta).

Neutraloivat vasta-aineet

Interferonibeeta-1a:lle saattaa kehittyä seerumin neutraloivia vasta-aineita. Vasta-aineiden tarkka esiintyvyys on toistaiseksi epäselvä. Kliinisen kokemuksen mukaan 24–48 kk:n jälkeen noin 13–14 % Rebif 44 mikrogrammaa -valmisteella hoidetuista potilaista kehittää interferonibeeta-1a:lle pysyviä vasta-aineita. Vasta-aineiden on todettu heikentävän interferonibeeta-1a:n farmakodynaamista vastetta (beeta-2-mikroglobuliini ja neopteriini). Vaikka vasta-aineiden muodostumisen kliinistä merkitystä ei ole täysin selvitetty, liittyy neutraloivien vasta-aineiden kehittyminen heikentyneeseen tehoon sekä kliinisten että MRI-muuttujien suhteen. Mikäli potilas reagoi huonosti Rebif-hoittoon sekä kehittää neutraloivia vasta-aineita, hoitavan lääkärin tulisi uudelleen arvioida Rebif-hoidon jatkamisen hyöty- ja haittasuhde.

Tutkittaessa seerumin vasta-aineiden syntymistä ja ilmenemistä, erilaisten menetelmien ja vasta-ainepositiivisuusmääritelmien käyttäminen rajoittaa mahdollisuutta verrata antigeenisyyttä eri valmisteiden välillä.

Multipeliskleroosin muut muodot

Tietoa turvallisuudesta ja tehosta liikuntakyvyttömiä multipeliskleroosipotilaiden kohdalla on saatavilla vain niukasti. Rebif-valmistetta ei ole vielä tutkittu potilailla, joilla on primaaristi etenevä multipeliskleroosi, eikä lääkettä tule käyttää näille potilaille.

Apuaineet

Natriumpitoisuus

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

Bentsyylialkoholi

Tämä lääkevalmiste sisältää bentsyylialkoholia. Bentsyylialkoholi saattaa aiheuttaa allergisia reaktioita.

Alle 3-vuotiaita potilaita on seurattava hengitysoireiden varalta.

Kerro raskaana oleville ja imettäville potilaille apuaineen, bentsyylialkoholin, aiheuttamasta potentiaalisesta riskistä, sillä sitä voi kertyä elimistöön suuria määriä, jolloin se voi aiheuttaa metabolista asidoosia. Käytä varoen potilailla, joilla on heikentynyt maksan tai munuaisten toiminta,

koska apuainetta, bentsyylialkoholia, voi ajan myötä kertyä elimistöön suuria määriä, jolloin se voi aiheuttaa metabolista asidoosia.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia interferoni-beeta-1a-valmisteilla ei ole tehty ihmisillä.

Interferonien on raportoitu vähentävän joidenkin maksan sytokromi P-450:sta riippuvien entsyymien aktiivisuutta ihmisillä ja eläimillä. Varovaisuutta tulee noudattaa annettaessa Rebif-valmistetta yhdessä sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, joilla on kapea terapeuttinen indeksi ja suuressa määrin maksan sytokromi P-450 -järjestelmästä riippuva metaboloituminen, esim. epilepsialäkkeet ja eräät depressioläkkeet.

Rebif-valmisteen yhteisvaikutusta kortikosteroidien tai adrenokortikotrooppisen hormonin (ACTH) kanssa ei ole tutkittu järjestelmällisesti. Kliiniset tutkimukset osoittavat, että multipelisklerosisipotilaat voivat käyttää Rebif-valmistetta ja kortikosteroideja tai ACTH:ta relapsien aikana.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Raskausrekistereistä ja markkinoille tulon jälkeisistä kokemuksista saadut laajat tiedot (yli 1 000 raskaudesta) eivät viittaa merkittävien synnynnäisten poikkeavuuksien suurentuneeseen riskiin hedelmöitymistä edeltäneenä aikana beetainterferonille tapahtuneen altistuksen jälkeen tai ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana tapahtuneen altistuksen jälkeen. Altistuksen kesto ensimmäisen kolmanneksen aikana on kuitenkin epävarma, koska tiedot kerättiin beetainterferonin käytön ollessa vasta-aiheista raskauden aikana ja hoito todennäköisesti keskeytettiin, kun raskaus havaittiin ja/tai varmistettiin. Kokemusta toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikaisesta altistuksesta on erittäin niukasti.

Eläinkokeista saatujen tietojen perusteella (ks. kohta 5.3) spontaanin keskenmenon riski saattaa olla lisääntynyt. Tällä hetkellä saatavissa olevien tietojen perusteella ei spontaanien keskenmenojen riskiä raskaana olevilla, beetainterferonille altistuneilla naisilla voida arvioida riittävän hyvin, mutta tähän mennessä tiedot eivät viittaa suurentuneeseen riskiin.

Rebif-valmisteen käyttöä raskauden aikana voi harkita, jos se on kliinisesti tarpeen.

Imetys

Saatavilla olevat niukat tiedot interferoni-beeta-1a:n kulkeutumisesta rintamaitoon sekä interferoni-beetan kemialliset/fysikaaliset ominaisuudet viittaavat siihen, että ihmisen rintamaitoon erittyvät interferoni-beeta-1a-määrät ovat mitättömiä. Ei ole odotettavissa haitallisia vaikutuksia vastasyntyneisiin tai imeväisiin.

Rebif-valmistetta voi käyttää rintaruokinnan aikana.

Hedelmällisyys

Rebif-valmisteen vaikutusta hedelmällisyyteen ei ole tutkittu.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Interferoni-beetan käyttöön liittyvät keskushermostovaikutukset (esim. huimaus) saattavat vaikuttaa potilaiden ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn (ks. kohta 4.8).

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmät Rebif-hoidon aiheuttamat haittavaikutukset liittyvät flunssankaltaisiin oireisiin. Flunssankaltaiset oireet ovat merkittävimpiä hoidon alkuvaiheessa ja niiden esiintyvyys vähenee jatkuvassa hoidossa. Noin 70 %:lla Rebif-hoitoa saavista potilaista voidaan odottaa ilmenevän tyypillisiä interferonien aiheuttamia flunssankaltaisia oireita ensimmäisten kuuden kuukauden aikana hoidon aloittamisesta. Noin 30 %:lla potilaista ilmenee myös pistoskohdan reaktioita, pääasiassa lievää tulehdusta tai punoitusta. Oireeton maksan toimintakokeiden laboratoriarvojen kohoaminen tai leukosyyttiarvon aleneminen on myös yleistä.

Suurin osa interferonibeeta-1a:n käytön yhteydessä havaituista haitallisista reaktioista on tavallisesti lieviä ja ohimeneviä, ja annoksen pienentäminen auttaa niihin hyvin. Jos haittavaikutukset ovat vaikea-asteisia tai jatkuvat pitkään, Rebif-annosta voidaan väliaikaisesti pienentää tai hoito väliaikaisesti keskeyttää lääkärin harkinnan mukaan.

Haittavaikutusten luettelo

Esitetyt haittavaikutukset on identifioitu kliinisistä tutkimuksista sekä markkinoilletulon jälkeisistä raporteista (*tähtimerkki [*] ilmaisee, että haittavaikutus on havaittu markkinoilletulon jälkeisessä seurannassa*). Seuraavia määritelmiä käytetään jäljempänä kuvaamaan esiintymistiheyttä: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100 - < 1/10$), melko harvinainen, ($\geq 1/1\ 000 - < 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon esiintyvyys (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Veri ja imukudos

Hyvin yleinen: neutropenia, lymfopenia, leukopenia, trombositopenia, anemia
Harvinainen: tromboottinen mikroangiopatia, mukaan lukien tromboottinen trombositopeeninen purppura/hemolyyttis-ureeminen oireyhtymä* (interferonibeetavalmisteen luokkamerkintä; ks. kohta 4.4), pansytopenia*

Umpieritys

Melko harvinainen: kilpirauhasen toimintahäiriö, joka ilmenee useimmiten hypotyroidismina tai hypertyroidismina

Immuunijärjestelmä

Harvinainen: anafylaktiset reaktiot*

Maksa ja sappi

Hyvin yleinen: oireeton transaminaasiarvon kohoaminen
Yleinen: transaminaasiarvon voimakas kohoaminen
Melko harvinainen: hepatiitti, johon saattaa liittyä ikterus*
Harvinainen: maksan vajaatoiminta* (ks. kohta 4.4), autoimmunihepatiitti*

Psyykkiset häiriöt

Yleinen: masennus, unettomuus
Harvinainen: itsemurhayritys*

Hermosto

Hyvin yleinen: päänsärky
Melko harvinainen: kouristuskohtaukset*
Tuntematon esiintyvyys: ohimenevät neurologiset oireet (joita ovat tuntoaistin epäherkkyys, lihaskouristukset, tuntoharhat, kävelyvaikeudet, liikuntaelimistön jäykkyys) jotka saattavat muistuttaa MS-taudin pahenemisvaihetta*

Silmät

Melko harvinainen: verkkokalvon verisuonihäiriöt (esim. retinopatia, mikroinfarktit ja verkkokalvon laskimo- tai valtimotukos)*

Verisuonisto

Melko harvinainen: tromboemboliset tapahtumat*

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Melko harvinainen: hengenahdistus*

Tunteamaton esiintyvyys: keuhkoverenpainetauti* (interferonivalmisteita koskeva luokkavaikutus, ks. keuhkoverenpainetauti-kohta jäljempänä)

Ruoansulatuselimistö

Yleinen: ripuli, oksentelu, pahoinvointi

Iho ja ihonalainen kudus

Yleinen: kutina, ihottuma, punoittava ihottuma, makulopapulaarinen ihottuma, hiustenlähtö*

Melko harvinainen: nokkosihottuma*

Harvinainen: Quincken edeema (angioedeema)*, erythema multiforme*, erythema multiformea muistuttavat ihoreaktiot*, Stevens-Johnsonin oireyhtymä*

Luusto, lihakset ja sidekudos

Yleinen: lihaskipu, nivelkipu

Harvinainen: lääkeaineen aiheuttama lupus erythematosus*

Munuaiset ja virtsatie

Harvinainen: nefroottinen oireyhtymä*, glomeruloskleroosi* (ks. kohta 4.4).

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat häirit

Hyvin yleinen: pistoskohdan tulehdus, pistoskohdan reaktiot, influenssaa muistuttavat oireet

Yleinen: pistoskohdan kipu, väsymys, vilunväristykset, kuume

Melko harvinainen: pistoskohdan nekroosi, pistoskohdan kyhmy, pistoskohdan märkäpesäke, pistoskohdan tulehdukset*, hikoilun lisääntyminen*

Harvinainen: pistoskohdan selluliitti*

Tunteamaton esiintyvyys: pannikuliitti (esiintyi pistoskohdassa)

Pediatriset potilaat

Lapsilla tai nuorilla ei ole tehty muodollisia kliinisiä tai farmakokineettisiä tutkimuksia. Rajalliset turvallisuustiedot viittaavat siihen, että turvallisuusprofiili Rebif 22 mikrogrammaa- tai 44 mikrogrammaa -valmistetta kolmesti viikossa saavilla lapsilla ja nuorilla (2-17-vuotiaat) on samankaltainen kuin aikuisilla.

Lääkeryhmävaikutukset

Interferonien käyttöön on liittynyt anoreksiaa, huimausta, ahdistuneisuutta, rytmihäiriöitä, vasodilataatiota, palpitaatiota, menorragiaa ja metrorragiaa.

Autovasta-aineiden muodostuminen voi lisääntyä interferonibeetahoidon aikana.

Keuhkoverenpainetauti

Beetainterferonihoidon yhteydessä on ilmoitettu keuhkoverenpainetautitapauksia. Tapauksia ilmoitettiin eri ajankohtina, jopa useita vuosia beetainterferonihoidon aloittamisen jälkeen.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

Field Code Changed

4.9 Yliannostus

Yliannostustapauksessa potilas tulee toimittaa sairaalahoitoon seurantaa ja tarvittaessa annettavaa oireenmukaista hoitoa varten.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: immunostimulantit, interferonit, ATC-koodi: L03AB07

Interferonit ovat endogeenisiä glykoproteiineja, joilla on immuunivastetta sääteleviä, antiviraalisia ja antiproliferatiivisia vaikutuksia.

Rebif (interferonibeeta-1a) on aminohapposekvensiltään endogeenisen humaani-interferonibeetan kaltainen. Rebif tuotetaan nisäkässoluissa (kiinanhamsterin munasarjasoluissa) ja on siksi glykosyloitu kuten luonnollinen proteiini.

Antotavasta riippumatta Rebif saa aikaan selvät farmakodynaamiset muutokset. 24 tunnin kuluessa kerta-annoksen jälkeen lisääntyy sekä solunsisäinen että seerumin 2-5A-syntetaasin aktiivisuus ja seerumin beeta-2-mikroglobuliini- ja neopteriinipitoisuudet nousevat ja alkavat laskea kahden päivän kuluessa. Lihakseen ja ihon alle annetuilla annoksilla saadaan aikaan täysin samanlainen vaikutus. 48 tunnin välein neljästi toistetussa ihonalaisessa annostelussa nämä biologiset vasteet säilyvät ilman merkkejä toleranssin kehittymisestä.

Annettaessa valmistetta terveille vapaaehtoisille ihon alle, interferonibeeta-1a muodostaa biologisia responssi markkereita (esim. 2',5'-OAS-aktiivisuus, neopteriini ja beeta2-mikroglobuliini). Yhden ihonalaisen injektion jälkeen huippupitoisuudet neopteriinilla, beeta2-mikroglobuliinilla ja 2',5'-OAS:llä saavutettiin 24–48 tunnissa, MX1:llä 12 tunnissa ja OAS1:llä ja OAS2:lla 24 tunnissa. Vastaavan korkuisia ja pituisia huippupitoisuuksia havaittiin useimmilla näistä markkereista ensimmäisen ja kuudennen annon jälkeen.

Rebif-valmisteen tarkkaa vaikutusmekanismia multipeliskleroosissa tutkitaan edelleen.

Yksittäinen kliininen multipeliskleroosiin viittaava tapahtuma

Yksi 2-vuotinen kontrolloitu kliininen Rebif-tutkimus tehtiin potilailla, joilla oli yksittäinen kliininen multipeliskleroosista johtuvaan demyelinaatioon viittaava tapahtuma. Tutkimukseen osallistuneilla potilailla oli T2-painotetussa magneettikuvauksessa vähintään kaksi kliinisesti oireetonta leesiota, joiden koko on vähintään 3 mm ja joista vähintään yksi on ovoidinen, periventrikulaarinen tai infratentoriaalinen. Muut sairaudet kuin multipeliskleroosi, jotka voisivat paremmin selittää potilaan oireet, oli suljettava pois.

Potilaat satunnaistettiin kaksoissokkoutetusti saamaan joko Rebif 44 mikrogrammaa kolmesti viikossa, Rebif 44 mikrogrammaa kerran viikossa tai lumelääkettä. Jos potilaalla ilmeni varman multipeliskleroosin vahvistava toinen kliininen demyelinoiva tapahtuma, potilaat vaihtoivat suositeltuun annostukseen Rebif 44 mikrogrammaa kolmesti viikossa avoimessa asetelmassa siten, että alkuperäisen satunnaistamisen sokkoutus säilytettiin.

Tässä tutkimuksessa saadut kolmesti viikossa annetun Rebif 44 mikrogrammaa -valmisteen tehoa koskevat tulokset lumelääkkeeseen verrattuna ovat seuraavat:

Tilastolliset tunnusluvut	Hoito		Hoitoverailu Rebif 44 µg kolmesti viikossa verrattuna lumelääkkeeseen		
	Lumelääke (n=171)	Rebif 44 µg tiw (n=171)	Riskin vähenemä	Coxin suhteellinen hasardisuhde [95 % CI]	Logrank p-arvo
McDonald (2005) -konversio					
Tapahtumien lkm	144	106			
KM-estimaatti	85,8 %	62,5 %	51 %	0,49 [0,38;0,64]	<0,001
CDMS-konversio					
Tapahtumien lkm	60	33			
KM-estimaatti	37,5 %	20,6 %	52 %	0,48 [0,31;0,73]	<0,001
CUA-leesioiden keskiarvo henkilöä ja kuvausta kohden kaksoissokkoutetun jakson aikana					
Pienin neliösumman keskiarvo (SE)	2,59 (0,30)	0,50 (0,06)	81 %	0,19 [0,14;0,26]*	<0,001
tiw: kolmesti viikossa, CI: luottamusväli, CUA: yhdistetyt aktiiviset					
* Pienin neliösumman keskiarvon suhde [95 % CI]					

Tällä hetkellä ei ole olemassa vakiintunutta määritelmää potilaille, joilla on suuri sairastumisriski, vaikka varovaisemmassa lähestymistavassa hyväksytään vähintään yhdeksän T2-hyperintensiivistä leesiota ensimmäisessä kuvauksessa ja vähintään yksi uusi T2 tai yksi uusi gadoliniumtehosteinen leesiota seurantakuvauksessa, joka on tehty vähintään 1 kuukauden kuluttua ensimmäisestä kuvauksesta. Hoitoa tulee kuitenkin joka tapauksessa harkita ainoastaan potilaille, joilla katsotaan olevan suuri sairastumisriski.

Relapsoiva remittoiva multippeliskleroosi

Rebif-valmisteen tehoa ja turvallisuutta on tutkittu relapsoivaa remittoivaa multippeliskleroosia sairastavilla potilailla annoksilla, jotka vaihtelivat 11 ja 44 mikrogramman (3–12 miljoonaa IU) välillä, annettuna ihon alle kolmesti viikossa. Rekisteröidyllä annostuksella Rebif 44 mikrogrammaa -valmisteen on todettu vähentävän kliinisten pahenemisvaiheiden ilmaantuvuutta (n. 30 % kahden vuoden aikana) ja vaikeusastetta potilailla, joilla oli vähintään kaksi pahenemisvaihetta edeltävien kahden vuoden aikana ja joiden EDSS oli tutkimuksen alkaessa 0–5,0. Niiden potilaiden osuus, joiden tauti eteni määriteltynä vähintään yhden EDSS-pisteen lisääntymisenä varmistettuna kolmen kuukauden päästä väheni 39 %:sta (lumelääke) 27 %:iin (Rebif 44 mikrogrammaa). Neljän vuoden aikana eksaserbaatiot vähenivät keskimäärin 22 % potilailla, joita hoidettiin Rebif 22 mikrogrammaa -valmisteella, ja 29 % potilailla, joita hoidettiin Rebif 44 mikrogrammaa -valmisteella, verrattuna potilasryhmään, jota hoidettiin lumelääkkeellä kaksi vuotta ja sitten joko Rebif 22 tai 44 mikrogrammaa -valmisteella seuraavien kahden vuoden ajan.

Sekundaaris-progressiivinen multippeliskleroosi

Kolmivuotisessa tutkimuksessa sekundaaris-progressiivisilla multippeliskleroosipotilailla (EDSS 3-6,5), joilla tauti eteni edeltävien kahden vuoden aikana ja joilla ei ollut pahenemisvaiheita edeltävien kahdeksan viikon aikana, Rebif-valmisteella ei ollut merkittävää vaikutusta toimintakyvyn heikkenemiseen, mutta pahenemisvaiheiden määrä väheni noin 30 %. Mikäli potilasjoukko jaetaan kahteen alaryhmään (ne, joilla ei ollut esiintynyt pahenemisvaiheita kahden vuoden aikana ennen tutkimusta, ja ne, joilla niitä oli esiintynyt), ilman pahenemisvaiheita olleilla potilailla ei havaittu vaikutusta toimintakykyyn. Sen sijaan niiden potilaiden osuus, joiden toimintakyky oli heikentynyt tutkimuksen lopussa, väheni 70 %:sta (lumelääke) 57 %:iin (Rebif 22 mikrogrammaa ja 44 mikrogrammaa yhdessä) potilailla, joilla oli esiintynyt pahenemisvaiheita. Näihin alaryhmistä jälkikäteen saatuihin tuloksiin tulee suhtautua varovaisesti.

Primaaris-progressiivinen multipeliskleroosi

Rebif-valmistetta ei ole vielä tutkittu potilailla, joilla on primaaris-progressiivinen multipeliskleroosi, eikä sitä tule käyttää näille potilaille.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Terveillä vapaaehtoisilla laskimonsisäisen annostelun jälkeen interferonibeeta-1a:n pitoisuus laskee nopeasti korkeamman kortaluvun kinetiikan mukaisesti. Seerumipitoisuuden taso on verrannollinen annoksen suuruuteen. Interferonibeeta-1a-altistus on samankaltainen annosteltaessa Rebif ihon alle ja lihakseen.

Jakautuminen

Annettaessa toistetusti 22 ja 44 mikrogramman Rebif-injektio ihon alle maksimipitoisuudet havaittiin tyypillisesti 8 tunnin kuluttua, mutta tässä oli paljon vaihtelua.

Eliminaatio

Terveille vapaaehtoisille toistetusti ihon alle annettujen annosten jälkeen pääasialliset farmakokineettiset parametrit (AUC_{tau} ja C_{max}) suurenevät suhteessa annoksen suurenemiseen 22 mikrogrammasta 44 mikrogrammaan. Arvioitu näennäinen puoliintumisaika on 50–60 tuntia, joka vastaa useiden annosten jälkeen havaittavaa akkumulaatiota.

Metabolia

Interferonibeeta-1a metaboloituu ja erittyy lähinnä maksan ja munuaisten kautta.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta sekä genotoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Rebif-valmisteen karsinogeenisuutta ei ole tutkittu.

Apinoilla tehdyissä alkio- ja sikiötoksisuustutkimuksissa ei ole löytynyt merkkejä lisääntymishäiriöistä. Eläinkokeissa, joissa käytettiin interferonialfaa- ja beetaa, on raportoitu keskenmenoja lisäävää vaikutusta. Interferonibeeta-1a:n vaikutuksista miesten fertiiliteettiin ei ole tietoa.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Mannitoli
Poloksameeri 188
L-metioniini
Bentsyylialkoholi
Natriumasetaatti
Etikkahappo pH:n säätelyyn
Natriumhydroksidi pH:n säätelyyn
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

18 kuukautta.
Ensimmäisen pistoksen jälkeen käytettävä 28 päivän kuluessa.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2°C - 8°C), älä säilytä jäädytyslementin läheisyydessä. Ei saa jäättyä. Säilytä sylinteriampulli alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Injektori (RebiSmart), joka sisältää esitäytetyn Rebif-sylinteriampullin, on säilytettävä säilytyslaatikossaan jääkaapissa (2°C - 8°C).

Hoidon toteuttamiseksi matkan yhteydessä voi potilas ottaa Rebif-valmisteen jääkaapista ja säilyttää sitä alle 25°C:n lämpötilassa yhden, korkeintaan 14 vuorokautta kestävä jaksen ajan. Rebif täytyy laittaa sen jälkeen takaisin jääkaappiin ja käyttää ennen viimeistä käyttöpäivämäärää.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Sylinteriampullit (tyypin I lasi), joissa on mäntätulppa (kumia) ja suojakorkki (alumiinia ja halobutylikumia), sisältävät 1,5 ml injektioneesteliuosta.

Pakkauksessa on 4 tai 12 sylinteriampullia.
Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varoitimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Esitäytetyssä sylinteriampullissa oleva injektioneeste on valmis käytettäväksi RebiSmart elektronisen injektorin kanssa. Ohjeita injektorin säilyttämiseen sylinteriampullin kanssa löydät kohdasta 6.4.

Moniannoskäyttöön. Ainoastaan kirkasta tai opaalinhoitoista liuosta, jossa ei ole hiukkasia eikä näkyviä merkkejä pilaantumisesta, tulisi käyttää.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 04. toukokuuta 1998
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 04. toukokuuta 2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rebif 8,8 mikrogrammaa/0,1 ml injektioneste, liuos, sylinteriampulli
Rebif 22 mikrogrammaa/0,25 ml injektioneste, liuos, sylinteriampulli

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen esitötetty sylinteriampulli sisältää 132 mikrogrammaa (36 MIU*) interferonibeeta-1a:ta** 1,5 ml:ssa liuosta vastaten pitoisuutta 88 mikrogrammaa/ml.

* miljoonaa kansainvälistä yksikköä, määritettynä valmistajan omalla biologisella sytopaattista vaikutusta (CPE) mittaavalla menetelmällä interferonibeeta-1a standardiin nähden. Referenssinä käytetään kansainvälisellä NIH-standardilla (GB-23-902-531) kalibroitua standardia.

** tuotettu yhdistelmä-DNA-tekniikalla kiinanhamsterin munasarjasoluissa (CHO-K1).

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: Sisältää 0,5 mg bentsyylialkoholia per 0,1 ml:n annos ja 1,25 mg bentsyylialkoholia per 0,25 ml:n annos.
Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos, sylinteriampulli.
Kirkas tai opaalinhohtoinen liuos, pH 3,7–4,1 ja osmolariteetti 250–450 mOsm/l.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Rebif on tarkoitettu

- potilaille, joilla on yksittäinen demyelinoiva tapahtuma johon liittyy aktiivinen tulehdusprosessi, jos muut diagnoosit on poissuljettu ja jos heillä katsotaan olevan suuri kliinisesti varman multipeliskleroosin kehittymisriski (ks. kohta 5.1)
- relapsoivaa multipeliskleroosia sairastaville potilaille. Kliinisissä tutkimuksissa määritelmänä käytettiin kahta tai useampaa akuuttia pahenemisvaihetta edeltävien kahden vuoden aikana (ks. kohta 5.1).

Tehoa ei ole osoitettu potilaille, joilla on sekundaaris-progressiivinen multipeliskleroosi ilman jatkuvaa relapsoivaa aktiivisuutta (ks. kohta 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Hoito tulee aloittaa MS-taudin hoitoon perehtyneen lääkärin valvonnassa.

Annostus

Rebif-aloituspakkaus vastaa potilaan ensimmäisen kuukauden lääketarvetta. Aloitettaessa hoito Rebif-valmisteella, jotta takyfylaksia lääkeaineen haittavaikutuksille pääsisi kehittymään ja haittavaikutukset olisivat mahdollisimman vähäiset, potilaiden suositellaan aloittavan 8,8 mikrogramman annoksella ihon alle, minkä jälkeen annosta nostetaan 4 viikon aikana tavoiteannokseen saakka seuraavan aikataulun mukaisesti:

	Titraussuositus (% lopullisesta annoksesta)	Annostitus Rebif 44 mikrogrammalle kolmesti viikossa (tiw)
Viikot 1–2	20 %	8,8 mikrogrammaa tiw
Viikot 3–4	50 %	22 mikrogrammaa tiw
Viikot 5+	100 %	44 mikrogrammaa tiw

Pediatriset potilaat

Lapsilla tai nuorilla ei ole tehty virallisia kliinisiä tai farmakokineettisiä tutkimuksia. Kuitenkin, eräissä pediatriassa retrospektiivisessä kohorttitutkimuksessa kerättiin turvallisuustietoja potilaskertomuksista liittyen Rebif-valmisteen käyttöön lapsilla (n=52) ja nuorilla (n=255). Tämän tutkimuksen tulokset viittaavat siihen, että Rebif 22 mikrogrammaa- tai 44 mikrogrammaa -valmisteiden turvallisuusprofiili käytettynä ihon alle kolmesti viikossa lapsille (2-11-vuotiaat) ja nuorille (12-17-vuotiaat) on samankaltainen kuin aikuisilla.

Rebif-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 2-vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Rebif-valmistetta ei tulisi käyttää tälle ikäryhmälle.

Antotapa

Sylinteriampulliin pakattu ihon alle annettava Rebif-injektioneste on tarkoitettu moniannoskäyttöön RebiSmart elektronisen injektorin kanssa sen jälkeen, kun potilaalle ja/tai tämän hoitajalle on annettu riittävä opastus.

Annosteltaessa on noudatettava lääkkeen pakkauselosteessa sekä RebiSmart-laitteen käyttöoppaassa (käyttöohjeessa) annettuja ohjeita.

Ennen injektiota sekä 24 tunnin ajan jokaisen injektion jälkeen on suositeltavaa käyttää antipyreettistä analgeettia Rebif-valmisteen antoon liittyvien flunssankaltaisten oireiden vähentämiseksi.

Tällä hetkellä ei tiedetä, kuinka kauan potilaiden lääkehoitoa tulisi jatkaa. Rebif- valmisteen turvallisuutta ja tehoa ei ole osoitettu neljää vuotta pidempään kestäneessä hoidossa. Hoidon tuloksellisuuden arviointi suositellaan tehtäväksi vähintään joka toinen vuosi neljän vuoden ajan Rebif-hoidon aloittamisen jälkeen, ja päätös pidempiaikaisesta hoidosta tulisi sitten tehdä potilaskohtaisesti hoitavan lääkärin toimesta.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys luonnolliselle tai rekombinantille interferonibeetalle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Vakava masennus ja/tai itsemurha-ajatukset (ks. kohdat 4.4 ja 4.8)

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyuden parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Yleinen suositus

Potilaille on kerrottava yleisimmistä interferonibeeta-hoitoon liittyvistä haittavaikutuksista, kuten flunssan kaltaisesta oireyhtymästä (ks. kohta 4.8). Haittavaikutusoireet ovat yleensä voimakkaimmillaan hoitoa aloitettaessa, ja lievittyvät ja harvenevat hoidon jatkuessa.

Tromboottinen mikroangiopatia (TMA)

Interferonibeetavalmisteiden käytön yhteydessä on raportoitu tromboottista mikroangiopatiaa, joka on ilmennyt tromboottisena trombosytopenisenä purppurana (TTP) tai hemolyyttis-ureemisenä oireyhtymänä (HUS), myös kuolemaan johtaneina tapauksina. Tapahtumia on ilmoitettu eri ajankohtina hoidon aikana ja niitä saattaa esiintyä useita viikkoja tai useita vuosia interferonibeetahoidon aloittamisen jälkeen. Varhaisia kliinisiä oireita ovat trombosytopenia, hypertensio ilmaantuminen, kuume, keskushermosto-oireet (esim. sekavuus, pareesi) ja munuaisten vajaatoiminta. Tromboottiseen mikroangiopatiaan viittaavia laboratoriolöydöksiä ovat pienentynyt trombosyyttimäärä, hemolyyttistä johtuva suurentunut seerumin laktaattidehydrogenaasi (LDH) -pitoisuus ja skistosyytit (punasolufragmentit) veren sivelyvalmisteessa. Jos tromboottisen mikroangiopatian kliinisiä oireita näin ollen havaitaan, trombosyyttitasojen, seerumin LDH:n, sivelyvalmisteiden ja munuaisten toiminnan lisätutkimukset ovat suositeltavia. Jos tromboottinen mikroangiopatia todetaan, hoito on aloitettava välittömästi (plasmanvaihtoa on harkittava) ja interferonibeetavalmisteen välittömästi lopettamista suositellaan.

Masennus ja itsemurha-ajatukset

Rebif-valmistetta tulisi antaa varoen potilaille, joilla on ollut tai on parhaillaan masentuneisuushäiriö ja erityisesti niille, joilla on ollut aiemmin itsemurha-ajatuksia (ks. kohta 4.3). Masentuneisuutta ja itsemurha-ajatuksia esiintyy tavallista useammin multippeliskleroosipotilailla ja interferonien käytön yhteydessä. Rebif-hoitoa saavia potilaita tulee neuvota ilmoittamaan mahdollisista masennusoireista ja/tai itsemurha-ajatuksista välittömästi hoitavalle lääkärille. Potilaita, joilla ilmenee masennusoireita tulee seurata tarkkaan Rebif-hoidon aikana ja hoitaa asianmukaisesti. Rebif-hoidon keskeyttämistä on harkittava (ks. kohdat 4.3 ja 4.8).

Kouristustaudit

Rebif-valmistetta tulee antaa varoen potilaille, joilla on aiemmin esiintynyt kouristuskohtauksia ja potilaille, joita hoidetaan epilepsialääkkeillä, erityisesti mikäli epilepsia ei pysy riittävästi hallinnassa lääkähoidolla. (ks. kohdat 4.5 ja 4.8).

Sydäntauti

Potilaita, joilla on sydäntauti, kuten angina pectoris, sydämen vajaatoiminta tai rytmihäiriö tulee seurata interferonibeeta-1a-hoidon aloittamisen jälkeen mahdollisen kliinisen tilan heikkenemisen varalta. Interferonibeeta-1a-hoidon mahdollisesti aiheuttamat flunssankaltaiset oireet saattavat altistaa potilaita sydänoireille.

Pistoskohdan nekroosi

Pistoskohdan nekroosia on raportoitu potilailla, jotka ovat käyttäneet Rebif-valmistetta (ks. kohta 4.8). Pistoskohdan nekroosin riskin minimoimiseksi potilaita tulee opastaa seuraavasti:

- käyttää aseptista pistostekniikkaa
- vaihda pistoskohtaa joka annoksen jälkeen

Pistostekniikka tulee kerrata säännöllisesti itse lääkkeensä annosteluvien potilaiden kanssa varsinkin, jos pistoskohdan reaktioita esiintyy.

Jos potilaalla esiintyy ihon rikkoutumista, joka liittyy mahdollisesti pistoskohdan turvotukseen tai eritevuotoon, on potilaan käännyttävä lääkärin puoleen ennen kuin hän jatkaa Rebif- pistoksia. Jos potilaalla esiintyy useita ihorikkoja, tulee Rebif-hoito keskeyttää kunnes ne ovat parantuneet. Potilaat, joilla on yksittäinen haavauma, voivat jatkaa hoitoa sillä edellytyksellä, että nekroosi ei ole kovin laaja.

Maksan toimintahäiriö

Rebif-valmisteella tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa oireeton maksan transaminaasien (erityisesti alaniiniaminotransferaasin (ALAT)) nousu oli yleistä, ja 1-3 %:lla potilaista maksan transaminaasit nousivat yli 5-kertaiseksi normaaliin viitearvon ylärajaan nähden. Kliinisten oireiden puuttuessa seerumin ALAT-tasojä tulisi tarkkailla ennen hoidon aloittamista, yhden, kolmen ja kuuden kuukauden kuluttua hoidon aloittamisesta sekä määrääjain sen jälkeen. Rebif-annoksen alentamista tulisi harkita, jos ALAT-taso kohoaa yli 5-kertaiseksi normaaliin viitearvon ylärajaan nähden, ja nostaa uudelleen asteittain, kun entsyymiarvot ovat normalisoituneet. Rebif-hoito tulisi aloittaa varoen potilailla, joilla on taustana merkittävä maksasairaus, aktiivisen maksasairauden kliininen löydös, alkoholin väärinkäyttöä tai kohonnut seerumin ALAT-taso (>2,5-kertainen normaaliin viitearvon ylärajaan nähden). Rebif-hoito tulisi keskeyttää jos ilmenee ikterusta tai muita maksan toimintahäiriön kliinisiä oireita.

Muiden interferonibeeta-valmisteiden tavoin Rebif voi mahdollisesti aiheuttaa vaikea-asteisen maksavaurion, kuten akuutin maksan vajaatoiminnan (ks. kohta 4.8). Suurin osa vaikea-asteisista maksavauriotapauksista ilmeni hoidon ensimmäisten kuuden kuukauden aikana. Harvinaisen oireisen maksan toimintahäiriön mekanismia ei tunneta. Erityisiä riskitekijöitä näille tapauksille ei ole identifioitu.

Munuaiset ja virtsatie

Nefroottinen oireyhtymä

Interferonibeeta-hoidon aikana on raportoitu nefroottisen oireyhtymän tapauksia, joiden taustalla on ollut erilaisia nefropatioita, kuten kokoonpainuva fokaalinen segmentaalinen glomeruloskleroosi (FSGS), vähämuutoksinen munuaiskerästulehdus (MCD), membranoproliferatiivinen munuaiskerästulehdus (MPGN) ja membranoosi munuaiskerässairaus (MGN). Tapahtumia ilmoitettiin eri ajankohtina hoidon aikana ja niitä saattaa esiintyä useita vuosia kestäneen interferonibeeta-hoidon jälkeen. Varhaisten merkkien tai oireiden, esim. edeeman, proteinurian ja munuaisten vajaatoiminnan, säännöllinen tarkkailu on suositeltavaa, erityisesti potilailla, joilla on suuri munuaissairauden riski. Nefroottista oireyhtymää on ryhdyttävä hoitamaan nopeasti ja Rebif-hoidon lopettamista on harkittava.

Laboratorioarvojen muutokset

Interferonit aiheuttavat muutoksia laboratorioarvoihin. Tästä syystä, kliinisten oireiden puuttuessa, multipeliskleroosipotilaiden tavanomaisten laboratoriomäärittysten ja maksaentsyymien seurannan lisäksi täydellinen verenkuva, verisolujen erittelylaskenta ja verihiutalearvojen määrittäminen on suositeltavaa säännöllisin väliajoin (1, 3 ja 6 kuukautta) interferonibeeta-1a-hoidon aloittamisesta ja määrääjain sen jälkeen.

Kilpirauhasen toimintahäiriöt

Rebif-hoitoa saaville potilaille saattaa joskus kehittyä kilpirauhasen toimintaa kuvaavien laboratoriutulosten poikkeavuuksia tai olemassa olevien poikkeavuuksien pahenemista. Kilpirauhaskokeet suositellaan otettavaksi ennen hoidon aloitusta, ja mikäli havaitaan poikkeavuutta, joka 6.-12. kuukausi hoidon aloittamisen jälkeen. Jos kilpirauhasen toiminta on normaali ennen hoidon aloitusta, rutiinimaisia testauksia ei tarvita, mutta kokeet tulisi ottaa jos ilmenee kilpirauhasen toimintahäiriöön viittaavia kliinisiä löydöksiä (ks. kohta 4.8).

Vaikea-asteinen munuaisten tai maksan vajaatoiminta ja vaikea-asteinen myelosuppressio

Varovaisuutta ja huolellista seurantaa tulee noudattaa, kun interferonibeeta-1a:tä annetaan potilaille, joilla on vaikea-asteinen munuaisten tai maksan vajaatoiminta tai vaikea-asteinen myelosuppressio (luuytimen vajaatoiminta).

Neutraloivat vasta-aineet

Interferonibeeta-1a:lle saattaa kehittyä seerumin neutraloivia vasta-aineita. Vasta-aineiden tarkka esiintyvyys on toistaiseksi epäselvä. Kliinisen kokemuksen mukaan 24–48 kk:n jälkeen noin 24 % Rebif 22 mikrogrammaa -valmisteella hoidetuista potilaista kehittää interferonibeeta-1a:lle pysyviä vasta-aineita. Vasta-aineiden on todettu heikentävän interferonibeeta-1a:n farmakodynaamista vastetta (beeta-2-mikroglobuliini ja neopteriini). Vaikka vasta-aineiden muodostumisen kliinistä merkitystä ei ole täysin selvitetty, liittyy neutraloivien vasta-aineiden kehittyminen heikentyneeseen tehoon sekä kliinisten että MRI-muuttujien suhteen. Mikäli potilas reagoi huonosti Rebif-hoittoon sekä kehittää neutraloivia vasta-aineita, hoitavan lääkärin tulisi uudelleen arvioida Rebif-hoidon jatkamisen hyöty- ja haittasuhde.

Tutkittaessa seerumin vasta-aineiden syntymistä ja ilmenemistä, erilaisten menetelmien ja vasta-ainepositivisuusmääritelmien käyttäminen rajoittaa mahdollisuutta verrata antigeenisyyttä eri valmisteiden välillä.

Multippeliskleroosin muut muodot

Tietoa turvallisuudesta ja tehosta liikuntakyvyttömiä multippeliskleroosipotilaiden kohdalla on saatavilla vain niukasti. Rebif-valmistetta ei ole vielä tutkittu potilailla, joilla on primaaristi etenevä multippeliskleroosi, eikä lääkettä tule käyttää näille potilaille.

Apuaineet

Natriumpitoisuus

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

Bentsyylialkoholi

Tämä lääkevalmiste sisältää bentsyylialkoholia. Bentsyylialkoholi saattaa aiheuttaa allergisia reaktioita.

Alle 3-vuotiaita potilaita on seurattava hengitysoireiden varalta.

Kerro raskaana oleville ja imettäville potilaille apuaineen, bentsyylialkoholin, aiheuttamasta potentiaalisesta riskistä, sillä sitä voi kertyä elimistöön suuria määriä, jolloin se voi aiheuttaa metabolista asidoosia. Käytä varoen potilailla, joilla on heikentynyt maksan tai munuaisten toiminta, koska apuainetta, bentsyylialkoholia, voi ajan myötä kertyä elimistöön suuria määriä, jolloin se voi aiheuttaa metabolista asidoosia.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia interferonibeeta-1a-valmisteilla ei ole tehty ihmisillä.

Interferonien on raportoitu vähentävän joidenkin maksan sytokromi P-450:sta riippuvien entsyymien aktiivisuutta ihmisillä ja eläimillä. Varovaisuutta tulee noudattaa annettaessa Rebif-valmistetta yhdessä sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, joilla on kapea terapeuttinen indeksi ja suuressa määrin maksan sytokromi P-450 -järjestelmästä riippuva metaboloituminen, esim. epilepsialäkkeet ja eräät depressioläkkeet.

Rebif-valmisteen yhteisvaikutusta kortikosteroidien tai adrenokortikotrooppisen hormonin (ACTH) kanssa ei ole tutkittu järjestelmällisesti. Kliiniset tutkimukset osoittavat, että multippeliskleroosipotilaat voivat käyttää Rebif-valmistetta ja kortikosteroideja tai ACTH:ta relapsien aikana.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Raskauserkistereistä ja markkinoille tulon jälkeisistä kokemuksista saadut laajat tiedot (yli 1 000 raskaudesta) eivät viittaa merkittävien synnynnäisten poikkeavuuksien suurentuneeseen riskiin hedelmöitymistä edeltäneenä aikana beetainterferonille tapahtuneen altistuksen jälkeen tai ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana tapahtuneen altistuksen jälkeen. Altistuksen kesto ensimmäisen kolmanneksen aikana on kuitenkin epävarma, koska tiedot kerättiin beetainterferonin käytön ollessa vasta-aiheista raskauden aikana ja hoito todennäköisesti keskeytettiin, kun raskaus havaittiin ja/tai varmistettiin. Kokemusta toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikaisesta altistuksesta on erittäin niukasti.

Eläinkokeista saatujen tietojen perusteella (ks. kohta 5.3) spontaanin keskenmenon riski saattaa olla lisääntynyt. Tällä hetkellä saatavissa olevien tietojen perusteella ei spontaanien keskenmenojen riskiä raskaana olevilla, beetainterferonille altistuneilla naisilla voida arvioida riittävän hyvin, mutta tähän mennessä tiedot eivät viittaa suurentuneeseen riskiin.

Rebif-valmisteen käyttöä raskauden aikana voi harkita, jos se on kliinisesti tarpeen.

Imetys

Saatavilla olevat niukat tiedot interferonibeeta-1a:n kulkeutumisesta rintamaitoon sekä interferonibeetan kemialliset/fysikaaliset ominaisuudet viittaavat siihen, että ihmisen rintamaitoon erittyvät interferonibeeta-1a-määrät ovat mitättömiä. Ei ole odotettavissa haitallisia vaikutuksia vastasyntyneisiin tai imeväisiin.

Rebif-valmistetta voi käyttää rintaruokinnan aikana.

Hedelmällisyys

Rebif-valmisteen vaikutusta hedelmällisyyteen ei ole tutkittu.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Interferonibeetan käyttöön liittyvät keskushermostovaikutukset (esim. huimaus) saattavat vaikuttaa potilaiden ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn (ks. kohta 4.8).

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmät Rebif-hoidon aiheuttamat haittavaikutukset liittyvät flunssankaltaisiin oireisiin. Flunssankaltaiset oireet ovat merkittävimpiä hoidon alkuvaiheessa ja niiden esiintyvyys vähenee jatkuvassa hoidossa. Noin 70 %:lla Rebif-hoitoa saavista potilaista voidaan odottaa ilmenevän tyypillisiä interferonien aiheuttamia flunssankaltaisia oireita ensimmäisten kuuden kuukauden aikana hoidon aloittamisesta. Noin 30 %:lla potilaista ilmenee myös pistoskohdan reaktioita, pääasiassa lievää tulehdusta tai punoitusta. Oireeton maksan toimintakokeiden laboratorioarvojen kohoaminen tai leukosyyttiarvon aleneminen on myös yleistä.

Suurin osa interferonibeeta-1a:n käytön yhteydessä havaituista haitallisista reaktioista on tavallisesti lieviä ja ohimeneviä, ja annoksen pienentäminen auttaa niihin hyvin. Jos haittavaikutukset ovat vaikea-asteisia tai jatkuvat pitkään, Rebif-annosta voidaan väliaikaisesti pienentää tai hoito väliaikaisesti keskeyttää lääkärin harkinnan mukaan.

Haittavaikutusten luettelo

Esitetyt haittavaikutukset on identifioitu kliinisistä tutkimuksista sekä markkinoilletulon jälkeisistä raporteista (*tähtimerkki [*] ilmaisee, että haittavaikutus on havaittu markkinoilletulon jälkeisessä seurannassa*). Seuraavia määritelmiä käytetään jäljempänä kuvaamaan esiintymistiheyttä: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100 - < 1/10$), melko harvinainen, ($\geq 1/1\ 000 - < 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon esiintyvyys (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Veri ja imukudos

Hyvin yleinen: neutropenia, lymfopenia, leukopenia, trombosytopenia, anemia
Harvinainen: tromboottinen mikroangiopatia, mukaan lukien tromboottinen trombosytopteeninen purppura/hemolyytis-ureeminen oireyhtymä* (interferonibeetavalmistesten luokkamerkintä; ks. kohta 4.4), pansytopenia*

Umpieritys

Melko harvinainen: kilpirauhasen toimintahäiriö, joka ilmenee useimmiten hypotyroidismina tai hypertyroidismina

Immuunijärjestelmä

Harvinainen: anafylaktiset reaktiot*

Maksa ja sappi

Hyvin yleinen: oireeton transaminaasiarvon kohoaminen
Yleinen: transaminaasiarvon voimakas kohoaminen
Melko harvinainen: hepatiitti, johon saattaa liittyä ikterus*
Harvinainen: maksan vajaatoiminta* (ks. kohta 4.4), autoimmuunihepatiitti*

Psyykkiset häiriöt

Yleinen: masennus, unettomuus
Harvinainen: itsemurhayritys*

Hermosto

Hyvin yleinen: päänsärky
Melko harvinainen: kouristuskohtaukset*
Tuntematon esiintyvyys: ohimenevät neurologiset oireet (joita ovat tuntoaistin epäherkkyys, lihaskouristukset, tuntoharhat, kävelyvaikeudet, liikuntaelimistön jäykkyys) jotka saattavat muistuttaa MS-taudin pahenemisvaihetta*

Silmät

Melko harvinainen: verkkokalvon verisuonihäiriöt (esim. retinopatia, mikroinfarktit ja verkkokalvon laskimo- tai valtimotukos)*

Verisuonisto

Melko harvinainen: tromboemboliset tapahtumat*

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Melko harvinainen: hengenahdistus*
Tuntematon esiintyvyys: keuhkoverenpainetauti* (interferonivalmisteita koskeva luokkavaikutus, ks. keuhkoverenpainetauti-kohta jäljempänä)

Ruoansulatuselimistö

Yleinen: ripuli, oksentelu, pahoinvointi

Iho ja ihonalainen kudokset

Yleinen:	kutina, ihottuma, punoittava ihottuma, makulopapulaarinen ihottuma, hiustenlähtö*
Melko harvinainen:	nokkosihottuma*
Harvinainen:	Quincken edeema (angioedeema)*, erythema multiforme*, erythema multiforme muistuttavat ihoreaktiot*, Stevens-Johnsonin oireyhtymä*

Luusto, lihakset ja sidekudos

Yleinen:	lihaskipu, nivelkipu
Harvinainen:	lääkeaineen aiheuttama lupus erythematosus*

Munuaiset ja virtsatie

Harvinainen:	nefrootinen oireyhtymä*, glomeruloskleroosi* (ks. kohta 4.4).
--------------	---

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Hyvin yleinen:	pistoskohdan tulehdus, pistoskohdan reaktiot, influenssaa muistuttavat oireet
Yleinen:	pistoskohdan kipu, väsymys, vilunväristykset, kuume
Melko harvinainen:	pistoskohdan nekroosi, pistoskohdan kyhmy, pistoskohdan märkäpesäke, pistoskohdan tulehdukset*, hikoilun lisääntyminen*
Harvinainen:	pistoskohdan selluliitti*
Tuntematon esiintyvyys:	pannikuliitti (esiintyi pistoskohdassa)

Pediatriset potilaat

Lapsilla tai nuorilla ei ole tehty muodollisia kliinisiä tai farmakokineettisiä tutkimuksia. Rajalliset turvallisuustiedot viittaavat siihen, että turvallisuusprofiili Rebif 22 mikrogrammaa- tai 44 mikrogrammaa -valmistetta kolmesti viikossa saavilla lapsilla ja nuorilla (2-17-vuotiaat) on samankaltainen kuin aikuisilla.

Lääkeryhmävaikutukset

Interferonien käyttöön on liittynyt anoreksiaa, huimausta, ahdistuneisuutta, rytmihäiriöitä, vasodilataatiota, palpitaatiota, menorragiaa ja metrorragiaa. Autovasta-aineiden muodostuminen voi lisääntyä interferonibeetahoidon aikana.

Keuhkoverenpainetauti

Beetainterferonihoidon yhteydessä on ilmoitettu keuhkoverenpainetautitapauksia. Tapauksia ilmoitettiin eri ajankohtina, jopa useita vuosia beetainterferonihoidon aloittamisen jälkeen.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

Field Code Changed

4.9 Yliannostus

Yliannostustapauksessa potilas tulee toimittaa sairaalahoitoon seurantaa ja tarvittaessa annettavaa oireenmukaista hoitoa varten.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: immunostimulantit, interferonit, ATC-koodi: L03AB07

Interferonit ovat endogeenisiä glykoproteiineja, joilla on immuunivastetta sääteleviä, antiviraalisia ja antiproliferatiivisia vaikutuksia.

Rebif (interferonibeeta-1a) on aminohapposekvensiltään endogeenisen humaanin interferonibeetan kaltainen. Rebif tuotetaan nisäkässoluissa (kiinanhamsterin munasarjasoluissa) ja on siksi glykosyloitu kuten luonnollinen proteiini.

Antotavasta riippumatta Rebif saa aikaan selvät farmakodynaamiset muutokset. 24 tunnin kuluessa kerta-annoksen jälkeen lisääntyy sekä solunsisäinen että seerumin 2-5A-syntetaasin aktiivisuus ja seerumin beeta-2-mikroglobuliini- ja neopteriinipitoisuudet nousevat ja alkavat laskea kahden päivän kuluessa. Lihakseen ja ihon alle annetuilla annoksilla saadaan aikaan täysin samanlainen vaikutus. 48 tunnin välein neljästi toistetussa ihonalaisessa annostelussa nämä biologiset vasteet säilyvät ilman merkkejä toleranssin kehittymisestä.

Annettaessa valmistetta terveille vapaaehtoisille ihon alle, interferonibeeta-1a muodostaa biologisia responsseja markkereita (esim. 2',5'-OAS-aktiivisuus, neopteriini ja beeta2-mikroglobuliini). Yhden ihonalaisen injektion jälkeen huippupitoisuudet neopteriinilla, beeta2-mikroglobuliinilla ja 2'5'-OAS:llä saavutettiin 24–48 tunnissa, MX1:llä 12 tunnissa ja OAS1:llä ja OAS2:lla 24 tunnissa. Vastaavan korkuisia ja pituisia huippupitoisuuksia havaittiin useimmilla näistä markkereista ensimmäisen ja kuudennen annon jälkeen.

Rebif-valmisteen tarkkaa vaikutusmekanismia multipeliskleroosissa tutkitaan edelleen.

Yksittäinen kliininen multipeliskleroosiin viittaava tapahtuma

Yksi 2-vuotinen kontrolloitu kliininen Rebif-tutkimus tehtiin potilailla, joilla oli yksittäinen kliininen multipeliskleroosista johtuvaan demyelinaatioon viittaava tapahtuma. Tutkimukseen osallistuneilla potilailla oli T2-painotetussa magneettikuvauksessa vähintään kaksi kliinisesti oireetonta leesiota, joiden koko on vähintään 3 mm ja joista vähintään yksi on ovoidinen, periventrikulaarinen tai infratentoriaalinen. Muut sairaudet kuin multipeliskleroosi, jotka voisivat paremmin selittää potilaan oireet, oli suljettava pois.

Potilaat satunnaistettiin kaksoissokkoutetusti saamaan joko Rebif 44 mikrogrammaa kolmesti viikossa, Rebif 44 mikrogrammaa kerran viikossa tai lumelääkettä. Jos potilaalla ilmeni varman multipeliskleroosin vahvistava toinen kliininen demyelinoiva tapahtuma, potilaat vaihtoivat suositeltuun annostukseen Rebif 44 mikrogrammaa kolmesti viikossa avoimessa asetelmassa siten, että alkuperäisen satunnaistamisen sokkoutus säilytettiin.

Tässä tutkimuksessa saadut kolmesti viikossa annetun Rebif 44 mikrogrammaa -valmisteen tehoa koskevat tulokset lumelääkkeeseen verrattuna ovat seuraavat:

Tilastolliset tunnusluvut	Hoito		Hoitoverailu Rebif 44 µg kolmesti viikossa verrattuna lumelääkkeeseen		
	Lumelääke (n=171)	Rebif 44 µg tiw (n=171)	Riskin vähenemä	Coxin suhteellinen hasardisuhde [95 % CI]	Logrank p-arvo
McDonald (2005) -konversio					
Tapahtumien lkm	144	106			
KM-estimaatti	85,8 %	62,5 %	51 %	0,49 [0,38;0,64]	<0,001
CDMS-konversio					
Tapahtumien lkm	60	33			
KM-estimaatti	37,5 %	20,6 %	52 %	0,48 [0,31;0,73]	<0,001
CUA-leesioiden keskiarvo henkilöä ja kuvausta kohden kaksoissokkoutetun jakson aikana					
Pienin neliösumman keskiarvo (SE)	2,59 (0,30)	0,50 (0,06)	81 %	0,19 [0,14;0,26]*	<0,001
tiw: kolmesti viikossa, CI: luottamusväli, CUA: yhdistetyt aktiiviset					
* Pienin neliösumman keskiarvon suhde [95 % CI]					

Tällä hetkellä ei ole olemassa vakiintunutta määritelmää potilaille, joilla on suuri sairastumisriski, vaikka varovaisemmassa lähestymistavassa hyväksytään vähintään yhdeksän T2-hyperintensiivistä leesiota ensimmäisessä kuvauksessa ja vähintään yksi uusi T2 tai yksi uusi gadoliniumtehosteinen leesiota seurantakuvauksessa, joka on tehty vähintään 1 kuukauden kuluttua ensimmäisestä kuvauksesta. Hoitoa tulee kuitenkin joka tapauksessa harkita ainoastaan potilaille, joilla katsotaan olevan suuri sairastumisriski.

Relapsoiva remittoiva multippeliskleroosi

Rebif-valmisteen tehoa ja turvallisuutta on tutkittu relapsoivaa remittoivaa multippeliskleroosia sairastavilla potilailla annoksilla, jotka vaihtelivat 11 ja 44 mikrogramman (3–12 miljoonaa IU) välillä, annettuna ihon alle kolmesti viikossa. Rekisteröidyllä annostuksella Rebif 22 mikrogrammaa -valmisteen on todettu vähentävän kliinisten pahenemisvaiheiden ilmaantuvuutta (n. 30 % kahden vuoden aikana) ja vaikeusastetta potilailla, joilla oli vähintään kaksi pahenemisvaihetta edeltävien kahden vuoden aikana ja joiden EDSS oli tutkimuksen alkaessa 0–5,0. Niiden potilaiden osuus, joiden tauti eteni määriteltynä vähintään yhden EDSS-pisteen lisääntymisenä varmistettuna kolmen kuukauden päästä väheni 39 %:sta (lumelääke) 30 %:iin (Rebif 22 mikrogrammaa). Neljän vuoden aikana eksaserbaatiot vähenivät keskimäärin 22 % potilailla, joita hoidettiin Rebif 22 mikrogrammaa -valmisteella, ja 29 % potilailla, joita hoidettiin Rebif 44 mikrogrammaa -valmisteella, verrattuna potilasryhmään, jota hoidettiin lumelääkkeellä kaksi vuotta ja sitten joko Rebif 22 tai 44 mikrogrammaa -valmisteella seuraavien kahden vuoden ajan..

Sekundaaris-progressiivinen multippeliskleroosi

Kolmivuotisessa tutkimuksessa sekundaaris-progressiivisilla multippeliskleroosipotilailla (EDSS 3-6,5), joilla tauti eteni edeltävien kahden vuoden aikana ja joilla ei ollut pahenemisvaiheita edeltävien kahdeksan viikon aikana, Rebif-valmisteella ei ollut merkittävää vaikutusta toimintakyvyn heikkenemiseen, mutta pahenemisvaiheiden määrä väheni noin 30 %. Mikäli potilasjoukko jaetaan kahteen alaryhmään (ne, joilla ei ollut esiintynyt pahenemisvaiheita kahden vuoden aikana ennen tutkimusta, ja ne, joilla niitä oli esiintynyt), ilman pahenemisvaiheita olleilla potilailla ei havaittu vaikutusta toimintakyvyn. Sen sijaan niiden potilaiden osuus, joiden toimintakyky oli heikentynyt tutkimuksen lopussa, väheni 70 %:sta (lumelääke) 57 %:iin (Rebif 22 mikrogrammaa ja 44 mikrogrammaa yhdessä) potilailla, joilla oli esiintynyt pahenemisvaiheita. Näihin alaryhmistä jälkikäteen saatuihin tuloksiin tulee suhtautua varovaisesti.

Primaaris-progressiivinen multipeliskleroosi

Rebif-valmistetta ei ole vielä tutkittu potilailla, joilla on primaaris-progressiivinen multipeliskleroosi, eikä sitä tule käyttää näille potilaille.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Terveillä vapaaehtoisilla laskimonsisäisen annostelun jälkeen interferonibeeta-1a:n pitoisuus laskee nopeasti korkeamman kortaluvun kinetiikan mukaisesti. Seerumipitoisuuden taso on verrannollinen annoksen suuruuteen. Interferonibeeta-1a-altistus on samankaltainen annosteltaessa Rebif ihon alle ja lihakseen.

Jakautuminen

Annettaessa toistetusti 22 ja 44 mikrogramman Rebif-injektio ihon alle maksimipitoisuudet havaittiin tyypillisesti 8 tunnin kuluttua, mutta tässä oli paljon vaihtelua.

Eliminaatio

Terveille vapaaehtoisille toistetusti ihon alle annettujen annosten jälkeen pääasialliset farmakokineettiset parametrit (AUC_{tau} ja C_{max}) suurenevät suhteessa annoksen suurenemiseen 22 mikrogrammasta 44 mikrogrammaan. Arvioitu näennäinen puoliintumisaika on 50–60 tuntia, joka vastaa useiden annosten jälkeen havaittavaa akkumulaatiota.

Metabolia

Interferonibeeta-1a metaboloituu ja erittyy lähinnä maksan ja munuaisten kautta.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta sekä genotoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Rebif-valmisteen karsinogeenisuutta ei ole tutkittu.

Apinoilla tehdyissä alkio- ja sikiötoksisuustutkimuksissa ei ole löytynyt merkkejä lisääntymishäiriöistä. Eläinkokeissa, joissa käytettiin interferonialfaa- ja beetaa, on raportoitu keskenmenoja lisäävää vaikutusta. Interferonibeeta-1a:n vaikutuksista miesten fertiiliteettiin ei ole tietoa.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Mannitoli
Poloksameeri 188
L-metioniini
Bentsyylialkoholi
Natriumasetaatti
Etikkahappo pH:n säätelyyn
Natriumhydroksidi pH:n säätelyyn
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

18 kuukautta.
Ensimmäisen pistoksen jälkeen käytettävä 28 päivän kuluessa.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2°C - 8°C), älä säilytä jäädytyselmentin läheisyydessä. Ei saa jäättyä. Säilytä sylinteriampulli alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Injektori (RebiSmart), joka sisältää esitäytetyn Rebif-sylinteriampullin, on säilytettävä säilytyslaatikossaan jääkaapissa (2°C - 8°C).

Hoidon toteuttamiseksi matkan yhteydessä voi potilas ottaa Rebif-valmisteen jääkaapista ja säilyttää sitä alle 25°C:n lämpötilassa yhden, korkeintaan 14 vuorokautta kestävä jaksen ajan. Rebif täytyy laittaa sen jälkeen takaisin jääkaappiin ja käyttää ennen viimeistä käyttöpäivämäärää.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Sylinteriampullit (tyypin I lasi), joissa on mäntätulppa (kumia) ja suojakorkki (alumiinia ja halobutylikumia), sisältävät 1,5 ml injektioneesteliuosta.

Pakkauksessa on 2 sylinteriampullia.
Tämä pakkaus vastaa potilaan ensimmäisen hoitokuukauden lääketarvetta.

6.6 Erityiset varoitimet hävittämiseksi ja muut käsittelyohjeet

Esitäytetyssä sylinteriampullissa oleva injektioneeste on valmis käytettäväksi RebiSmart elektronisen injektorin kanssa. Ohjeita injektorin säilyttämiseen sylinteriampullin kanssa löydät kohdasta 6.4.

Moniannoskäyttöön. Ainoastaan kirkasta tai opaalinhoitoista liuosta, jossa ei ole hiukkasia eikä näkyviä merkkejä pilaantumisesta, tulisi käyttää.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/98/063/010

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 04. toukokuuta 1998
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 04. toukokuuta 2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rebif 22 mikrogrammaa injektioneste, liuos, esitötetty kynä

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen esitötetty kynä sisältää 22 mikrogrammaa (6 MIU*) interferonibeeta-1a:ta** 0,5 ml:ssa liuosta.

*miljoonaa kansainvälistä yksikköä, määritettynä valmistajan omalla biologisella sytopaattista vaikutusta (CPE) mittaavalla menetelmällä interferonibeeta-1a standardiin nähden. Referenssinä käytetään kansainvälisellä NIH-standardilla (GB-23-902-531) kalibroitua standardia.

** tuotettu yhdistelmä-DNA-tekniikalla kiinanhamsterin munasarjasoluissa (CHO-K1).

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: Sisältää 2,5 mg bentsyylialkoholia per 0,5 ml:n annos. Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos, esitötetty kynä.

Kirkas tai opaalinhohtoinen liuos, pH on 3,5-4,5 ja osmolariteetti 250-450 mOsm/l.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Rebif on tarkoitettu relapsoivan multippliskleroosin hoitoon.

Kliinisissä tutkimuksissa määritelmänä käytettiin kahta tai useampaa akuuttia pahenemisvaihetta edeltävien kahden vuoden aikana (ks. kohta 5.1).

Tehoa ei ole osoitettu potilailla, joilla on sekundaaris-progressiivinen multippliskleroosi ilman jatkuvaa relapsoivaa aktiivisuutta (ks. kohta 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Hoito tulee aloittaa MS-taudin hoitoon perehtyneen lääkärin valvonnassa.

Rebif-valmistetta on saatavissa kolmena vahvuutena: 8,8 mikrogrammaa, 22 mikrogrammaa ja 44 mikrogrammaa. Rebif-hoidon aloittaville potilaille Rebif 8,8 mikrogrammaa ja Rebif 22 mikrogrammaa ovat saatavissa ensimmäisen kuukauden tarvetta vastaavassa pakkauksessa.

Annostus

Rebif-valmisteen suositeltu annostus on 44 mikrogrammaa kolmesti viikossa ihonalaisena injektiona. Matalampaa annosta 22 mikrogrammaa, joka annetaan niin ikään kolmesti viikossa ihonalaisena injektiona, suositellaan potilaille, joille korkeampi annos ei hoitavan lääkärin mielestä sovi.

Aloitettaessa hoito Rebif-valmisteella tulee annosta nostaa asteittain, jotta takyfylaksia lääkeaineen haittavaikutuksille pääsisi kehittymään ja haittavaikutukset olisivat mahdollisimman vähäiset. Rebif-aloituspakkaus vastaa potilaan ensimmäisen kuukauden lääketarvetta.

Pediatriset potilaat

Lapsilla tai nuorilla ei ole tehty virallisia kliinisiä tai farmakokineettisiä tutkimuksia. Kuitenkin, eräissä pediatrisissa retrospektiivisissä kohorttitutkimuksissa kerättiin turvallisuustietoja

potilaskertomuksista liittyen Rebif-valmisteen käyttöön lapsilla (n=52) ja nuorilla (n=255). Tämän tutkimuksen tulokset viittaavat siihen, että Rebif 22 mikrogrammaa- tai 44 mikrogrammaa -valmisteiden turvallisuusprofiili käytettynä ihon alle kolmesti viikossa lapsille (2-11-vuotiaat) ja nuorille (12-17-vuotiaat) on samankaltainen kuin aikuisilla.

Rebif-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 2-vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Rebif-valmistetta ei tulisi käyttää tälle ikäryhmälle.

Antotapa

RebiDose on käyttövalmis esitötetty kynä ihonalaista injeksiota varten. Se on tarkoitettu yhtä käyttökertaa varten ja sitä tulee käyttää ainoastaan sen jälkeen, kun potilaalle ja/tai hänen hoitajalleen on annettu riittävä opastus.

Annosteltaessa Rebif-valmistetta RebiDose-kynällä on noudatettava pakkausselosteessa annettuja ohjeita.

Ennen injeksiota sekä 24 tunnin ajan jokaisen injektion jälkeen on suositeltavaa käyttää antipyreettistä analgeettia Rebifin antoon liittyvien flunssankaltaisten oireiden vähentämiseksi.

Tällä hetkellä ei tiedetä, kuinka kauan potilaiden lääkehoitoa tulisi jatkaa. Rebif- valmisteen turvallisuutta ja tehoa ei ole osoitettu neljää vuotta pidempään kestäneessä hoidossa. Hoidon tuloksellisuuden arviointi suositellaan tehtäväksi vähintään joka toinen vuosi neljän vuoden ajan Rebif-hoidon aloittamisen jälkeen, ja päätös pidempiaikaisesta hoidosta tulisi sitten tehdä potilaskohtaisesti hoitavan lääkärin toimesta.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys luonnolliselle tai rekombinantille interferonibeetalle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Vakava masennus ja/tai itsemurha-ajatukset (ks. kohdat 4.4 ja 4.8)

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja erännumero dokumentoitava selkeästi.

Yleinen suositus

Potilaille on kerrottava yleisimmistä interferonibeeta-hoitoon liittyvistä haittavaikutuksista, kuten flunssan kaltaisesta oireyhtymästä (ks. kohta 4.8). Haittavaikutusoireet ovat yleensä voimakkaimmillaan hoitoa aloitettaessa, ja lievittyvät ja harvenevat hoidon jatkuessa.

Tromboottinen mikroangiopatia (TMA)

Interferonibeetavalmisteiden käytön yhteydessä on raportoitu tromboottista mikroangiopatiaa, joka on ilmennyt tromboottisena trombositopenisenä purppurana (TTP) tai hemolyttis-ureemisenä oireyhtymänä (HUS), myös kuolemaan johtaneina tapauksina. Tapahtumia on ilmoitettu eri ajankohtina hoidon aikana ja niitä saattaa esiintyä useita viikkoja tai useita vuosia interferonibeetahoidon aloittamisen jälkeen. Varhaisia kliinisiä oireita ovat trombositopenia, hypertension ilmaantuminen, kuume, keskushermosto-oireet (esim. sekavuus, pareesi) ja munuaisten vajaatoiminta. Tromboottiseen mikroangiopatiaan viittaavia laboratoriolöydöksiä ovat pienentynyt trombosyyttimäärä, hemolyyttisestä johtuva suurentunut seerumin laktatidehydrogenaasi (LDH) -pitoisuus ja skistosyytit (punasolufragmentit) veren sivelyvalmisteessa. Jos tromboottisen mikroangiopatian kliinisiä oireita näin ollen havaitaan, trombosyyttitasojen, seerumin LDH:n,

sivelyvalmisteiden ja munuaisten toiminnan lisätutkimukset ovat suositeltavia. Jos tromboottinen mikroangiopatia todetaan, hoito on aloitettava välittömästi (plasmanvaihtoa on harkittava) ja interferonibeetavalmisteen välitöntä lopettamista suositellaan.

Masennus ja itsemurha-ajatukset

Rebifi-valmistetta tulisi antaa varoen potilaille, joilla on ollut tai on parhaillaan masentuneisuushäiriö ja erityisesti niille, joilla on ollut aiemmin itsemurha-ajatuksia (ks. kohta 4.3). Masentuneisuutta ja itsemurha-ajatuksia esiintyy tavallista useammin multippeliskleroosipotilailla ja interferonien käytön yhteydessä. Rebif-hoitoa saavia potilaita tulee neuvoa ilmoittamaan mahdollisista masennusoireista ja/tai itsemurha-ajatuksista välittömästi hoitavalle lääkärille. Potilaita, joilla ilmenee masennusoireita tulee seurata tarkkaan Rebif-hoidon aikana ja hoitaa asianmukaisesti. Rebif-hoidon keskeyttämistä on harkittava (ks. kohdat 4.3 ja 4.8).

Kouristustaudit

Rebif-valmistetta tulee antaa varoen potilaille, joilla on aiemmin esiintynyt kouristuskohtauksia ja potilaille, joita hoidetaan epilepsialääkkeillä, erityisesti mikäli epilepsia ei pysy riittävästi hallinnassa lääkähoidolla. (ks. kohdat 4.5 ja 4.8).

Sydäntauti

Potilaita, joilla on sydäntauti kuten angina pectoris, sydämen vajaatoiminta tai rytmihäiriö tulee seurata interferonibeeta-1a-hoidon aloittamisen jälkeen mahdollisen kliinisen tilan heikkenemisen varalta. Interferonibeeta-1a-hoidon mahdollisesti aiheuttamat flunssankaltaiset oireet saattavat altistaa potilaita sydänoireille.

Pistoskohdan nekroosi

Pistoskohdan nekroosia on raportoitu potilailla, jotka ovat käyttäneet Rebif-valmistetta (ks. kohta 4.8). Pistoskohdan nekroosin riskin minimoimiseksi potilaita tulee opastaa seuraavasti:

- käyttää aseptista pistostekniikkaa
- vaihda pistoskohtaa joka annoksen jälkeen

Pistostekniikka tulee kerrata säännöllisesti itse lääkkeensä annostelevien potilaiden kanssa varsinkin, jos pistoskohdan reaktioita esiintyy.

Jos potilaalla esiintyy ihon rikkoutumista, joka liittyy mahdollisesti pistoskohdan turvotukseen tai eritevuotoon, on potilaan käännyttävä lääkärin puoleen ennen kuin hän jatkaa Rebif-pistoksia. Jos potilaalla esiintyy useita ihorikkoja, tulee Rebif-hoito keskeyttää kunnes ne ovat parantuneet. Potilaat, joilla on yksittäinen haavauma, voivat jatkaa hoitoa sillä edellytyksellä, että nekroosi ei ole kovin laaja.

Maksan toimintahäiriö

Rebif-valmisteella tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa oireeton maksan transaminaasien (erityisesti alaniiniaminotransferaasin (ALAT)) nousu oli yleistä, ja 1-3 %:lla potilaista maksan transaminaasit nousivat yli 5-kertaisiksi normaaliin viitearvon ylärajaan nähden. Kliinisten oireiden puuttuessa seerumin ALAT-tasoa tulisi tarkkailla ennen hoidon aloittamista, yhden, kolmen ja kuuden kuukauden kuluttua hoidon aloittamisesta sekä määrääjain sen jälkeen. Rebif-annoksen alentamista tulisi harkita, jos ALAT-taso kohoaa yli 5-kertaiseksi normaaliin viitearvon ylärajaan nähden, ja nostaa uudelleen asteittain, kun entsyymiarvot ovat normalisoituneet. Rebif-hoito tulisi aloittaa varoen potilailla, joilla on taustana merkittävä maksasairaus, aktiivisen maksasairauden kliininen löydös, alkoholin väärinkäyttöä tai kohonnut seerumin ALAT-taso (>2,5-kertainen normaaliin viitearvon ylärajaan nähden). Rebif-hoito tulisi keskeyttää jos ilmenee ikterusta tai muita maksan toimintahäiriön kliinisiä oireita.

Muiden interferonibeeta-valmisteiden tavoin Rebif voi mahdollisesti aiheuttaa vaikea-asteisen maksavaurion, kuten akuutin maksan vajaatoiminnan (ks. kohta 4.8). Suurin osa vaikea-asteisista maksavauriotapauksista ilmeni hoidon ensimmäisten kuuden kuukauden aikana. Harvinaisen oireisen maksan toimintahäiriön mekanismia ei tunneta. Erityisiä riskitekijöitä näille tapauksille ei ole identifioitu.

Munuaiset ja virtsatiet

Nefroottinen oireyhtymä

Interferonibeeta-hoidon aikana on raportoitu nefroottisen oireyhtymän tapauksia, joiden taustalla on ollut erilaisia nefropatioita, kuten kokoonpainuva fokaalinen segmentaalinen glomeruloskleroosi (FSGS), vähämuutoksinen munuaiskerästulehdus (MCD), membranoproliferatiivinen munuaiskerästulehdus (MPGN) ja membraanoosi munuaiskerässairaus (MGN). Tapahtumia ilmoitettiin eri ajankohtina hoidon aikana ja niitä saattaa esiintyä useita vuosia kestäneen interferonibeeta-hoidon jälkeen. Varhaisten merkkien tai oireiden, esim. edeeman, proteinurian ja munuaisten vajaatoiminnan, säännöllinen tarkkailu on suositeltavaa, erityisesti potilailla, joilla on suuri munuaissairauden riski. Nefroottista oireyhtymää on ryhdyttävä hoitamaan nopeasti ja Rebif-hoidon lopettamista on harkittava.

Laboratorioarvojen muutokset

Interferonit aiheuttavat muutoksia laboratorioarvoihin. Tästä syystä, kliinisten oireiden puuttuessa, multipeliskleroosipotilaiden tavanomaisten laboratoriomääritysten ja maksaentsyymien seurannan lisäksi täydellinen verenkuvaa, verisolujen erittelylaskenta ja verihiutalearvojen määrittäminen on suositeltavaa säännöllisin väliajoin (1, 3 ja 6 kuukautta) interferonibeeta-1a-hoidon aloittamisesta ja määrääjain sen jälkeen.

Kilpirauhasen toimintahäiriöt

Rebif-hoitoa saaville potilaille saattaa joskus kehittyä kilpirauhasen toimintaa kuvaavien laboratoriotulosten poikkeavuuksia tai olemassa olevien poikkeavuuksien pahenemista. Kilpirauhaskokeet suositellaan otettavaksi ennen hoidon aloitusta, ja mikäli havaitaan poikkeavuutta, joka 6.-12. kuukausi hoidon aloittamisen jälkeen. Jos kilpirauhasen toiminta on normaali ennen hoidon aloitusta, rutiinimaisia testauksia ei tarvita, mutta kokeet tulisi ottaa jos ilmenee kilpirauhasen toimintahäiriöön viittaavia kliinisiä löydöksiä (ks. kohta 4.8).

Vaikea-asteinen munuaisten tai maksan vajaatoiminta ja vaikea-asteinen myelosuppressio

Varovaisuutta ja huolellista seurantaa tulee noudattaa, kun interferonibeeta-1a:ta annetaan potilaille, joilla on vaikea-asteinen munuaisten tai maksan vajaatoiminta tai vaikea-asteinen myelosuppressio (luuytimen vajaatoiminta).

Neutraloivat vasta-aineet

Interferonibeeta-1a:lle saattaa kehittyä seerumin neutraloivia vasta-aineita. Vasta-aineiden tarkka esiintyvyys on toistaiseksi epäselvä. Kliinisen kokemuksen mukaan 24-48 kk:n jälkeen noin 24 % Rebif 22 mikrogrammaa -valmisteella hoidetuista potilaista kehittää interferonibeeta-1a:lle pysyviä vasta-aineita. Vasta-aineiden on todettu heikentävän interferonibeeta-1a:n farmakodynaamista vastetta (beeta-2-mikroglobuliini ja neopteriini). Vaikka vasta-aineiden muodostumisen kliinistä merkitystä ei ole täysin selvitetty, liittyy neutraloivien vasta-aineiden kehittyminen heikentyneeseen tehoon sekä kliinisten että MRI-muuttujien suhteen. Mikäli potilas reagoi huonosti Rebif-hoittoon sekä kehittää neutraloivia vasta-aineita, hoitavan lääkärin tulisi uudelleen arvioida Rebif-hoidon jatkamisen hyöty- ja haittasuhde.

Tutkittaessa seerumin vasta-aineiden syntymistä ja ilmenemistä, erilaisten menetelmien ja vasta-ainepositiivisuusmääritelmien käyttäminen rajoittaa mahdollisuutta verrata antigeenisyyttä eri valmisteiden välillä.

Multippeliskleroosin muut muodot

Tietoa turvallisuudesta ja tehosta liikuntakyvyttömiä multippeliskleroosipotilaiden kohdalla on saatavilla vain niukasti. Rebif-valmistetta ei ole vielä tutkittu potilailla, joilla on primaaristi etenevä multippeliskleroosi, eikä lääkettä tule käyttää näille potilaille.

Apuaineet

Natriumpitoisuus

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

Bentsyylialkoholi

Tämä lääkevalmiste sisältää bentsyylialkoholia. Bentsyylialkoholi saattaa aiheuttaa allergisia reaktioita.

Alle 3-vuotiaita potilaita on seurattava hengitysoireiden varalta.

Kerro raskaana oleville ja imettäville potilaille apuaineen, bentsyylialkoholin, aiheuttamasta potentiaalisesta riskistä, sillä sitä voi kertyä elimistöön suuria määriä, jolloin se voi aiheuttaa metabolista asidoosia. Käytä varoen potilailla, joilla on heikentynyt maksan tai munuaisten toiminta, koska apuainetta, bentsyylialkoholia, voi ajan myötä kertyä elimistöön suuria määriä, jolloin se voi aiheuttaa metabolista asidoosia.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia interferonibeeta-1a-valmisteilla ei ole tehty ihmisillä.

Interferonien on raportoitu vähentävän joidenkin maksan sytokromi P-450:sta riippuvien entsyymien aktiivisuutta ihmisillä ja eläimillä. Varovaisuutta tulee noudattaa annettaessa Rebif-valmistetta yhdessä sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, joilla on kapea terapeutinen indeksi ja suuressa määrin maksan sytokromi P-450 -järjestelmästä riippuva metaboloituminen, esim. epilepsialääkkeet ja eräät depressiolääkkeet.

Rebif-valmisteen yhteisvaikutusta kortikosteroidien tai adrenokortikotrooppisen hormonin (ACTH) kanssa ei ole tutkittu järjestelmällisesti. Kliiniset tutkimukset osoittavat, että multippeliskleroosipotilaat voivat käyttää Rebif-valmistetta ja kortikosteroideja tai ACTH:ta relapsien aikana.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Raskausrekistereistä ja markkinoille tulon jälkeisistä kokemuksista saadut laajat tiedot (yli 1 000 raskaudesta) eivät viittaa merkittävien synnynnäisten poikkeavuuksien suurentuneeseen riskiin hedelmöitymistä edeltäneenä aikana beetainterferonille tapahtuneen altistuksen jälkeen tai ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana tapahtuneen altistuksen jälkeen. Altistuksen kesto ensimmäisen kolmanneksen aikana on kuitenkin epävarma, koska tiedot kerättiin beetainterferonin käytön ollessa vasta-aiheista raskauden aikana ja hoito todennäköisesti keskeytettiin, kun raskaus havaittiin ja/tai varmistettiin. Kokemusta toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikaisesta altistuksesta on erittäin niukasti.

Eläinkokeista saatujen tietojen perusteella (ks. kohta 5.3) spontaanin keskenmenon riski saattaa olla lisääntynyt. Tällä hetkellä saatavissa olevien tietojen perusteella ei spontaanien keskenmenojen riskiä raskaana olevilla, beetainterferonille altistuneilla naisilla voida arvioida riittävän hyvin, mutta tähän mennessä tiedot eivät viittaa suurentuneeseen riskiin.

Rebif-valmisteen käyttöä raskauden aikana voi harkita, jos se on kliinisesti tarpeen.

Imetys

Saatavilla olevat niukat tiedot interferonibeeta-1a:n kulkeutumisesta rintamaitoon sekä interferonibeetan kemialliset/fysikaaliset ominaisuudet viittaavat siihen, että ihmisen rintamaitoon erittyvät interferonibeeta-1a-määrät ovat mitättömiä. Ei ole odotettavissa haitallisia vaikutuksia vastasyntyneisiin tai imeväisiin.

Rebif-valmistetta voi käyttää rintaruokinnan aikana.

Hedelmällisyys

Rebif-valmisteen vaikutusta hedelmällisyyteen ei ole tutkittu.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Interferonibeetan käyttöön liittyvät keskushermostovaikutukset (esim. huimaus) saattavat vaikuttaa potilaiden ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn (ks. kohta 4.8).

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmät Rebif-hoidon aiheuttamat haittavaikutukset liittyvät flunssankaltaisiin oireisiin. Flunssankaltaiset oireet ovat merkittävimpiä hoidon alkuvaiheessa ja niiden esiintyvyys vähenee jatkuvassa hoidossa. Noin 70 %:lla Rebif-hoitoa saavista potilaista voidaan odottaa ilmenevän tyypillisiä interferonien aiheuttamia flunssankaltaisia oireita ensimmäisten kuuden kuukauden aikana hoidon aloittamisesta. Noin 30 %:lla potilaista ilmenee myös pistoskohdan reaktioita, pääasiassa lievää tulehdusta tai punoitusta. Oireeton maksan toimintakokeiden laboratorioarvojen kohoaminen tai leukosyyttiarvon aleneminen on myös yleistä.

Suurin osa interferonibeeta-1a:n käytön yhteydessä havaituista haitallisista reaktioista on tavallisesti lieviä ja ohimeneviä, ja annoksen pienentäminen auttaa niihin hyvin. Jos haittavaikutukset ovat vaikea-asteisia tai jatkuvat pitkään, Rebif-annosta voidaan väliaikaisesti pienentää tai hoito väliaikaisesti keskeyttää lääkärin harkinnan mukaan.

Haittavaikutusten luettelo

Esitetyt haittavaikutukset on identifioitu kliinisistä tutkimuksista sekä markkinoilletulon jälkeisistä raporteista (*tähtimerkki [*] ilmaisee, että haittavaikutus on havaittu markkinoilletulon jälkeisessä seurannassa*). Seuraavia määritelmiä käytetään jäljempänä kuvaamaan esiintymistiheyttä: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100 - < 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000 - < 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon esiintyvyys (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Veri ja imukudos

Hyvin yleinen:

neutropenia, lymfopenia, leukopenia, trombosytopenia, anemia

Harvinainen:

tromboottinen mikroangiopatia, mukaan lukien tromboottinen trombosytopteeninen purppura/hemolyytis-ureeminen oireyhtymä* (interferonibeetavalmistesten luokkamerkintä; ks. kohta 4.4), pansytopenia*

Umpieritys

Melko harvinainen: kilpirauhasen toimintahäiriö, joka ilmenee useimmiten hypotyroidismina tai hypertyroidismina

Immuunijärjestelmä

Harvinainen: anafylaktiset reaktiot*

Maksa ja sappi

Hyvin yleinen: oireeton transaminaasiarvon kohoaminen

Yleinen: transaminaasiarvon voimakas kohoaminen

Melko harvinainen: hepatiitti, johon saattaa liittyä ikterus*

Harvinainen: maksan vajaatoiminta* (ks. kohta 4.4), autoimmuunihepatiitti*

Psyykkiset häiriöt

Yleinen: masennus, unettomuus

Harvinainen: itsemurhayritys*

Hermosto

Hyvin yleinen: päänsärky

Melko harvinainen: kouristuskohtaukset*

Tuntematon esiintyvyys: ohimenevät neurologiset oireet (joita ovat tuntoaistin epäherkkyys, lihaskouristukset, tuntoharhat, kävelyvaikeudet, liikuntaelimistön jäykkyys) jotka saattavat muistuttaa MS-taudin pahenemisvaihetta*

Silmät

Melko harvinainen: verkkokalvon verisuonihäiriöt (esim. retinopatia, mikroinfarktit ja verkkokalvon laskimo- tai valtimotukos)*

Verisuonisto

Melko harvinainen: tromboemboliset tapahtumat*

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Melko harvinainen: hengenahdistus*

Tuntematon esiintyvyys: keuhkoverenpainetauti* (interferonivalmisteita koskeva luokkavaikutus, ks. keuhkoverenpainetauti-kohta jäljempänä)

Ruoansulatuselimistö

Yleinen: ripuli, oksentelu, pahoinvointi

Iho ja ihonalainen kudος

Yleinen: kutina, ihottuma, punoittava ihottuma, makulopapulaarinen ihottuma, hiustenlähtö*

Melko harvinainen: nokkosihottuma*

Harvinainen: Quincken edeema (angioedeema)*, erythema multiforme*, erythema multiformea muistuttavat ihoreaktiot*, Stevens-Johnsonin oireyhtymä*

Luusto, lihakset ja sidekudos

Yleinen: lihaskipu, nivelkipu

Harvinainen: lääkeaineen aiheuttama lupus erythematosus*

Munuaiset ja virtsatiet

Harvinainen: nefroottinen oireyhtymä*, glomeruloskleroosi* (ks. kohta 4.4).

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Hyvin yleinen: pistoskohdan tulehdus, pistoskohdan reaktiot, influenssaa muistuttavat oireet
Yleinen: pistoskohdan kipu, väsymys, vilunväristykset, kuume
Melko harvinainen: pistoskohdan nekroosi, pistoskohdan kyhmy, pistoskohdan märkäpesäke, pistoskohdan tulehdukset*, hikoilun lisääntyminen*
Harvinainen: pistoskohdan selluliitti*
Tuntematon esiintyvyys: pannikuliitti (esiintyi pistoskohdassa)

Pediatriset potilaat

Lapsilla tai nuorilla ei ole tehty muodollisia klinisiä tai farmakokineettisiä tutkimuksia. Rajalliset turvallisuustiedot viittaavat siihen, että turvallisuusprofiili Rebif 22 mikrogrammaa- tai 44 mikrogrammaa -valmistetta kolmesti viikossa saavilla lapsilla ja nuorilla (2-17-vuotiaat) on samankaltainen kuin aikuisilla.

Lääkeryhmävaikutukset

Interferonien käyttöön on liittynyt anoreksiaa, huimausta, ahdistuneisuutta, rytmihäiriöitä, vasodilataatiota, palpitaatiota, menorragiaa ja metrorragiaa.
Autovasta-aineiden muodostuminen voi lisääntyä interferonibeetahoidon aikana.

Keuhkoverenpainetauti

Beetainterferonihoidon yhteydessä on ilmoitettu keuhkoverenpainetautitapauksia. Tapauksia ilmoitettiin eri ajankohtina, jopa useita vuosia beetainterferonihoidon aloittamisen jälkeen.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

Field Code Changed

4.9 Yliannostus

Yliannostustapauksessa potilas tulee toimittaa sairaalahoitoon seurantaa ja tarvittaessa annettavaa oireenmukaista hoitoa varten.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: immunostimulantit, interferonit, ATC-koodi: L03AB07

Interferonit ovat endogeenisiä glykoproteiineja, joilla on immuunivastetta sääteleviä, antiviraalisia ja antiproliferatiivisia vaikutuksia.

Rebif (interferonibeeta-1a) on aminohapposekvensiltään endogeenisen humaani-interferonibeetan kaltainen. Rebif tuotetaan nisäkässoluissa (kiinanhamsterin munasarjasoluissa) ja on siksi glykosyloitu kuten luonnollinen proteiini.

Antotavasta riippumatta Rebif saa aikaan selvät farmakodynaamiset muutokset. 24 tunnin kuluessa kerta-annoksen jälkeen lisääntyy sekä solunsisäinen että seerumin 2-5A-syntetaasin aktiivisuus ja seerumin beeta-2-mikroglobuliini- ja neopteriinipitoisuudet nousevat ja alkavat laskea kahden päivän kuluessa. Lihakseen ja ihon alle annetuilla annoksilla saadaan aikaan täysin samanlainen vaikutus.

48 tunnin välein neljästi toistetussa ihonalaisessa annostelussa nämä biologiset vasteet säilyvät ilman merkkejä toleranssin kehittymisestä.

Annettaessa valmistetta terveille vapaaehtoisille ihon alle, interferonibeeta-1a muodostaa biologisia responsseja markkereita (esim. 2',5'-OAS-aktiivisuus, neopteriini ja beeta2-mikroglobuliini). Yhden ihonalaisen injektion jälkeen huippupitoisuudet neopteriinilla, beeta2-mikroglobuliinilla ja 2',5'-OAS:llä saavutettiin 24–48 tunnissa, MX1:llä 12 tunnissa ja OAS1:llä ja OAS2:lla 24 tunnissa. Vastaavan korkuisia ja pituisia huippupitoisuuksia havaittiin useimmilla näistä markkereista ensimmäisen ja kuudennen annon jälkeen.

Rebif-valmisteen tarkkaa vaikutusmekanismia multipeliskleroosissa tutkitaan edelleen.

Relapsoiva remittoiva multipeliskleroosi

Rebif-valmisteen tehoa ja turvallisuutta on tutkittu relapsoivaa remittoivaa multipeliskleroosia sairastavilla potilailla annoksilla, jotka vaihtelivat 11 ja 44 mikrogramman (3–12 miljoonaa IU) välillä, annettuna ihon alle kolmesti viikossa. Rekisteröidyllä annostuksella Rebif 22 mikrogrammaa -valmisteen on todettu vähentävän kliinisten pahenemisvaiheiden ilmaantuvuutta (n. 30 % kahden vuoden aikana) ja vaikeusastetta potilailla, joilla oli vähintään kaksi pahenemisvaihetta edeltävien kahden vuoden aikana ja joiden EDSS oli tutkimuksen alkaessa 0–5,0. Niiden potilaiden osuus, joiden tauti eteni määriteltynä vähintään yhden EDSS-pisteen lisääntymisenä varmistettuna kolmen kuukauden päästä väheni 39 %:sta (lumelääke) 30 %:iin (Rebif 22 mikrogrammaa). Neljän vuoden aikana eksaserbaatiot vähenivät keskimäärin 22 % potilailla, joita hoidettiin Rebif 22 mikrogrammaa -valmisteella, ja 29 % potilailla, joita hoidettiin Rebif 44 mikrogrammaa -valmisteella, verrattuna potilasryhmään, jota hoidettiin lumelääkkeellä kaksi vuotta ja sitten joko Rebif 22 tai 44 mikrogrammaa -valmisteella seuraavien kahden vuoden ajan.

Sekundaaris-progressiivinen multipeliskleroosi

Kolmivuotisessa tutkimuksessa sekundaaris-progressiivisilla multipeliskleroosipotilailla (EDSS 3–6,5), joilla tauti eteni edeltävien kahden vuoden aikana ja joilla ei ollut pahenemisvaiheita edeltävien kahdeksan viikon aikana, Rebif-valmisteella ei ollut merkittävää vaikutusta toimintakyvyn heikkenemiseen, mutta pahenemisvaiheiden määrä väheni noin 30 %. Mikäli potilasjoukko jaetaan kahteen alaryhmään (ne, joilla ei ollut esiintynyt pahenemisvaiheita kahden vuoden aikana ennen tutkimusta, ja ne, joilla niitä oli esiintynyt), ilman pahenemisvaiheita olleilla potilailla ei havaittu vaikutusta toimintakyvyn. Sen sijaan niiden potilaiden osuus, joiden toimintakyky oli heikentynyt tutkimuksen lopussa, väheni 70 %:sta (lumelääke) 57 %:iin (Rebif 22 mikrogrammaa ja 44 mikrogrammaa yhdessä) potilailla, joilla oli esiintynyt pahenemisvaiheita. Näihin alaryhmistä jälkikäteen saatuihin tuloksiin tulee suhtautua varovaisesti.

Primaaris-progressiivinen multipeliskleroosi

Rebif-valmistetta ei ole vielä tutkittu potilailla, joilla on primaaris-progressiivinen multipeliskleroosi, eikä sitä tule käyttää näille potilaille.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Terveillä vapaaehtoisilla laskimonsisäisen annostelun jälkeen interferonibeeta-1a:n pitoisuus laskee nopeasti korkeamman kertaluvun kinetiikan mukaisesti. Seerumpipitoisuuden taso on verrannollinen annoksen suuruuteen. Interferonibeeta-1a-altistus on samankaltainen annosteltaessa Rebif ihon alle ja lihakseen.

Jakautuminen

Annettaessa toistetusti 22 ja 44 mikrogramman Rebif-injektio ihon alle maksimipitoisuudet havaittiin tyypillisesti 8 tunnin kuluttua, mutta tässä oli paljon vaihtelua.

Eliminaatio

Terveille vapaaehtoisille toistetusti ihon alle annettujen annosten jälkeen pääasialliset farmakokineettiset parametrit (AUC_{tau} ja C_{max}) suurenevät suhteessa annoksen suurenemiseen 22 mikrogrammasta 44 mikrogrammaan. Arvioitu näennäinen puoliintumisaika on 50–60 tuntia, joka vastaa useiden annosten jälkeen havaittavaa akkumulaatiota.

Metabolia

Interferonibeeta-1a metaboloituu ja erittyy lähinnä maksan ja munuaisten kautta.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta sekä genotoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Rebif-valmisteen karsinogeenisuutta ei ole tutkittu.

Apinoilla tehdyissä alkio- ja sikiötoksisuustutkimuksissa ei ole löytynyt merkkejä lisääntymishäiriöistä. Eläinkokeissa, joissa käytettiin interferonialfaa- ja beetaa, on raportoitu keskenmenoja lisäävää vaikutusta. Interferonibeeta-1a:n vaikutuksista miesten fertiilitettiin ei ole tietoa.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Mannitoli
Poloksameeri 188
L-metioniini
Bentsyylialkoholi
Natriumasetaatti
Etikkahappo pH:n säätelyyn
Natriumhydroksidi pH:n säätelyyn
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

18 kuukautta.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2°C-8°C), älä säilytä jäähytysselementin läheisyydessä. Ei saa jäätyä. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Hoidon toteuttamiseksi matkan yhteydessä voi potilas ottaa Rebif-valmisteen jääkaapista ja säilyttää sitä alle 25°C:n lämpötilassa yhden, korkeintaan 14 vuorokautta kestävä jaksen ajan. Rebif täytyy laittaa sen jälkeen takaisin jääkaappiin ja käyttää ennen viimeistä käyttöpäivämäärää.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Yhden ml:n tyyppi 1 lasiruisku, jossa on neula ruostumattomasta teräksestä, sisältää 0,5 ml liuosta. Ruisku on suljettu kertakäyttöiseen RebiDose-kynäinjektoriin.

Pakkauksessa on 1, 3 tai 12 esitäytettyä kynää.

Kaikkia pakkauskojoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Esitetyssä kynässä oleva injektioneste on käyttövalmis. Ulkopakkauksessa on pakkauseloste, jossa annetaan täydelliset käyttö- ja käsittelyohjeet.

Vain yhtä käyttökertaa varten. Ainoastaan kirkasta tai opaalinhoitoista liuosta, jossa ei ole hiukkasia eikä näkyviä merkkejä pilaantumisesta, tulisi käyttää.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 04. toukokuuta 1998
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 04. toukokuuta 2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rebif 44 mikrogrammaa injektioneste, liuos, esitötetty kynä

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen esitötetty kynä sisältää 44 mikrogrammaa (12 MIU*) interferonibeeta-1a:ta** 0,5 ml:ssa liuosta.

*miljoonaa kansainvälistä yksikköä, määritettynä valmistajan omalla biologisella sytopaattista vaikutusta (CPE) mittaavalla menetelmällä interferonibeeta-1a standardiin nähden. Referenssinä käytetään kansainvälisellä NIH-standardilla (GB-23-902-531) kalibroitua standardia.

** tuotettu yhdistelmä-DNA-tekniikalla kiinanhamsterin munasarjasoluissa (CHO-K1).

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: Sisältää 2,5 mg bentsyylialkoholia per 0,5 ml:n annos. Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos, esitötetty kynä.

Kirkas tai opaalinhohtoinen liuos, pH on 3,5-4,5 ja osmolariteetti 250-450 mOsm/l.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Rebif on tarkoitettu

- potilaille, joilla on yksittäinen demyelinoiva tapahtuma johon liittyy aktiivinen tulehdusprosessi, jos muut diagnoosit on poissuljettu ja jos heillä katsotaan olevan suuri kliinisesti varman multipeliskleroosin kehittymisriski (ks. kohta 5.1)
- relapsoivaa multipeliskleroosia sairastaville potilaille. Kliinisissä tutkimuksissa määritelmänä käytettiin kahta tai useampaa akuuttia pahenemisvaihetta edeltävien kahden vuoden aikana (ks. kohta 5.1).

Tehoa ei ole osoitettu potilaille, joilla on sekundaaris-progressiivinen multipeliskleroosi ilman jatkuvaa relapsoivaa aktiivisuutta (ks. kohta 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Hoito tulee aloittaa MS-taudin hoitoon perehtyneen lääkärin valvonnassa.

Rebif-valmistetta on saatavissa kolmena vahvuutena: 8,8 mikrogrammaa, 22 mikrogrammaa ja 44 mikrogrammaa. Rebif-hoidon aloittaville potilaille Rebif 8,8 mikrogrammaa ja Rebif 22 mikrogrammaa ovat saatavissa ensimmäisen kuukauden tarvetta vastaavassa pakkauksessa.

Annostus

Aloitettaessa hoito Rebif-valmisteella, jotta takyfylaksia lääkeaineen haittavaikutuksille pääsisi kehittymään ja haittavaikutukset olisivat mahdollisimman vähäiset, potilaiden suositellaan aloittavan 8,8 mikrogramman annoksella ihon alle, minkä jälkeen annosta nostetaan 4 viikon aikana tavoiteannokseen saakka seuraavan aikataulun mukaisesti:

	Titraussuositus (% lopullisesta annoksesta)	Annostitus Rebif 44 mikrogrammalle kolmesti viikossa (tiw)
Viikot 1–2	20 %	8,8 mikrogrammaa tiw
Viikot 3–4	50 %	22 mikrogrammaa tiw
Viikot 5+	100 %	44 mikrogrammaa tiw

Ensimmäinen demyelinoiva tapahtuma

Annostus potilaille, joilla on ilmennyt ensimmäinen demyelinoiva tapahtuma, on 44 mikrogrammaa Rebif-valmistetta kolmesti viikossa injektiona ihon alle.

Relapsoiva multipeliskleroosi

Rebif-valmisteen suositeltu annostus on 44 mikrogrammaa kolmesti viikossa ihonalaisena injektiona. Matalampaa annosta 22 mikrogrammaa, joka annetaan niin ikään kolmesti viikossa ihonalaisena injektiona, suositellaan potilaille, joille korkeampi annos ei hoitavan lääkärin mielestä sovi.

Pediatriset potilaat

Lapsilla tai nuorilla ei ole tehty virallisia kliinisiä tai farmakokineettisiä tutkimuksia. Kuitenkin, eräässä pediatriassa retrospektiivisessä kohorttitutkimuksessa kerättiin turvallisuustietoja potilaskertomuksista liittyen Rebif-valmisteen käyttöön lapsilla (n=52) ja nuorilla (n=255). Tämän tutkimuksen tulokset viittaavat siihen, että Rebif 22 mikrogrammaa- tai 44 mikrogrammaa -valmisteiden turvallisuusprofiili käytettynä ihon alle kolmesti viikossa lapsille (2-11-vuotiaat) ja nuorille (12-17-vuotiaat) on samankaltainen kuin aikuisilla.

Rebif-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 2-vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Rebif-valmistetta ei tulisi käyttää tälle ikäryhmälle.

Antotapa

RebiDose on käyttövalmis esitäytetty kynä ihonalaista injektiota varten. Se on tarkoitettu yhtä käyttökertaa varten ja sitä tulee käyttää ainoastaan sen jälkeen, kun potilaille ja/tai hänen hoitajalleen on annettu riittävä opastus.

Annosteltaessa Rebif-valmistetta RebiDose-kynällä on noudatettava pakkausselosteessa annettuja ohjeita.

Ennen injektiota sekä 24 tunnin ajan jokaisen injektion jälkeen on suositeltavaa käyttää antipyreettistä analgeettia Rebifin antoon liittyvien flunssankaltaisten oireiden vähentämiseksi.

Tällä hetkellä ei tiedetä, kuinka kauan potilaiden lääkahoitoa tulisi jatkaa. Rebif- valmisteen turvallisuutta ja tehoa ei ole osoitettu neljää vuotta pidempään kestäneessä hoidossa. Hoidon tuloksellisuuden arviointi suositellaan tehtäväksi vähintään joka toinen vuosi neljän vuoden ajan Rebif-hoidon aloittamisen jälkeen, ja päätös pidempiaikaisesta hoidosta tulisi sitten tehdä potilaskohtaisesti hoitavan lääkärin toimesta.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys luonnolliselle tai rekombinantille interferonibeetalle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Vakava masennus ja/tai itsemurha-ajatukset (ks. kohdat 4.4 ja 4.8)

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Yleinen suositus

Potilaille on kerrottava yleisimmistä interferonibeeta-hoitoon liittyvistä haittavaikutuksista, kuten flunssan kaltaisesta oireyhtymästä (ks. kohta 4.8). Haittavaikutusoireet ovat yleensä voimakkaimmillaan hoitoa aloitettaessa, ja lievittyvät ja harvenevat hoidon jatkuessa.

Tromboottinen mikroangiopatia (TMA)

Interferonibeetavalmisteiden käytön yhteydessä on raportoitu tromboottista mikroangiopatiaa, joka on ilmennyt tromboottisena trombosytopenisenä purppurana (TTP) tai hemolyyttis-ureemisenä oireyhtymänä (HUS), myös kuolemaan johtaneina tapauksina. Tapahtumia on ilmoitettu eri ajankohtina hoidon aikana ja niitä saattaa esiintyä useita viikkoja tai useita vuosia interferonibeetahoidon aloittamisen jälkeen. Varhaisia kliinisiä oireita ovat trombosytopenia, hypertension ilmaantuminen, kuume, keskushermosto-oireet (esim. sekavuus, pareesi) ja munuaisten vajaatoiminta. Tromboottiseen mikroangiopatiaan viittaavia laboratoriolöydöksiä ovat pienentynyt trombosyyttimäärä, hemolyyttistä johtuva suurentunut seerumin laktaattidehydrogenaasi (LDH) -pitoisuus ja skistosyytit (punasolufragmentit) veren sivelyvalmisteessa. Jos tromboottisen mikroangiopatian kliinisiä oireita näin ollen havaitaan, trombosyyttitasojen, seerumin LDH:n, sivelyvalmisteiden ja munuaisten toiminnan lisätutkimukset ovat suositeltavia. Jos tromboottinen mikroangiopatia todetaan, hoito on aloitettava välittömästi (plasmanvaihtoa on harkittava) ja interferonibeetavalmisteen välitöntä lopettamista suositellaan.

Masennus ja itsemurha-ajatukset

Rebif-valmistetta tulisi antaa varoen potilaille, joilla on ollut tai on parhaillaan masentuneisuushäiriö ja erityisesti niille, joilla on ollut aiemmin itsemurha-ajatuksia (ks. kohta 4.3). Masentuneisuutta ja itsemurha-ajatuksia esiintyy tavallista useammin multippeliskleroosipotilailla ja interferonien käytön yhteydessä. Rebif-hoitoa saavia potilaita tulee neuvoa ilmoittamaan mahdollisista masennusoireista ja/tai itsemurha-ajatuksista välittömästi hoitavalle lääkärille. Potilaita, joilla ilmenee masennusoireita tulee seurata tarkkaan Rebif-hoidon aikana ja hoitaa asianmukaisesti. Rebif-hoidon keskeyttämistä on harkittava (ks. kohdat 4.3 ja 4.8).

Kouristustaudit

Rebif-valmistetta tulee antaa varoen potilaille, joilla on aiemmin esiintynyt kouristuskohtauksia ja potilaille, joihin hoidetaan epilepsialääkkeillä, erityisesti mikäli epilepsia ei pysy riittävästi hallinnassa lääkeshoidolla. (ks. kohdat 4.5 ja 4.8).

Sydäntauti

Potilaita, joilla on sydäntauti kuten angina pectoris, sydämen vajaatoiminta tai rytmihäiriö tulee seurata interferonibeeta-1a-hoidon aloittamisen jälkeen mahdollisen kliinisen tilan heikkenemisen varalta. Interferonibeeta-1a-hoidon mahdollisesti aiheuttamat flunssankaltaiset oireet saattavat altistaa potilaita sydänoireille.

Pistoskohdan nekroosi

Pistoskohdan nekroosia on raportoitu potilailla, jotka ovat käyttäneet Rebif-valmistetta (ks. kohta 4.8). Pistoskohdan nekroosin riskin minimoimiseksi potilaita tulee opastaa seuraavasti:

- käyttää aseptista pistostekniikkaa
- vaihda pistoskohtaa joka annoksen jälkeen

Pistostekniikka tulee kerrata säännöllisesti itse lääkkeensä annostelevien potilaiden kanssa varsinkin, jos pistoskohdan reaktioita esiintyy.

Jos potilaalla esiintyy ihon rikkoutumista, joka liittyy mahdollisesti pistoskohdan turvotukseen tai eritevuotoon, on potilaan käännyttävä lääkärin puoleen ennen kuin hän jatkaa Rebif-pistoksia. Jos potilaalla esiintyy useita ihorikkoja, tulee Rebif-hoito keskeyttää kunnes ne ovat parantuneet. Potilaat, joilla on yksittäinen haavauma, voivat jatkaa hoitoa sillä edellytyksellä, että nekroosi ei ole kovin laaja.

Maksan toimintahäiriö

Rebif-valmisteella tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa oireeton maksan transaminaasien (erityisesti alaniiniaminotransferaasin (ALAT)) nousu oli yleistä, ja 1-3 %:lla potilaista maksan transaminaasit nousivat yli 5-kertaisiksi normaaliin viitearvon ylärajaan nähden. Kliinisten oireiden puuttuessa seerumin ALAT-tasoa tulisi tarkkailla ennen hoidon aloittamista, yhden, kolmen ja kuuden kuukauden kuluttua hoidon aloittamisesta sekä määrääjain sen jälkeen. Rebif-annoksen alentamista tulisi harkita, jos ALAT-taso kohoaa yli 5-kertaiseksi normaaliin viitearvon ylärajaan nähden, ja nostaa uudelleen asteittain, kun entsyymiarvot ovat normalisoituneet. Rebif-hoito tulisi aloittaa varoen potilailla, joilla on taustana merkittävä maksasairaus, aktiivisen maksasairauden kliininen löydös, alkoholin väärinkäyttöä tai kohonnut seerumin ALAT-taso (>2,5-kertainen normaaliin viitearvon ylärajaan nähden). Rebif-hoito tulisi keskeyttää jos ilmenee ikterusta tai muita maksan toimintahäiriön kliinisiä oireita.

Muiden interferonibeeta-valmisteiden tavoin Rebif voi mahdollisesti aiheuttaa vaikea-asteisen maksavaurion, kuten akuutin maksan vajaatoiminnan (ks. kohta 4.8). Suurin osa vaikea-asteisista maksavauriotapauksista ilmeni hoidon ensimmäisten kuuden kuukauden aikana. Harvinaisen oireisen maksan toimintahäiriön mekanismia ei tunneta. Erityisiä riskitekijöitä näille tapauksille ei ole identifioitu.

Munuaiset ja virtsatie

Nefroottinen oireyhtymä

Interferonibeeta-hoidon aikana on raportoitu nefroottisen oireyhtymän tapauksia, joiden taustalla on ollut erilaisia nefropatioita, kuten kokoonpainuva fokaalinen segmentaalinen glomeruloskleroosi (FSGS), vähämuutoksinen munuaiskerästulehdus (MCD), membranoproliferatiivinen munuaiskerästulehdus (MPGN) ja membranoosi munuaiskerässairaus (MGN). Tapahtumia ilmoitettiin eri ajankohtina hoidon aikana ja niitä saattaa esiintyä useita vuosia kestäneen interferonibeeta-hoidon jälkeen. Varhaisten merkkien tai oireiden, esim. edeeman, proteinurian ja munuaisten vajaatoiminnan, säännöllinen tarkkailu on suositeltavaa, erityisesti potilailla, joilla on suuri munuaissairauden riski. Nefroottista oireyhtymää on ryhdyttävä hoitamaan nopeasti ja Rebif-hoidon lopettamista on harkittava.

Laboratorioarvojen muutokset

Interferonit aiheuttavat muutoksia laboratorioarvoihin. Näiden ilmaantuvuus on Rebif 44 mikrogrammaa -valmisteella jonkin verran korkeampi kuin Rebif 22 mikrogrammaa -valmisteella. Tästä syystä, kliinisten oireiden puuttuessa, multipeliskleroosipotilaiden tavanomaisten laboratoriomääritysten ja maksaentsyymien seurannan lisäksi täydellinen verenkuva, verisolujen erittelylaskenta ja verihiutalearvojen määrittäminen on suositeltavaa säännöllisin väliajoin (1, 3 ja

6 kuukautta) interferonibeeta-1a-hoidon aloittamisesta ja määräjain sen jälkeen. Aloitettaessa hoito Rebif 44 mikrogrammaa -valmisteella tulee nämä tehdä useammin.

Kilpirauhasen toimintahäiriöt

Rebif-hoitoa saaville potilaille saattaa joskus kehittyä kilpirauhasen toimintaa kuvaavien laboratoriotulosten poikkeavuuksia tai olemassa olevien poikkeavuuksien pahenemista. Kilpirauhaskokeet suositellaan otettavaksi ennen hoidon aloitusta, ja mikäli havaitaan poikkeavuutta, joka 6.-12. kuukausi hoidon aloittamisen jälkeen. Jos kilpirauhasen toiminta on normaali ennen hoidon aloitusta, rutiininomaisia testauksia ei tarvita, mutta kokeet tulisi ottaa jos ilmenee kilpirauhasen toimintahäiriöön viittaavia kliinisiä löydöksiä (ks. kohta 4.8).

Vaikea-asteinen munuaisten tai maksan vajaatoiminta ja vaikea-asteinen myelosuppressio

Varovaisuutta ja huolellista seurantaa tulee noudattaa, kun interferonibeeta-1a:ta annetaan potilaille, joilla on vaikea-asteinen munuaisten tai maksan vajaatoiminta tai vaikea-asteinen myelosuppressio (luuytimen vajaatoiminta).

Neutraloivat vasta-aineet

Interferonibeeta-1a:lle saattaa kehittyä seerumin neutraloivia vasta-aineita. Vasta-aineiden tarkka esiintyvyys on toistaiseksi epäselvä. Kliinisen kokemuksen mukaan 24-48 kk:n jälkeen noin 13-14 % Rebif 44 mikrogrammaa -valmisteella hoidetuista potilaista kehittää interferonibeeta-1a:lle pysyviä vasta-aineita. Vasta-aineiden on todettu heikentävän interferonibeeta-1a:n farmakodynaamista vastetta (beeta-2-mikroglobuliini ja neopteriini). Vaikka vasta-aineiden muodostumisen kliinistä merkitystä ei ole täysin selvitetty, liittyy neutraloivien vasta-aineiden kehittyminen heikentyneeseen tehoon sekä kliinisten että MRI-muuttujien suhteen. Mikäli potilas reagoi huonosti Rebif-hoittoon sekä kehittää neutraloivia vasta-aineita, hoitavan lääkärin tulisi uudelleen arvioida Rebif-hoidon jatkamisen hyöty- ja haittasuhde.

Tutkittaessa seerumin vasta-aineiden syntymistä ja ilmenemistä, erilaisten menetelmien ja vasta-ainepositiivisuusmääritelmien käyttäminen rajoittaa mahdollisuutta verrata antigeenisyyttä eri valmisteiden välillä.

Multipeliskleroosin muut muodot

Tietoa turvallisuudesta ja tehosta liikuntakyvyttömiä multipeliskleroosipotilaiden kohdalla on saatavilla vain niukasti. Rebif-valmistetta ei ole vielä tutkittu potilailla, joilla on primaaristi etenevä multipeliskleroosi, eikä lääkettä tule käyttää näille potilaille.

Apuaineet

Natriumpitoisuus

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

Bentsyylialkoholi

Tämä lääkevalmiste sisältää bentsyylialkoholia. Bentsyylialkoholi saattaa aiheuttaa allergisia reaktioita.

Alle 3-vuotiaita potilaita on seurattava hengitysoireiden varalta.

Kerro raskaana oleville ja imettäville potilaille apuaineen, bentsyylialkoholin, aiheuttamasta potentiaalisesta riskistä, sillä sitä voi kertyä elimistöön suuria määriä, jolloin se voi aiheuttaa metabolista asidoosia. Käytä varoen potilailla, joilla on heikentynyt maksan tai munuaisten toiminta,

koska apuainetta, bentsyylialkoholia, voi ajan myötä kertyä elimistöön suuria määriä, jolloin se voi aiheuttaa metabolista asidoosia.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia interferoni-beeta-1a-valmisteilla ei ole tehty ihmisillä.

Interferonien on raportoitu vähentävän joidenkin maksan sytokromi P-450:sta riippuvien entsyymien aktiivisuutta ihmisillä ja eläimillä. Varovaisuutta tulee noudattaa annettaessa Rebif-valmistetta yhdessä sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, joilla on kapea terapeuttinen indeksi ja suuressa määrin maksan sytokromi P-450 -järjestelmästä riippuva metaboloituminen, esim. epilepsialäkkeet ja eräät depressioläkkeet.

Rebif-valmisteen yhteisvaikutusta kortikosteroidien tai adrenokortikotrooppisen hormonin (ACTH) kanssa ei ole tutkittu järjestelmällisesti. Kliiniset tutkimukset osoittavat, että multipelisklerosisipotilaat voivat käyttää Rebif-valmistetta ja kortikosteroideja tai ACTH:ta relapsien aikana.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Raskausrekistereistä ja markkinoille tulon jälkeisistä kokemuksista saadut laajat tiedot (yli 1 000 raskaudesta) eivät viittaa merkittävien synnynnäisten poikkeavuuksien suurentuneeseen riskiin hedelmöitymistä edeltäneenä aikana beetainterferonille tapahtuneen altistuksen jälkeen tai ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana tapahtuneen altistuksen jälkeen. Altistuksen kesto ensimmäisen kolmanneksen aikana on kuitenkin epävarma, koska tiedot kerättiin beetainterferonin käytön ollessa vasta-aiheista raskauden aikana ja hoito todennäköisesti keskeytettiin, kun raskaus havaittiin ja/tai varmistettiin. Kokemusta toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikaisesta altistuksesta on erittäin niukasti.

Eläinkokeista saatujen tietojen perusteella (ks. kohta 5.3) spontaanin keskenmenon riski saattaa olla lisääntynyt. Tällä hetkellä saatavissa olevien tietojen perusteella ei spontaanien keskenmenojen riskiä raskaana olevilla, beetainterferonille altistuneilla naisilla voida arvioida riittävän hyvin, mutta tähän mennessä tiedot eivät viittaa suurentuneeseen riskiin.

Rebif-valmisteen käyttöä raskauden aikana voi harkita, jos se on kliinisesti tarpeen.

Imetys

Saatavilla olevat niukat tiedot interferoni-beeta-1a:n kulkeutumisesta rintamaitoon sekä interferoni-beetan kemialliset/fysikaaliset ominaisuudet viittaavat siihen, että ihmisen rintamaitoon erittyvät interferoni-beeta-1a-määrät ovat mitättömiä. Ei ole odotettavissa haitallisia vaikutuksia vastasyntyneisiin tai imeväisiin.

Rebif-valmistetta voi käyttää rintaruokinnan aikana.

Hedelmällisyys

Rebif-valmisteen vaikutusta hedelmällisyyteen ei ole tutkittu.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Interferoni-beetan käyttöön liittyvät keskushermostovaikutukset (esim. huimaus) saattavat vaikuttaa potilaiden ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn (ks. kohta 4.8).

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmät Rebif-hoidon aiheuttamat haittavaikutukset liittyvät flunssankaltaisiin oireisiin. Flunssankaltaiset oireet ovat merkittävimpiä hoidon alkuvaiheessa ja niiden esiintyvyys vähenee jatkuvassa hoidossa. Noin 70 %:lla Rebif-hoitoa saavista potilaista voidaan odottaa ilmenevän tyypillisiä interferonien aiheuttamia flunssankaltaisia oireita ensimmäisten kuuden kuukauden aikana hoidon aloittamisesta. Noin 30 %:lla potilaista ilmenee myös pistoskohdan reaktioita, pääasiassa lievää tulehdusta tai punoitusta. Oireeton maksan toimintakokeiden laboratorioarvojen kohoaminen tai leukosyyttiarvon aleneminen on myös yleistä.

Suurin osa interferonibeeta-1a:n käytön yhteydessä havaituista haitallisista reaktioista on tavallisesti lieviä ja ohimeneviä, ja annoksen pienentäminen auttaa niihin hyvin. Jos haittavaikutukset ovat vaikea-asteisia tai jatkuvat pitkään, Rebif-annosta voidaan väliaikaisesti pienentää tai hoito väliaikaisesti keskeyttää lääkärin harkinnan mukaan.

Haittavaikutusten luettelo

Esitetyt haittavaikutukset on identifioitu kliinisistä tutkimuksista sekä markkinoilletulon jälkeisistä raporteista (*tähtimerkki [*] ilmaisee, että haittavaikutus on havaittu markkinoilletulon jälkeisessä seurannassa*). Seuraavia määritelmiä käytetään jäljempänä kuvaamaan esiintymistiheyttä: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100 - < 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000 - < 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon esiintyvyys (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Veri ja imukudos

Hyvin yleinen: neutropenia, lymfopenia, leukopenia, trombositopenia, anemia
Harvinainen: tromboottinen mikroangiopatia, mukaan lukien tromboottinen trombositopeeninen purppura/hemolyytis-ureeminen oireyhtymä* (interferonibeetavalmisteen luokkamerkintä; ks. kohta 4.4), pansytopenia*

Umpieritys

Melko harvinainen: kilpirauhasen toimintahäiriö, joka ilmenee useimmiten hypotyroidismina tai hypertyroidismina

Immuunijärjestelmä

Harvinainen: anafylaktiset reaktiot*

Maksa ja sappi

Hyvin yleinen: oireeton transaminaasiarvon kohoaminen
Yleinen: transaminaasiarvon voimakas kohoaminen
Melko harvinainen: hepatiitti, johon saattaa liittyä ikterus*
Harvinainen: maksan vajaatoiminta* (ks. kohta 4.4), autoimmunihepatiitti*

Psyykkiset häiriöt

Yleinen: masennus, unettomuus
Harvinainen: itsemurhayritys*

Hermosto

Hyvin yleinen: päänsärky
Melko harvinainen: kouristuskohtaukset*
Tuntematon esiintyvyys: ohimenevät neurologiset oireet (joita ovat tuntoaistin epäherkkyys, lihaskouristukset, tuntoharhat, kävelyvaikeudet, liikuntaelimestön jäykkyys) jotka saattavat muistuttaa MS-taudin pahenemisvaihetta*

Silmät

Melko harvinainen: verkkokalvon verisuonihäiriöt (esim. retinopatia, mikroinfarktit ja verkkokalvon laskimo- tai valtimotukos)*

Verisuonisto

Melko harvinainen: tromboemoliset tapahtumat*

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Melko harvinainen: hengenahdistus*

Tunteamaton esiintyvyys: keuhkoverenpainetauti* (interferonivalmisteita koskeva luokkavaikutus, ks. keuhkoverenpainetauti-kohta jäljempänä)

Ruoansulatuselimistö

Yleinen: ripuli, oksentelu, pahoinvointi

Iho ja ihonalainen kudus

Yleinen: kutina, ihottuma, punoittava ihottuma, makulopapulaarinen ihottuma, hiustenlähtö*

Melko harvinainen: nokkosihottuma*

Harvinainen: Quincken edeema (angioedeema)*, erythema multiforme*, erythema multiforme muistuttavat ihoreaktiot*, Stevens-Johnsonin oireyhtymä*

Luusto, lihakset ja sidekudos

Yleinen: lihaskipu, nivelkipu

Harvinainen: lääkeaineen aiheuttama lupus erythematosus*

Munuaiset ja virtsatie

Harvinainen: nefroottinen oireyhtymä*, glomeruloskleroosi* (ks. kohta 4.4).

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat häirit

Hyvin yleinen: pistoskohdan tulehdus, pistoskohdan reaktiot, influenssaa muistuttavat oireet

Yleinen: pistoskohdan kipu, väsymys, vilunväristykset, kuume

Melko harvinainen: pistoskohdan nekroosi, pistoskohdan kyhmy, pistoskohdan märkäpesäke, pistoskohdan tulehdukset*, hikoilun lisääntyminen*

Harvinainen: pistoskohdan selluliitti*

Tunteamaton esiintyvyys: pannikuliitti (esiintyi pistoskohdassa)

Pediatriset potilaat

Lapsilla tai nuorilla ei ole tehty muodollisia kliinisiä tai farmakokineettisiä tutkimuksia. Rajalliset turvallisuustiedot viittaavat siihen, että turvallisuusprofiili Rebif 22 mikrogrammaa- tai 44 mikrogrammaa -valmistetta kolmesti viikossa saavilla lapsilla ja nuorilla (2-17-vuotiaat) on samankaltainen kuin aikuisilla.

Lääkeryhmävaikutukset

Interferonien käyttöön on liittynyt anoreksiaa, huimausta, ahdistuneisuutta, rytmihäiriöitä, vasodilataatiota, palpitaatiota, menorragiaa ja metrorragiaa.

Autovasta-aineiden muodostuminen voi lisääntyä interferonibeetahoidon aikana.

Keuhkoverenpainetauti

Beetainterferonihoidon yhteydessä on ilmoitettu keuhkoverenpainetautitapauksia. Tapauksia ilmoitettiin eri ajankohtina, jopa useita vuosia beetainterferonihoidon aloittamisen jälkeen.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

Field Code Changed

4.9 Yliannostus

Yliannostustapauksessa potilas tulee toimittaa sairaalahoitoon seurantaa ja tarvittaessa annettavaa oireenmukaista hoitoa varten.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: immunostimulantit, interferonit, ATC-koodi: L03AB07

Interferonit ovat endogeenisiä glykoproteiineja, joilla on immuunivastetta sääteleviä, antiviraalisia ja antiproliferatiivisia vaikutuksia.

Rebif (interferonibeeta-1a) on aminohapposekvensiltään endogeenisen humaani-interferonibeetan kaltainen. Rebif tuotetaan nisäkässoluissa (kiinanhamsterin munasarjasoluissa) ja on siksi glykosyloitu kuten luonnollinen proteiini.

Antotavasta riippumatta Rebif saa aikaan selvät farmakodynaamiset muutokset. 24 tunnin kuluessa kerta-annoksen jälkeen lisääntyy sekä solunsisäinen että seerumin 2-5A-syntetaasin aktiivisuus ja seerumin beeta-2-mikroglobuliini- ja neopteriinipitoisuudet nousevat ja alkavat laskea kahden päivän kuluessa. Lihakseen ja ihon alle annetuilla annoksilla saadaan aikaan täysin samanlainen vaikutus. 48 tunnin välein neljästi toistetussa ihonalaisessa annostelussa nämä biologiset vasteet säilyvät ilman merkkejä toleranssin kehittymisestä.

Annettaessa valmistetta terveille vapaaehtoisille ihon alle, interferonibeeta-1a muodostaa biologisia responssi markkereita (esim. 2',5'-OAS-aktiivisuus, neopteriini ja beeta2-mikroglobuliini). Yhden ihonalaisen injektion jälkeen huippupitoisuudet neopteriinilla, beeta2-mikroglobuliinilla ja 2',5'-OAS:lla saavutettiin 24–48 tunnissa, MX1:llä 12 tunnissa ja OAS1:llä ja OAS2:lla 24 tunnissa. Vastaavan korkuisia ja pituisia huippupitoisuuksia havaittiin useimmilla näistä markkereista ensimmäisen ja kuudennen annon jälkeen.

Rebif-valmisteen tarkkaa vaikutusmekanismia multipeliskleroosissa tutkitaan edelleen.

Yksittäinen kliininen multipeliskleroosiin viittaava tapahtuma

Yksi 2-vuotinen kontrolloitu kliininen Rebif-tutkimus tehtiin potilailla, joilla oli yksittäinen kliininen multipeliskleroosista johtuvaan demyelinaatioon viittaava tapahtuma. Tutkimukseen osallistuneilla potilailla oli T2-painotetussa magneettikuvauksessa vähintään kaksi kliinisesti oireetonta leesiota, joiden koko on vähintään 3 mm ja joista vähintään yksi on ovoidinen, periventrikulaarinen tai infratentoriaalinen. Muut sairaudet kuin multipeliskleroosi, jotka voisivat paremmin selittää potilaan oireet, oli suljettava pois.

Potilaat satunnaistettiin kaksoissokkoutetusti saamaan joko Rebif 44 mikrogrammaa kolmesti viikossa, Rebif 44 mikrogrammaa kerran viikossa tai lumelääkettä. Jos potilaalla ilmeni varman multipeliskleroosin vahvistava toinen kliininen demyelinoiva tapahtuma, potilaat vaihtoivat suositeltuun annostukseen Rebif 44 mikrogrammaa kolmesti viikossa avoimessa asetelmassa siten, että alkuperäisen satunnaistamisen sokkoutus säilytettiin.

Tässä tutkimuksessa saadut kolmesti viikossa annetun Rebif 44 mikrogrammaa -valmisteen tehoa koskevat tulokset lumelääkkeeseen verrattuna ovat seuraavat:

Tilastolliset tunnusluvut	Hoito		Hoitoverailu Rebif 44 µg kolmesti viikossa verrattuna lumelääkkeeseen		
	Lumelääke (n=171)	Rebif 44 µg tiw (n=171)	Riskin vähenemä	Coxin suhteellinen hasardisuhde [95 % CI]	Logrank p-arvo
McDonald (2005) -konversio					
Tapahtumien lkm	144	106			
KM-estimaatti	85,8 %	62,5 %	51 %	0,49 [0,38;0,64]	<0,001
CDMS-konversio					
Tapahtumien lkm	60	33			
KM-estimaatti	37,5 %	20,6 %	52 %	0,48 [0,31;0,73]	<0,001
CUA-leesioiden keskiarvo henkilöä ja kuvausta kohden kaksoissokkoutetun jakson aikana					
Pienin neliösumman keskiarvo (SE)	2,59 (0,30)	0,50 (0,06)	81 %	0,19 [0,14;0,26]*	<0,001
tiw: kolmesti viikossa, CI: luottamusväli, CUA: yhdistetyt aktiiviset					
* Pienin neliösumman keskiarvon suhde [95 % CI]					

Tällä hetkellä ei ole olemassa vakiintunutta määritelmää potilaille, joilla on suuri sairastumisriski, vaikka varovaisemmassa lähestymistavassa hyväksytään vähintään yhdeksän T2-hyperintensiivistä leesiota ensimmäisessä kuvauksessa ja vähintään yksi uusi T2 tai yksi uusi gadoliniumtehosteinen leesiota seurantakuvauksessa, joka on tehty vähintään 1 kuukauden kuluttua ensimmäisestä kuvauksesta. Hoitoa tulee kuitenkin joka tapauksessa harkita ainoastaan potilaille, joilla katsotaan olevan suuri sairastumisriski.

Relapsoiva remittoiva multippeliskleroosi

Rebif-valmisteen tehoa ja turvallisuutta on tutkittu relapsoivaa remittoivaa multippeliskleroosia sairastavilla potilailla annoksilla, jotka vaihtelivat 11 ja 44 mikrogramman (3–12 miljoonaa IU) välillä, annettuna ihon alle kolmesti viikossa. Rekisteröidyllä annostuksella Rebif 44 mikrogrammaa -valmisteen on todettu vähentävän kliinisten pahenemisvaiheiden ilmaantuvuutta (n. 30 % kahden vuoden aikana) ja vaikeusastetta potilailla, joilla oli vähintään kaksi pahenemisvaihetta edeltävien kahden vuoden aikana ja joiden EDSS oli tutkimuksen alkaessa 0–5,0. Niiden potilaiden osuus, joiden tauti eteni määriteltynä vähintään yhden EDSS-pisteen lisääntymisenä varmistettuna kolmen kuukauden päästä väheni 39 %:sta (lumelääke) 27 %:iin (Rebif 44 mikrogrammaa). Neljän vuoden aikana eksaserbaatiot vähenivät keskimäärin 22 % potilailla, joita hoidettiin Rebif 22 mikrogrammaa -valmisteella, ja 29 % potilailla, joita hoidettiin Rebif 44 mikrogrammaa -valmisteella, verrattuna potilasryhmään, jota hoidettiin lumelääkkeellä kaksi vuotta ja sitten joko Rebif 22 tai 44 mikrogrammaa -valmisteella seuraavien kahden vuoden ajan.

Sekundaaris-progressiivinen multippeliskleroosi

Kolmivuotisessa tutkimuksessa sekundaaris-progressiivisilla multippeliskleroosipotilailla (EDSS 3-6,5), joilla tauti eteni edeltävien kahden vuoden aikana ja joilla ei ollut pahenemisvaiheita edeltävien kahdeksan viikon aikana, Rebif-valmisteella ei ollut merkittävää vaikutusta toimintakyvyn heikkenemiseen, mutta pahenemisvaiheiden määrä väheni noin 30 %. Mikäli potilasjoukko jaetaan kahteen alaryhmään (ne, joilla ei ollut esiintynyt pahenemisvaiheita kahden vuoden aikana ennen tutkimusta, ja ne, joilla niitä oli esiintynyt), ilman pahenemisvaiheita olleilla potilailla ei havaittu vaikutusta toimintakyvyn. Sen sijaan niiden potilaiden osuus, joiden toimintakyky oli heikentynyt tutkimuksen lopussa, väheni 70 %:sta (lumelääke) 57 %:iin (Rebif 22 mikrogrammaa ja 44 mikrogrammaa yhdessä) potilailla, joilla oli esiintynyt pahenemisvaiheita. Näihin alaryhmistä jälkikäteen saatuihin tuloksiin tulee suhtautua varovaisesti.

Primaaris-progressiivinen multipeliskleroosi

Rebif-valmistetta ei ole vielä tutkittu potilailla, joilla on primaaris-progressiivinen multipeliskleroosi, eikä sitä tule käyttää näille potilaille.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Terveillä vapaaehtoisilla laskimonsisäisen annostelun jälkeen interferonibeeta-1a:n pitoisuus laskee nopeasti korkeamman kortaluvun kinetiikan mukaisesti. Seerumipitoisuuden taso on verrannollinen annoksen suuruuteen. Interferonibeeta-1a-altistus on samankaltainen annosteltaessa Rebif ihon alle ja lihakseen.

Jakautuminen

Annettaessa toistetusti 22 ja 44 mikrogramman Rebif-injektio ihon alle maksimipitoisuudet havaittiin tyypillisesti 8 tunnin kuluttua, mutta tässä oli paljon vaihtelua.

Eliminaatio

Terveille vapaaehtoisille toistetusti ihon alle annettujen annosten jälkeen pääasialliset farmakokineettiset parametrit (AUC_{tau} ja C_{max}) suurenevät suhteessa annoksen suurenemiseen 22 mikrogrammasta 44 mikrogrammaan. Arvioitu näennäinen puoliintumisaika on 50–60 tuntia, joka vastaa useiden annosten jälkeen havaittavaa akkumulaatiota.

Metabolia

Interferonibeeta-1a metaboloituu ja erittyy lähinnä maksan ja munuaisten kautta.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta sekä genotoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Rebif-valmisteen karsinogeenisuutta ei ole tutkittu.

Apinoilla tehdyissä alkio- ja sikiötoksisuustutkimuksissa ei ole löytynyt merkkejä lisääntymishäiriöistä. Eläinkokeissa, joissa käytettiin interferonialfaa- ja beetaa, on raportoitu keskenmenoja lisäävää vaikutusta. Interferonibeeta-1a:n vaikutuksista miesten fertiiliteettiin ei ole tietoa.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Mannitoli
Poloksameeri 188
L-metioniini
Bentsyylialkoholi
Natriumasetaatti
Etikkahappo pH:n säätelyyn
Natriumhydroksidi pH:n säätelyyn
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

18 kuukautta.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2°C-8°C), älä säilytä jäähdityselementin läheisyydessä. Ei saa jäätyä. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Hoidon toteuttamiseksi matkan yhteydessä voi potilas ottaa Rebif-valmisteen jääkaapista ja säilyttää sitä alle 25°C:n lämpötilassa yhden, korkeintaan 14 vuorokautta kestävä jaksen ajan. Rebif täytyy laittaa sen jälkeen takaisin jääkaappiin ja käyttää ennen viimeistä käyttöpäivämäärää.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Yhden ml:n tyyppiin 1 lasiruisku, jossa on neula ruostumattomasta teräksestä, sisältää 0,5 ml liuosta. Ruisku on suljettu kertakäyttöiseen RebiDose-kynäinjektoriin.

Pakkauksessa on 1, 3 tai 12 esitäytettyä kynää.
Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varoitimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Esitäytetyssä kynässä oleva injektioneste on käyttövalmis. Ulkopakkauksessa on pakkauseloste, jossa annetaan täydelliset käyttö- ja käsittelyohjeet.

Vain yhtä käyttökertaa varten. Ainoastaan kirkasta tai opaalinhoitoista liuosta, jossa ei ole hiukkasia eikä näkyviä merkkejä pilaantumisesta, tulisi käyttää.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 04. toukokuuta 1998
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 04. toukokuuta 2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rebif 8,8 mikrogrammaa injektioneste, liuos, esitötetty kynä
Rebif 22 mikrogrammaa injektioneste, liuos, esitötetty kynä

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen esitötetty kynä sisältää 8,8 mikrogrammaa (2,4 MIU*) interferonibeeta-1a:ta** 0,2 ml:ssa liuosta.

*miljoonaa kansainvälistä yksikköä, määritettynä valmistajan omalla biologisella sytopaattista vaikutusta (CPE) mittaavalla menetelmällä interferonibeeta-1a standardiin nähden. Referenssinä käytetään kansainvälisellä NIH-standardilla (GB-23-902-531) kalibroitua standardia.
** tuotettu yhdistelmä-DNA-tekniikalla kiinanhamsterin munasarjasoluissa (CHO-K1).

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: Sisältää 1,0 mg bentsyylialkoholia per 0,2 ml:n annos.
Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

Jokainen esitötetty kynä sisältää 22 mikrogrammaa (6 MIU *) interferonibeeta-1a:ta** 0,5 ml:ssa liuosta.

* miljoonaa kansainvälistä yksikköä, määritettynä valmistajan omalla biologisella sytopaattista vaikutusta (CPE) mittaavalla menetelmällä interferonibeeta-1a standardiin nähden. Referenssinä käytetään kansainvälisellä NIH –standardilla (GB-23-902-531) kalibroitua standardia.
** tuotettu yhdistelmä-DNA-tekniikalla kiinanhamsterin munasarjasoluissa (CHO-K1).

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: Sisältää 2,5 mg bentsyylialkoholia per 0,5 ml:n annos.
Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos, esitötetty kynä.
Kirkas tai opaalinhohtoinen liuos, pH on 3,5-4,5 ja osmolariteetti 250-450 mOsm/l.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Rebif on tarkoitettu

- potilaille, joilla on yksittäinen demyelinoiva tapahtuma johon liittyy aktiivinen tulehdusprosessi, jos muut diagnoosit on poissuljettu ja jos heillä katsotaan olevan suuri kliinisesti varman multipeliskleroosin kehittymisriski (ks. kohta 5.1)
- relapsoivaa multipeliskleroosia sairastaville potilaille. Kliinisissä tutkimuksissa määritelmänä käytettiin kahta tai useampaa akuuttia pahenemisvaihetta edeltävien kahden vuoden aikana (ks. kohta 5.1).

Tehoa ei ole osoitettu potilaille, joilla on sekundaaris-progressiivinen multipeliskleroosi ilman jatkuvaa relapsoivaa aktiivisuutta (ks. kohta 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Hoito tulee aloittaa MS-taudin hoitoon perehtyneen lääkärin valvonnassa.

Annostus

Rebif-aloituspakkaus vastaa potilaan ensimmäisen kuukauden lääketarvetta. Aloitettaessa hoito Rebif-valmisteella, jotta takyfylaksia lääkeaineen haittavaikutuksille pääsisi kehittymään ja haittavaikutukset olisivat mahdollisimman vähäiset, potilaiden suositellaan aloittavan 8,8 mikrogramman annoksella ihon alle, minkä jälkeen annosta nostetaan 4 viikon aikana tavoiteannokseen saakka seuraavan aikataulun mukaisesti:

	Titraussuositus (% lopullisesta annoksesta)	Annostitus Rebif 44 mikrogrammalle kolmesti viikossa (tiw)
Viikot 1–2	20 %	8,8 mikrogrammaa tiw
Viikot 3–4	50 %	22 mikrogrammaa tiw
Viikot 5+	100 %	44 mikrogrammaa tiw

Pediatriset potilaat

Lapsilla tai nuorilla ei ole tehty virallisia kliinisiä tai farmakokineettisiä tutkimuksia. Kuitenkin, eräässä pediatrisessa retrospektiivisessä kohorttitutkimuksessa kerättiin turvallisuustietoja potilaskertomuksista liittyen Rebif-valmisteen käyttöön lapsilla (n=52) ja nuorilla (n=255). Tämän tutkimuksen tulokset viittaavat siihen, että Rebif 22 mikrogrammaa- tai 44 mikrogrammaa -valmisteiden turvallisuusprofiili käytettynä ihon alle kolmesti viikossa lapsille (2-11-vuotiaat) ja nuorille (12-17-vuotiaat) on samankaltainen kuin aikuisilla.

Rebif-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 2-vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Rebif-valmistetta ei tulisi käyttää tälle ikäryhmälle.

Antotapa

RebiDose on käyttövalmis esitäytetty kynä ihonalaista injektiota varten. Se on tarkoitettu yhtä käyttökertaa varten ja sitä tulee käyttää ainoastaan sen jälkeen, kun potilaalle ja/tai hänen hoitajalleen on annettu riittävä opastus.

Annosteltaessa Rebif-valmistetta RebiDose-kynällä on noudatettava pakkausselosteessa annettuja ohjeita.

Ennen injektiota sekä 24 tunnin ajan jokaisen injektion jälkeen on suositeltavaa käyttää antipyreettistä analgeettia Rebifin antoon liittyvien flunssankaltaisten oireiden vähentämiseksi.

Tällä hetkellä ei tiedetä, kuinka kauan potilaiden lääkehoitoa tulisi jatkaa. Rebif- valmisteen turvallisuutta ja tehoa ei ole osoitettu neljää vuotta pidempään kestäneessä hoidossa. Hoidon tuloksellisuuden arviointi suositellaan tehtäväksi vähintään joka toinen vuosi neljän vuoden ajan Rebif-hoidon aloittamisen jälkeen, ja päätös pidempiaikaisesta hoidosta tulisi sitten tehdä potilaskohtaisesti hoitavan lääkärin toimesta.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys luonnolliselle tai rekombinantille interferonibeetalle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Vakava masennus ja/tai itsemurha-ajatukset (ks. kohdat 4.4 ja 4.8)

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi on annetun valmisteiden nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Yleinen suositus

Potilaille on kerrottava yleisimmistä interferonibeeta-hoitoon liittyvistä haittavaikutuksista, kuten flunssan kaltaisesta oireyhtymästä (ks. kohta 4.8). Haittavaikutusoireet ovat yleensä voimakkaimmillaan hoitoa aloitettaessa, ja lievittyvät ja harvenevat hoidon jatkuessa.

Tromboottinen mikroangiopatia (TMA)

Interferonibeetavalmisteiden käytön yhteydessä on raportoitu tromboottista mikroangiopatiaa, joka on ilmennyt tromboottisena trombosytopenisenä purppurana (TTP) tai hemolyyttis-ureemisenä oireyhtymänä (HUS), myös kuolemaan johtaneina tapauksina. Tapahtumia on ilmoitettu eri ajankohtina hoidon aikana ja niitä saattaa esiintyä useita viikkoja tai useita vuosia interferonibeetahoidon aloittamisen jälkeen. Varhaisia kliinisiä oireita ovat trombosytopenia, hypertensio ilmaantumisen, kuume, keskushermosto-oireet (esim. sekavuus, pareesi) ja munuaisten vajaatoiminta. Tromboottiseen mikroangiopatiaan viittaavia laboratoriolöydöksiä ovat pienentynyt trombosyyttimäärä, hemolyyttistä johtuva suurentunut seerumin laktaattidehydrogenaasi (LDH) -pitoisuus ja skistosyytit (punasolufragmentit) veren sivelyvalmisteessa. Jos tromboottisen mikroangiopatian kliinisiä oireita näin ollen havaitaan, trombosyyttitasojen, seerumin LDH:n, sivelyvalmisteiden ja munuaisten toiminnan lisätutkimukset ovat suositeltavia. Jos tromboottinen mikroangiopatia todetaan, hoito on aloitettava välittömästi (plasmanvaihtoa on harkittava) ja interferonibeetavalmisteiden välitöntä lopettamista suositellaan.

Masennus ja itsemurha-ajatukset

Rebif-valmistetta tulisi antaa varoen potilaille, joilla on ollut tai on parhaillaan masentuneisuushäiriö ja erityisesti niille, joilla on ollut aiemmin itsemurha-ajatuksia (ks. kohta 4.3). Masentuneisuutta ja itsemurha-ajatuksia esiintyy tavallista useammin multippeliskleroosipotilailla ja interferonien käytön yhteydessä. Rebif-hoitoa saavia potilaita tulee neuvoa ilmoittamaan mahdollisista masennusoireista ja/tai itsemurha-ajatuksista välittömästi hoitavalle lääkärille. Potilaita, joilla ilmenee masennusoireita tulee seurata tarkkaan Rebif-hoidon aikana ja hoitaa asianmukaisesti. Rebif-hoidon keskeyttämistä on harkittava (ks. kohdat 4.3 ja 4.8).

Kouristustaudit

Rebif-valmistetta tulee antaa varoen potilaille, joilla on aiemmin esiintynyt kouristuskohtauksia ja potilaille, joiden hoitetaan epilepsialääkkeillä, erityisesti mikäli epilepsia ei pysy riittävästi hallinnassa lääkähoidolla. (ks. kohdat 4.5 ja 4.8).

Sydäntauti

Potilaita, joilla on sydäntauti kuten angina pectoris, sydämen vajaatoiminta tai rytmihäiriö tulee seurata interferonibeeta-1a-hoidon aloittamisen jälkeen mahdollisen kliinisen tilan heikkenemisen varalta. Interferonibeeta-1a-hoidon mahdollisesti aiheuttamat flunssankaltaiset oireet saattavat altistaa potilaita sydänoireille.

Pistoskohdan nekroosi

Pistoskohdan nekroosia on raportoitu potilailla, jotka ovat käyttäneet Rebif-valmistetta (ks. kohta 4.8). Pistoskohdan nekroosin riskin minimoimiseksi potilaita tulee opastaa seuraavasti:

- käyttää aseptista pistostekniikkaa
- vaihda pistoskohtaa joka annoksen jälkeen

Pistostekniikka tulee kerrata säännöllisesti itse lääkkeensä annostelevien potilaiden kanssa varsinkin, jos pistoskohdan reaktioita esiintyy.

Jos potilaalla esiintyy ihon rikkoutumista, joka liittyy mahdollisesti pistoskohdan turvotukseen tai eritevuotoon, on potilaan käännyttävä lääkärin puoleen ennen kuin hän jatkaa Rebif-pistoksia. Jos potilaalla esiintyy useita ihorikkoja, tulee Rebif-hoito keskeyttää kunnes ne ovat parantuneet. Potilaat, joilla on yksittäinen haavauma, voivat jatkaa hoitoa sillä edellytyksellä, että nekroosi ei ole kovin laaja.

Maksan toimintahäiriö

Rebif-valmisteella tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa oireeton maksan transaminaasien (erityisesti alaniiniaminotransferaasin (ALAT)) nousu oli yleistä, ja 1-3 %:lla potilaista maksan transaminaasit nousivat yli 5-kertaisiksi normaaliin viitearvon ylärajaan nähden. Kliinisten oireiden puuttuessa seerumin ALAT-tasoa tulisi tarkkailla hoidon aloittamista, yhden, kolmen ja kuuden kuukauden kuluttua hoidon aloittamisesta sekä määrääjain sen jälkeen. Rebif-annoksen alentamista tulisi harkita, jos ALAT-taso kohoaa yli 5-kertaiseksi normaaliin viitearvon ylärajaan nähden, ja nostaa uudelleen asteittain, kun entsyymiarvot ovat normalisoituneet. Rebif-hoito tulisi aloittaa varoen potilailla, joilla on taustana merkittävä maksasairaus, aktiivisen maksasairauden kliininen löydös, alkoholin väärinkäyttöä tai kohonnut seerumin ALAT-taso (>2,5-kertainen normaaliin viitearvon ylärajaan nähden). Rebif-hoito tulisi keskeyttää jos ilmenee ikterusta tai muita maksan toimintahäiriön kliinisiä oireita.

Muiden interferonibeeta-valmisteiden tavoin Rebif voi mahdollisesti aiheuttaa vaikea-asteisen maksavaurion, kuten akuutin maksan vajaatoiminnan (ks. kohta 4.8). Suurin osa vaikea-asteisista maksavauriotapauksista ilmeni hoidon ensimmäisten kuuden kuukauden aikana. Harvinaisen oireisen maksan toimintahäiriön mekanismia ei tunneta. Erityisiä riskitekijöitä näille tapauksille ei ole identifioitu.

Munuaiset ja virtsatie

Nefroottinen oireyhtymä

Interferonibeeta-hoidon aikana on raportoitu nefroottisen oireyhtymän tapauksia, joiden taustalla on ollut erilaisia nefropatioita, kuten kokoonpainuva fokaalinen segmentaalinen glomeruloskleroosi (FSGS), vähämuutoksinen munuaiskerästulehdus (MCD), membranoproliferatiivinen munuaiskerästulehdus (MPGN) ja membranoosi munuaiskerässairaus (MGN). Tapahtumia ilmoitettiin eri ajankohtina hoidon aikana ja niitä saattaa esiintyä useita vuosia kestäneen interferonibeeta-hoidon jälkeen. Varhaisten merkkien tai oireiden, esim. edeeman, proteinurian ja munuaisten vajaatoiminnan, säännöllinen tarkkailu on suositeltavaa, erityisesti potilailla, joilla on suuri munuaissairauden riski. Nefroottista oireyhtymää on ryhdyttävä hoitamaan nopeasti ja Rebif-hoidon lopettamista on harkittava.

Laboratorioarvojen muutokset

Interferonit aiheuttavat muutoksia laboratorioarvoihin. Tästä syystä, kliinisten oireiden puuttuessa, multipeliskleroosipotilaiden tavanomaisten laboratoriomääritysten ja maksaentsyymien seurannan lisäksi täydellinen verenkuvaa, verisolujen erittelylaskenta ja verihytalearvojen määrittäminen on suositeltavaa säännöllisin väliajoin (1, 3 ja 6 kuukautta) interferonibeeta-1a-hoidon aloittamisesta ja määrääjain sen jälkeen.

Kilpirauhasen toimintahäiriöt

Rebif-hoitoa saaville potilaille saattaa joskus kehittyä kilpirauhasen toimintaa kuvaavien laboratoriotulosten poikkeavuuksia tai olemassa olevien poikkeavuuksien pahenemista. Kilpirauhaskokeet suositellaan otettavaksi ennen hoidon aloitusta, ja mikäli havaitaan poikkeavuutta, joka 6.-12. kuukausi hoidon aloittamisen jälkeen. Jos kilpirauhasen toiminta on normaali ennen hoidon aloitusta, rutiinomaisia testauksia ei tarvita, mutta kokeet tulisi ottaa jos ilmenee kilpirauhasen toimintahäiriöön viittaavia kliinisiä löydöksiä (ks. kohta 4.8).

Vaikea-asteinen munuaisten tai maksan vajaatoiminta ja vaikea-asteinen myelosuppressio

Varovaisuutta ja huolellista seurantaa tulee noudattaa, kun interferonibeeta-1a:ta annetaan potilaille, joilla on vaikea-asteinen munuaisten tai maksan vajaatoiminta tai vaikea-asteinen myelosuppressio (luuytimen vajaatoiminta).

Neutraloivat vasta-aineet

Interferonibeeta-1a:lle saattaa kehittyä seerumin neutraloivia vasta-aineita. Vasta-aineiden tarkka esiintyvyys on toistaiseksi epäselvä. Kliinisen kokemuksen mukaan 24-48 kk:n jälkeen noin 24 % Rebif 22 mikrogrammaa -valmisteella hoidetuista potilaista kehittää interferonibeeta-1a:lle pysyviä vasta-aineita. Vasta-aineiden on todettu heikentävän interferonibeeta-1a:n farmakodynaamista vastetta (beeta-2-mikroglobuliini ja neopteriini). Vaikka vasta-aineiden muodostumisen kliinistä merkitystä ei ole täysin selvitetty, liittyy neutraloivien vasta-aineiden kehittyminen heikentyneeseen tehoon sekä kliinisten että MRI-muuttujien suhteen. Mikäli potilas reagoi huonosti Rebif-hoittoon sekä kehittää neutraloivia vasta-aineita, hoitavan lääkärin tulisi uudelleen arvioida Rebif-hoidon jatkamisen hyöty- ja haittasuhde.

Tutkittaessa seerumin vasta-aineiden syntymistä ja ilmenemistä, erilaisten menetelmien ja vasta-ainepositiivisuusmääritelmien käyttäminen rajoittaa mahdollisuutta verrata antigeenisyyttä eri valmisteiden välillä.

Multippeliskleroosin muut muodot

Tietoa turvallisuudesta ja tehosta liikuntakyvyttömiä multippeliskleroosipotilaiden kohdalla on saatavilla vain niukasti. Rebif-valmistetta ei ole vielä tutkittu potilailla, joilla on primaaristi etenevä multippeliskleroosi, eikä lääkettä tule käyttää näille potilaille.

Apuaineet

Natriumpitoisuus

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

Bentsyylialkoholi

Tämä lääkevalmiste sisältää bentsyylialkoholia. Bentsyylialkoholi saattaa aiheuttaa allergisia reaktioita.

Alle 3-vuotiaita potilaita on seurattava hengitysoireiden varalta.

Kerro raskaana oleville ja imettäville potilaille apuaineen, bentsyylialkoholin, aiheuttamasta potentiaalisesta riskistä, sillä sitä voi kertyä elimistöön suuria määriä, jolloin se voi aiheuttaa metabolista asidoosia. Käytä varoen potilailla, joilla on heikentynyt maksan tai munuaisten toiminta, koska apuainetta, bentsyylialkoholia, voi ajan myötä kertyä elimistöön suuria määriä, jolloin se voi aiheuttaa metabolista asidoosia.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia interferoni-beeta-1a-valmisteilla ei ole tehty ihmisillä.

Interferonien on raportoitu vähentävän joidenkin maksan sytokromi P-450:sta riippuvien entsyymien aktiivisuutta ihmisillä ja eläimillä. Varovaisuutta tulee noudattaa annettaessa Rebif-valmistetta yhdessä sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, joilla on kapea terapeuttinen indeksi ja suuressa määrin maksan sytokromi P-450 -järjestelmästä riippuva metaboloituminen, esim. epilepsialäkkeet ja eräät depressioläkkeet.

Rebif-valmisteen yhteisvaikutusta kortikosteroidien tai adrenokortikotrooppisen hormonin (ACTH) kanssa ei ole tutkittu järjestelmällisesti. Kliiniset tutkimukset osoittavat, että multipeliskleroosipotilaat voivat käyttää Rebif-valmistetta ja kortikosteroideja tai ACTH:ta relapsien aikana.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Raskauserikistereistä ja markkinoille tulon jälkeisistä kokemuksista saadut laajat tiedot (yli 1 000 raskaudesta) eivät viittaa merkittävien synnynäisten poikkeavuuksien suurentuneeseen riskiin hedelmöitymistä edeltäneenä aikana beetainterferonille tapahtuneen altistuksen jälkeen tai ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana tapahtuneen altistuksen jälkeen. Altistuksen kesto ensimmäisen kolmanneksen aikana on kuitenkin epävarma, koska tiedot kerättiin beetainterferonin käytön ollessa vasta-aiheista raskauden aikana ja hoito todennäköisesti keskeytettiin, kun raskaus havaittiin ja/tai varmistettiin. Kokemusta toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikaisesta altistuksesta on erittäin niukasti.

Eläinkokeista saatujen tietojen perusteella (ks. kohta 5.3) spontaanin keskenmenon riski saattaa olla lisääntynyt. Tällä hetkellä saatavissa olevien tietojen perusteella ei spontaanien keskenmenojen riskiä raskaana olevilla, beetainterferonille altistuneilla naisilla voida arvioida riittävän hyvin, mutta tähän mennessä tiedot eivät viittaa suurentuneeseen riskiin.

Rebif-valmisteen käyttöä raskauden aikana voi harkita, jos se on kliinisesti tarpeen.

Imetys

Saatavilla olevat niukat tiedot interferoni-beeta-1a:n kulkeutumisesta rintamaitoon sekä interferoni-beetan kemialliset/fysikaaliset ominaisuudet viittaavat siihen, että ihmisen rintamaitoon erittyvät interferoni-beeta-1a-määrät ovat mitättömiä. Ei ole odotettavissa haitallisia vaikutuksia vastasyntyneisiin tai imeväisiin.

Rebif-valmistetta voi käyttää rintaruokinnan aikana.

Hedelmällisyys

Rebif-valmisteen vaikutusta hedelmällisyyteen ei ole tutkittu.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Interferoni-beetan käyttöön liittyvät keskushermostovaikutukset (esim. huimaus) saattavat vaikuttaa potilaiden ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn (ks. kohta 4.8).

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmät Rebif-hoidon aiheuttamat haittavaikutukset liittyvät flunssankaltaisiin oireisiin. Flunssankaltaiset oireet ovat merkittävimpiä hoidon alkuvaiheessa ja niiden esiintyvyys vähenee jatkuvassa hoidossa. Noin 70 %:lla Rebif-hoitoa saavista potilaista voidaan odottaa ilmenevän tyypillisiä interferonien aiheuttamia flunssankaltaisia oireita ensimmäisten kuuden kuukauden aikana hoidon aloittamisesta. Noin 30 %:lla potilaista ilmenee myös pistoskohdan reaktioita, pääasiassa lieviä tulehdusta tai punoitusta. Oireeton maksan toimintakokeiden laboratorioarvojen kohoaminen tai leukosyyttiarvon aleneminen on myös yleistä.

Suurin osa interferonibeeta-1a:n käytön yhteydessä havaituista haitallisista reaktioista on tavallisesti lieviä ja ohimeneviä, ja annoksen pienentäminen auttaa niihin hyvin. Jos haittavaikutukset ovat vaikea-asteisia tai jatkuvat pitkään, Rebif-annosta voidaan väliaikaisesti pienentää tai hoito väliaikaisesti keskeyttää lääkärin harkinnan mukaan.

Haittavaikutusten luettelo

Esitetyt haittavaikutukset on identifioitu kliinisistä tutkimuksista sekä markkinoilletulon jälkeisistä raporteista (*tähtimerkki [*] ilmaisee, että haittavaikutus on havaittu markkinoilletulon jälkeisessä seurannassa*). Seuraavia määritelmiä käytetään jäljempänä kuvaamaan esiintymistiheyttä: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100 - < 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000 - < 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon esiintyvyys (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Veri ja imukudos

Hyvin yleinen: neutropenia, lymfopenia, leukopenia, trombositopenia, anemia
Harvinainen: tromboottinen mikroangiopatia, mukaan lukien tromboottinen trombositopeeninen purppura/hemolyyttis-ureeminen oireyhtymä* (interferonibeetavalmisteen luokkamerkintä; ks. kohta 4.4), pansytopenia*

Umpieritys

Melko harvinainen: kilpirauhasen toimintahäiriö, joka ilmenee useimmiten hypotyroidismina tai hypertyroidismina

Immuunijärjestelmä

Harvinainen: anafylaktiset reaktiot*

Maksa ja sappi

Hyvin yleinen: oireeton transaminaasiarvon kohoaminen
Yleinen: transaminaasiarvon voimakas kohoaminen
Melko harvinainen: hepatiitti, johon saattaa liittyä ikterus*
Harvinainen: maksan vajaatoiminta* (ks. kohta 4.4), autoimmunihepatiitti*

Psyykkiset häiriöt

Yleinen: masennus, unettomuus
Harvinainen: itsemurhayritys*

Hermosto

Hyvin yleinen: päänsärky
Melko harvinainen: kouristuskohtaukset*
Tuntematon esiintyvyys: ohimenevät neurologiset oireet (joita ovat tuntoaistin epäherkkyys, lihaskouristukset, tuntoharhat, kävelyvaikeudet, liikuntaelimestön jäykkyys) jotka saattavat muistuttaa MS-taudin pahenemisvaihetta*

Silmät

Melko harvinainen: verkkokalvon verisuonihäiriöt (esim. retinopatia, mikroinfarktit ja verkkokalvon laskimo- tai valtimotukos)*

Verisuonisto

Melko harvinainen: tromboemboliset tapahtumat*

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Melko harvinainen: hengenahdistus*

Tunteamaton esiintyvyys: keuhkoverenpainetauti* (interferonivalmisteita koskeva luokkavaikutus, ks. keuhkoverenpainetauti-kohta jäljempänä)

Ruoansulatuselimistö

Yleinen: ripuli, oksentelu, pahoinvointi

Iho ja ihonalainen kudus

Yleinen: kutina, ihottuma, punoittava ihottuma, makulopapulaarinen ihottuma, hiustenlähtö*

Melko harvinainen: nokkosihottuma*

Harvinainen: Quincken edeema (angioedeema)*, erythema multiforme*, erythema multiformea muistuttavat ihoreaktiot*, Stevens-Johnsonin oireyhtymä*

Luusto, lihakset ja sidekudos

Yleinen: lihaskipu, nivelkipu

Harvinainen: lääkeaineen aiheuttama lupus erythematosus*

Munuaiset ja virtsatie

Harvinainen: nefroottinen oireyhtymä*, glomeruloskleroosi* (ks. kohta 4.4).

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat häirit

Hyvin yleinen: pistoskohdan tulehdus, pistoskohdan reaktiot, influenssaa muistuttavat oireet

Yleinen: pistoskohdan kipu, väsymys, vilunväristykset, kuume

Melko harvinainen: pistoskohdan nekroosi, pistoskohdan kyhmy, pistoskohdan märkäpesäke, pistoskohdan tulehdukset*, hikoilun lisääntyminen*

Harvinainen: pistoskohdan selluliitti*

Tunteamaton esiintyvyys: pannikuliitti (esiintyi pistoskohdassa)

Pediatriset potilaat

Lapsilla tai nuorilla ei ole tehty muodollisia kliinisiä tai farmakokineettisiä tutkimuksia. Rajalliset turvallisuustiedot viittaavat siihen, että turvallisuusprofiili Rebif 22 mikrogrammaa- tai 44 mikrogrammaa -valmistetta kolmesti viikossa saavilla lapsilla ja nuorilla (2-17-vuotiaat) on samankaltainen kuin aikuisilla.

Lääkeryhmävaikutukset

Interferonien käyttöön on liittynyt anoreksiaa, huimausta, ahdistuneisuutta, rytmihäiriöitä, vasodilataatiota, palpitaatiota, menorragiaa ja metrorragiaa.

Autovasta-aineiden muodostuminen voi lisääntyä interferonibeetahoidon aikana.

Keuhkoverenpainetauti

Beetainterferonihoidon yhteydessä on ilmoitettu keuhkoverenpainetautitapauksia. Tapauksia ilmoitettiin eri ajankohtina, jopa useita vuosia beetainterferonihoidon aloittamisen jälkeen.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

Field Code Changed

4.9 Yliannostus

Yliannostustapauksessa potilas tulee toimittaa sairaalahoitoon seurantaa ja tarvittaessa annettavaa oireenmukaista hoitoa varten.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: immunostimulantit, interferonit, ATC-koodi: L03AB07

Interferonit ovat endogeenisiä glykoproteiineja, joilla on immuunivastetta sääteleviä, antiviraalisia ja antiproliferatiivisia vaikutuksia.

Rebif (interferoni-beeta-1a) on aminohapposekvensiltään endogeenisen humaani-interferoni-beetan kaltainen. Rebif tuotetaan nisäkässoluissa (kiinanhamsterin munasarjasoluissa) ja on siksi glykosyloitu kuten luonnollinen proteiini.

Antotavasta riippumatta Rebif saa aikaan selvät farmakodynaamiset muutokset. 24 tunnin kuluessa kerta-annoksen jälkeen lisääntyy sekä solunsisäinen että seerumin 2-5A-syntetaasin aktiivisuus ja seerumin beeta-2-mikroglobuliini- ja neopteriinipitoisuudet nousevat ja alkavat laskea kahden päivän kuluessa. Lihakseen ja ihon alle annetuilla annoksilla saadaan aikaan täysin samanlainen vaikutus. 48 tunnin välein neljästi toistetussa ihonalaisessa annostelussa nämä biologiset vasteet säilyvät ilman merkkejä toleranssin kehittymisestä.

Annettaessa valmistetta terveille vapaaehtoisille ihon alle, interferoni-beeta-1a muodostaa biologisia responssi markkereita (esim. 2',5'-OAS-aktiivisuus, neopteriini ja beeta2-mikroglobuliini). Yhden ihonalaisen injektion jälkeen huippupitoisuudet neopteriinilla, beeta2-mikroglobuliinilla ja 2',5'-OAS:lla saavutettiin 24–48 tunnissa, MX1:llä 12 tunnissa ja OAS1:llä ja OAS2:lla 24 tunnissa. Vastaavan korkuisia ja pituisia huippupitoisuuksia havaittiin useimmilla näistä markkereista ensimmäisen ja kuudennen annon jälkeen.

Rebif-valmisteen tarkkaa vaikutusmekanismia multipeliskleroosissa tutkitaan edelleen.

Yksittäinen kliininen multipeliskleroosiin viittaava tapahtuma

Yksi 2-vuotinen kontrolloitu kliininen Rebif-tutkimus tehtiin potilailla, joilla oli yksittäinen kliininen multipeliskleroosista johtuva demyelinaatioon viittaava tapahtuma. Tutkimukseen osallistuneilla potilailla oli T2-painotetussa magneettikuvauksessa vähintään kaksi kliinisesti oireetonta leesiota, joiden koko on vähintään 3 mm ja joista vähintään yksi on ovoidinen, periventrikulaarinen tai infratentoriaalinen. Muut sairaudet kuin multipeliskleroosi, jotka voisivat paremmin selittää potilaan oireet, oli suljettava pois.

Potilaat satunnaistettiin kaksoissokkoutetusti saamaan joko Rebif 44 mikrogrammaa kolmesti viikossa, Rebif 44 mikrogrammaa kerran viikossa tai lumelääkettä. Jos potilaalla ilmeni varman multipeliskleroosin vahvistava toinen kliininen demyelinoiva tapahtuma, potilaat vaihtoivat suositeltuun annostukseen Rebif 44 mikrogrammaa kolmesti viikossa avoimessa asetelmassa siten, että alkuperäisen satunnaistamisen sokkoutus säilyttiin.

Tässä tutkimuksessa saadut kolmesti viikossa annetun Rebif 44 mikrogrammaa -valmisteen tehoa koskevat tulokset lumelääkkeeseen verrattuna ovat seuraavat:

Tilastolliset tunnusluvut	Hoito		Hoitoverailu Rebif 44 µg kolmesti viikossa verrattuna lumelääkkeeseen		
	Lumelääke (n=171)	Rebif 44 µg tiw (n=171)	Riskin vähenemä	Coxin suhteellinen hasardisuhde [95 % CI]	Logrank p-arvo
McDonald (2005) -konversio					
Tapahtumien lkm	144	106			
KM-estimaatti	85,8 %	62,5 %	51 %	0,49 [0,38;0,64]	<0,001
CDMS-konversio					
Tapahtumien lkm	60	33			
KM-estimaatti	37,5 %	20,6 %	52 %	0,48 [0,31;0,73]	<0,001
CUA-leesioiden keskiarvo henkilöä ja kuvausta kohden kaksoissokkoutetun jakson aikana					
Pienin neliösumman keskiarvo (SE)	2,59 (0,30)	0,50 (0,06)	81 %	0,19 [0,14;0,26]*	<0,001
tiw: kolmesti viikossa, CI: luottamusväli, CUA: yhdistetyt aktiiviset					
* Pienin neliösumman keskiarvon suhde [95 % CI]					

Tällä hetkellä ei ole olemassa vakiintunutta määritelmää potilaille, joilla on suuri sairastumisriski, vaikka varovaisemmassa lähestymistavassa hyväksytään vähintään yhdeksän T2-hyperintensiivistä leesiota ensimmäisessä kuvauksessa ja vähintään yksi uusi T2 tai yksi uusi gadoliniumtehosteinen leesiota seurantakuvauksessa, joka on tehty vähintään 1 kuukauden kuluttua ensimmäisestä kuvauksesta. Hoitoa tulee kuitenkin joka tapauksessa harkita ainoastaan potilaille, joilla katsotaan olevan suuri sairastumisriski.

Relapsoiva remittoiva multippeliskleroosi

Rebif-valmisteen tehoa ja turvallisuutta on tutkittu relapsoivaa remittoivaa multippeliskleroosia sairastavilla potilailla annoksilla, jotka vaihtelivat 11 ja 44 mikrogramman (3–12 miljoonaa IU) välillä, annettuna ihon alle kolmesti viikossa. Rekisteröidyllä annostuksella Rebif 22 mikrogrammaa -valmisteen on todettu vähentävän kliinisten pahenemisvaiheiden ilmaantuvuutta (n. 30 % kahden vuoden aikana) ja vaikeusastetta potilailla, joilla oli vähintään kaksi pahenemisvaihetta edeltävien kahden vuoden aikana ja joiden EDSS oli tutkimuksen alkaessa 0–5,0. Niiden potilaiden osuus, joiden tauti eteni määriteltynä vähintään yhden EDSS-pisteen lisääntymisenä varmistettuna kolmen kuukauden päästä väheni 39 %:sta (lumelääke) 30 %:iin (Rebif 22 mikrogrammaa). Neljän vuoden aikana eksaserbaatiot vähenivät keskimäärin 22 % potilailla, joita hoidettiin Rebif 22 mikrogrammaa -valmisteella, ja 29 % potilailla, joita hoidettiin Rebif 44 mikrogrammaa -valmisteella, verrattuna potilasryhmään, jota hoidettiin lumelääkkeellä kaksi vuotta ja sitten joko Rebif 22 tai 44 mikrogrammaa -valmisteella seuraavien kahden vuoden ajan.

Sekundaaris-progressiivinen multippeliskleroosi

Kolmivuotisessa tutkimuksessa sekundaaris-progressiivisilla multippeliskleroosipotilailla (EDSS 3-6,5), joilla tauti eteni edeltävien kahden vuoden aikana ja joilla ei ollut pahenemisvaiheita edeltävien kahdeksan viikon aikana, Rebif-valmisteella ei ollut merkittävää vaikutusta toimintakyvyn heikkenemiseen, mutta pahenemisvaiheiden määrä väheni noin 30 %. Mikäli potilasjoukko jaetaan kahteen alaryhmään (ne, joilla ei ollut esiintynyt pahenemisvaiheita kahden vuoden aikana ennen tutkimusta, ja ne, joilla niitä oli esiintynyt), ilman pahenemisvaiheita olleilla potilailla ei havaittu vaikutusta toimintakykyyn. Sen sijaan niiden potilaiden osuus, joiden toimintakyky oli heikentynyt tutkimuksen lopussa, väheni 70 %:sta (lumelääke) 57 %:iin (Rebif 22 mikrogrammaa ja 44 mikrogrammaa yhdessä) potilailla, joilla oli esiintynyt pahenemisvaiheita. Näihin alaryhmistä jälkikäteen saatuihin tuloksiin tulee suhtautua varovaisesti.

Primaaris-progressiivinen multipeliskleroosi

Rebif-valmistetta ei ole vielä tutkittu potilailla, joilla on primaaris-progressiivinen multipeliskleroosi, eikä sitä tule käyttää näille potilaille.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Terveillä vapaaehtoisilla laskimonsisäisen annostelun jälkeen interferonibeeta-1a:n pitoisuus laskee nopeasti korkeamman kortaluvun kinetiikan mukaisesti. Seerumipitoisuuden taso on verrannollinen annoksen suuruuteen. Interferonibeeta-1a-altistus on samankaltainen annosteltaessa Rebif ihon alle ja lihakseen.

Jakautuminen

Annettaessa toistetusti 22 ja 44 mikrogramman Rebif-injektio ihon alle maksimipitoisuudet havaittiin tyypillisesti 8 tunnin kuluttua, mutta tässä oli paljon vaihtelua.

Eliminaatio

Terveille vapaaehtoisille toistetusti ihon alle annettujen annosten jälkeen pääasialliset farmakokineettiset parametrit (AUC_{tau} ja C_{max}) suurenevät suhteessa annoksen suurenemiseen 22 mikrogrammasta 44 mikrogrammaan. Arvioitu näennäinen puoliintumisaika on 50–60 tuntia, joka vastaa useiden annosten jälkeen havaittavaa akkumulaatiota.

Metabolia

Interferonibeeta-1a metaboloituu ja erittyy lähinnä maksan ja munuaisten kautta.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta sekä genotoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Rebif-valmisteen karsinogeenisuutta ei ole tutkittu.

Apinoilla tehdyissä alkio- ja sikiötoksisuustutkimuksissa ei ole löytynyt merkkejä lisääntymishäiriöistä. Eläinkokeissa, joissa käytettiin interferonialfaa- ja beetaa, on raportoitu keskenmenoja lisäävää vaikutusta. Interferonibeeta-1a:n vaikutuksista miesten fertiiliteettiin ei ole tietoa.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Mannitoli
Poloksameeri 188
L-metioniini
Bentsyylialkoholi
Natriumasetaatti
Etikkahappo pH:n säätelyyn
Natriumhydroksidi pH:n säätelyyn
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

18 kuukautta.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2°C-8°C), älä säilytä jäädytyselmentin läheisyydessä. Ei saa jäätä. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Hoidon toteuttamiseksi matkan yhteydessä voi potilas ottaa Rebif-valmisteen jääkaapista ja säilyttää sitä alle 25°C:n lämpötilassa yhden, korkeintaan 14 vuorokautta kestävä jaksen ajan. Rebif täytyy laittaa sen jälkeen takaisin jääkaappiin ja käyttää ennen viimeistä käyttöpäivämäärää.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Rebif-hoidon aloittaville potilaille Rebif 8,8 mikrogrammaa ja Rebif 22 mikrogrammaa ovat saatavissa aloituspakkauksessa. Pakkaus sisältää 6 yksittäisannosta 0,2 ml Rebif 8,8 mikrogrammaa injektionestettä 1 ml:n tyyppiin 1 lasiruiskussa, jossa on neula ruostumattomasta teräksestä, ja 6 yksittäisannosta 0,5 ml Rebif 22 mikrogrammaa injektionestettä 1 ml:n tyyppiin 1 lasiruiskussa, joissa on neula ruostumattomasta teräksestä.

Ruiskut on suljettu kertakäyttöisiin RebiDose-kynäinjektoreihin.

Tämä pakkaus vastaa potilaan ensimmäisen hoitokuukauden lääketarvetta.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiseksi ja muut käsittelyohjeet

Esitetyssä kynässä oleva injektioneste on käyttövalmis. Ulkopakkauksessa on pakkauseloste, jossa annetaan täydelliset käyttö- ja käsittelyohjeet.

Vain yhtä käyttökertaa varten. Ainoastaan kirkasta tai opaalinhoitoista liuosta, jossa ei ole hiukkasia eikä näkyviä merkkejä pilaantumisesta, tulisi käyttää.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/98/063/017

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 04. toukokuuta 1998
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 04. toukokuuta 2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJAT
JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA
VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**

A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJAT JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Biologisen vaikuttavan aineen valmistajien nimet ja osoitteet

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

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks.liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta veloitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määriteltä Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimitamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovitujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III
MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT
1, 3, 12 JA 36 ESITÄYTETYN RUISKUN PAKKAUS**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rebif 22 mikrogrammaa injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku
interferonibeeta-1a

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Koostumus: Jokainen esitäytetty ruisku (0,5 ml) sisältää 22 mikrogrammaa (6 MIU) interferonibeeta-1a:ta.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Mannitoli, poloksameeri 188, L-metioniini, bentsyylialkoholi, natriumasettaatti, etikkahappo ja natriumhydroksidi pH:n säätelyyn sekä injektionesteisiin käytettävä vesi.
Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos.

1 esitäytetty ruisku
3 esitäytettyä ruiskua
12 esitäytettyä ruiskua
36 esitäytettyä ruiskua

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Ihon alle.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Vain kerta-annosteluun.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt.viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäätyä.

Säilytä ruisku alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle. Potilas voi säilyttää Rebifiä alle 25°C:n lämpötilassa yhden, korkeintaan 14 vuorokautta kestäväen jakson ajan. Rebif täytyy laittaa sen jälkeen takaisin jääkaappiin ja käyttää ennen viimeistä käyttöpäivämäärää.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/98/063/001 1 esitäytetty ruisku
EU/1/98/063/002 3 esitäytettyä ruiskua
EU/1/98/063/003 12 esitäytettyä ruiskua
EU/1/98/063/020 36 esitäytettyä ruiskua

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

rebif 22

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
ESITÄYTETTY RUISKU**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Rebif 22 mikrog. injektioneste, liuos

interferoni beeta-1a
s.c. (ihon alle)

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

22 mikrogrammaa (6 miljoonaa IU) / 0,5 ml

6. MUUTA

Merck Europe B.V.

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT
1, 3, 12 JA 36 ESITÄYTETYN RUISKUN PAKKAUS**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rebif 44 mikrogrammaa injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku
interferonibeeta-1a

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Koostumus: Jokainen esitäytetty ruisku (0,5 ml) sisältää 44 mikrogrammaa (12 MIU) interferonibeeta-1a:ta.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Mannitoli, poloksameeri 188, L-metioniini, bentsyylialkoholi, natriumasettaatti, etikkahappo ja natriumhydroksidi pH:n säätelyyn sekä injektionesteisiin käytettävä vesi.
Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos.

1 esitäytetty ruisku
3 esitäytettyä ruiskua
12 esitäytettyä ruiskua
36 esitäytettyä ruiskua

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Ihon alle.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Vain kerta-annosteluun.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt.viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäätyä.

Säilytä ruisku alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle. Potilas voi säilyttää Rebifiä alle 25°C:n lämpötilassa yhden, korkeintaan 14 vuorokautta kestäväen jakson ajan. Rebif täytyy laittaa sen jälkeen takaisin jääkaappiin ja käyttää ennen viimeistä käyttöpäivämäärää.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/98/063/004 1 esitäytetty ruisku
EU/1/98/063/005 3 esitäytettyä ruiskua
EU/1/98/063/006 12 esitäytettyä ruiskua
EU/1/98/063/021 36 esitäytettyä ruiskua

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

rebif 44

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
ESITÄYTETTY RUISKU**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Rebif 44 mikrog. injektioneste, liuos

interferoni beeta-1a
s.c. (ihon alle)

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

44 mikrogrammaa (12 miljoonaa IU) / 0,5 ml

6. MUUTA

Merck Europe B.V.

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT
PAKKAUS, JOSSA ON 6 X 8,8 MIKROGRAMMAN RUISKUA + 6 X 22 MIKROGRAMMAN
RUISKUA**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rebif 8,8 mikrogrammaa injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku
Rebif 22 mikrogrammaa injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku

interferonibeeta-1a

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Koostumus: Jokainen Rebif 8,8 mikrogrammaa esitäytetty ruisku (0,2 ml) sisältää 8,8 mikrogrammaa (2,4 MIU) interferonibeeta-1a:ta.

Jokainen Rebif 22 mikrogrammaa esitäytetty ruisku (0,5 ml) sisältää 22 mikrogrammaa (6 MIU) interferonibeeta-1a:ta.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Mannitoli, poloksameeri 188, L-metioniini, bentsyylialkoholi, natriumasettaatti, etikkahappo ja natriumhydroksidi pH:n säätelyyn sekä injektionesteisiin käytettävä vesi.
Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos.

Aloituspakkaus.

6 esitäytettyä ruiskua Rebif 8,8 mikrogrammaa ja 6 esitäytettyä ruiskua Rebif 22 mikrogrammaa.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Ihon alle.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Vain kerta-annosteluun.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt.viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäättyä.

Säilytä ruisku alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle. Potilas voi säilyttää Rebifiä alle 25°C:n lämpötilassa yhden, korkeintaan 14 vuorokautta kestävä jaksos ajan. Rebif täytyy laittaa sen jälkeen takaisin jääkaappiin ja käyttää ennen viimeistä käyttöpäivämäärää.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/98/063/007

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

rebif 8,8
rebif 22

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
ESITÄYTETTY RUISKU**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Rebif 8,8 mikrog. injektioneste, liuos

interferoni-beeta-1a
s.c. (ihon alle)

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

8,8 mikrogrammaa (2,4 miljoonaa IU) / 0,2 ml

6. MUUTA

Merck Europe B.V.

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
ESITÄYTETTY RUISKU**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Rebif 22 mikrog. injektioneste, liuos

interferoni beeta-1a
s.c. (ihon alle)

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

22 mikrogrammaa (6 miljoonaa IU) / 0,5 ml

6. MUUTA

Merck Europe B.V.

ALOITUSPAKKAUKSEN KERROSTEN EROTTAJISSA OLEVAT MERKINNÄT

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

(YLEMPI LÄPPÄ)
Rebif 8,8 mikrogrammaa injektioneste, liuos
interferoni-beeta-1a
Ihon alle
PISTEKIRJOITUS: rebif 8,8

(ALEMPI LÄPPÄ)
Rebif 22 mikrogrammaa injektioneste, liuos
interferoni-beeta-1a
Ihon alle
PISTEKIRJOITUS: rebif 22

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

4. ERÄNUMERO

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

6. MUUTA

(YLEMPI LÄPPÄ)
6 esitäytettyä ruiskua Rebif 8,8 mikrogrammaa

(ALEMPI LÄPPÄ)
6 esitäytettyä ruiskua Rebif 22 mikrogrammaa

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT
4 TAI 12 SYLINTERIAMPULLIN PAKKAUS**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rebif 22 mikrogrammaa/0,5 ml injektioneste, liuos, sylinteriampulli
interferonibeeta-1a

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Koostumus: Jokainen sylinteriampulli sisältää 66 mikrogrammaa (18 MIU) interferonibeeta-1a:ta 1,5 ml:ssa liuosta.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Mannitoli, poloksameeri 188, L-metioniini, bentsyylialkoholi, natriumasetaatti, etikkahappo ja natriumhydroksidi pH:n säätelyyn sekä injektionesteisiin käytettävä vesi.
Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos.

4 sylinteriampullia
12 sylinteriampullia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Ihon alle.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Moniannoskäyttöön.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt.viim.
Ensimmäisen pistoksen jälkeen käytettävä 28 päivän kuluessa.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäätyä.

Säilytä sylinteriampulli alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Injektori, joka sisältää Rebif-sylinteriampullin, on säilytettävä säilytyslaatikossaan jääkaapissa (2°C - 8°C). Potilas voi säilyttää Rebifiä alle 25°C:n lämpötilassa yhden, korkeintaan 14 vuorokautta kestäväen jakson ajan. Rebif täytyy laittaa sen jälkeen takaisin jääkaappiin ja käyttää ennen viimeistä käyttöpäivämäärää.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

rebif 22/0,5

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
SYLINTERIAMPULLI**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Rebif 22 mikrog./0,5 ml injektioneste, liuos

interferoni beeta-1a
s.c. (ihon alle)

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

60 mikrogrammaa (18 miljoonaa IU)/1,5 ml

6. MUUTA

Merck Europe B.V.

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT
4 TAI 12 SYLINTERIAMPULLIN PAKKAUS**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rebif 44 mikrogrammaa/0,5 ml injektioneste, liuos, sylinteriampulli
interferonibeeta-1a

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Koostumus: Jokainen sylinteriampulli sisältää 132 mikrogrammaa (36 MIU) interferonibeeta-1a:ta 1,5 ml:ssa liuosta.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Mannitoli, poloksameeri 188, L-metioniini, bentsyylialkoholi, natriumasettaatti, etikkahappo ja natriumhydroksidi pH:n säätelyyn sekä injektionesteisiin käytettävä vesi.
Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos.

4 sylinteriampullia
12 sylinteriampullia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Ihon alle.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Moniannoskäyttöön.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt.viim.
Ensimmäisen pistoksen jälkeen käytettävä 28 päivän kuluessa.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäätyä.

Säilytä sylinteriampulli alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Injektori, joka sisältää Rebif-sylinteriampullin, on säilytettävä säilytyslaatikossaan jääkaapissa (2°C - 8°C). Potilas voi säilyttää Rebifiä alle 25°C:n lämpötilassa yhden, korkeintaan 14 vuorokautta kestäväen jakson ajan. Rebif täytyy laittaa sen jälkeen takaisin jääkaappiin ja käyttää ennen viimeistä käyttöpäivämäärää.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

EU/1/98/063/009 4 sylinteriampullia
EU/1/98/063/019 12 sylinteriampullia

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

rebif 44/0,5

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
SYLINTERIAMPULLI**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Rebif 44 mikrog./0,5 ml injektioneste, liuos

interferoni-beeta-1a
s.c. (ihon alle)

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

132 mikrogrammaa (36 miljoonaa IU)/1,5 ml

6. MUUTA

Merck Europe B.V.

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT
PAKKAUS, JOSSA ON 2 SYLINTERIAMPULLIA**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rebif 8,8 mikrogrammaa/0,1 ml injektioneste, liuos, sylinteriampulli
Rebif 22 mikrogrammaa/0,25 ml injektioneste, liuos, sylinteriampulli

interferoniβ-1a

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Koostumus: Jokainen sylinteriampulli sisältää 132 mikrogrammaa (36 MIU) interferoniβ-1a:ta 1,5 ml:ssa liuosta.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Mannitoli, poloksameeri 188, L-metioniini, bentsyylialkoholi, natriumasettaatti, etikkahappo ja natriumhydroksidi pH:n säätelyyn sekä injektionesteisiin käytettävä vesi.
Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos.

Aloituspakkaus.
2 sylinteriampullia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Ihon alle.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Moniannoskäyttöön.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt.viim.
Ensimmäisen pistoksen jälkeen käytettävä 28 päivän kuluessa.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäätyä.

Säilytä sylinteriampulli alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Injektori, joka sisältää Rebif-sylinteriampullin, on säilytettävä säilytyslaatikossaan jääkaapissa (2°C - 8°C). Potilas voi säilyttää Rebifiä alle 25°C:n lämpötilassa yhden, korkeintaan 14 vuorokautta kestäväen jakson ajan. Rebif täytyy laittaa sen jälkeen takaisin jääkaappiin ja käyttää ennen viimeistä käyttöpäivämäärää.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

EU/1/98/063/010

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

rebif 8,8/0,1 / 22/0,25

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
SYLINTERIAMPULLI**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Rebif 8,8 mikrog./0,1 ml
Rebif 22 mikrog./0,25 ml
Injektioneste, liuos

interferonibeeta-1a
s.c. (ihon alle)

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

132 mikrogrammaa (36 miljoonaa IU)/1,5 ml

6. MUUTA

Merck Europe B.V.

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT
1, 3 JA 12 ESITÄYTETYN KYNÄN PAKKAUS**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rebif 22 mikrogrammaa injektioneste, liuos, esitötetty kynä
interferonibeeta-1a

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Koostumus: Jokainen esitötetty kynä sisältää 22 mikrogrammaa (6 MIU) interferonibeeta-1a:ta
0,5 ml:ssa liuosta.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Mannitoli, poloksameeri 188, L-metioniini, bentsyylialkoholi, natriumasettaati, etikkahappo ja
natriumhydroksidi pH:n säätelyyn sekä injektionesteisiin käytettävä vesi.
Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos.

1 esitötetty kynä. RebiDose.
3 esitötettyä kynää. RebiDose.
12 esitötettyä kynää. RebiDose.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Ihon alle.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Vain kerta-annosteluun.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt.viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäätyä.

Säilytä esitötetty kynä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle. Potilas voi säilyttää Rebifiä alle 25°C:n lämpötilassa yhden, korkeintaan 14 vuorokautta kestävän jakson ajan. Rebif täytyy laittaa sen jälkeen takaisin jääkaappiin ja käyttää ennen viimeistä käyttöpäivämäärää.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/98/063/011 1 esitötetty kynä
EU/1/98/063/012 3 esitötettyä kynää
EU/1/98/063/013 12 esitötettyä kynää

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

rebif 22

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
ESITÄYTETTY KYNÄ**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Rebif 22 mikrog. injektioneste, liuos

interferoni beeta-1a
s.c. (ihon alle)

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

22 mikrogrammaa (6 miljoonaa IU) / 0,5 ml

6. MUUTA

Merck Europe B.V.

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT
1, 3 JA 12 ESITÄYTETYN KYNÄN PAKKAUS**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rebif 44 mikrogrammaa injektioneste, liuos, esitötetty kynä
interferonibeeta-1a

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Koostumus: Jokainen esitötetty kynä sisältää 44 mikrogrammaa (12 MIU) interferonibeeta-1a:ta 0,5 ml:ssa liuosta.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Mannitoli, poloksameeri 188, L-metioniini, bentsyylialkoholi, natriumasettaatti, etikkahappo ja natriumhydroksidi pH:n säätelyyn sekä injektionesteisiin käytettävä vesi.
Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos.

1 esitötetty kynä. RebiDose.
3 esitötettyä kynää. RebiDose.
12 esitötettyä kynää. RebiDose.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Ihon alle.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Vain kerta-annosteluun.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt.viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäätyä.

Säilytä esitötetty kynä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle. Potilas voi säilyttää Rebifiä alle 25°C:n lämpötilassa yhden, korkeintaan 14 vuorokautta kestävän jakson ajan. Rebif täytyy laittaa sen jälkeen takaisin jääkaappiin ja käyttää ennen viimeistä käyttöpäivämäärää.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/98/063/014 1 esitötetty kynä
EU/1/98/063/015 3 esitötettyä kynää
EU/1/98/063/016 12 esitötettyä kynää

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

rebif 44

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
ESITÄYTETTY KYNÄ**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Rebif 44 mikrog. injektioneste, liuos

interferoni beeta-1a
s.c. (ihon alle)

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

44 mikrogrammaa (12 miljoonaa IU) / 0,5 ml

6. MUUTA

Merck Europe B.V.

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT
PAKKAUS, JOSSA ON 6 X 8,8 MIKROGRAMMAN ESITÄYTETTYJÄ KYNIÄ + 6 X 22
MIKROGRAMMAN ESITÄYTETTYJÄ KYNIÄ**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Rebif 8,8 mikrogrammaa injektioneste, liuos, esitäytetty kynä
Rebif 22 mikrogrammaa injektioneste, liuos, esitäytetty kynä

interferonibeeta-1a

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Koostumus: Jokainen Rebif 8,8 mikrogrammaa esitäytetty kynä sisältää 8,8 mikrogrammaa (2,4 MIU) interferonibeeta-1a:ta 0,2 ml:ssa liuosta.
Jokainen Rebif 22 mikrogrammaa esitäytetty kynä sisältää 22 mikrogrammaa (6 MIU) interferonibeeta-1a:ta 0,5 ml:ssa liuosta.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Mannitoli, poloksameeri 188, L-metioniini, bentsyylialkoholi, natriumasetaatti, etikkahappo ja natriumhydroksidi pH:n säätelyyn sekä injektionesteisiin käytettävä vesi.
Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos.

Aloituspakkaus.
6 esitäytettyä kynää Rebif 8,8 mikrogrammaa ja 6 esitäytettyä kynää Rebif 22 mikrogrammaa.
RebiDose.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Ihon alle.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Vain kerta-annosteluun.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt.viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäätyä.

Säilytä esitetyt kynä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle. Potilas voi säilyttää Rebifiä alle 25°C:n lämpötilassa yhden, korkeintaan 14 vuorokautta kestävä jakson ajan. Rebif täytyy laittaa sen jälkeen takaisin jääkaappiin ja käyttää ennen viimeistä käyttöpäivämäärää.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/98/063/017

13. ERÄNUMERO

Erä

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

rebif 8,8
rebif 22

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
ESITÄYTETTY KYNÄ**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Rebif 8,8 mikrog. injektioneste, liuos

interferoni-beeta-1a
s.c. (ihon alle)

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

8,8 mikrogrammaa (2,4 miljoonaa IU) / 0,2 ml

6. MUUTA

Merck Europe B.V.

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
ESITÄYTETTY KYNÄ**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Rebif 22 mikrog. injektioneste, liuos

interferoni beeta-1a
s.c. (ihon alle)

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

22 mikrogrammaa (6 miljoonaa IU) / 0,5 ml

6. MUUTA

Merck Europe B.V.

ALOITUSPAKKAUKSEN KERROSTEN EROTTAJISSA OLEVAT MERKINNÄT

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

(YLEMPI LÄPPÄ)
Rebif 8,8 mikrogrammaa injektioneste, liuos, esitötetty kynä
interferonibeeta-1a
Ihon alle
PISTEKIRJOITUS: rebif 8,8

(ALEMPI LÄPPÄ)
Rebif 22 mikrogrammaa injektioneste, liuos, esitötetty kynä
interferonibeeta-1a
Ihon alle
PISTEKIRJOITUS: rebif 22

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

4. ERÄNUMERO

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

6. MUUTA

(YLEMPI LÄPPÄ)
6 esitötettyä kynää
RebiDose

(ALEMPI LÄPPÄ)
6 esitötettyä kynää
RebiDose

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: tietoa käyttäjälle

Rebif 22 mikrogrammaa injektioneste, liuos, esitötetty ruisku interferonibeeta-1a

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärin, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Rebif on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Rebif-valmistetta
3. Miten Rebif-valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Rebif-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Rebif on ja mihin sitä käytetään

Rebif kuuluu lääkeaineluokkaan nimeltään interferonit. Ne ovat luonnollisia aineita, jotka välittävät viestejä solujen välillä. Elimistö itse tuottaa interferoneja ja niiden merkitys elimistön immuunijärjestelmässä on oleellinen. Interferonit auttavat rajoittamaan multipeliskleroosiin liittyviä keskushermoston vaurioita. Tätä vaikutusmekanismia ei täysin tunneta.

Rebif on erittäin puhdas liukoinen proteiini, joka on täysin ihmisen elimistön tuottaman luonnollisen interferonibeetan kaltainen.

Rebif-valmistetta käytetään multipeliskleroosin hoitoon. Sen on todettu vähentävän pahenemisvaiheiden määrää ja vaikeutta, ja hidastavan toimintakyvyn heikkenemistä.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Rebif-valmistetta

Älä käytä Rebif-valmistetta

- jos olet allerginen luonnolliselle tai rekombinantille interferonibeetalle tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos olet parhaillaan vakavasti masentunut.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin käytät Rebif-valmistetta.

- Rebif-valmistetta tulee käyttää vain lääkärin valvonnassa.
- Ennen Rebif-hoidon aloittamista, lue huolellisesti kappale ”Miten Rebif-valmistetta käytetään” ja noudata siinä mainittuja ohjeita minimoidaksesi riskin pistospaikan nekroosin (ihon rikkoutuminen ja kudsvaurio) kehittymiseen, jota on raportoitu Rebifillä hoidetuilla potilailla. Jos sinulle ilmaantuu huolestuttavia paikallisia iho-oireita, ota yhteyttä lääkäriin.
- Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat Rebif-valmistetta, mikäli olet allerginen (yliherkkä) jollekin muulle lääkkeelle.

- Hoidon aikana saattaa pienissä verisuonissa esiintyä suonensisäisiä hyytymiä. Nämä verihyytymät tai -tukokset voivat vaikuttaa munuaisiin. Niitä voi esiintyä useita viikkoja ja useita vuosia Rebif:n käytön aloittamisen jälkeen. Lääkärisi saattaa päättää tarkistaa verenpaineesi, veresi (verihätaletason) ja munuaistesi toiminnan.

Kerro lääkärille, jos sinulla on sairaus, joka liittyy

- luuytimeen
- munuaiseen
- maksaan
- sydämeen
- kilpirauhaseen
- tai jos sinulla on ollut masennusta
- tai epileptisiä kohtauksia

jotta hän voi seurata tarkasti hoitoa sekä näiden tilojen pahenemista.

Muut lääkevalmisteet ja Rebif

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

Erityisesti sinun tulee kertoa lääkärille, jos käytät epilepsia- tai masennuslääkkeitä.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Haitallisia vaikutuksia rintaruokituille vastasyntyneille tai imeväisille ei ole odotettavissa.

Rebif-valmistetta voi käyttää imetyksen aikana.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Itse tauti tai sen hoidon vaikutukset saattavat vaikuttaa ajokykyysi ja koneiden käyttökykyysi. Mikäli asia huolestuttaa sinua, keskustele siitä lääkärin kanssa.

Rebif sisältää natriumia ja bentsyylialkoholia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

Tämä lääkevalmiste sisältää 2,5 mg bentsyylialkoholia annoksessa. Bentsyylialkoholi saattaa aiheuttaa allergisia reaktioita.

Bentsyylialkoholin käyttöön pienille lapsille on liittynyt vakavia haittavaikutuksia kuten hengitysvaikeuksia (niin kutsuttu ”gasping-oireyhtymä”).

Ei saa käyttää yli viikon ajan alle 3-vuotiaille lapsille, ellei lääkäri tai apteekkihenkilökunta ole näin neuvonut.

Kysy lääkäriltäsi tai apteekkihenkilökunnalta neuvoa, jos olet raskaana tai imetät tai jos sinulla on maksa- tai munuaissairaus, sillä suuria määriä bentsyylialkoholia voi kertyä elimistöön ja aiheuttaa haittavaikutuksia (kuten metabolista asidoosia).

3. Miten Rebif-valmistetta käytetään

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä, jos olet epävarma.

Annos

Tavanomainen annos on 44 mikrogrammaa (12 miljoonaa IU) kolmesti viikossa. Lääkärisi on määrännyt sinulle matalamman annoksen 22 mikrogrammaa (6 miljoonaa IU) annettuna niin ikään kolmesti viikossa. Tätä matalampaa annosta suositellaan potilaille, joille suurempi annos ei sovi.

Rebif tulee ottaa kolme kertaa viikossa, ja mikäli mahdollista:

- samoina päivinä joka viikko (vähintään 48 tunnin välein, esim. maanantaina, keskiviikkona, perjantaina)
- samaan aikaan päivästä (mieluiten illalla).

Käyttö lapsille ja nuorille (2-17-vuotiaat)

Lapsilla tai nuorilla ei ole tehty virallisia kliinisiä tutkimuksia. Saatavissa on kuitenkin joitakin kliinisiä tietoja, jotka viittaavat siihen, että turvallisuusprofiili Rebif 22 mikrogrammaa- tai 44 mikrogrammaa -valmistetta kolme kertaa viikossa saavilla lapsilla ja nuorilla on samankaltainen kuin aikuisilla.

Käyttö lapsille (alle 2-vuotiaat)

Rebif-valmistetta ei suositella käytettäväksi alle 2-vuotiaille ja sitä nuoremmille lapsille.

Antotapa

Rebif on tarkoitettu pistettäväksi ihon alle.

Ensimmäinen injektio (ensimmäiset injektiot) tulee pistää terveydenhuollon ammattilaisen valvonnassa.

Riittävän opastuksen jälkeen sinä, perheenjäsenesi, ystäväsi tai hoitajasi voitte käyttää Rebif-ruiskuja kotona. Lääke voidaan annostella myös sopivan autoinjektorin avulla.

Lue huolellisesti seuraavat Rebif-valmisteen käyttöohjeet:

Tämä lääkevalmiste on vain yhtä käyttökertaa varten.

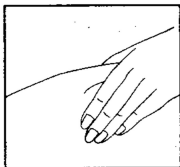
Ainoastaan kirkasta tai opaalinhoitoista liuosta, jossa ei ole hiukkasia eikä näkyviä merkkejä pilaantumisesta, tulisi käyttää.

Miten Rebif pistetään

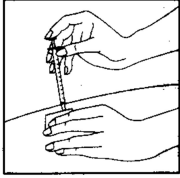


- Valitse pistoskohta. Lääkäri neuvoo sinua mahdollisten pistoskohtien valinnassa (hyviä kohtia ovat reiden yläosa ja vatsan alaosa). Ota ruiskusta kynäote. On suositeltavaa, että vaihdat pistoskohtaa päivittäin, jottei samaan kohtaan pistetä liian usein. Näin pistoskohdan nekroosin riski on mahdollisimman vähäinen.
HUOM. Älä pistä ihossasi sellaiseen kohtaan, missä on turvotusta, kyhmy tai kipua. Keskustele lääkärin tai muun terveydenhuollon ammattilaisen kanssa näistä.

- Pese kädet huolellisesti vedellä ja saippualla.
- Ota Rebif-ruisku pakkauksestaan avaamalla takaa muovisuojus.
- Puhdista ennen pistämistä pistoskohdan iho vanulla, jossa on desinfiointiainetta. Anna ihon kuivua. Jos desinfiointiainetta jää iholle, se saattaa hieman kirvellä.



- Ota ihopoimu sormien väliin (nostaen kevyesti ylös).
- Pidä ranteesi rennosti lähellä pistoskohtaa, pistä neula kohtisuorasti ihoon nopealla, varmalla liikkeellä.



- Ruiskuta lääke työntäen tasaisesti (työnnä mäntää koko ajan, kunnes ruisku on tyhjä).
- Pidä vanutuppoa pistoskohdassa. Poista neula ihosta.

- Hiero pistoskohtaa hellästi kuivalla vanutupolla.
- Heitä pois kaikki käytetyt välineet: kun olet antanut pistoksen, pane ruisku heti sopivaan keräysastiaan.

Jos käytät enemmän Rebif-valmistetta kuin sinun pitäisi

Yliannostuksen sattuessa ota välittömästi yhteyttä lääkäriin.

Jos unohdat käyttää Rebif-valmistetta

Jos annos jää väliin, aloita lääkkeen käyttö seuraavasta aikataulun mukaisesta pistospäivästä eteenpäin. Älä käytä kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.

Jos lopetat Rebif-valmisteen käytön

Rebif-valmisteen vaikutukset eivät ehkä ilmene heti. Siksi sinun ei tule lopettaa Rebif-valmisteen käyttöä, vaan jatkaa säännöllistä käyttöä halutun tuloksen saavuttamiseksi. Jos olet epävarma hyödyistä, kysy lääkäriltä.

Älä lopeta hoitoa keskustelematta ensin lääkärin kanssa.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Kerro lääkärille välittömästi ja keskeytä Rebif-valmisteen käyttö jos sinulla ilmenee jokin seuraavista vakavista haittavaikutuksista:

- **Vakavat allergiset (yliherkkyys-) reaktiot.** Jos välittömästi Rebif-valmisteen annostelun jälkeen koet hengenahdistusta, ja mahdollisesti samanaikaista kasvojen, huulten, kielen tai kurkun turpoamista, nokkosrokkoa, koko kehon kutinaa ja heikotuksen tai huimauksen tunnetta, ota välittömästi yhteyttä lääkäriin tai hakeudu päivystysvastaanotolle. Nämä reaktiot ovat *harvinaisia* (voi esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 1 000:sta).
- Kerro lääkärille välittömästi, jos sinulla ilmenee jokin seuraavista **maksan toimintahäiriöön** mahdollisesti viittaavista oireista: keltaisuus (ihon tai silmänvalkuaisen muuttuminen keltaiseksi), laaja-alaista kutinaa, ruokahaluttomuutta ja siihen liittyvää pahoinvointia ja oksentelua ja herkempää mustelmanmuodostusta. Vaikea-asteiseen maksan toimintahäiriöön voi liittyä muitakin oireita kuten keskittymisvaikeuksia, uneliaisuutta ja sekavuutta.
- **Masennus** on *yleistä* (voi esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 10:stä) multippeliskleroosia sairastavilla hoidetuilla potilailla. Jos tunnet itsesi **masentuneeksi tai jos sinulle tulee itsemurha-ajatuksia**, kerro niistä välittömästi lääkärille.

Keskustele lääkärin kanssa, jos sinulla ilmenee jokin seuraavista haittavaikutuksista:

- **Flunssan kaltaiset oireet**, kuten päänsärky, kuume, vilunväristykset, nivel- ja lihassärky, väsymys ja pahoinvointi ovat *hyvin yleisiä* (voi esiintyä useammalla kuin yhdellä henkilöllä 10:stä).
Tällaiset oireet ovat yleensä lieviä, ne ovat yleisempiä hoidon alussa ja vähenevät lääkkeen käytön jatkuessa.
Tällaisten oireiden vähentämiseksi lääkäri voi neuvoa sinua ottamaan kuumetta alentavaa kipulääkettä ennen Rebif-valmisteen ottamista sekä 24 tunnin ajan jokaisen pistoksen jälkeen.
- **Pistoskohdan reaktiot** kuten punoitus, turvotus, värin muutokset, tulehdus, kipu ja ihovauriot ovat *hyvin yleisiä*.
Tavallisesti pistoskohdan reaktiot vähenevät ajan myötä. Kudosvaurioiden (nekroosin), paiseen ja kyhmy esiintyminen pistoskohdassa on *melko harvinaista* (voi esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 100:sta).
Katso suositukset kohdassa ”Varoitukset ja varotoimet” minimoidaksesi riskin pistoskohdan reaktioiden kehittymiseen.
Joskus pistoskohta saattaa tulehtua (*melko harvinaista*): iho saattaa turvota, käydä araksi ja kovettua, ja koko alue saattaa olla hyvin kivulias. Jos sinulle kehittyy mitään näistä oireista, kysy neuvoa lääkäriltä.
- Tietyt **laboratorioarvot** saattavat muuttua. Potilas ei yleensä huomaa näitä muutoksia (ei oireita) ja ne ovat tavallisesti palautuvia ja lieviä, eivätkä useinmiten vaadi mitään erityistä hoitoa.
Punaisten verisolujen, valkoisten verisolujen tai verihiutaleiden määrät voivat laskea joko yksittäin (*hyvin yleisiä*) tai kaikkien samalla kertaa (*harvinaista*). Tällaisista muutoksista johtuvat mahdolliset oireet voivat olla väsymys, heikentynyt vastustuskyky infektiota vastaan, mustelmanmuodostus tai selittämätön verenvuoto. Maksan toimintaa kuvaavissa testeissä voi esiintyä häiriöitä (*hyvin yleisiä*). Maksatulehdistusta on myös raportoitu (*melko harvinaista*). Jos sinulle ilmaantuu maksan toimintahäiriöön viittaavia oireita kuten ruokahaluttomuutta ja siihen liittyviä muita oireita kuten pahoinvointia, oksentelua tai keltaisuutta, ota välittömästi yhteyttä lääkäriin (ks. yllä ”Kerro lääkärille välittömästi...”).
- **Kilpirauhasen toimintahäiriöiden** esiintyminen on *melko harvinaista*. Sekä kilpirauhasen liikatoimintaa että vajaatoimintaa voi esiintyä. Potilas ei juuri koskaan tunne kilpirauhasen aktiivisuuden muutoksia oireina. Lääkäri saattaa kuitenkin pitää testausta suositeltavana.
- **MS-taudin pahenemisvaihetta muistuttavat oireet** (*esiintymistiheys tuntematon*): On mahdollista, että Rebif-hoidon alkuvaiheessa sinulle ilmaantuu MS-taudin pahenemisvaihetta muistuttavia oireita. Esimerkiksi lihaksi voivat tuntua hyvin kireiltä tai hyvin heikoilta, mikä voi estää sinua liikkumasta haluamallasi tavalla. Joissain tapauksissa näihin oireisiin voi liittyä kuumetta tai yllä kuvattuja flunssan kaltaisia oireita. Kerro lääkärille mikäli havaitset tällaisia oireita.

Muita mahdollisia haittavaikutuksia ovat:

Hyvin yleinen (voi esiintyä useammalla kuin yhdellä henkilöllä 10:stä):

- Päänsärky

Yleinen (voi esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 10:stä):

- Unettomuus (nukkumisvaikeudet)
- Ripuli, pahoinvointi, oksentelu
- Kutina, ihottuma
- Lihäs- ja nivelsärky
- Väsymys, kuume, vilunväristykset
- Hiustenlähtö

Melko harvinainen (voi esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 100:sta):

- Nokkosihottuma
- Epileptiset kouristukset
- Maksatulehdus (hepatiitti)
- Hengitysvaikeudet
- Veritulpat kuten syvä laskimotukos
- Verkkokalvon häiriöt (silmän takaosassa) kuten tulehdus ja veritulpat, joista voi seurata näköongelmia (näköhäiriöt, näkökyvyn menetys)
- Hikoilun lisääntyminen

Harvinainen (voi esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 1 000:sta):

- Itsemurhayritys
- Vaikea-asteiset ihoreaktiot – joihinkin voi liittyä limakalvovaurioita
- Pienissä verisuonissa esiintyvät veritukokset, jotka voivat vaikuttaa munuaisiisi (tromboottinen trombosytopeeninen purppura tai hemolyytis-ureeminen oireyhtymä). Oireita saattavat olla mustelmien lisääntyminen, verenvuoto, kuume, äärimmäinen heikkous, päänsärky, heitehuimaus tai pyörtyys. Lääkärisi saattaa löytää muutoksia veressäsi ja munuaistesi toiminnassa.
- Lääkeaineen aiheuttama lupus erythematosus (punahukka): Rebif-valmisteen pitkäaikaiseen käyttöön liittyvä haittavaikutus. Oireita voivat olla lihassärky, nivelsärky ja nivelten turpoaminen sekä ihottuma. Sinulla saattaa esiintyä myös muita oireita, kuten esimerkiksi kuumetta, painon laskua ja väsymystä. Yleensä oireet häviävät yhden tai kahden viikon kuluessa hoidon lopettamisen jälkeen.
- Munuaisvaivoja, mukaan lukien arpeutuminen, joka saattaa heikentää munuaistesi toimintaa. Jos sinulle ilmaantuu seuraavista oireista yksi tai kaikki:
 - vaahtomainen virtsa
 - uupumus
 - turvotus, erityisesti nilkoissa ja silmäluomissa, sekä painonnousu,kerro lääkärille, sillä nämä voivat olla mahdollisen munuaissairauden merkkejä.

Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu interferonibeetan käytön yhteydessä (esiintymistiheys tuntematon)

- Huimaus
- Levottomuus
- Ruokahaluttomuus
- Verisuonten laajeneminen ja sydämentykytys
- Kuukautisten epäsäännöllisyys ja/tai vaihtelu kuukautisvuodossa.
- Keuhkoverenpainetauti on sairaus, jossa keuhkojen verisuonet kaventuvat voimakkaasti, jolloin verenpaine sydäimestä keuhkoihin verta kuljettavissa suonissa kohoaa. Keuhkoverenpainetta on havaittu eri aikoina hoidon kuluessa, jopa useita vuosia Rebif-hoidon aloittamisen jälkeen.
- Ihonalaisen rasvakudoksen tulehdus (pannikuliitti), mikä voi saada ihon tuntumaan kovalta; tulehdukseen voi liittyä myös kivuliaita punaisia kyhmyjä tai läiskä.

Älä lopeta tai muuta hoitoa ennen kuin olet keskustellut lääkärin kanssa.

Lapset ja nuoret

Haittavaikutukset lapsilla ja nuorilla ovat samankaltaisia kuin aikuisilla.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

Field Code Changed

5. Rebif-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (Käyt.viim.).

Säilytä jääkaapissa (2°C - 8°C).

Ei saa jäätyä. (Jottei Rebif jäätyisi vahingossa, älä säilytä sitä pakastelokeron läheisyydessä).

Hoidon toteuttamiseksi matkan yhteydessä voit ottaa Rebif-valmisteen jääkaapista ja säilyttää sitä alle 25°C:n lämpötilassa yhden, korkeintaan 14 vuorokautta kestävä jaksan ajan. Rebif täytyy laittaa sen jälkeen takaisin jääkaappiin ja käyttää ennen viimeistä käyttöpäivämäärää. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Älä käytä tätä lääkettä, jos huomaat selviä pilaantumisen merkkejä, esimerkiksi jos neste ei ole enää kirkasta tai jos siinä on hiukkasia.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Rebif sisältää

- Vaikuttava aine on interferonibeeta-1a. Jokainen ruisku sisältää 22 mikrogrammaa interferonibeeta-1a:ta vastaten 6:ta miljoonaa IU:ta interferonibeeta-1a:ta.
- Muut aineet ovat mannitoli, poloksameeri 188, L-metioniini, bentsyylialkoholi, natriumasettaatti, etikkahappo, natriumhydroksidi ja injektioneiteisiin käytettävä vesi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Rebif on saatavana injektioneiteenä esitetyssä ruiskussa, jossa on kiinteä neula itseannostelua varten. Rebif-liuos on kirkasta tai opaalinhoitoista. Esitetytty ruisku on käyttövalmis ja se sisältää 0,5 ml liuosta.

Rebif on saatavissa 1, 3, 12 ja 36 esitetytyn ruiskun pakkauksissa. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

Pakkausseloste: tietoa käyttäjälle

Rebif 44 mikrogrammaa injektioneste, liuos, esitötetty ruisku interferonibeeta-1a

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärin, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Rebif on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Rebif-valmistetta
3. Miten Rebif-valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Rebif-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Rebif on ja mihin sitä käytetään

Rebif kuuluu lääkeaineluokkaan nimeltään interferonit. Ne ovat luonnollisia aineita, jotka välittävät viestejä solujen välillä. Elimistö itse tuottaa interferoneja ja niiden merkitys elimistön immuunijärjestelmässä on oleellinen. Interferonit auttavat rajoittamaan multipeliskleroosiin liittyviä keskushermoston vaurioita. Tätä vaikutusmekanismia ei täysin tunneta.

Rebif on erittäin puhdas liukoinen proteiini, joka on täysin ihmisen elimistön tuottaman luonnollisen interferonibeetan kaltainen.

Rebif-valmistetta käytetään multipeliskleroosin hoitoon. Sen on todettu vähentävän pahenemisvaiheiden määrää ja vaikeutta, ja hidastavan toimintakyvyn heikkenemistä. Se on myös hyväksytty käyttöön potilaille, joilla on ilmennyt yksittäinen kliininen tapahtuma, joka todennäköisesti on ensimmäinen multipeliskleroosin merkki.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Rebif-valmistetta

Älä käytä Rebif-valmistetta

- jos olet allerginen luonnolliselle tai rekombinantille interferonibeetalle tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos olet parhaillaan vakavasti masentunut.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin käytät Rebif-valmistetta.

- Rebif-valmistetta tulee käyttää vain lääkärin valvonnassa.
- Ennen Rebif-hoidon aloittamista, lue huolellisesti kappale ”Miten Rebif-valmistetta käytetään” ja noudata siinä mainittuja ohjeita minimoidaksesi riskin pistospaikan nekroosin (ihon rikkoutuminen ja kudolvaurio) kehittymiseen, jota on raportoitu Rebifillä hoidetuilla potilailla. Jos sinulle ilmaantuu huolestuttavia paikallisia iho-oireita, ota yhteyttä lääkäriin.

- Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat Rebif-valmistetta, mikäli olet allerginen (yliherkkä) jollekin muulle lääkkeelle.
- Hoidon aikana saattaa pienissä verisuonissa esiintyä suonensisäisiä hyttymiä. Nämä verihyytymät tai -tukokset voivat vaikuttaa munuaisiin. Niitä voi esiintyä useita viikkoja ja useita vuosia Rebif:n käytön aloittamisen jälkeen. Lääkärisi saattaa päättää tarkistaa verenpaineesi, veresi (verihätaletason) ja munuaistesi toiminnan.

Kerro lääkärille, jos sinulla on sairaus, joka liittyy

- luuytimeen
- munuaiseen
- maksaan
- sydämeen
- kilpirauhaseen
- tai jos sinulla on ollut masennusta
- tai epileptisiä kohtauksia

jotta hän voi seurata tarkasti hoitoa sekä näiden tilojen pahenemista.

Muut lääkevalmisteet ja Rebif

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

Erityisesti sinun tulee kertoa lääkärille, jos käytät epilepsia- tai masennuslääkkeitä.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Haitallisia vaikutuksia rintaruokituille vastasyntyneille tai imeväisille ei ole odotettavissa.

Rebif-valmistetta voi käyttää imetyksen aikana.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Itse tauti tai sen hoidon vaikutukset saattavat vaikuttaa ajokykyysi ja koneiden käyttökykyysi. Mikäli asia huolestuttaa sinua, keskustele siitä lääkärin kanssa.

Rebif sisältää natriumia ja bentsyylialkoholia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

Tämä lääkevalmiste sisältää 2,5 mg bentsyylialkoholia annoksessa. Bentsyylialkoholi saattaa aiheuttaa allergisia reaktioita.

Bentsyylialkoholin käyttöön pienille lapsille on liittynyt vakavia haittavaikutuksia kuten hengitysvaikeuksia (niin kutsuttu ”gasping-oireyhtymä”).

Ei saa käyttää yli viikon ajan alle 3-vuotiaille lapsille, ellei lääkäri tai apteekkihenkilökunta ole näin neuvonut.

Kysy lääkäriltäsi tai apteekkihenkilökunnalta neuvoa, jos olet raskaana tai imetat tai jos sinulla on maksa- tai munuaissairaus, sillä suuria määriä bentsyylialkoholia voi kertyä elimistöön ja aiheuttaa haittavaikutuksia (kuten metabolistä asidoosia).

3. Miten Rebif-valmistetta käytetään

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä, jos olet epävarma.

Annos

Potilaat, joilla on ilmennyt yksittäinen kliininen tapahtuma

Tavanomainen annos on 44 mikrogrammaa (12 miljoonaa IU) kolmesti viikossa.

Multippeliskleroosia sairastavat potilaat

Tavanomainen annos on 44 mikrogrammaa (12 miljoonaa IU) kolmesti viikossa.

Matalampaa annosta 22 mikrogrammaa (6 miljoonaa IU) annettuna niin ikään kolmesti viikossa suositellaan potilaille, joille suurempi annos ei sovi.

Rebif tulee ottaa kolme kertaa viikossa, ja mikäli mahdollista:

- samoina päivinä joka viikko (vähintään 48 tunnin välein, esim. maanantaina, keskiviikkona, perjantaina)
- samaan aikaan päivästä (mieluiten illalla).

Käyttö lapsille ja nuorille (2-17-vuotiaat)

Lapsilla tai nuorilla ei ole tehty virallisia kliinisiä tutkimuksia. Saatavissa on kuitenkin joitakin kliinisiä tietoja, jotka viittaavat siihen, että turvallisuusprofiili Rebif 22 mikrogrammaa- tai 44 mikrogrammaa -valmistetta kolme kertaa viikossa saavilla lapsilla ja nuorilla on samankaltainen kuin aikuisilla.

Käyttö lapsille (alle 2-vuotiaat)

Rebif-valmistetta ei suositella käytettäväksi alle 2-vuotiaille ja sitä nuoremmille lapsille.

Antotapa

Rebif on tarkoitettu pistettäväksi ihon alle.

Ensimmäinen injektio (ensimmäiset injektiot) tulee pistää terveydenhuollon ammattilaisen valvonnassa.

Riittävän opastuksen jälkeen sinä, perheenjäsenesi, ystäväsi tai hoitajasi voitte käyttää Rebif-ruiskuja kotona. Lääke voidaan annostella myös sopivan autoinjektorin avulla.

Lue huolellisesti seuraavat Rebif-valmisteen käyttöohjeet:

Tämä lääkevalmiste on vain yhtä käyttökertaa varten.

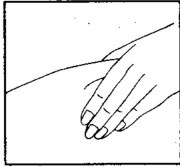
Ainoastaan kirkasta tai opaalinhoitoista liuosta, jossa ei ole hiukkasia eikä näkyviä merkkejä pilaantumisesta, tulisi käyttää.

Miten Rebif pistetään

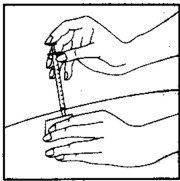


- Valitse pistoskohta. Lääkäri neuvoo sinua mahdollisten pistoskohtien valinnassa (hyviä kohtia ovat reiden yläosa ja vatsan alaosa). Ota ruiskusta kynäote. On suositeltavaa, että vaihdat pistoskohtaa päivittäin, jottei samaan kohtaan pistetä liian usein. Näin pistoskohdan nekroosin riski on mahdollisimman vähäinen. HUOM. Älä pistä ihossasi sellaiseen kohtaan, missä on turvotusta, kyhmy tai kipua. Keskustele lääkärin tai muun terveydenhuollon ammattilaisen kanssa näistä.

- Pese kädet huolellisesti vedellä ja saippualla.
- Ota Rebif-ruisku pakkauksestaan avaamalla takaa muovisuojus.
- Puhdista ennen pistämistä pistoskohdan iho vanulla, jossa on desinfiointiainetta. Anna ihon kuivua. Jos desinfiointiainetta jää iholle, se saattaa hieman kirvellä.



- Ota ihopoimu sormien väliin (nostaen kevyesti ylös).
- Pidä ranteesi rennosti lähellä pistoskohtaa, pistä neula kohtisuorasti ihoon nopealla, varmalla liikkeellä.



- Ruiskuta lääke työntäen tasaisesti (työnnä mäntää koko ajan, kunnes ruisku on tyhjä).
- Pidä vanutuppaa pistoskohdassa. Poista neula ihosta.

- Hiero pistoskohtaa hellästi kuivalla vanutupolla.
- Heitä pois kaikki käytetyt välineet: kun olet antanut pistoksen, pane ruisku heti sopivaan keräysastiaan.

Jos käytät enemmän Rebif-valmistetta kuin sinun pitäisi

Yliannostuksen sattuessa ota välittömästi yhteyttä lääkäriin.

Jos unohdat käyttää Rebif-valmistetta

Jos annos jää väliin, aloita lääkkeen käyttö seuraavasta aikataulun mukaisesta pistospäivästä eteenpäin. Älä käytä kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.

Jos lopetat Rebif-valmisteen käytön

Rebif-valmisteen vaikutukset eivät ehkä ilmene heti. Siksi sinun ei tule lopettaa Rebif-valmisteen käyttöä, vaan jatkaa säännöllistä käyttöä halutun tuloksen saavuttamiseksi. Jos olet epävarma hyödyistä, kysy lääkäriltä.

Älä lopeta hoitoa keskustelematta ensin lääkärin kanssa.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Kerro lääkärille välittömästi ja keskeytä Rebif-valmisteen käyttö jos sinulla ilmenee jokin seuraavista vakavista haittavaikutuksista:

- **Vakavat allergiset (yliherkkyyks-) reaktiot.** Jos välittömästi Rebif-valmisteen annostelun jälkeen koet hengenahdistusta, ja mahdollisesti samanaikaista kasvojen, huulten, kielen tai kurkun turpoamista, nokkosrokkoa, koko kehon kutinaa ja heikotuksen tai huimauksen tunnetta, ota välittömästi yhteyttä lääkäriin tai hakeudu päivystysvastaanotolle. Nämä reaktiot ovat *harvinaisia* (voi esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 1 000:sta).
- Kerro lääkärille välittömästi, jos sinulla ilmenee jokin seuraavista **maksan toimintahäiriöön** mahdollisesti viittaavista oireista: keltaisuus (ihon tai silmänvalkuaisen muuttuminen keltaiseksi), laaja-alaista kutinaa, ruokahaluttomuutta ja siihen liittyvää pahoinvointia ja

oksentelua ja herkempää mustelmanmuodostusta. Vaikea-asteiseen maksan toimintahäiriöön voi liittyä muitakin oireita kuten keskittymisvaikeuksia, uneliaisuutta ja sekavuutta.

- **Masennus on yleistä** (voi esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 10:stä) multipeliskleroosia sairastavilla hoidetuilla potilailla. Jos tunnet itsesi **masentuneeksi tai jos sinulle tulee itsemurha-ajatuksia**, kerro niistä välittömästi lääkärille.

Keskustele lääkärin kanssa, jos sinulla ilmenee jokin seuraavista haittavaikutuksista:

- **Flunssan kaltaiset oireet**, kuten päänsärky, kuume, vilunväristykset, nivel- ja lihassärky, väsymys ja pahoinvointi ovat *hyvin yleisiä* (voi esiintyä useammalla kuin yhdellä henkilöllä 10:stä). Tällaiset oireet ovat yleensä lieviä, ne ovat yleisempiä hoidon alussa ja vähenevät lääkkeen käytön jatkuessa. Tällaisten oireiden vähentämiseksi lääkäri voi neuvoa sinua ottamaan kuumetta alentavaa kipulääkettä ennen Rebif-valmisteen ottamista sekä 24 tunnin ajan jokaisen pistoksen jälkeen.
- **Pistoskohdan reaktiot** kuten punoitus, turvotus, värin muutokset, tulehdus, kipu ja ihovauriot ovat *hyvin yleisiä*. Tavallisesti pistoskohdan reaktiot vähenevät ajan myötä. Kudosaivurioiden (nekroosin), paiseen ja kyhmyyn esiintyminen pistoskohdassa on *melko harvinaista* (voi esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 100:sta). Katso suositukset kohdassa "Varoitukset ja varotoimet" minimoidaksesi riskin pistoskohdan reaktioiden kehittymiseen. Joskus pistoskohta saattaa tulehtua (*melko harvinaista*): iho saattaa turvota, käydä araksi ja kovettua, ja koko alue saattaa olla hyvin kivulias. Jos sinulle kehittyy mitään näistä oireista, kysy neuvoa lääkäriltä.
- Tietyt **laboratorioarvot** saattavat muuttua. Potilas ei yleensä huomaa näitä muutoksia (ei oireita) ja ne ovat tavallisesti palautuvia ja lieviä, eivätkä useinmiten vaadi mitään erityistä hoitoa. Punaisten verisolujen, valkoisten verisolujen tai verihiutaleiden määrät voivat laskea joko yksittäin (*hyvin yleistä*) tai kaikkien samalla kertaa (*harvinaista*). Tällaisista muutoksista johtuvat mahdolliset oireet voivat olla väsymys, heikentynyt vastustuskyky infektiota vastaan, mustelmanmuodostus tai selittämätön verenvuoto. Maksan toimintaa kuvaavissa testeissä voi esiintyä häiriöitä (*hyvin yleistä*). Maksatulehdusta on myös raportoitu (*melko harvinaista*). Jos sinulle ilmaantuu maksan toimintahäiriöön viittaavia oireita kuten ruokahaluttomuutta ja siihen liittyviä muita oireita kuten pahoinvointia, oksentelua tai keltaisuutta, ota välittömästi yhteyttä lääkäriin (ks. yllä "Kerro lääkärille välittömästi...").
- **Kilpirauhasen toimintahäiriöiden** esiintyminen on *melko harvinaista*. Sekä kilpirauhasen liikatoimintaa että vajaatoimintaa voi esiintyä. Potilas ei juuri koskaan tunne kilpirauhasen aktiivisuuden muutoksia oireina. Lääkäri saattaa kuitenkin pitää testausta suositeltavana.
- **MS-taudin pahenemisvaihetta muistuttavat oireet** (*esiintymistiheys tuntematon*): On mahdollista, että Rebif-hoidon alkuvaiheessa sinulle ilmaantuu MS-taudin pahenemisvaihetta muistuttavia oireita. Esimerkiksi lihaksesi voivat tuntua hyvin kireiltä tai hyvin heikoilta, mikä voi estää sinua liikkumasta haluamalla tavalla. Joissain tapauksissa näihin oireisiin voi liittyä kuumetta tai yllä kuvattuja flunssan kaltaisia oireita. Kerro lääkärille mikäli havaitset tällaisia oireita.

Muita mahdollisia haittavaikutuksia ovat:

Hyvin yleinen (voi esiintyä useammalla kuin yhdellä henkilöllä 10:stä):

- Päänsärky

Yleinen (voi esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 10:stä):

- Unettomuus (nukkumisvaikeudet)
- Ripuli, pahoinvointi, oksentelu
- Kutina, ihottuma
- Lihas- ja nivelsärky
- Väsymys, kuume, vilunväristykset
- Hiustenlähtö

Melko harvinainen (voi esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 100:sta):

- Nokkosihottuma
- Epileptiset kouristukset
- Maksatulehdus (hepatiitti)
- Hengitysvaikeudet
- Veritulpat kuten syvä laskimotukos
- Verkkokalvon häiriöt (silmän takaosassa) kuten tulehdus ja veritulpat, joista voi seurata näköongelmia (näköhäiriöt, näkökyvyn menetys)
- Hikoilun lisääntyminen

Harvinainen (voi esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 1 000:sta):

- Itsemurhayritys
- Vaikea-asteiset ihoreaktiot – joihinkin voi liittyä limakalvovaurioita
- Pienissä verisuonissa esiintyvät veritukokset, jotka voivat vaikuttaa munuaisiisi (tromboottinen trombosytopeeninen purppura tai hemolyyttis-ureeminen oireyhtymä). Oireita saattavat olla mustelmien lisääntyminen, verenvuoto, kuume, äärimmäinen heikkous, päänsärky, heitehuimaus tai pyöräytyminen. Lääkärisi saattaa löytää muutoksia veressäsi ja munuaistesesi toiminnassa.
- Lääkeaineen aiheuttama lupus erythematosus (punahukka): Rebif-valmisteen pitkäaikaiseen käyttöön liittyvä haittavaikutus. Oireita voivat olla lihassärky, nivelsärky ja nivelten turpoaminen sekä ihottuma. Sinulla saattaa esiintyä myös muita oireita, kuten esimerkiksi kuumetta, painon laskua ja väsymystä. Yleensä oireet häviävät yhden tai kahden viikon kuluessa hoidon lopettamisen jälkeen.
- Munuaisvaivoja, mukaan lukien arpeutuminen, joka saattaa heikentää munuaistesesi toimintaa. Jos sinulle ilmaantuu seuraavista oireista yksi tai kaikki:
 - vaahtomainen virtsa
 - uupumus
 - turvotus, erityisesti nilkoissa ja silmäluomissa, sekä painonnousu,kerro lääkärille, sillä nämä voivat olla mahdollisen munuaissairauden merkkejä.

Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu interferonibeetan käytön yhteydessä (esiintymistiheys tuntematon)

- Huimaus
- Levottomuus
- Ruokahaluttomuus
- Verisuonten laajeneminen ja sydämentykytys
- Kuukautisten epäsäännöllisyys ja/tai vaihtelu kuukautisvuodossa.
- Keuhkoverenpainetauti on sairaus, jossa keuhkojen verisuonet kaventuvat voimakkaasti, jolloin verenpaine sydäimestä keuhkoihin verta kuljettavissa suonissa kohoaa. Keuhkoverenpainetta on havaittu eri aikoina hoidon kuluessa, jopa useita vuosia Rebif-hoidon aloittamisen jälkeen.
- Ihonalaisen rasvakudoksen tulehdus (pannikuliitti), mikä voi saada ihon tuntumaan kovalta; tulehdukseen voi liittyä myös kivuliaita punaisia kyhmyjä tai läiskä.

Älä lopeta tai muuta hoitoa ennen kuin olet keskustellut lääkärin kanssa.

Lapset ja nuoret

Haittavaikutukset lapsilla ja nuorilla ovat samankaltaisia kuin aikuisilla.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

Field Code Changed

5. Rebif-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (Käyt.viim.).

Säilytä jääkaapissa (2°C - 8°C).

Ei saa jäätyä. (Jottei Rebif jäätyisi vahingossa, älä säilytä sitä pakastelokeron läheisyydessä).

Hoidon toteuttamiseksi matkan yhteydessä voit ottaa Rebif-valmisteen jääkaapista ja säilyttää sitä alle 25°C:n lämpötilassa yhden, korkeintaan 14 vuorokautta kestävä jakson ajan. Rebif täytyy laittaa sen jälkeen takaisin jääkaappiin ja käyttää ennen viimeistä käyttöpäivämäärää. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Älä käytä tätä lääkettä, jos huomaat selviä pilaantumisen merkkejä, esimerkiksi jos neste ei ole enää kirkasta tai jos siinä on hiukkasia.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Rebif sisältää

- Vaikuttava aine on interferonibeeta-1a. Jokainen ruisku sisältää 44 mikrogrammaa interferonibeeta-1a:ta vastaten 12:ta miljoonaa IU:ta interferonibeeta-1a:ta.
- Muut aineet ovat mannitoli, poloksameeri 188, L-metioniini, bentsyylialkoholi, natriumasetaatti, etikkahappo, natriumhydroksidi ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Rebif on saatavana injektionesteenä esitetyssä ruiskussa, jossa on kiinteä neula itseannostelua varten. Rebif-liuos on kirkasta tai opaalinhoitoista. Esitetytty ruisku on käyttövalmis ja se sisältää 0,5 ml liuosta.

Rebif on saatavissa 1, 3, 12 ja 36 esitetytyn ruiskun pakkauksissa. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu>.

Pakkausseloste: tietoa käyttäjälle

Rebif 8,8 mikrogrammaa injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku
Rebif 22 mikrogrammaa injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku
interferonibeeta-1a
Aloituspakkaus

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärin, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Rebif on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Rebif-valmistetta
3. Miten Rebif-valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Rebif-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Rebif on ja mihin sitä käytetään

Rebif kuuluu lääkeaineluokkaan nimeltään interferonit. Ne ovat luonnollisia aineita, jotka välittävät viestejä solujen välillä. Elimistö itse tuottaa interferoneja ja niiden merkitys elimistön immuunijärjestelmässä on oleellinen. Interferonit auttavat rajoittamaan multipeliskleroosiin liittyviä keskushermoston vaurioita. Tätä vaikutusmekanismia ei täysin tunneta.

Rebif on erittäin puhdas liukoinen proteiini, joka on täysin ihmisen elimistön tuottaman luonnollisen interferonibeetan kaltainen.

Rebif-valmistetta käytetään multipeliskleroosin hoitoon. Sen on todettu vähentävän pahenemisvaiheiden määrää ja vaikeutta, ja hidastavan toimintakyvyn heikkenemistä. Se on myös hyväksytty käyttöön potilaille, joilla on ilmennyt yksittäinen kliininen tapahtuma, joka todennäköisesti on ensimmäinen multipeliskleroosin merkki.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Rebif-valmistetta

Älä käytä Rebif-valmistetta

- jos olet allerginen luonnolliselle tai rekombinantille interferonibeetalle tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos olet parhaillaan vakavasti masentunut.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin käytät Rebif-valmistetta.

- Rebif-valmistetta tulee käyttää vain lääkärin valvonnassa.
- Ennen Rebif-hoidon aloittamista, lue huolellisesti kappale ”Miten Rebif-valmistetta käytetään” ja noudata siinä mainittuja ohjeita minimoidaksesi riskin pistospaikan nekroosin (ihon

rikkoutuminen ja kudosaaurio) kehittymiseen, jota on raportoitu Rebifillä hoidetuilla potilailla. Jos sinulle ilmaantuu huolestuttavia paikallisia iho-oireita, ota yhteyttä lääkäriin.

- Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat Rebif-valmistetta, mikäli olet allerginen (yliherkkä) jollekin muulle lääkkeelle.
- Hoidon aikana saattaa pienissä verisuonissa esiintyä suonensisäisiä hyytymiä. Nämä verihyytymät tai -tukokset voivat vaikuttaa munuaisiin. Niitä voi esiintyä useita viikkoja ja useita vuosia Rebif:n käytön aloittamisen jälkeen. Lääkärisi saattaa päättää tarkistaa verenpaineesi, veresi (verihütaletason) ja munuaistesi toiminnan.

Kerro lääkärille, jos sinulla on sairaus, joka liittyy

- luuytimeen
- munuaiseen
- maksaan
- sydämeen
- kilpirauhaseen
- tai jos sinulla on ollut masennusta
- tai epileptisiä kohtauksia

jotta hän voi seurata tarkasti hoitoa sekä näiden tilojen pahenemista.

Muut lääkevalmisteet ja Rebif

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

Erityisesti sinun tulee kertoa lääkärille, jos käytät epilepsia- tai masennuslääkkeitä.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Haitallisia vaikutuksia rintaruokituille vastasyntyneille tai imeväisille ei ole odotettavissa.

Rebif-valmistetta voi käyttää imetyksen aikana.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Itse tauti tai sen hoidon vaikutukset saattavat vaikuttaa ajokykyysi ja koneiden käyttökykyysi. Mikäli asia huolestuttaa sinua, keskustele siitä lääkärin kanssa.

Rebif sisältää natriumia ja bentsyylialkoholia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

Tämä lääkevalmiste sisältää 1,0 mg bentsyylialkoholia 0,2 ml:n annoksessa ja 2,5 mg bentsyylialkoholia 0,5 ml:n annoksessa. Bentsyylialkoholi saattaa aiheuttaa allergisia reaktioita.

Bentsyylialkoholin käyttöön pienille lapsille on liittynyt vakavia haittavaikutuksia kuten hengitysvaikeuksia (niin kutsuttu ”gasping-oireyhtymä”).

Ei saa käyttää yli viikon ajan alle 3-vuotiaille lapsille, ellei lääkäri tai apteekkihenkilökunta ole näin neuvonut.

Kysy lääkäriltäsi tai apteekkihenkilökunnalta neuvoa, jos olet raskaana tai imetät tai jos sinulla on maksa- tai munuaissairaus, sillä suuria määriä bentsyylialkoholia voi kertyä elimistöön ja aiheuttaa haittavaikutuksia (kuten metabolistia asidoosia).

3. Miten Rebif-valmistetta käytetään

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä, jos olet epävarma.

Hoidon aloitus

Hoido aloitetaan annoksen asteittaisella nostolla (niin sanotulla ”annostitruuksella”) 4 viikon jakson aikana haittavaikutusten vähentämiseksi. Suosituksena on:

- Ensimmäisen ja toisen viikon aikana Rebif 8,8 mikrogrammaa -valmistetta pistetään kolme viikossa.
- Kolmannen ja neljännen viikon aikana Rebif 22 mikrogrammaa -valmistetta pistetään kolme viikossa.

Viidennestä viikosta eteenpäin aloitusjakson suorittamisen jälkeen noudatetaan lääkärin määräämää tavanomaista annostelua.

Annos

Tavanomainen annos on 44 mikrogrammaa (12 miljoonaa IU) kolme viikossa.

Matalampaa annosta 22 mikrogrammaa (6 miljoonaa IU) annettuna niin ikään kolme viikossa suositellaan multipeliskleroosipotilaille, joille suurempi annos ei sovi.

Rebif tulee ottaa kolme kertaa viikossa, ja mikäli mahdollista:

- samoina päivinä joka viikko (vähintään 48 tunnin välein, esim. maanantaina, keskiviikkona, perjantaina)
- samaan aikaan päivästä (mieluiten illalla).

Käyttö lapsille ja nuorille (2-17-vuotiaat)

Lapsilla tai nuorilla ei ole tehty virallisia kliinisiä tutkimuksia. Saatavissa on kuitenkin joitakin kliinisiä tietoja, jotka viittaavat siihen, että turvallisuusprofiili Rebif 22 mikrogrammaa- tai 44 mikrogrammaa -valmistetta kolme kertaa viikossa saavilla lapsilla ja nuorilla on samankaltainen kuin aikuisilla.

Käyttö lapsille (alle 2-vuotiaat)

Rebif-valmistetta ei suositella käytettäväksi alle 2-vuotiaille ja sitä nuoremmille lapsille.

Antotapa

Rebif on tarkoitettu pistettäväksi ihon alle.

Ensimmäinen injektio (ensimmäiset injektiot) tulee pistää terveydenhuollon ammattilaisen valvonnassa.

Riittävän opastuksen jälkeen sinä, perheenjäsenesi, ystäväsi tai hoitajasi voitte käyttää Rebif-ruiskuja kotona. Lääke voidaan annostella myös sopivan autoinjektorin avulla.

Lue huolellisesti seuraavat Rebif-valmisteen käyttöohjeet:

Tämä lääkevalmiste on vain yhtä käyttökertaa varten.

Ainoastaan kirkasta tai opaalinhoitoista liuosta, jossa ei ole hiukkasia eikä näkyviä merkkejä pilaantumisesta, tulisi käyttää.

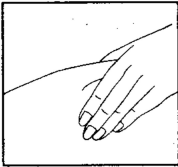
Miten Rebif pistetään



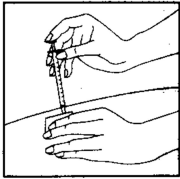
- Valitse pistoskohta. Lääkäri neuvoo sinua mahdollisten pistoskohtien valinnassa (hyviä kohtia ovat reiden yläosa ja vatsan alaosa). Ota ruiskusta kynäote. On suositeltavaa, että vaihdat pistoskohtaa päivittäin, jottei samaan kohtaan pistetä liian usein. Näin pistoskohdan nekroosin riski on mahdollisimman vähäinen.

HUOM. Älä pistä ihossasi sellaiseen kohtaan, missä on turvotusta, kyhmy tai kipua. Keskustele lääkärin tai muun terveydenhuollon ammattilaisen kanssa näistä.

- Pese kädet huolellisesti vedellä ja saippualla.
- Ota Rebif-ruisku pakkauksestaan avaamalla takaa muovisuojus.
- Puhdista ennen pistämistä pistoskohdan iho vanulla, jossa on desinfiointiainetta. Anna ihon kuivua. Jos desinfiointiainetta jää iholle, se saattaa hieman kirvellä.



- Ota ihopoimu sormien väliin (nostaen kevyesti ylös).
- Pidä ranteesi rennosti lähellä pistoskohtaa, pistä neula kohtisuorasti ihoon nopealla, varmalla liikkeellä.



- Ruiskuta lääke työntäen tasaisesti (työnnä mäntää koko ajan, kunnes ruisku on tyhjä).
- Pidä vanutuppoa pistoskohdassa. Poista neula ihosta.

- Hiero pistoskohtaa hellästi kuivalla vanutupolla.
- Heitä pois kaikki käytetyt välineet: kun olet antanut pistoksen, pane ruisku heti sopivaan keräysastiaan.

Jos käytät enemmän Rebif-valmistetta kuin sinun pitäisi

Yliannostuksen sattuessa ota välittömästi yhteyttä lääkäriin.

Jos unohtat käyttää Rebif-valmistetta

Jos annos jää väliin, aloita lääkkeen käyttö seuraavasta aikataulun mukaisesta pistospäivästä eteenpäin. Älä käytä kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.

Jos lopetat Rebif-valmisteen käytön

Rebif-valmisteen vaikutukset eivät ehkä ilmene heti. Siksi sinun ei tule lopettaa Rebif-valmisteen käyttöä, vaan jatkaa säännöllistä käyttöä halutun tuloksen saavuttamiseksi. Jos olet epävarma hyödyistä, kysy lääkäriltä.

Älä lopeta hoitoa keskustelematta ensin lääkärin kanssa.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Kerro lääkärille välittömästi ja keskeytä Rebif-valmisteen käyttö jos sinulla ilmenee jokin seuraavista vakavista haittavaikutuksista:

- **Vakavat allergiset (yliherkkyys-) reaktiot.** Jos välittömästi Rebif-valmisteen annostelun jälkeen koet hengenahdistusta, ja mahdollisesti samanaikaista kasvojen, huulten, kielen tai kurkun turpoamista, nokkosrokkoa, koko kehon kutinaa ja heikotuksen tai huimauksen tunnetta, ota välittömästi yhteyttä lääkäriin tai hakeudu päivystysvastaanotolle. Nämä reaktiot ovat *harvinaisia* (voi esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 1 000:sta).
- Kerro lääkärille välittömästi, jos sinulla ilmenee jokin seuraavista **maksan toimintahäiriöön** mahdollisesti viittaavista oireista: keltaisuus (ihon tai silmänvalkuaisen muuttuminen keltaiseksi), laaja-alaista kutinaa, ruokahaluttomuutta ja siihen liittyvää pahoinvointia ja oksentelua ja herkempää mustelmanmuodostusta. Vaikea-asteiseen maksan toimintahäiriöön voi liittyä muitakin oireita kuten keskittymisvaikeuksia, uneliaisuutta ja sekavuutta.
- **Masennus** on *yleistä* (voi esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 10:stä) multippeliskleroosia sairastavilla hoidetuilla potilailla. Jos tunnet itsesi **masentuneeksi tai jos sinulle tulee itsemurha-ajatuksia**, kerro niistä välittömästi lääkärille.

Keskustele lääkärin kanssa, jos sinulla ilmenee jokin seuraavista haittavaikutuksista:

- **Flunssan kaltaiset oireet**, kuten päänsärky, kuume, vilunväristykset, nivel- ja lihassärky, väsymys ja pahoinvointi ovat *hyvin yleisiä* (voi esiintyä useammalla kuin yhdellä henkilöllä 10:stä). Tällaiset oireet ovat yleensä lieviä, ne ovat yleisempiä hoidon alussa ja vähenevät lääkkeen käytön jatkuessa. Tällaisten oireiden vähentämiseksi lääkäri voi neuvoa sinua ottamaan kuumetta alentavaa kipulääkettä ennen Rebif-valmisteen ottamista sekä 24 tunnin ajan jokaisen pistoksen jälkeen.
- **Pistoskohdan reaktiot** kuten punoitus, turvotus, värin muutokset, tulehdus, kipu ja ihovauriot ovat *hyvin yleisiä*. Tavallisesti pistoskohdan reaktiot vähenevät ajan myötä. Kudosvaurioiden (nekroosin), paiseen ja kyhmy esiintyminen pistoskohdassa on *melko harvinaista* (voi esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 100:sta). Katso suositukset kohdassa "Varoitukset ja varotoimet" minimoidaksesi riskin pistoskohdan reaktioiden kehittymiseen. Joskus pistoskohta saattaa tulehtua (*melko harvinaista*): iho saattaa turvota, käydä araksi ja kovettua, ja koko alue saattaa olla hyvin kivulias. Jos sinulle kehittyy mitään näistä oireista, kysy neuvoa lääkäriltä.
- Tietyt **laboratorioarvot** saattavat muuttua. Potilas ei yleensä huomaa näitä muutoksia (ei oireita) ja ne ovat tavallisesti palautuvia ja lieviä, eivätkä useimmiten vaadi mitään erityistä hoitoa. Punaisten verisolujen, valkoisten verisolujen tai verihiutaleiden määrät voivat laskea joko yksittäin (*hyvin yleistä*) tai kaikkien samalla kertaa (*harvinaista*). Tällaisista muutoksista johtuvat mahdolliset oireet voivat olla väsymys, heikentynyt vastustuskyky infektiota vastaan, mustelmanmuodostus tai selittämätön verenvuoto. Maksan toimintaa kuvaavissa testeissä voi esiintyä häiriöitä (*hyvin yleistä*). Maksatulehdistusta on myös raportoitu (*melko harvinaista*). Jos sinulle ilmaantuu maksan toimintahäiriöön viittaavia oireita kuten ruokahaluttomuutta ja siihen liittyviä muita oireita kuten pahoinvointia, oksentelua tai keltaisuutta, ota välittömästi yhteyttä lääkäriin (ks. yllä "Kerro lääkärille välittömästi...").

- **Kilpirauhasen toimintahäiriöiden** esiintyminen on *melko harvinaista*. Sekä kilpirauhasen liikatoimintaa että vajaatoimintaa voi esiintyä. Potilas ei juuri koskaan tunne kilpirauhasen aktiivisuuden muutoksia oireina. Lääkäri saattaa kuitenkin pitää testausta suositeltavana.
- **MS-taudin pahenemisvaihetta muistuttavat oireet** (*esiintymistiheys tuntematon*): On mahdollista, että Rebif-hoidon alkuvaiheessa sinulle ilmaantuu MS-taudin pahenemisvaihetta muistuttavia oireita. Esimerkiksi lihaksesi voivat tuntua hyvin kireiltä tai hyvin heikoilta, mikä voi estää sinua liikkumasta haluamallasi tavalla. Joissain tapauksissa näihin oireisiin voi liittyä kuumetta tai yllä kuvattuja flunssan kaltaisia oireita. Kerro lääkärille mikäli havaitset tällaisia oireita.

Muita mahdollisia haittavaikutuksia ovat:

Hyvin yleinen (voi esiintyä useammalla kuin yhdellä henkilöllä 10:stä):

- Päänsärky

Yleinen (voi esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 10:stä):

- Unettomuus (nukkumisvaikeudet)
- Ripuli, pahoinvointi, oksentelu
- Kutina, ihottuma
- Lihas- ja nivelsärky
- Väsymys, kuume, vilunväristykset
- Hiustenlähtö

Melko harvinainen (voi esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 100:sta):

- Nokkosihottuma
- Epileptiset kouristukset
- Maksatulehdus (hepatiitti)
- Hengitysvaikeudet
- Veritulpat kuten syvä laskimotukos
- Verkkokalvon häiriöt (silmän takaosassa) kuten tulehdus ja veritulpat, joista voi seurata näköongelmia (näköhäiriöt, näkökyvyn menetys)
- Hikoilun lisääntyminen

Harvinainen (voi esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 1 000:sta):

- Itsemurhayritys
- Vaikea-asteiset ihoreaktiot – joihinkin voi liittyä limakalvovaurioita
- Pienissä verisuonissa esiintyvät veritukokset, jotka voivat vaikuttaa munuaisiisi (tromboottinen trombosytopeeninen purppura tai hemolyyttis-ureeminen oireyhtymä). Oireita saattavat olla mustelmien lisääntyminen, verenvuoto, kuume, äärimmäinen heikkous, päänsärky, heitehuimaus tai pyörtyys. Lääkärisi saattaa löytää muutoksia veressäsi ja munuaistesi toiminnassa.
- Lääkeaineen aiheuttama lupus erythematosus (punahukka): Rebif-valmisteen pitkäaikaiseen käyttöön liittyvä haittavaikutus. Oireita voivat olla lihassärky, nivelsärky ja nivelten turpoaminen sekä ihottuma. Sinulla saattaa esiintyä myös muita oireita, kuten esimerkiksi kuumetta, painon laskua ja väsymystä. Yleensä oireet häviävät yhden tai kahden viikon kuluessa hoidon lopettamisen jälkeen.
- Munuaisvaivoja, mukaan lukien arpeutuminen, joka saattaa heikentää munuaistesi toimintaa. Jos sinulle ilmaantuu seuraavista oireista yksi tai kaikki:
 - vaahtomainen virtsa
 - uupumus
 - turvotus, erityisesti nilkoissa ja silmäluomissa, sekä painonnousu,
 kerro lääkärille, sillä nämä voivat olla mahdollisen munuaissairauden merkkejä.

Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu interferonibeetan käytön yhteydessä (esiintymistiheys tuntematon)

- Huimaus
- Levottomuus
- Ruokahaluttomuus
- Verisuonten laajeneminen ja sydämentykytys
- Kuukautisten epäsäännöllisyys ja/tai vaihtelu kuukautisvuodossa.
- Keuhkoverenpainetauti on sairaus, jossa keuhkojen verisuonet kaventuvat voimakkaasti, jolloin verenpaine sydäimestä keuhkoihin verta kuljettavissa suonissa kohoaa. Keuhkoverenpainetta on havaittu eri aikoina hoidon kuluessa, jopa useita vuosia Rebif-hoidon aloittamisen jälkeen.
- Ihonalaisen rasvakudoksen tulehdus (pannikuliitti), mikä voi saada ihon tuntumaan kovalta; tulehdukseen voi liittyä myös kivuliaita punaisia kyhmyjä tai läiskä.

Älä lopeta tai muuta hoitoa ennen kuin olet keskustellut lääkärin kanssa.

Lapset ja nuoret

Haittavaikutukset lapsilla ja nuorilla ovat samankaltaisia kuin aikuisilla.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

Field Code Changed

5. Rebif-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (Käyt.viim.).

Säilytä jääkaapissa (2°C - 8°C).

Ei saa jäätyä. (Jottei Rebif jäätyisi vahingossa, älä säilytä sitä pakastelokeron läheisyydessä).

Hoidon toteuttamiseksi matkan yhteydessä voit ottaa Rebif-valmisteen jääkaapista ja säilyttää sitä alle 25°C:n lämpötilassa yhden, korkeintaan 14 vuorokautta kestävästä jakson ajan. Rebif täytyy laittaa sen jälkeen takaisin jääkaappiin ja käyttää ennen viimeistä käyttöpäivämäärää. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Älä käytä tätä lääkettä, jos huomaat selviä pilaantumisen merkkejä, esimerkiksi jos neste ei ole enää kirkasta tai jos siinä on hiukkasia.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Rebif sisältää

- Vaikuttava aine on interferonibeeta-1a.
 - Jokainen 8,8 mikrogrammaa –ruisku sisältää 8,8 mikrogrammaa interferonibeeta-1a:ta (2,4 miljoonaa IU).
 - Jokainen 22 mikrogrammaa –ruisku sisältää 22 mikrogrammaa interferonibeeta-1a:ta (6 miljoonaa IU).

- Muut aineet ovat mannitoli, poloksameeri 188, L-metioniini, bentsyylialkoholi, natriumasetaatti, etikkahappo, natriumhydroksidi ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Rebif 8,8 mikrogrammaa on injektioneste esitätetyssä ruiskussa, jossa on kiinteä neula itseannostelua varten. Esitätetty ruisku on käyttövalmis ja se sisältää 0,2 ml liuosta.

Rebif 22 mikrogrammaa on injektioneste esitätetyssä ruiskussa, jossa on kiinteä neula itseannostelua varten. Esitätetty ruisku on käyttövalmis ja se sisältää 0,5 ml liuosta.

Rebif-liuos on kirkasta tai opaalinhoitoista.

Rebif 8,8 mikrogrammaa ja Rebif 22 mikrogrammaa on saatavissa aloituspakkauksessa, joka on tarkoitettu hoidon neljää ensimmäistä viikkoa varten, joiden aikana Rebif-valmisteen annoksen asteittainen nostaminen on suositeltavaa.

Yhden kuukauden aloituspakkaus sisältää kuusi esitätettyä ruiskua Rebif 8,8 mikrogrammaa – valmistetta ja kuusi esitätettyä ruiskua Rebif 22 mikrogrammaa -valmistetta.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

Pakkausseloste: tietoa käyttäjälle

Rebif 22 mikrogrammaa/0,5 ml injektioneste, liuos, sylinteriampulli interferoni-beeta-1a

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärin, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Rebif on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Rebif-valmistetta
3. Miten Rebif-valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Rebif-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Rebif on ja mihin sitä käytetään

Rebif kuuluu lääkeaineluokkaan nimeltään interferonit. Ne ovat luonnollisia aineita, jotka välittävät viestejä solujen välillä. Elimistö itse tuottaa interferoneja ja niiden merkitys elimistön immuunijärjestelmässä on oleellinen. Interferonit auttavat rajoittamaan multipeliskleroosiin liittyviä keskushermoston vaurioita. Tätä vaikutusmekanismia ei täysin tunneta.

Rebif on erittäin puhdas liukoinen proteiini, joka on täysin ihmisen elimistön tuottaman luonnollisen interferoni-beetan kaltainen.

Rebif-valmistetta käytetään multipeliskleroosin hoitoon. Sen on todettu vähentävän pahenemisvaiheiden määrää ja vaikeutta, ja hidastavan toimintakyvyn heikkenemistä.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Rebif-valmistetta

Älä käytä Rebif-valmistetta

- jos olet allerginen luonnolliselle tai rekombinantille interferoni-beetalle tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos olet parhaillaan vakavasti masentunut.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin käytät Rebif-valmistetta.

- Rebif-valmistetta tulee käyttää vain lääkärin valvonnassa.
- Ennen Rebif-hoidon aloittamista, lue huolellisesti kappale ”Miten Rebif-valmistetta käytetään” ja noudata siinä mainittuja ohjeita minimoidaksesi riskin pistospaikan nekroosin (ihon rikkoutuminen ja kudsvaurio) kehittymiseen, jota on raportoitu Rebifillä hoidetuilla potilailla. Jos sinulle ilmaantuu huolestuttavia paikallisia iho-oireita, ota yhteyttä lääkäriin.
- Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat Rebif-valmistetta, mikäli olet allerginen (yliherkkä) jollekin muulle lääkkeelle.

- Hoidon aikana saattaa pienissä verisuonissa esiintyä suonensisäisiä hyytymiä. Nämä verihyytymät tai -tukokset voivat vaikuttaa munuaisiin. Niitä voi esiintyä useita viikkoja ja useita vuosia Rebif:n käytön aloittamisen jälkeen. Lääkärisi saattaa päättää tarkistaa verenpaineesi, veresi (verihätaletason) ja munuaistesi toiminnan.

Kerro lääkärille, jos sinulla on sairaus, joka liittyy

- luuytimeen
- munuaiseen
- maksaan
- sydämeen
- kilpirauhaseen
- tai jos sinulla on ollut masennusta
- tai epileptisiä kohtauksia

jotta hän voi seurata tarkasti hoitoa sekä näiden tilojen pahenemista.

Muut lääkevalmisteet ja Rebif

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

Erityisesti sinun tulee kertoa lääkärille, jos käytät epilepsia- tai masennuslääkkeitä.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Haitallisia vaikutuksia rintaruokituille vastasyntyneille tai imeväisille ei ole odotettavissa.

Rebif-valmistetta voi käyttää imetyksen aikana.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Itse tauti tai sen hoidon vaikutukset saattavat vaikuttaa ajokykyysi ja koneiden käyttökykyysi. Mikäli asia huolestuttaa sinua, keskustele siitä lääkärin kanssa.

Rebif sisältää natriumia ja bentsyylialkoholia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

Tämä lääkevalmiste sisältää 2,5 mg bentsyylialkoholia annoksessa. Bentsyylialkoholi saattaa aiheuttaa allergisia reaktioita.

Bentsyylialkoholin käyttöön pienille lapsille on liittynyt vakavia haittavaikutuksia kuten hengitysvaikeuksia (niin kutsuttu ”gasping-oireyhtymä”).

Ei saa käyttää yli viikon ajan alle 3-vuotiaille lapsille, ellei lääkäri tai apteekkihenkilökunta ole näin neuvonut.

Kysy lääkäriltäsi tai apteekkihenkilökunnalta neuvoa, jos olet raskaana tai imetät tai jos sinulla on maksa- tai munuaissairaus, sillä suuria määriä bentsyylialkoholia voi kertyä elimistöön ja aiheuttaa haittavaikutuksia (kuten metabolistia asidoosia).

3. Miten Rebif-valmistetta käytetään

Tämä lääkevalmiste on tarkoitettu moniannoskäyttöön.

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä, jos olet epävarma.

Annos

Tavanomainen annos on 44 mikrogrammaa (12 miljoonaa IU) kolmesti viikossa. Lääkärisi on määrännyt sinulle matalamman annoksen 22 mikrogrammaa (6 miljoonaa IU) annettuna niin ikään kolmesti viikossa. Tätä matalampaa annosta suositellaan potilaille, joille suurempi annos ei sovi.

Rebif tulee ottaa kolme kertaa viikossa, ja mikäli mahdollista:

- samoina päivinä joka viikko (vähintään 48 tunnin välein, esim. maanantaina, keskiviikkona, perjantaina)
- samaan aikaan päivästä (mieluiten illalla).

Käyttö lapsille ja nuorille (2-17-vuotiaat)

Lapsilla tai nuorilla ei ole tehty virallisia kliinisiä tutkimuksia. Saatavissa on kuitenkin joitakin kliinisiä tietoja, jotka viittaavat siihen, että turvallisuusprofiili Rebif 22 mikrogrammaa- tai 44 mikrogrammaa -valmistetta kolme kertaa viikossa saavilla lapsilla ja nuorilla on samankaltainen kuin aikuisilla.

Käyttö lapsille (alle 2-vuotiaat)

Rebif-valmistetta ei suositella käytettäväksi alle 2-vuotiaille ja sitä nuoremmille lapsille.

Antotapa

- Rebif on tarkoitettu pistettäväksi ihon alle.
- Ensimmäinen injektio (ensimmäiset injektiot) tulee pistää terveydenhuollon ammattilaisen valvonnassa. Riittävän opastuksen jälkeen sinä, perheenjäsenesi, ystäväsi tai hoitajasi voitte käyttää Rebif-sylinteriampulleja laitteellasi kotona.
- Sylinteriampulli on tarkoitettu käytettäväksi RebiSmart elektronisen injektorin kanssa.
- Laitteen mukana toimitetaan käyttöopas. Noudata sen sisältämiä ohjeita huolellisesti.
- Seuraavassa on lyhyt opastus Rebif-sylinteriampullien käytöstä.

Ennen kuin aloitat

- Pese kädet huolellisesti vedellä ja saippualla.
- Ota Rebif-sylinteriampulli pakkauksesta avaamalla takaa muovisuojus.
- Tarkista (heti jääkaapista ottamisen jälkeen), että sylinteriampulli ei ole vahingossa jäänyt pakkauksessa tai laitteen sisällä. Ainoastaan kirkasta tai opaalinhoitoista liuosta, jossa ei ole hiukkasia eikä näkyviä merkkejä pilaantumisesta, tulisi käyttää.
- Aseta sylinteriampulli laitteeseen ja suorita injektio (pistos) laitteen mukana toimitetussa käyttöoppaassa (käyttöohjeessa) annettujen ohjeiden mukaisesti.

Minne Rebif pistetään



- Valitse pistoskohta. Lääkäri neuvoo sinua mahdollisten pistoskohtien valinnassa (hyviä kohtia ovat reiden yläosa ja vatsan alaosa). On suositeltavaa, että vaihdat pistoskohtaa päivittäin, jottei samaan kohtaan pistetä liian usein. Näin pistoskohdan nekroosin riski on mahdollisimman vähäinen.
- HUOM. Älä pistä ihosasi sellaiseen kohtaan, missä on turvotusta, kyhmy tai kipua. Keskustele lääkärin tai muun terveydenhuollon ammattilaisen kanssa näistä.
- Puhdista ennen pistämistä pistoskohdan iho vanulla, jossa on desinfiointiainetta. Anna ihon kuivua. Jos desinfiointiainetta jää iholle, se saattaa hieman kirvellä.

Miten Rebif pistetään

- Valitse oikea 22 mikrogrammaa -annos lääkärisi ohjeiden avulla. Lue myös laitteen (RebiSmart) mukana toimitetussa käyttöoppaassa olevat ohjeet.

<i>RebiSmart</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Varmista ennen pistämistä, että laitteen näytössä näkyvä annos vastaa lääkärin määräämää 22 mikrogrammaa -annosta. • Aseta RebiSmart suorakulmaan (90°) ihoon nähden. • Paina injektio-painiketta. Injektion aikana painike vilkkuu. • Odota, että valo sammuu. Tämä ilmaisee, että injektio on valmis. • Ota RebiSmart pois pistoskohdasta
------------------	---

RebiSmart-laitteella annettun Rebif-injektion jälkeen

- Ota neula pois ja hävitä se laitteen käyttöoppaassa annettujen ohjeiden mukaisesti.
- Hiero pistoskohtaa hellästi kuivalla vanutupolla.
- Säilytä Rebif-sylinteriampullin sisältävää laitetta kohdassa 5 ”Rebif-valmisteen säilyttäminen” annettujen ohjeiden mukaisesti.

Jos sinulla on lisäkysymyksiä, käänny lääkärin, hoitajan tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

Jos käytät enemmän Rebif-valmistetta kuin sinun pitäisi

Yliannostuksen sattuessa ota välittömästi yhteyttä lääkäriin.

Jos unohdat käyttää Rebif-valmistetta

Jos annos jää väliin, aloita lääkkeen käyttö seuraavasta aikataulun mukaisesta pistospäivästä eteenpäin. Älä käytä kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.

Jos lopetat Rebif-valmisteen käytön

Rebif-valmisteen vaikutukset eivät ehkä ilmene heti. Siksi sinun ei tule lopettaa Rebif-valmisteen käyttöä, vaan jatkaa säännöllistä käyttöä halutun tuloksen saavuttamiseksi. Jos olet epävarma hyödyistä, kysy lääkäriltä.

Älä lopeta hoitoa keskustelematta ensin lääkärin kanssa.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Kerro lääkärille välittömästi ja keskeytä Rebif-valmisteen käyttö jos sinulla ilmenee jokin seuraavista vakavista haittavaikutuksista:

- **Vakavat allergiset (yliherkkyys-) reaktiot.** Jos välittömästi Rebif-valmisteen annostelun jälkeen koet hengenahdistusta, ja mahdollisesti samanaikaista kasvojen, huulten, kielen tai kurkun turpoamista, nokkosrokkoa, koko kehon kutinaa ja heikotuksen tai huimauksen tunnetta, ota välittömästi yhteyttä lääkäriin tai hakeudu päivystysvastaanotolle. Nämä reaktiot ovat *harvinaisia* (voi esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 1 000:sta).
- Kerro lääkärille välittömästi, jos sinulla ilmenee jokin seuraavista **maksan toimintahäiriöön** mahdollisesti viittaavista oireista: keltaisuus (ihon tai silmänvalkuaisen muuttuminen keltaiseksi), laaja-alaista kutinaa, ruokahaluttomuutta ja siihen liittyvää pahoinvointia ja oksentelua ja herkempää mustelmanmuodostusta. Vaikea-asteiseen maksan toimintahäiriöön voi liittyä muitakin oireita kuten keskittymisvaikeuksia, uneliaisuutta ja sekavuutta.
- **Masennus on yleistä** (voi esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 10:stä) multippeliskleroosia sairastavilla hoidetuilla potilailla. Jos tunnet itsesi **masentuneeksi tai jos sinulle tulee itsemurha-ajatuksia**, kerro niistä välittömästi lääkärille.

Keskustele lääkärin kanssa, jos sinulla ilmenee jokin seuraavista haittavaikutuksista:

- **Flunssan kaltaiset oireet**, kuten päänsärky, kuume, vilunväristykset, nivel- ja lihassärky, väsymys ja pahoinvointi ovat *hyvin yleisiä* (voi esiintyä useammalla kuin yhdellä henkilöllä 10:stä).
Tällaiset oireet ovat yleensä lieviä, ne ovat yleisempiä hoidon alussa ja vähenevät lääkkeen käytön jatkuessa.
Tällaisten oireiden vähentämiseksi lääkäri voi neuvoa sinua ottamaan kuumetta alentavaa kipulääkettä ennen Rebif-valmisteen ottamista sekä 24 tunnin ajan jokaisen pistoksen jälkeen.
- **Pistoskohdan reaktiot** kuten punoitus, turvotus, värin muutokset, tulehdus, kipu ja ihovauriot ovat *hyvin yleisiä*.
Tavallisesti pistoskohdan reaktiot vähenevät ajan myötä. Kudosvaurioiden (nekroosin), paiseen ja kyhmyyn esiintyminen pistoskohdassa on *melko harvinaista* (voi esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 100:sta).
Katso suositukset kohdassa ”Varoitukset ja varotoimet” minimoidaksesi riskin pistoskohdan reaktioiden kehittymiseen.
Joskus pistoskohta saattaa tulehtua (*melko harvinaista*): iho saattaa turvota, käydä araksi ja kovettua, ja koko alue saattaa olla hyvin kivulias. Jos sinulle kehittyy mitään näistä oireista, kysy neuvoa lääkäriltä.
- Tietyt **laboratorioarvot** saattavat muuttua. Potilas ei yleensä huomaa näitä muutoksia (ei oireita) ja ne ovat tavallisesti palautuvia ja lieviä, eivätkä useinmiten vaadi mitään erityistä hoitoa.
Punaisten verisolujen, valkoisten verisolujen tai verihiutaleiden määrät voivat laskeayksittään (*hyvin yleistä*) tai kaikki en samalla kertaa (*harvinaista*). Tällaisista muutoksista johtuvat mahdolliset oireet voivat olla väsymys, heikentynyt vastustuskyky infektiota vastaan, mustelmanmuodostus tai selittämätön verenvuoto. Maksan toimintaa kuvaavissa testeissä voi esiintyä häiriöitä (*hyvin yleistä*). Maksatulehdistusta on myös raportoitu (*melko harvinaista*). Jos sinulle ilmaantuu maksan toimintahäiriöön viittaavia oireita kuten ruokahaluttomuutta ja siihen liittyviä muita oireita kuten pahoinvointia, oksentelua tai keltaisuutta, ota välittömästi yhteyttä lääkäriin (ks. yllä ”Kerro lääkärille välittömästi...”).
- **Kilpirauhasen toimintahäiriöiden** esiintyminen on *melko harvinaista*. Sekä kilpirauhasen liikatoimintaa että vajaatoimintaa voi esiintyä. Potilas ei juuri koskaan tunne kilpirauhasen aktiivisuuden muutoksia oireina. Lääkäri saattaa kuitenkin pitää testausta suositeltavana.
- **MS-taudin pahenemisvaihetta muistuttavat oireet** (*esiintymistiheys tuntematon*): On mahdollista, että Rebif-hoidon alkuvaiheessa sinulle ilmaantuu MS-taudin pahenemisvaihetta muistuttavia oireita. Esimerkiksi lihaksesi voivat tuntua hyvin kireiltä tai hyvin heikoilta, mikä voi estää sinua liikkumasta haluamallasi tavalla. Joissain tapauksissa näihin oireisiin voi liittyä kuumetta tai yllä kuvattuja flunssan kaltaisia oireita. Kerro lääkärille mikäli havaitset tällaisia oireita.

Muita mahdollisia haittavaikutuksia ovat:

Hyvin yleinen (voi esiintyä useammalla kuin yhdellä henkilöllä 10:stä):

- Päänsärky

Yleinen (voi esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 10:stä):

- Unettomuus (nukkumisvaikeudet)
- Ripuli, pahoinvointi, oksentelu
- Kutina, ihottuma
- Lihäs- ja nivelsärky
- Väsymys, kuume, vilunväristykset
- Hiustenlähtö

Melko harvinainen (voi esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 100:sta):

- Nokkosihottuma
- Epileptiset kouristukset
- Maksatulehdus (hepatiitti)
- Hengitysvaikeudet
- Veritulpat kuten syvä laskimotukos
- Verkkokalvon häiriöt (silmän takaosassa) kuten tulehdus ja veritulpat, joista voi seurata näköongelmia (näköhäiriöt, näkökyvyn menetys)
- Hikoilun lisääntyminen

Harvinainen (voi esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 1 000:sta):

- Itsemurhayritys
- Vaikea-asteiset ihoreaktiot – joihinkin voi liittyä limakalvovaurioita
- Pienissä verisuonissa esiintyvät veritukokset, jotka voivat vaikuttaa munuaisiisi (tromboottinen trombosytopeeninen purppura tai hemolyytis-ureeminen oireyhtymä). Oireita saattavat olla mustelmien lisääntyminen, verenvuoto, kuume, äärimmäinen heikkous, päänsärky, heitehuimaus tai pyörtyys. Lääkärisi saattaa löytää muutoksia veressäsi ja munuaistesi toiminnassa.
- Lääkeaineen aiheuttama lupus erythematosus (punahukka): Rebif-valmisteen pitkäaikaiseen käyttöön liittyvä haittavaikutus. Oireita voivat olla lihassärky, nivelsärky ja nivelten turpoaminen sekä ihottuma. Sinulla saattaa esiintyä myös muita oireita, kuten esimerkiksi kuumetta, painon laskua ja väsymystä. Yleensä oireet häviävät yhden tai kahden viikon kuluessa hoidon lopettamisen jälkeen.
- Munuaisvaivoja, mukaan lukien arpeutuminen, joka saattaa heikentää munuaistesi toimintaa. Jos sinulle ilmaantuu seuraavista oireista yksi tai kaikki:
 - vaahtomainen virtsa
 - uupumus
 - turvotus, erityisesti nilkoissa ja silmäluomissa, sekä painonnousu,kerro lääkärille, sillä nämä voivat olla mahdollisen munuaissairauden merkkejä.

Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu interferonibeetan käytön yhteydessä (esiintymistiheys tuntematon):

- Huimaus
- Levottomuus
- Ruokahaluttomuus
- Verisuonten laajeneminen ja sydämentykytys
- Kuukautisten epäsäännöllisyys ja/tai vaihtelu kuukautisvuodossa.
- Keuhkoverenpainetauti on sairaus, jossa keuhkojen verisuonet kaventuvat voimakkaasti, jolloin verenpaine sydäimestä keuhkoihin verta kuljettavissa suonissa kohoaa. Keuhkoverenpainetta on havaittu eri aikoina hoidon kuluessa, jopa useita vuosia Rebif-hoidon aloittamisen jälkeen.
- Ihonalaisen rasvakudoksen tulehdus (pannikuliitti), mikä voi saada ihon tuntumaan kovalta; tulehdukseen voi liittyä myös kivuliaita punaisia kyhmyjä tai läiskä.

Älä lopeta tai muuta hoitoa ennen kuin olet keskustellut lääkärin kanssa.

Lapset ja nuoret

Haittavaikutukset lapsilla ja nuorilla ovat samankaltaisia kuin aikuisilla.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

Field Code Changed

5. Rebif-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (Käyt.viim.).

Säilytä jääkaapissa (2°C-8°C).

Ei saa jäätyä. (Jottei Rebif jäätyisi vahingossa, älä säilytä sitä pakastelokeron läheisyydessä).

Ensimmäisen pistoksen jälkeen käytettävä 28 päivän kuluessa.

Injektori (RebiSmart), joka sisältää Rebif-sylinteriampullin, on säilytettävä säilytyslaatikossaan jääkaapissa (2°C - 8°C). Hoidon toteuttamiseksi matkan yhteydessä voit ottaa Rebif-valmisteen jääkaapista ja säilyttää sitä alle 25°C:n lämpötilassa yhden, korkeintaan 14 vuorokautta kestävä jakson ajan. Rebif täytyy laittaa sen jälkeen takaisin jääkaappiin ja käyttää ennen viimeistä käyttöpäivämäärää.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Älä käytä tätä lääkettä, jos huomaat selviä pilaantumisen merkkejä, esimerkiksi jos ampullissa oleva neste ei ole enää kirkasta ja väritöntä tai jos siinä on hiukkasia.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Rebif sisältää

- Vaikuttava aine on interferonibeeta-1a. Jokainen sylinteriampulli sisältää 66 mikrogrammaa interferonibeeta-1a:ta vastaten 18:aa miljoonaa IU:ta interferonibeeta-1a:ta.
- Muut aineet ovat mannitoli, poloksameeri 188, L-metioniini, bentsyylialkoholi, natriumasetaatti, etikkahappo, natriumhydroksidi ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoiko (-koot)

Esitötetty sylinteriampulli (tyypin 1 lasia), jossa on mäntätulppa (kumia) ja suojakorkki (alumiinia ja halobutyylilikumia), sisältää 1,5 ml liuosta. Pakkauksessa on 4 tai 12 sylinteriampullia. Kaikkia pakkauskoikoja ei välttämättä ole myynnissä.

Sylinteriampullia tulee käyttää RebiSmart elektronisen injektorin kanssa. Laite ovat saatavissa erikseen.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu>.

Pakkausseloste: tietoa käyttäjälle

Rebif 44 mikrogrammaa/0,5 ml injektioneste, liuos, sylinteriampulli interferoni-beeta-1a

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärin, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Rebif on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Rebif-valmistetta
3. Miten Rebif-valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Rebif-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Rebif on ja mihin sitä käytetään

Rebif kuuluu lääkeaineluokkaan nimeltään interferonit. Ne ovat luonnollisia aineita, jotka välittävät viestejä solujen välillä. Elimistö itse tuottaa interferoneja ja niiden merkitys elimistön immuunijärjestelmässä on oleellinen. Interferonit auttavat rajoittamaan multipeliskleroosiin liittyviä keskushermoston vaurioita. Tätä vaikutusmekanismia ei täysin tunneta.

Rebif on erittäin puhdas liukoinen proteiini, joka on täysin ihmisen elimistön tuottaman luonnollisen interferoni-beetan kaltainen.

Rebif-valmistetta käytetään multipeliskleroosin hoitoon. Sen on todettu vähentävän pahenemisvaiheiden määrää ja vaikeutta, ja hidastavan toimintakyvyn heikkenemistä. Se on myös hyväksytty käyttöön potilaille, joilla on ilmennyt yksittäinen kliininen tapahtuma, joka todennäköisesti on ensimmäinen multipeliskleroosin merkki.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Rebif-valmistetta

Älä käytä Rebif-valmistetta

- jos olet allerginen luonnolliselle tai rekombinantille interferoni-beetalle tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos olet parhaillaan vakavasti masentunut.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin käytät Rebif-valmistetta.

- Rebif-valmistetta tulee käyttää vain lääkärin valvonnassa.
- Ennen Rebif-hoidon aloittamista, lue huolellisesti kappale ”Miten Rebif-valmistetta käytetään” ja noudata siinä mainittuja ohjeita minimoidaksesi riskin pistospaikan nekroosin (ihon rikkoutuminen ja kudolvaurio) kehittymiseen, jota on raportoitu Rebifillä hoidetuilla potilailla. Jos sinulle ilmaantuu huolestuttavia paikallisia iho-oireita, ota yhteyttä lääkäriin.

- Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat Rebif-valmistetta, mikäli olet allerginen (yliherkkä) jollekin muulle lääkkeelle.
- Hoidon aikana saattaa pienissä verisuonissa esiintyä suonensisäisiä hyytymiä. Nämä verihyytymät tai -tukokset voivat vaikuttaa munuasiin. Niitä voi esiintyä useita viikkoja ja useita vuosia Rebif:n käytön aloittamisen jälkeen. Lääkärisi saattaa päättää tarkistaa verenpaineesi, veresi (verihätaletason) ja munuaistesi toiminnan.

Kerro lääkärille, jos sinulla on sairaus, joka liittyy

- luuytimeen
- munuaiseen
- maksaan
- sydämeen
- kilpirauhaseen
- tai jos sinulla on ollut masennusta
- tai epileptisiä kohtauksia

jotta hän voi seurata tarkasti hoitoa sekä näiden tilojen pahenemista.

Muut lääkevalmisteet ja Rebif

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

Erityisesti sinun tulee kertoa lääkärille, jos käytät epilepsia- tai masennuslääkkeitä.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Haitallisia vaikutuksia rintaruokituille vastasyntyneille tai imeväisille ei ole odotettavissa.

Rebif-valmistetta voi käyttää imetyksen aikana.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Itse tauti tai sen hoidon vaikutukset saattavat vaikuttaa ajokykyysi ja koneiden käyttökykyysi. Mikäli asia huolestuttaa sinua, keskustele siitä lääkärin kanssa.

Rebif sisältää natriumia ja bentsyylialkoholia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

Tämä lääkevalmiste sisältää 2,5 mg bentsyylialkoholia annoksessa. Bentsyylialkoholi saattaa aiheuttaa allergisia reaktioita.

Bentsyylialkoholin käyttöön pienille lapsille on liittynyt vakavia haittavaikutuksia kuten hengitysvaikeuksia (niin kutsuttu ”gasping-oireyhtymä”).

Ei saa käyttää yli viikon ajan alle 3-vuotiaalle lapsille, ellei lääkäri tai apteekkihenkilökunta ole näin neuvonut.

Kysy lääkäriltäsi tai apteekkihenkilökunnalta neuvoa, jos olet raskaana tai imetät tai jos sinulla on maksa- tai munuaissairaus, sillä suuria määriä bentsyylialkoholia voi kertyä elimistöön ja aiheuttaa haittavaikutuksia (kuten metabolistia asidoosia).

3. Miten Rebif-valmistetta käytetään

Tämä lääkevalmiste on tarkoitettu moniannoskäyttöön.

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä, jos olet epävarma.

Annos

Potilaat, joilla on ilmennyt yksittäinen kliininen tapahtuma

Tavanomainen annos on 44 mikrogrammaa (12 miljoonaa IU) kolmesti viikossa.

Multippeliskleroosia sairastavat potilaat

Tavanomainen annos on 44 mikrogrammaa (12 miljoonaa IU) kolmesti viikossa. Matalampaa annosta 22 mikrogrammaa (6 miljoonaa IU) annettuna niin ikään kolmesti viikossa suositellaan potilaille, joille suurempi annos ei sovi.

Rebif tulee ottaa kolme kertaa viikossa, ja mikäli mahdollista:

- samoina päivinä joka viikko (vähintään 48 tunnin välein, esim. maanantaina, keskiviikkona, perjantaina)
- samaan aikaan päivästä (mieluiten illalla).

Käyttö lapsille ja nuorille (2-17-vuotiaat)

Lapsilla tai nuorilla ei ole tehty virallisia kliinisiä tutkimuksia. Saatavissa on kuitenkin joitakin kliinisiä tietoja, jotka viittaavat siihen, että turvallisuusprofiili Rebif 22 mikrogrammaa- tai 44 mikrogrammaa -valmistetta kolme kertaa viikossa saavilla lapsilla ja nuorilla on samankaltainen kuin aikuisilla.

Käyttö lapsille (alle 2-vuotiaat)

Rebif-valmistetta ei suositella käytettäväksi alle 2-vuotiaille ja sitä nuoremmille lapsille.

Antotapa

- Rebif on tarkoitettu pistettäväksi ihon alle.
- Ensimmäinen injektio (ensimmäiset injektiot) tulee pistää terveydenhuollon ammattilaisen valvonnassa. Riittävän opastuksen jälkeen sinä, perheenjäsenesi, ystäväsi tai hoitajasi voitte käyttää Rebif-sylinteriampulleja laitteellasi kotona.
- Sylinteriampulli on tarkoitettu käytettäväksi RebiSmart elektronisen injektorin kanssa.
- Laitteen mukana toimitetaan käyttöopas. Noudata sen sisältämiä ohjeita huolellisesti.
- Seuraavassa on lyhyt opastus Rebif-sylinteriampullien käytöstä.

Ennen kuin aloitat

- Pese kädet huolellisesti vedellä ja saippualla.
- Ota Rebif-sylinteriampulli pakkauksestaan avaamalla takaa muovisuojus.
- Tarkista (heti jääkaapista ottamisen jälkeen), että sylinteriampulli ei ole vahingossa jäänyt pakkauksessa tai laitteen sisällä. Ainoastaan kirkasta tai opaalinhoitoista liuosta, jossa ei ole hiukkasia eikä näkyviä merkkejä pilaantumisesta, tulisi käyttää.
- Aseta sylinteriampulli laitteeseen ja suorita injektio (pistos) laitteen mukana toimitetussa käyttöoppaassa (käyttöohjeessa) annettujen ohjeiden mukaisesti.

Minne Rebif pistetään



- Valitse pistoskohta. Lääkäri neuvoo sinua mahdollisten pistoskohtien valinnassa (hyviä kohtia ovat reiden yläosa ja vatsan alaosa). On suositeltavaa, että vaihdat pistoskohtaa päivittäin, jottei samaan kohtaan pistetä liian usein. Näin pistoskohdan nekroosin riski on mahdollisimman vähäinen.
- HUOM. Älä pistä ihoosi sellaiseen kohtaan, missä on turvotusta, kyhmy tai kipua. Keskustele lääkärin tai muun terveydenhuollon ammattilaisen kanssa näistä.
- Puhdista ennen pistämistä pistoskohdan iho vanulla, jossa on desinfiointiainetta. Anna ihon kuivua. Jos desinfiointiainetta jää iholle, se saattaa hieman kirvellä.

Miten Rebif pistetään

- Valitse oikea 44 mikrogrammaa -annos lääkärin ohjeiden avulla. Lue myös laitteen (RebiSmart) mukana toimitetussa käyttöoppaassa olevat ohjeet.

<i>RebiSmart</i>	<ul style="list-style-type: none">• Varmista ennen pistämistä, että laitteen näytössä näkyvä annos vastaa lääkärin määräämää 44 mikrogrammaa -annosta.• Aseta RebiSmart suorakulmaan (90°) ihoon nähden.• Paina injektioainiketta. Injektion aikana painike vilkkuu.• Odota, että valo sammuu. Tämä ilmaisee, että injektio on valmis.• Ota RebiSmart pois pistoskohdasta.
------------------	--

RebiSmart-laitteella annetun Rebif-injektion jälkeen

- Ota neula pois ja hävitä se laitteen käyttöoppaassa annettujen ohjeiden mukaisesti.
- Hiero pistoskohtaa hellästi kuivalla vanutupolla.
- Säilytä Rebif-sylinteriampullin sisältävää laitetta kohdassa 5 ”Rebif-valmisteen säilyttäminen” annettujen ohjeiden mukaisesti.

Jos sinulla on lisäkysymyksiä, käänny lääkärin, hoitajan tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

Jos käytät enemmän Rebif-valmistetta kuin sinun pitäisi

Yliannostuksen sattuessa ota välittömästi yhteyttä lääkäriin.

Jos unohdat käyttää Rebif-valmistetta

Jos annos jää väliin, aloita lääkkeen käyttö seuraavasta aikataulun mukaisesta pistospäivästä eteenpäin. Älä käytä kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.

Jos lopetat Rebif-valmisteen käytön

Rebif-valmisteen vaikutukset eivät ehkä ilmene heti. Siksi sinun ei tule lopettaa Rebif-valmisteen käyttöä, vaan jatkaa säännöllistä käyttöä halutun tuloksen saavuttamiseksi. Jos olet epävarma hyödyistä, kysy lääkäriltä.

Älä lopeta hoitoa keskustelematta ensin lääkärin kanssa.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Kerro lääkärille välittömästi ja keskeytä Rebif-valmisteen käyttö jos sinulla ilmenee jokin seuraavista vakavista haittavaikutuksista:

- **Vakavat allergiset (yliherkkyys-) reaktiot.** Jos välittömästi Rebif-valmisteen annostelun jälkeen koet hengenahdistusta, ja mahdollisesti samanaikaista kasvojen, huulten, kielen tai kurkun turpoamista, nokkosrokkoa, koko kehon kutinaa ja heikotuksen tai huimauksen tunnetta, ota välittömästi yhteyttä lääkäriin tai hakeudu päivystysvastaanotolle. Nämä reaktiot ovat *harvinaisia* (voi esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 1 000:sta).
- Kerro lääkärille välittömästi, jos sinulla ilmenee jokin seuraavista **maksan toimintahäiriöön** mahdollisesti viittaavista oireista: keltaisuus (ihon tai silmänvalkuaisen muuttuminen keltaiseksi), laaja-alaista kutinaa, ruokahaluttomuutta ja siihen liittyvää pahoinvointia ja oksentelua ja herkempää mustelmanmuodostusta. Vaikea-asteiseen maksan toimintahäiriöön voi liittyä muitakin oireita kuten keskittymisvaikeuksia, uneliaisuutta ja sekavuutta.

- **Masennus** on *yleistä* (voi esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 10:stä) multipeliskleroosia sairastavilla hoidetuilla potilailla. Jos tunnet itsesi **masentuneeksi tai jos sinulle tulee itsemurha-ajatuksia**, kerro niistä välittömästi lääkärille.

Keskustele lääkärin kanssa, jos sinulla ilmenee jokin seuraavista haittavaikutuksista:

- **Flunssan kaltaiset oireet**, kuten päänsärky, kuume, vilunväristykset, nivel- ja lihassärky, väsymys ja pahoinvointi ovat *hyvin yleisiä* (voi esiintyä useammalla kuin yhdellä henkilöllä 10:stä).
Tällaiset oireet ovat yleensä lieviä, ne ovat yleisempiä hoidon alussa ja vähenevät lääkkeen käytön jatkuessa.
Tällaisten oireiden vähentämiseksi lääkäri voi neuvoa sinua ottamaan kuumetta alentavaa kipulääkettä ennen Rebif-valmisteen ottamista sekä 24 tunnin ajan jokaisen pistoksen jälkeen.
- **Pistoskohdan reaktiot** kuten punoitus, turvotus, värin muutokset, tulehdus, kipu ja ihovauriot ovat *hyvin yleisiä*.
Tavallisesti pistoskohdan reaktiot vähenevät ajan myötä. Kudosvaurioiden (nekroosin), paiseen ja kyhmy esiintyminen pistoskohdassa on *melko harvinaista* (voi esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 100:sta).
Katso suositukset kohdassa ”Varoitukset ja varotoimet” minimoidaksesi riskin pistoskohdan reaktioiden kehittymiseen.
Joskus pistoskohta saattaa tulehtua (*melko harvinaista*): iho saattaa turvota, käydä araksi ja kovettua, ja koko alue saattaa olla hyvin kivulias. Jos sinulle kehittyy mitään näistä oireista, kysy neuvoa lääkäriltä.
- Tietyt **laboratorioarvot** saattavat muuttua. Potilas ei yleensä huomaa näitä muutoksia (ei oireita) ja ne ovat tavallisesti palautuvia ja lieviä, eivätkä useinmiten vaadi mitään erityistä hoitoa.
Punaisten verisolujen, valkoisten verisolujen tai verihiutaleiden määrät voivat laskeakseen (*hyvin yleistä*) tai kaikki en samalla kertaa (*harvinaista*). Tällaisista muutoksista johtuvat mahdolliset oireet voivat olla väsymys, heikentynyt vastustuskyky infektiota vastaan, mustelmanmuodostus tai selittämätön verenvuoto. Maksan toimintaa kuvaavissa testeissä voi esiintyä häiriöitä (*hyvin yleistä*). Maksatulehdusta on myös raportoitu (*melko harvinaista*). Jos sinulle ilmaantuu maksan toimintahäiriöön viittaavia oireita kuten ruokahaluttomuutta ja siihen liittyviä muita oireita kuten pahoinvointia, oksentelua tai keltaisuutta, ota välittömästi yhteyttä lääkäriin (ks. yllä ”Kerro lääkärille välittömästi...”).
- **Kilpirauhasen toimintahäiriöiden** esiintyminen on *melko harvinaista*. Sekä kilpirauhasen liikatoimintaa että vajaatoimintaa voi esiintyä. Potilas ei juuri koskaan tunne kilpirauhasen aktiivisuuden muutoksia oireina. Lääkäri saattaa kuitenkin pitää testausta suositeltavana.
- **MS-taudin pahenemisvaihetta muistuttavat oireet** (*esiintymistiheys tuntematon*): On mahdollista, että Rebif-hoidon alkuvaiheessa sinulle ilmaantuu MS-taudin pahenemisvaihetta muistuttavia oireita. Esimerkiksi lihaksesi voivat tuntua hyvin kireiltä tai hyvin heikoilta, mikä voi estää sinua liikkumasta haluamallasi tavalla. Joissain tapauksissa näihin oireisiin voi liittyä kuumetta tai yllä kuvattuja flunssan kaltaisia oireita. Kerro lääkärille mikäli havaitset tällaisia oireita.

Muita mahdollisia haittavaikutuksia ovat:

Hyvin yleinen (voi esiintyä useammalla kuin yhdellä henkilöllä 10:stä):

- Päänsärky

Yleinen (voi esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 10:stä):

- Unettomuus (nukkumisvaikeudet)
- Ripuli, pahoinvointi, oksentelu

- Kutina, ihottuma
- Lihas- ja nivelsärky
- Väsymys, kuume, vilunväristykset
- Hiustenlähtö

Melko harvinainen (voi esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 100:sta):

- Nokkosihottuma
- Epileptiset kouristukset
- Maksatulehdus (hepatiitti)
- Hengitysvaikeudet
- Veritulpat kuten syvä laskimotukos
- Verkkokalvon häiriöt (silmän takaosassa) kuten tulehdus ja veritulpat, joista voi seurata näköongelmia (näköhäiriöt, näkökyvyn menetys)
- Hikoilun lisääntyminen

Harvinainen (voi esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 1 000:sta):

- Itsemurhayritys
- Vaikea-asteiset ihoreaktiot – joihinkin voi liittyä limakalvovaurioita
- Pienissä verisuonissa esiintyvät veritukokset, jotka voivat vaikuttaa munuaisiisi (tromboottinen trombosytopeeninen purppura tai hemolyyttis-ureeminen oireyhtymä). Oireita saattavat olla mustelmien lisääntyminen, verenvuoto, kuume, äärimmäinen heikkous, päänsärky, heitehuimaus tai pyörrytys. Lääkärisi saattaa löytää muutoksia veressäsi ja munuaistesesi toiminnassa.
- Lääkeaineen aiheuttama lupus erythematosus (punahukka): Rebif-valmisteen pitkäaikaiseen käyttöön liittyvä haittavaikutus. Oireita voivat olla lihassärky, nivelsärky ja nivelten turpoaminen sekä ihottuma. Sinulla saattaa esiintyä myös muita oireita, kuten esimerkiksi kuumetta, painon laskua ja väsymystä. Yleensä oireet häviävät yhden tai kahden viikon kuluessa hoidon lopettamisen jälkeen.
- Munuaisvaivoja, mukaan lukien arpeutumisen, joka saattaa heikentää munuaistesesi toimintaa. Jos sinulle ilmaantuu seuraavista oireista yksi tai kaikki:
 - vaahtomainen virtsa
 - uupumus
 - turvotus, erityisesti nilkoissa ja silmäluomissa, sekä painonnousu,
 kerro lääkärille, sillä nämä voivat olla mahdollisen munuaissairauden merkkejä.

Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu interferonibeetan käytön yhteydessä (esiintymistiheys tuntematon):

- Huimaus
- Levottomuus
- Ruokahaluttomuus
- Verisuonten laajeneminen ja sydämentykytykset
- Kuukautisten epäsäännöllisyys ja/tai vaihtelu kuukautisvuodossa.
- Keuhkoverenpainetauti on sairaus, jossa keuhkojen verisuonet kaventuvat voimakkaasti, jolloin verenpaine sydäimestä keuhkoihin verta kuljettavissa suonissa kohoaa. Keuhkoverenpainetta on havaittu eri aikoina hoidon kuluessa, jopa useita vuosia Rebif-hoidon aloittamisen jälkeen.
- Ihonalaisen rasvakudoksen tulehdus (pannikuliitti), mikä voi saada ihon tuntumaan kovalta; tulehdukseen voi liittyä myös kivuliaita punaisia kyhmyjä tai läiskiä.

Älä lopeta tai muuta hoitoa ennen kuin olet keskustellut lääkärin kanssa.

Lapset ja nuoret

Haittavaikutukset lapsilla ja nuorilla ovat samankaltaisia kuin aikuisilla.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä

pakkausseosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

Field Code Changed

5. Rebif-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (Käyt.viim.).

Säilytä jääkaapissa (2°C-8°C).

Ei saa jäätyä. (Jottei Rebif jäätyisi vahingossa, älä säilytä sitä pakastelokeron läheisyydessä).

Ensimmäisen pistoksen jälkeen käytettävä 28 päivän kuluessa.

Injektori (RebiSmart), joka sisältää Rebif-sylinteriampullin, on säilytettävä säilytyslaatikossaan jääkaapissa (2°C - 8°C). Hoidon toteuttamiseksi matkan yhteydessä voit ottaa Rebif-valmisteen jääkaapista ja säilyttää sitä alle 25°C:n lämpötilassa yhden, korkeintaan 14 vuorokautta kestävä jakson ajan. Rebif täytyy laittaa sen jälkeen takaisin jääkaappiin ja käyttää ennen viimeistä käyttöpäivämäärää.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Älä käytä tätä lääkettä, jos huomaat selviä pilaantumisen merkkejä, esimerkiksi jos ampullissa oleva neste ei ole enää kirkasta ja väritöntä tai jos siinä on hiukkasia.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Rebif sisältää

- Vaikuttava aine on interferonibeeta-1a. Jokainen sylinteriampulli sisältää 132 mikrogrammaa interferonibeeta-1a:ta vastaten 36:ta miljoonaa IU:ta interferonibeeta-1a:ta.
- Muut aineet ovat mannitoli, poloksameeri 188, L-metioniini, bentsyylialkoholi, natriumasetatti, etikkahappo, natriumhydroksidi ja injektioneesteisiin käytettävä vesi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Esitäytetty sylinteriampulli (tyypin 1 lasia), jossa on mäntätulppa (kumia) ja suojakorkki (alumiinia ja halobutyylikumia), sisältää 1,5 ml liuosta. Pakkauksessa on 4 tai 12 sylinteriampullia. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Sylinteriampullia tulee käyttää RebiSmart elektronisen injektorin kanssa. Laite ovat saatavissa erikseen.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu>.

Pakkausseloste: tietoa käyttäjälle

Rebif 8,8 mikrogrammaa/0,1 ml injektioneste, liuos, sylinteriampulli
Rebif 22 mikrogrammaa/0,25 ml injektioneste, liuos, sylinteriampulli
interferonibeeta-1a
Aloituspakkaus

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärin, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Rebif on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Rebif-valmistetta
3. Miten Rebif-valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Rebif-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Rebif on ja mihin sitä käytetään

Rebif kuuluu lääkeaineluokkaan nimeltään interferonit. Ne ovat luonnollisia aineita, jotka välittävät viestejä solujen välillä. Elimistö itse tuottaa interferoneja ja niiden merkitys elimistön immuunijärjestelmässä on oleellinen. Interferonit auttavat rajoittamaan multipeliskleroosiin liittyviä keskushermoston vaurioita. Tätä vaikutusmekanismia ei täysin tunneta.

Rebif on erittäin puhdas liukoinen proteiini, joka on täysin ihmisen elimistön tuottaman luonnollisen interferonibeetan kaltainen.

Rebif-valmistetta käytetään multipeliskleroosin hoitoon. Sen on todettu vähentävän pahenemisvaiheiden määrää ja vaikeutta, ja hidastavan toimintakyvyn heikkenemistä. Se on myös hyväksytty käyttöön potilaille, joilla on ilmennyt yksittäinen kliininen tapahtuma, joka todennäköisesti on ensimmäinen multipeliskleroosin merkki.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Rebif-valmistetta

Älä käytä Rebif-valmistetta

- jos olet allerginen luonnolliselle tai rekombinantille interferonibeetalle tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos olet parhaillaan vakavasti masentunut.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin käytät Rebif-valmistetta.

- Rebif-valmistetta tulee käyttää vain lääkärin valvonnassa.
- Ennen Rebif-hoidon aloittamista, lue huolellisesti kappale ”Miten Rebif-valmistetta käytetään” ja noudata siinä mainittuja ohjeita minimoidaksesi riskin pistospaikan nekroosin (ihon

rikkoutuminen ja kudosaaurio) kehittymiseen, jota on raportoitu Rebifillä hoidetuilla potilailla. Jos sinulle ilmaantuu huolestuttavia paikallisia iho-oireita, ota yhteyttä lääkäriin.

- Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat Rebif-valmistetta, mikäli olet allerginen (yliherkkä) jollekin muulle lääkkeelle.
- Hoidon aikana saattaa pienissä verisuonissa esiintyä suonensisäisiä hyytymiä. Nämä verihyytymät tai -tukokset voivat vaikuttaa munuaisiin. Niitä voi esiintyä useita viikkoja ja useita vuosia Rebif:n käytön aloittamisen jälkeen. Lääkärisi saattaa päättää tarkistaa verenpaineesi, veresi (verihütaletason) ja munuaistesi toiminnan.

Kerro lääkärille, jos sinulla on sairaus, joka liittyy

- luuytimeen
- munuaiseen
- maksaan
- sydämeen
- kilpirauhaseen
- tai jos sinulla on ollut masennusta
- tai epileptisiä kohtauksia

jotta hän voi seurata tarkasti hoitoa sekä näiden tilojen pahenemista.

Muut lääkevalmisteet ja Rebif

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

Erityisesti sinun tulee kertoa lääkärille, jos käytät epilepsia- tai masennuslääkkeitä.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Haitallisia vaikutuksia rintaruokituille vastasyntyneille tai imeväisille ei ole odotettavissa.

Rebif-valmistetta voi käyttää imetyksen aikana.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Itse tauti tai sen hoidon vaikutukset saattavat vaikuttaa ajokykyysi ja koneiden käyttökykyysi. Mikäli asia huolestuttaa sinua, keskustele siitä lääkärin kanssa.

Rebif sisältää natriumia ja bentsyylialkoholia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

Tämä lääkevalmiste sisältää 0,5 mg bentsyylialkoholia 0,1 ml:n annoksessa ja 1,25 mg bentsyylialkoholia 0,25 ml:n annoksessa. Bentsyylialkoholi saattaa aiheuttaa allergisia reaktioita.

Bentsyylialkoholin käyttöön pienille lapsille on liittynyt vakavia haittavaikutuksia kuten hengitysvaikeuksia (niin kutsuttu ”gasping-oireyhtymä”).

Ei saa käyttää yli viikon ajan alle 3-vuotiaille lapsille, ellei lääkäri tai apteekkihenkilökunta ole näin neuvonut.

Kysy lääkäriltäsi tai apteekkihenkilökunnalta neuvoa, jos olet raskaana tai imetat tai jos sinulla on maksa- tai munuaissairaus, sillä suuria määriä bentsyylialkoholia voi kertyä elimistöön ja aiheuttaa haittavaikutuksia (kuten metabolistista asidoosia).

3. Miten Rebif-valmistetta käytetään

Tämä lääkevalmiste on tarkoitettu moniannoskäyttöön.

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä, jos olet epävarma.

Hoidon aloitus

Hoito aloitetaan annoksen asteittaisella nostolla (niin sanotulla ”annostitrauksella”) 4 viikon jakson aikana haittavaikutusten vähentämiseksi. Suosituksena on:

- Ensimmäisen ja toisen viikon aikana Rebif 8,8 mikrogrammaa -valmistetta pistetään kolme viikossa.
- Kolmannen ja neljännen viikon aikana Rebif 22 mikrogrammaa -valmistetta pistetään kolme viikossa.

Viidennestä viikosta eteenpäin aloitusjakson suorittamisen jälkeen noudatetaan lääkärin määräämää tavanomaista annostelua.

Annos

Tavanomainen annos on 44 mikrogrammaa (12 miljoonaa IU) kolme viikossa.

Matalampaa annosta 22 mikrogrammaa (6 miljoonaa IU) annettuna niin ikään kolme viikossa suositellaan multipeliskleroosipotilaille, joille suurempi annos ei sovi.

Rebif tulee ottaa kolme kertaa viikossa, ja mikäli mahdollista:

- samoina päivinä joka viikko (vähintään 48 tunnin välein, esim. maanantaina, keskiviikkona, perjantaina)
- samaan aikaan päivästä (mieluiten illalla).

Käyttö lapsille ja nuorille (2-17-vuotiaat)

Lapsilla tai nuorilla ei ole tehty virallisia kliinisiä tutkimuksia. Saatavissa on kuitenkin joitakin kliinisiä tietoja, jotka viittaavat siihen, että turvallisuusprofiili Rebif 22 mikrogrammaa- tai 44 mikrogrammaa -valmistetta kolme kertaa viikossa saavilla lapsilla ja nuorilla on samankaltainen kuin aikuisilla.

Käyttö lapsille (alle 2-vuotiaat)

Rebif-valmistetta ei suositella käytettäväksi alle 2-vuotiaille ja sitä nuoremmille lapsille.

Antotapa

- Rebif on tarkoitettu pistettäväksi ihon alle.
- Ensimmäinen injektio (ensimmäiset injektiot) tulee pistää terveydenhuollon ammattilaisen valvonnassa. Riittävän opastuksen jälkeen sinä, perheenjäsenesi, ystäväsi tai hoitajasi voit käyttää Rebif-sylinteriampulleja laitteellasi kotona.
- Aloituspakkaus sisältää kaksi samanlaista Rebif-sylinteriampullia. Voit aloittaa hoidon kummalla sylinteriampullilla tahansa.
- Sylinteriampulli on tarkoitettu käytettäväksi RebiSmart elektronisen injektorin kanssa.
- Laitteen mukana toimitetaan käyttöopas. Noudata sen sisältämiä ohjeita huolellisesti.
- Seuraavassa on lyhyt opastus Rebif-sylinteriampullien käytöstä.

Ennen kuin aloitat

- Pese kädet huolellisesti vedellä ja saippualla.
- Ota Rebif-sylinteriampulli pakkauksestaan avaamalla takaa muovisuojus.
- Tarkista (heti jääkaapista ottamisen jälkeen), että sylinteriampulli ei ole vahingossa jäänyt pakkauksessa tai laitteen sisällä. Ainoastaan kirkasta tai opaalinhoitoista liuosta, jossa ei ole hiukkasia eikä näkyviä merkkejä pilaantumisesta, tulisi käyttää.
- Aseta sylinteriampulli laitteeseen ja suorita injektio (pistos) laitteen mukana toimitetussa käyttöoppaassa (käyttöohjeessa) annettujen ohjeiden mukaisesti.

Minne Rebif pistetään



- Valitse pistoskohta. Lääkäri neuvoo sinua mahdollisten pistoskohtien valinnassa (hyviä kohtia ovat reiden yläosa ja vatsan alaosa). On suositeltavaa, että vaihdat pistoskohtaa päivittäin, jottei samaan kohtaan pistetä liian usein. Näin pistoskohdan nekroosin riski on mahdollisimman vähäinen.
- HUOM. Älä pistä ihossasi sellaiseen kohtaan, missä on turvotusta, kyhmy tai kipua. Keskustele lääkärin tai muun terveydenhuollon ammattilaisen kanssa näistä.
- Puhdista ennen pistämistä pistoskohdan iho vanulla, jossa on desinfiointiainetta. Anna ihon kuivua. Jos desinfiointiainetta jää iholle, se saattaa hieman kirvellä.

Miten Rebif pistetään

- Valitse oikea annos lääkärin ohjeiden avulla. Lue myös laitteen (RebiSmart) mukana toimitetussa käyttöoppaassa olevat ohjeet.

RebiSmart	<ul style="list-style-type: none">• RebiSmart on ohjelmoitu opastamaan sinut aloitustoimenpiteiden läpi ja nostamaan annosta automaattisesti aloitusjakson aikana. Se myös ilmoittaa sinulle, kun sylinteriampulli on vaihdettava.• Sinun tai lääkärin pitää valita määrätty annos RebiSmart-valikossa. Näin varmistat, että annoksesi mitataan oikein.• Aktivoi ”aloitus/titraus”-valikko seuraavasti: sinun tai lääkärin pitää valita ensin 44 mikrogrammaa ja sitten ”aloitus/titraus”, valitse ”päällä” ja vahvista ”aloitus/titraus päällä” painamalla ”ok”.
	<ul style="list-style-type: none">• Laite takaa, että:<ul style="list-style-type: none">– ensimmäisen ja toisen viikon aikana Rebif 8,8 mikrogrammaa -valmistetta pistetään kolmesti viikossa– kolmannen ja neljännen viikon aikana Rebif 22 mikrogrammaa -valmistetta pistetään kolmesti viikossa– viidennestä viikosta alkaen RebiSmart annostelee automaattisesti tavanomaisen annoksen.• Aseta RebiSmart suorakulmaan (90°) ihoon nähden.• Paina injektioainiketta. Injektion aikana painike vilkkuu.• Odota, että valo sammuu. Tämä ilmaisee, että injektio on valmis.• Ota RebiSmart pois pistoskohdasta.

RebiSmart-laitteella annetun Rebif-injektion jälkeen

- Ota neula pois ja hävitä se laitteen käyttöoppaassa annettujen ohjeiden mukaisesti.
- Hiero pistoskohtaa hellästi kuivalla vanutupolla.
- Säilytä Rebif-sylinteriampullin sisältävää laitetta kohdassa 5 ”Rebif-valmisteen säilyttäminen” annettujen ohjeiden mukaisesti.

Jos sinulla on lisäkysymyksiä, käänny lääkärin, hoitajan tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

Jos käytät enemmän Rebif-valmistetta kuin sinun pitäisi

Yliannostuksen sattuessa ota välittömästi yhteyttä lääkäriin.

Jos unohdat käyttää Rebif-valmistetta

Jos annos jää väliin, aloita lääkkeen käyttö seuraavasta aikataulun mukaisesta pistospäivästä eteenpäin. Älä käytä kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.

Jos lopetat Rebif-valmisteen käytön

Rebif-valmisteen vaikutukset eivät ehkä ilmene heti. Siksi sinun ei tule lopettaa Rebif-valmisteen käyttöä, vaan jatkaa säännöllistä käyttöä halutun tuloksen saavuttamiseksi. Jos olet epävarma hyödyistä, kysy lääkäriltä.

Älä lopeta hoitoa keskustelematta ensin lääkärin kanssa.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Kerro lääkärille välittömästi ja keskeytä Rebif-valmisteen käyttö jos sinulla ilmenee jokin seuraavista vakavista haittavaikutuksista:

- **Vakavat allergiset (yliherkkyys-) reaktiot.** Jos välittömästi Rebif-valmisteen annostelun jälkeen koet hengenahdistusta, ja mahdollisesti samanaikaista kasvojen, huulten, kielen tai kurkun turpoamista, nokkosrokkoa, koko kehon kutinaa ja heikotuksen tai huimauksen tunnetta, ota välittömästi yhteyttä lääkäriin tai hakeudu päivystysvastaanotolle. Nämä reaktiot ovat *harvinaisia* (voi esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 1 000:sta).
- Kerro lääkärille välittömästi, jos sinulla ilmenee jokin seuraavista **maksan toimintahäiriöön** mahdollisesti viittaavista oireista: keltaisuus (ihon tai silmänvalkuaisen muuttuminen keltaiseksi), laaja-alaista kutinaa, ruokahaluttomuutta ja siihen liittyvää pahoinvointia ja oksentelua ja herkempää mustelmanmuodostusta. Vaikea-asteiseen maksan toimintahäiriöön voi liittyä muitakin oireita kuten keskittymisvaikeuksia, uneliaisuutta ja sekavuutta.
- **Masennus** on *yleistä* (voi esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 10:stä) multipeliskleroosia sairastavilla hoidetuilla potilailla. Jos tunnet itsesi **masentuneeksi tai jos sinulle tulee itsemurha-ajatuksia**, kerro niistä välittömästi lääkärille.

Keskustele lääkärin kanssa, jos sinulla ilmenee jokin seuraavista haittavaikutuksista:

- **Flunssan kaltaiset oireet**, kuten päänsärky, kuume, vilunväristykset, nivel- ja lihassärky, väsymys ja pahoinvointi ovat *hyvin yleisiä* (voi esiintyä useammalla kuin yhdellä henkilöllä 10:stä). Tällaiset oireet ovat yleensä lieviä, ne ovat yleisempiä hoidon alussa ja vähenevät lääkkeen käytön jatkuessa. Tällaisten oireiden vähentämiseksi lääkäri voi neuvoa sinua ottamaan kuumetta alentavaa kipulääkettä ennen Rebif-valmisteen ottamista sekä 24 tunnin ajan jokaisen pistoksen jälkeen.
- **Pistoskohdan reaktiot** kuten punoitus, turvotus, värin muutokset, tulehdus, kipu ja ihovauriot ovat *hyvin yleisiä*. Tavallisesti pistoskohdan reaktiot vähenevät ajan myötä. Kudosvaurioiden (nekroosin), paiseen ja kyhmyyn esiintyminen pistoskohdassa on *melko harvinaista* (voi esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 100:sta). Katso suositukset kohdassa "Varoitukset ja varotoimet" minimoidaksesi riskin pistoskohdan reaktioiden kehittymiseen. Joskus pistoskohta saattaa tulehtua (*melko harvinaista*): iho saattaa turvota, käydä araksi ja kovettua, ja koko alue saattaa olla hyvin kivulias. Jos sinulle kehittyy mitään näistä oireista, kysy neuvoa lääkäriltä.

- Tietyt **laboratorioarvot** saattavat muuttua. Potilas ei yleensä huomaa näitä muutoksia (ei oireita) ja ne ovat tavallisesti palautuvia ja lieviä, eivätkä useinmiten vaadi mitään erityistä hoitoa. Punaisten verisolujen, valkoisten verisolujen tai verihiutaleiden määrät voivat laskeyksittäin (*hyvin yleistä*) tai kaikki en samalla kertaa (*harvinaista*). Tällaisista muutoksista johtuvat mahdolliset oireet voivat olla väsymys, heikentynyt vastustuskyky infektiota vastaan, mustelmanmuodostus tai selittämätön verenvuoto. Maksan toimintaa kuvaavissa testeissä voi esiintyä häiriöitä (*hyvin yleistä*). Maksatulehdusta on myös raportoitu (*melko harvinaista*). Jos sinulle ilmaantuu maksan toimintahäiriöön viittaavia oireita kuten ruokahaluttomuutta ja siihen liittyviä muita oireita kuten pahoinvointia, oksentelua tai keltaisuutta, ota välittömästi yhteyttä lääkäriin (ks. yllä ”Kerro lääkäriille välittömästi...”).
- **Kilpirauhasen toimintahäiriöiden** esiintyminen on *melko harvinaista*. Sekä kilpirauhasen liikatoimintaa että vajaatoimintaa voi esiintyä. Potilas ei juuri koskaan tunne kilpirauhasen aktiivisuuden muutoksia oireina. Lääkäri saattaa kuitenkin pitää testausta suositeltavana.
- **MS-taudin pahenemisvaihetta muistuttavat oireet** (*esiintymistiheys tuntematon*): On mahdollista, että Rebif-hoidon alkuvaiheessa sinulle ilmaantuu MS-taudin pahenemisvaihetta muistuttavia oireita. Esimerkiksi lihaksesi voivat tuntua hyvin kireiltä tai hyvin heikoilta, mikä voi estää sinua liikkumasta haluamallasi tavalla. Joissain tapauksissa näihin oireisiin voi liittyä kuumetta tai yllä kuvattuja flunssan kaltaisia oireita. Kerro lääkäriille mikäli havaitset tällaisia oireita.

Muita mahdollisia haittavaikutuksia ovat:

Hyvin yleinen (voi esiintyä useammalla kuin yhdellä henkilöllä 10:stä):

- Päänsärky

Yleinen (voi esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 10:stä):

- Unettomuus (nukkumisvaikeudet)
- Ripuli, pahoinvointi, oksentelu
- Kutina, ihottuma
- Lihas- ja nivelsärky
- Väsymys, kuume, vilunväristykset
- Hiustenlähtö

Melko harvinainen (voi esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 100:sta):

- Nokkosihottuma
- Epileptiset kouristukset
- Maksatulehdus (hepatiitti)
- Hengitysvaikeudet
- Veritulpat kuten syvä laskimotukos
- Verkkokalvon häiriöt (silmän takaosassa) kuten tulehdus ja veritulpat, joista voi seurata näköongelmia (näköhäiriöt, näkökyvyn menetys)
- Hikoilun lisääntyminen

Harvinainen (voi esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 1 000:sta):

- Itsemurhayritys
- Vaikea-asteiset ihoreaktiot – joihinkin voi liittyä limakalvovaurioita
- Pienissä verisuonissa esiintyvät veritukokset, jotka voivat vaikuttaa munuaisiisi (tromboottinen trombosytopeeninen purppura tai hemolyytis-ureeminen oireyhtymä). Oireita saattavat olla mustelmien lisääntyminen, verenvuoto, kuume, äärimmäinen heikkous, päänsärky, heitehuimaus tai pyörrytys. Lääkärisi saattaa löytää muutoksia veressäsi ja munuaistesesi toiminnassa.
- Lääkeaineen aiheuttama lupus erythematosus (punahukka): Rebif-valmisteen pitkäaikaiseen käyttöön liittyvä haittavaikutus. Oireita voivat olla lihassärky, nivelsärky ja nivelten

turpoaminen sekä ihottuma. Sinulla saattaa esiintyä myös muita oireita, kuten esimerkiksi kuumetta, painon laskua ja väsymystä. Yleensä oireet häviävät yhden tai kahden viikon kuluessa hoidon lopettamisen jälkeen.

- Munuaisvaivoja, mukaan lukien arpeutuminen, joka saattaa heikentää munuaistesi toimintaa. Jos sinulle ilmaantuu seuraavista oireista yksi tai kaikki:
 - vaahtomainen virtsa
 - uupumus
 - turvotus, erityisesti nilkoissa ja silmäluomissa, sekä painonnousu,kerro lääkärille, sillä nämä voivat olla mahdollisen munuaissairauden merkkejä.

Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu interferonibeetan käytön yhteydessä (esiintymistiheys tuntematon):

- Huimaus
- Levottomuus
- Ruokahaluttomuus
- Verisuonten laajeneminen ja sydämentykytys
- Kuukautisten epäsäännöllisyys ja/tai vaihtelu kuukautisvuodossa.
- Keuhkoverenpainetauti on sairaus, jossa keuhkojen verisuonet kaventuvat voimakkaasti, jolloin verenpaine sydäimestä keuhkoihin verta kuljettavissa suonissa kohoaa. Keuhkoverenpainetta on havaittu eri aikoina hoidon kuluessa, jopa useita vuosia Rebif-hoidon aloittamisen jälkeen.
- Ihonalaisen rasvakudoksen tulehdus (pannikuliitti), mikä voi saada ihon tuntumaan kovalta; tulehdukseen voi liittyä myös kivuliaita punaisia kyhmyjä tai läiskä.

Älä lopeta tai muuta hoitoa ennen kuin olet keskustellut lääkärin kanssa.

Lapset ja nuoret

Haittavaikutukset lapsilla ja nuorilla ovat samankaltaisia kuin aikuisilla.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

Field Code Changed

5. Rebif-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (Käyt.viim.).

Säilytä jääkaapissa (2°C-8°C).

Ei saa jäätyä. (Jottei Rebif jäätyisi vahingossa, älä säilytä sitä pakastelokeron läheisyydessä).

Ensimmäisen pistoksen jälkeen käytettävä 28 päivän kuluessa.

Injektori (RebiSmart), joka sisältää Rebif-sylinteriampullin, on säilytettävä säilytyslaatikossaan jääkaapissa (2°C - 8°C). Hoidon toteuttamiseksi matkan yhteydessä voit ottaa Rebif-valmisteen jääkaapista ja säilyttää sitä alle 25°C:n lämpötilassa yhden, korkeintaan 14 vuorokautta kestävä jakson ajan. Rebif täytyy laittaa sen jälkeen takaisin jääkaappiin ja käyttää ennen viimeistä käyttöpäivämäärää.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Älä käytä tätä lääkettä, jos huomaat selviä pilaantumisen merkkejä, esimerkiksi jos ampullissa oleva neste ei ole enää kirkasta ja väritöntä tai jos siinä on hiukkasia.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Rebif sisältää

- Vaikuttava aine on interferonibeeta-1a. Jokainen sylinteriampulli sisältää 132 mikrogrammaa, joka vastaa 36:ta miljoonaa IU:ta interferonibeeta-1a:ta.
- Muut aineet ovat mannitoli, poloksameeri 188, L-metioniini, bentsyylialkoholi, natriumasettaatti, etikkahappo, natriumhydroksidi ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

Lääkevalmisteiden kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Esitäytetty sylinteriampulli (tyypin 1 lasia), jossa on mäntätulppa (kumia) ja suojakorkki (alumiinia ja halobutyyliekumia) sisältää 1,5 ml liuosta. Pakkauksessa on 2 sylinteriampullia.

Sylinteriampullia tulee käyttää RebiSmart elektronisen injektorin kanssa. Laite ovat saatavissa erikseen.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

Pakkauseloste: tietoa käyttäjälle

Rebif 22 mikrogrammaa injektioneste, liuos, esitötetty kynä interferonibeeta-1a

Lue tämä pakkauseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkauseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärin, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkauselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkauselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Rebif on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Rebif-valmistetta
3. Miten Rebif-valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Rebif-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Rebif on ja mihin sitä käytetään

Rebif kuuluu lääkeaineluokkaan nimeltään interferonit. Ne ovat luonnollisia aineita, jotka välittävät viestejä solujen välillä. Elimistö itse tuottaa interferoneja ja niiden merkitys elimistön immuunijärjestelmässä on oleellinen. Interferonit auttavat rajoittamaan multipeliskleroosiin liittyviä keskushermoston vaurioita. Tätä vaikutusmekanismia ei täysin tunneta.

Rebif on erittäin puhdas liukoinen proteiini, joka on täysin ihmisen elimistön tuottaman luonnollisen interferonibeetan kaltainen.

Rebif-valmistetta käytetään multipeliskleroosin hoitoon. Sen on todettu vähentävän pahenemisvaiheiden määrää ja vaikeutta, ja hidastavan toimintakyvyn heikkenemistä.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Rebif-valmistetta

Älä käytä Rebif-valmistetta

- jos olet allerginen luonnolliselle tai rekombinantille interferonibeetalle tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos olet parhaillaan vakavasti masentunut.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin käytät Rebif-valmistetta.

- Rebif-valmistetta tulee käyttää vain lääkärin valvonnassa.
- Ennen Rebif-hoidon aloittamista, lue huolellisesti pakkauksessa oleva erillinen ”RebiDose-kynän käyttöohje” ja noudata siinä mainittuja ohjeita minimoidaksesi riskin pistospaikan nekroosin (ihon rikkoutuminen ja kudosaivario) kehittymiseen, jota on raportoitu Rebifillä hoidetuilla potilailla. Jos sinulle ilmaantuu huolestuttavia paikallisia iho-oireita, ota yhteyttä lääkäriin.

- Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat Rebif-valmistetta, mikäli olet allerginen (yliherkkä) jollekin muulle lääkkeelle.
- Hoidon aikana saattaa pienissä verisuonissa esiintyä suonensisäisiä hyytymiä. Nämä verihyytymät tai -tukokset voivat vaikuttaa munuaisiin. Niitä voi esiintyä useita viikkoja ja useita vuosia Rebif:n käytön aloittamisen jälkeen. Lääkärisi saattaa päättää tarkistaa verenpaineesi, veresi (verihätaletason) ja munuaistesi toiminnan.

Kerro lääkärille, jos sinulla on sairaus, joka liittyy

- luuytimeen
- munuaiseen
- maksaan
- sydämeen
- kilpirauhaseen
- tai jos sinulla on ollut masennusta
- tai epileptisiä kohtauksia

jotta hän voi seurata tarkasti hoitoa sekä näiden tilojen pahenemista.

Muut lääkevalmisteet ja Rebif

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

Erityisesti sinun tulee kertoa lääkärille, jos käytät epilepsia- tai masennuslääkkeitä.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Haitallisia vaikutuksia rintaruokituille vastasyntyneille tai imeväisille ei ole odotettavissa.

Rebif-valmistetta voi käyttää imetyksen aikana.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Itse tauti tai sen hoidon vaikutukset saattavat vaikuttaa ajokykyysi ja koneiden käyttökykyysi. Mikäli asia huolestuttaa sinua, keskustele siitä lääkärin kanssa.

Rebif sisältää natriumia ja bentsyylialkoholia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

Tämä lääkevalmiste sisältää 2,5 mg bentsyylialkoholia annoksessa. Bentsyylialkoholi saattaa aiheuttaa allergisia reaktioita.

Bentsyylialkoholin käyttöön pienille lapsille on liittynyt vakavia haittavaikutuksia kuten hengitysvaikeuksia (niin kutsuttu ”gasping-oireyhtymä”).

Ei saa käyttää yli viikon ajan alle 3-vuotiaille lapsille, ellei lääkäri tai apteekkihenkilökunta ole näin neuvonut.

Kysy lääkäriltäsi tai apteekkihenkilökunnalta neuvoa, jos olet raskaana tai imetät tai jos sinulla on maksa- tai munuaissairaus, sillä suuria määriä bentsyylialkoholia voi kertyä elimistöön ja aiheuttaa haittavaikutuksia (kuten metabolistia asidoosia).

3. Miten Rebif-valmistetta käytetään

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä, jos olet epävarma.

Annos

Tavanomainen annos on 44 mikrogrammaa (12 miljoonaa IU) kolmesti viikossa. Lääkärisi on määrännyt sinulle matalamman annoksen 22 mikrogrammaa (6 miljoonaa IU) annettuna niin ikään kolmesti viikossa. Tätä matalampaa annosta suositellaan potilaille, joille suurempi annos ei sovi.

Rebif tulee ottaa kolme kertaa viikossa, ja mikäli mahdollista:

- samoina päivinä joka viikko (vähintään 48 tunnin välein, esim. maanantaina, keskiviikkona, perjantaina)
- samaan aikaan päivästä (mieluiten illalla).

Käyttö lapsille ja nuorille (2-17-vuotiaat)

Lapsilla tai nuorilla ei ole tehty virallisia kliinisiä tutkimuksia. Saatavissa on kuitenkin joitakin kliinisiä tietoja, jotka viittaavat siihen, että turvallisuusprofiili Rebif 22 mikrogrammaa- tai 44 mikrogrammaa -valmistetta kolme kertaa viikossa saavilla lapsilla ja nuorilla on samankaltainen kuin aikuisilla.

Käyttö lapsille (alle 2-vuotiaat)

Rebif-valmistetta ei suositella käytettäväksi alle 2-vuotiaille ja sitä nuoremmille lapsille.

Antotapa

- Rebif annetaan pistoksena ihon alle käyttämällä esitäytettyä RebiDose-kynää.
- Käytä kutakin RebiDose-kynää vain kerran.
- Ensimmäinen injektio (ensimmäiset injektiot) tulee pistää terveydenhuollon ammattilaisen valvonnassa. Riittävän opastuksen jälkeen sinä, perheenjäsenesi, ystäväsi tai hoitajasi voitte käyttää esitäytettyjä Rebif-kyniä kotona.
- Lue ennen käyttöä huolellisesti pakkauksessa oleva erillinen ”RebiDose-kynän käyttöohje” ja noudata siinä annettuja ohjeita.

Ainoastaan kirkasta tai opaalinhoitoista liuosta, jossa ei ole hiukkasia eikä näkyviä merkkejä pilaantumisesta, tulisi käyttää.

Jos käytät enemmän Rebif-valmistetta kuin sinun pitäisi

Yliannostuksen sattuessa ota välittömästi yhteyttä lääkäriin.

Jos unohdat käyttää Rebif-valmistetta

Jos annos jää väliin, aloita lääkkeen käyttö seuraavasta aikataulun mukaisesta pistospäivästä eteenpäin. Älä käytä kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.

Jos lopetat Rebif-valmisteen käytön

Rebif-valmisteen vaikutukset eivät ehkä ilmene heti. Siksi sinun ei tule lopettaa Rebif-valmisteen käyttöä, vaan jatkaa säännöllistä käyttöä halutun tuloksen saavuttamiseksi. Jos olet epävarma hyödyistä, kysy lääkäriltä.

Älä lopeta hoitoa keskustelematta ensin lääkärin kanssa.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Kerro lääkärille välittömästi ja keskeytä Rebif-valmisteen käyttö jos sinulla ilmenee jokin seuraavista vakavista haittavaikutuksista:

- **Vakavat allergiset (yliherkkyys-) reaktiot.** Jos välittömästi Rebif-valmisteen annostelun jälkeen koet hengenahdistusta, ja mahdollisesti samanaikaista kasvojen, huulten, kielen tai kurkun turpoamista, nokkosrokkoa, koko kehon kutinaa ja heikotuksen tai huimauksen tunnetta, ota välittömästi yhteyttä lääkäriin tai hakeudu päivystysvastaanotolle. Nämä reaktiot ovat *harvinaisia* (voi esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 1 000:sta).
- Kerro lääkärille välittömästi, jos sinulla ilmenee jokin seuraavista **maksan toimintahäiriöön** mahdollisesti viittaavista oireista: keltaisuus (ihon tai silmänvalkuaisen muuttuminen keltaiseksi), laaja-alaista kutinaa, ruokahaluttomuutta ja siihen liittyvää pahoinvointia ja oksentelua ja herkempää mustelmanmuodostusta. Vaikea-asteiseen maksan toimintahäiriöön voi liittyä muitakin oireita kuten keskittymisvaikeuksia, uneliaisuutta ja sekavuutta.
- **Masennus** on *yleistä* (voi esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 10:stä) multippeliskleroosia sairastavilla hoidetuilla potilailla. Jos tunnet itsesi **masentuneeksi tai jos sinulle tulee itsemurha-ajatuksia**, kerro niistä välittömästi lääkärille.

Keskustele lääkärin kanssa, jos sinulla ilmenee jokin seuraavista haittavaikutuksista:

- **Flunssan kaltaiset oireet**, kuten päänsärky, kuume, vilunväristykset, nivel- ja lihassärky, väsymys ja pahoinvointi ovat *hyvin yleisiä* (voi esiintyä useammalla kuin yhdellä henkilöllä 10:stä). Tällaiset oireet ovat yleensä lieviä, ne ovat yleisempiä hoidon alussa ja vähenevät lääkkeen käytön jatkuessa. Tällaisten oireiden vähentämiseksi lääkäri voi neuvoa sinua ottamaan kuumetta alentavaa kipulääkettä ennen Rebif-valmisteen ottamista sekä 24 tunnin ajan jokaisen pistoksen jälkeen.
- **Pistoskohdan reaktiot** kuten punoitus, turvotus, värin muutokset, tulehdus, kipu ja ihovauriot ovat *hyvin yleisiä*. Tavallisesti pistoskohdan reaktiot vähenevät ajan myötä. Kudosvaurioiden (nekroosin), paiseen ja kyhmyyn esiintyminen pistoskohdassa on *melko harvinaista* (voi esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 100:sta). Katso suositukset kohdassa "Varoitukset ja varotoimet" minimoidaksesi riskin pistoskohdan reaktioiden kehittymiseen. Joskus pistoskohta saattaa tulehtua (*melko harvinaista*): iho saattaa turvota, käydä araksi ja kovettua, ja koko alue saattaa olla hyvin kivulias. Jos sinulle kehittyy mitään näistä oireista, kysy neuvoa lääkäriltä.
- Tietyt **laboratorioarvot** saattavat muuttua. Potilas ei yleensä huomaa näitä muutoksia (ei oireita) ja ne ovat tavallisesti palautuvia ja lieviä, eivätkä useinmiten vaadi mitään erityistä hoitoa. Punaisten verisolujen, valkoisten verisolujen tai verihutaleiden määrät voivat laskea joko yksittäin (*hyvin yleistä*) tai kaikki en samalla kertaa (*harvinaista*). Tällaisista muutoksista johtuvat mahdolliset oireet voivat olla väsymys, heikentynyt vastustuskyky infektiota vastaan, mustelmanmuodostus tai selittämätön verenvuoto. Maksan toimintaa kuvaavissa testeissä voi esiintyä häiriöitä (*hyvin yleistä*). Maksatulehdusta on myös raportoitu (*melko harvinaista*). Jos sinulle ilmaantuu maksan toimintahäiriöön viittaavia oireita kuten ruokahaluttomuutta ja siihen liittyviä muita oireita kuten pahoinvointia, oksentelua tai keltaisuutta, ota välittömästi yhteyttä lääkäriin (ks. yllä "Kerro lääkärille välittömästi...").

- **Kilpirauhasen toimintahäiriöiden** esiintyminen on *melko harvinaista*. Sekä kilpirauhasen liikatoimintaa että vajaatoimintaa voi esiintyä. Potilas ei juuri koskaan tunne kilpirauhasen aktiivisuuden muutoksia oireina. Lääkäri saattaa kuitenkin pitää testausta suositeltavana.
- **MS-taudin pahenemisvaihetta muistuttavat oireet** (*esiintymistiheys tuntematon*): On mahdollista, että Rebif-hoidon alkuvaiheessa sinulle ilmaantuu MS-taudin pahenemisvaihetta muistuttavia oireita. Esimerkiksi lihaksesi voivat tuntua hyvin kireiltä tai hyvin heikoilta, mikä voi estää sinua liikkumasta haluamallasi tavalla. Joissain tapauksissa näihin oireisiin voi liittyä kuumetta tai yllä kuvattuja flunssan kaltaisia oireita. Kerro lääkärille mikäli havaitset tällaisia oireita.

Muita mahdollisia haittavaikutuksia ovat:

Hyvin yleinen (voi esiintyä useammalla kuin yhdellä henkilöllä 10:stä):

- Päänsärky

Yleinen (voi esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 10:stä):

- Unettomuus (nukkumisvaikeudet)
- Ripuli, pahoinvointi, oksentelu
- Kutina, ihottuma
- Lihas- ja nivelsärky
- Väsymys, kuume, vilunväristykset
- Hiustenlähtö

Melko harvinainen (voi esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 100:sta):

- Nokkosihottuma
- Epileptiset kouristukset
- Maksatulehdus (hepatiitti)
- Hengitysvaikeudet
- Veritulpat kuten syvä laskimotukos
- Verkkokalvon häiriöt (silmän takaosassa) kuten tulehdus ja veritulpat, joista voi seurata näköongelmia (näköhäiriöt, näkökyvyn menetys)
- Hikoilun lisääntyminen

Harvinainen (voi esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 1 000:sta):

- Itsemurhayritys
- Vaikea-asteiset ihoreaktiot – joihinkin voi liittyä limakalvovaurioita
- Pienissä verisuonissa esiintyvät veritukokset, jotka voivat vaikuttaa munuaisiisi (tromboottinen trombosytopeeninen purppura tai hemolyyttis-ureeminen oireyhtymä). Oireita saattavat olla mustelmien lisääntyminen, verenvuoto, kuume, äärimmäinen heikkous, päänsärky, heitehuimaus tai pyörrytys. Lääkärisi saattaa löytää muutoksia veressäsi ja munuaistesi toiminnassa.
- Lääkeaineen aiheuttama lupus erythematosus (punahukka): Rebif-valmisteen pitkäaikaiseen käyttöön liittyvä haittavaikutus. Oireita voivat olla lihassärky, nivelsärky ja nivelten turpoaminen sekä ihottuma. Sinulla saattaa esiintyä myös muita oireita, kuten esimerkiksi kuumetta, painon laskua ja väsymystä. Yleensä oireet häviävät yhden tai kahden viikon kuluessa hoidon lopettamisen jälkeen.
- Munuaisvaivoja, mukaan lukien arpeutuminen, joka saattaa heikentää munuaistesi toimintaa. Jos sinulle ilmaantuu seuraavista oireista yksi tai kaikki:
 - vaahtomainen virtsa
 - uupumus
 - turvotus, erityisesti nilkoissa ja silmäluomissa, sekä painonnousu,
 kerro lääkärille, sillä nämä voivat olla mahdollisen munuaissairauden merkkejä.

Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu interferonibeetan käytön yhteydessä (esiintymistiheys tuntematon):

- Huimaus
- Levottomuus
- Ruokahaluttomuus
- Verisuonten laajeneminen ja sydämentykytys
- Kuukautisten epäsäännöllisyys ja/tai vaihtelu kuukautisvuodossa.
- Keuhkoverenpainetauti on sairaus, jossa keuhkojen verisuonet kaventuvat voimakkaasti, jolloin verenpaine sydäimestä keuhkoihin verta kuljettavissa suonissa kohoaa. Keuhkoverenpainetta on havaittu eri aikoina hoidon kuluessa, jopa useita vuosia Rebif-hoidon aloittamisen jälkeen.
- Ihonalaisen rasvakudoksen tulehdus (pannikuliitti), mikä voi saada ihon tuntumaan kovalta; tulehdukseen voi liittyä myös kivuliaita punaisia kyhmyjä tai läiskä.

Älä lopeta tai muuta hoitoa ennen kuin olet keskustellut lääkärin kanssa.

Lapset ja nuoret

Haittavaikutukset lapsilla ja nuorilla ovat samankaltaisia kuin aikuisilla.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle.

Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

Field Code Changed

5. Rebif-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (Käyt.viim.).

Säilytä jääkaapissa (2°C - 8°C).

Ei saa jäätyä. (Jottei Rebif jäätyisi vahingossa, älä säilytä sitä pakastelokeron läheisyydessä).

Hoidon toteuttamiseksi matkan yhteydessä voit ottaa Rebif-valmisteen jääkaapista ja säilyttää sitä alle 25°C:n lämpötilassa yhden, korkeintaan 14 vuorokautta kestäväen jakson ajan. Rebif täytyy laittaa sen jälkeen takaisin jääkaappiin ja käyttää ennen viimeistä käyttöpäivämäärää. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Älä käytä tätä lääkettä, jos huomaat selviä pilaantumisen merkkejä, esimerkiksi jos neste ei ole enää kirkasta tai jos siinä on hiukkasia.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Rebif sisältää

- Vaikuttava aine on interferonibeeta-1a. Jokainen esitetyt kynä sisältää 22 mikrogrammaa interferonibeeta-1a:ta vastaten 6:ta miljoonaa IU:ta interferonibeeta-1a:ta.
- Muut aineet ovat mannitoli, poloksameeri 188, L-metioniini, bentsyylialkoholi, natriumasettaatti, etikkahappo, natriumhydroksidi ja injektioneesteisiin käytettävä vesi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Rebif on saatavana injektionesteenä esitötetyssä kynässä, itseannostelua varten. Rebif-liuos on kirkasta tai opaalinhoitoista. Esitötetty kynä on käyttövalmis ja se sisältää 0,5 ml liuosta. Rebif on saatavissa 1, 3 ja 12 esitötetyn kynän (RebiDose) pakkauksissa. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

RebiDose-kynän käyttöohje

MITEN ESITÄYTETTYÄ REBIF-KYNÄÄ (RebiDose) KÄYTETÄÄN

- Tässä osassa kerrotaan, miten RebiDose-kynää käytetään.
- Rebif annetaan pistoksena ihon alle.
- Käytä kutakin RebiDose-kynää vain kerran.
- Ensimmäinen injektio (ensimmäiset injektiot) tulee pistää terveydenhuollon ammattilaisen valvonnassa. Riittävän opastuksen jälkeen sinä, perheenjäsenesi, ystäväsi tai hoitajasi voitte käyttää RebiDose-kynää kotona. Jos sinulla on kysymyksiä pistämisestä, kysy neuvoa lääkäriltä, hoitajalta tai apteekkihenkilökunnalta.
- **Lue kaikki alla olevat ohjeet huolellisesti ennen RebiDose-kynän käyttämistä.**

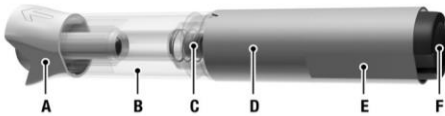
Tarvikkeet

Kun annat itsellesi injektion, tarvitset:

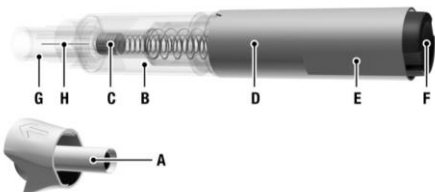
- uuden RebiDose-kynän, ja
- desifiointiaineeseen kostutettua vanua tai vastaavaa
- kuivan vanutupon tai harsoa.

Alla on kuva siitä, millaiselta esitäytetty kynä näyttää.

Ennen injektiota



Injektion jälkeen



- A. Korkki
- B. Läpinäkyvä ikkuna
- C. Mäntä
- D. Etikettili
- E. Runko
- F. Painike
- G. Suojus
- H. Neula

Ennen kuin aloitat

- Pese kädet huolellisesti vedellä ja saippualla.
- Ota RebiDose pakkauksestaan avaamalla takaa muovisuojus.
- Tarkasta RebiDose-valmisteen ulkonäkö läpinäkyvän ikkunan läpi. Sen tulee olla kirkasta tai opaalinhoitoista, jossa ei ole hiukkasia eikä näkyviä merkkejä pilaantumisesta. Jos siinä on hiukkasia tai muita näkyviä merkkejä pilaantumisesta, älä käytä sitä, vaan kysy neuvoa lääkäriltä, hoitajalta tai apteekkihenkilökunnalta.
- Tarkista RebiDose-kynän etiketti tai ulkopakkaukseen merkitty viimeinen käyttöpäivämäärä (ilmoitettu ”EXP” / ”Käyt. viim.” –merkinnän jälkeen). Älä käytä RebiDose-kynää, jos viimeinen käyttöpäivämäärä on mennyt.

Mihin RebiDose-kynällä pistetään



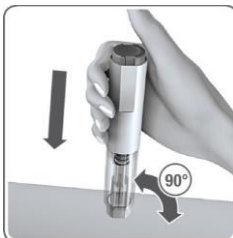
- Valitse pistoskohta. Lääkäri neuvoo sinua mahdollisten pistoskohtien valinnassa (hyviä kohtia ovat reiden yläosa ja vatsan alaosa).
- Vaihda pistoskohtaa päivittäin, jottei samaan kohtaan pistetä liian usein. Näin pistoskohdan vaurion (nekroosi) riski on mahdollisimman vähäinen.
- HUOM: Älä pistä ihossasi sellaiseen kohtaan, missä on turvotusta, kyhmy tai kipua. Keskustele lääkärin tai muun tervehdenhuollon ammattilaisen kanssa näistä.

Miten RebiDose-kynällä pistetään

- Älä poista korkkia ennen kuin olet valmis antamaan injektion.
- Puhdista ennen pistämistä pistoskohdan iho vanulla, jossa on desifiointiainetta. Anna ihon kuivua. Jos desifiointiainetta jää iholle, se saattaa hieman kirvellä.



- Pidä kiinni RebiDose-kynän runko-osasta ja poista korkki toisella kädellä.



- Pidä RebiDose oikeassa kulmassa (90°) pistoskohtaan nähden. Työnnä kynää ihoa vasten kunnes tunnet vastuksen. Tämä toimenpide avaa painikkeen lukituksen.



- Paina ihoa riittävällä voimakkuudella ja paina painiketta peukalollasi. Kuulet napsahduksen, joka tarkoittaa että injektio on alkanut ja mäntä alkaa liikkua. Pidä RebiDose-kynää ihoa vasten painettuna ainakin 10 sekunnin ajan, jotta kaikki lääke tulee pistetyksi. Painiketta ei tarvitse enää pitää alaspainettuna peukalon avulla sen jälkeen kun injektio on alkanut.



- Poista RebiDose pistoskohdasta. Suojus asettuu neulan ympärille automaattisesti lukittuen paikalleen. Se suojaa sinua neulanpistolta.

Injektion jälkeen



- Katso läpinäkyvän ikkunan läpi varmistaaksesi, että mäntä on siirtynyt pohjaan kuvan osoittamalla tavalla.
- Tarkista silmämääräisesti, ettei nestettä ole jäljellä. Jos nestettä on jäljellä, kaikkea lääkevalmistetta ei ole pistetty ja sinun tulee kysyä neuvoa lääkäriltä tai hoitajalta.

- Hiero pistoskohtaa hellästi kuivalla vanutupolla tai harsolla.
- **Älä** pane neulan korkkia takaisin käytettyyn RebiDose-kynään, sillä neula on nyt suojuksen sisällä. **Älä koske suojuksen sormin.**
- RebiDose-kynät on tarkoitettu vain yhtä käyttökertaa varten eikä niitä pidä **koskaan** käyttää uudelleen.
- Kun olet antanut injektion, hävitä RebiDose välittömästi panemalla se sopivaan keräysastiaan. Kysy apteekkihenkilökunnalta neuvoa miten RebiDose hävitetään turvallisesti.

Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, hoitajan tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

Nämä käyttöohjeet on tarkistettu viimeksi

Pakkausseloste: tietoa käyttäjälle

Rebif 44 mikrogrammaa injektioneste, liuos, esitäytetty kynä interferoni-beeta-1a

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärin, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Rebif on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Rebif-valmistetta
3. Miten Rebif-valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Rebif-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Rebif on ja mihin sitä käytetään

Rebif kuuluu lääkeaineluokkaan nimeltään interferonit. Ne ovat luonnollisia aineita, jotka välittävät viestejä solujen välillä. Elimistö itse tuottaa interferoneja ja niiden merkitys elimistön immuunijärjestelmässä on oleellinen. Interferonit auttavat rajoittamaan multipeliskleroosiin liittyviä keskushermoston vaurioita. Tätä vaikutusmekanismia ei täysin tunneta.

Rebif on erittäin puhdas liukoinen proteiini, joka on täysin ihmisen elimistön tuottaman luonnollisen interferoni-beetan kaltainen.

Rebif-valmistetta käytetään multipeliskleroosin hoitoon. Sen on todettu vähentävän pahenemisvaiheiden määrää ja vaikeutta, ja hidastavan toimintakyvyn heikkenemistä. Se on myös hyväksytty käyttöön potilaille, joilla on ilmennyt yksittäinen kliininen tapahtuma, joka todennäköisesti on ensimmäinen multipeliskleroosin merkki.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Rebif-valmistetta

Älä käytä Rebif-valmistetta

- jos olet allerginen luonnolliselle tai rekombinantille interferoni-beetalle tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos olet parhaillaan vakavasti masentunut.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin käytät Rebif-valmistetta.

- Rebif-valmistetta tulee käyttää vain lääkärin valvonnassa.
- Ennen Rebif-hoidon aloittamista, lue huolellisesti pakkauksessa oleva erillinen ”RebiDose-kynän käyttöohje” ja noudata siinä mainittuja ohjeita minimoidaksesi riskin pistospaikan nekroosin (ihon rikkoutuminen ja kudsvaurio) kehittymiseen, jota on raportoitu Rebifillä

hoidetuilla potilailla. Jos sinulle ilmaantuu huolestuttavia paikallisia iho-oireita, ota yhteyttä lääkäriin.

- Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat Rebif-valmistetta, mikäli olet allerginen (yliherkkä) jollekin muulle lääkkeelle.
- Hoidon aikana saattaa pienissä verisuonissa esiintyä suonensisäisiä hyyytymiä. Nämä verihyytymät tai -tukokset voivat vaikuttaa munuaisiin. Niitä voi esiintyä useita viikkoja ja useita vuosia Rebif:n käytön aloittamisen jälkeen. Lääkärisi saattaa päättää tarkistaa verenpaineesi, veresi (verihütaletason) ja munuaistesi toiminnan.

Kerro lääkärille, jos sinulla on sairaus, joka liittyy

- luuytimeen
- munuaiseen
- maksaan
- sydämeen
- kilpirauhaseen
- tai jos sinulla on ollut masennusta
- tai epileptisiä kohtauksia

jotta hän voi seurata tarkasti hoitoa sekä näiden tilojen pahenemista.

Muut lääkevalmisteet ja Rebif

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

Erityisesti sinun tulee kertoa lääkärille, jos käytät epilepsia- tai masennuslääkkeitä.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Haitallisia vaikutuksia rintaruokituille vastasyntyneille tai imeväisille ei ole odotettavissa.

Rebif-valmistetta voi käyttää imetyksen aikana.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Itse tauti tai sen hoidon vaikutukset saattavat vaikuttaa ajokykyysi ja koneiden käyttökykyysi. Mikäli asia huolestuttaa sinua, keskustele siitä lääkärin kanssa.

Rebif sisältää natriumia ja bentsyylialkoholia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

Tämä lääkevalmiste sisältää 2,5 mg bentsyylialkoholia annoksessa. Bentsyylialkoholi saattaa aiheuttaa allergisia reaktioita.

Bentsyylialkoholin käyttöön pienille lapsille on liittynyt vakavia haittavaikutuksia kuten hengitysvaikeuksia (niin kutsuttu ”gasping-oireyhtymä”).

Ei saa käyttää yli viikon ajan alle 3-vuotiaille lapsille, ellei lääkäri tai apteekkihenkilökunta ole näin neuvonut.

Kysy lääkäriltäsi tai apteekkihenkilökunnalta neuvoa, jos olet raskaana tai imetät tai jos sinulla on maksa- tai munuaissairaus, sillä suuria määriä bentsyylialkoholia voi kertyä elimistöön ja aiheuttaa haittavaikutuksia (kuten metabolista asidoosia).

3. Miten Rebif-valmistetta käytetään

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä, jos olet epävarma.

Annos

Potilaat, joilla on ilmennyt yksittäinen kliininen tapahtuma

Tavanomainen annos on 44 mikrogrammaa (12 miljoonaa IU) kolmesti viikossa.

Multippeliskleroosia sairastavat potilaat

Tavanomainen annos on 44 mikrogrammaa (12 miljoonaa IU) kolmesti viikossa.

Matalampaa annosta 22 mikrogrammaa (6 miljoonaa IU) annettuna niin ikään kolmesti viikossa suositellaan potilaille, joille suurempi annos ei sovi.

Rebif tulee ottaa kolme kertaa viikossa, ja mikäli mahdollista:

- samoina päivinä joka viikko (vähintään 48 tunnin välein, esim. maanantaina, keskiviikkona, perjantaina)
- samaan aikaan päivästä (mieluiten illalla).

Käyttö lapsille ja nuorille (2-17-vuotiaat)

Lapsilla tai nuorilla ei ole tehty virallisia kliinisiä tutkimuksia. Saatavissa on kuitenkin joitakin kliinisiä tietoja, jotka viittaavat siihen, että turvallisuusprofiili Rebif 22 mikrogrammaa- tai 44 mikrogrammaa -valmistetta kolme kertaa viikossa saavilla lapsilla ja nuorilla on samankaltainen kuin aikuisilla.

Käyttö lapsille (alle 2-vuotiaat)

Rebif-valmistetta ei suositella käytettäväksi alle 2-vuotiaille ja sitä nuoremmille lapsille.

Antotapa

- Rebif annetaan pistoksena ihon alle käyttämällä esitäytettyä RebiDose-kynää.
- Käytä kutakin RebiDose-kynää vain kerran.
- Ensimmäinen injektio (ensimmäiset injektiot) tulee pistää terveydenhuollon ammattilaisen valvonnassa. Riittävän opastuksen jälkeen sinä, perheenjäsenesi, ystäväsi tai hoitajasi voitte käyttää esitäytettyjä Rebif-kyniä kotona.
- Lue ennen käyttöä huolellisesti pakkauksessa oleva erillinen ”RebiDose-kynän käyttöohje” ja noudata siinä annettuja ohjeita.

Ainoastaan kirkasta tai opaalinhoitoista liuosta, jossa ei ole hiukkasia eikä näkyviä merkkejä pilaantumisesta, tulisi käyttää.

Jos käytät enemmän Rebif-valmistetta kuin sinun pitäisi

Yliannostuksen sattuessa ota välittömästi yhteyttä lääkäriin.

Jos unohdat käyttää Rebif-valmistetta

Jos annos jää väliin, aloita lääkkeen käyttö seuraavasta aikataulun mukaisesta pistospäivästä eteenpäin. Älä käytä kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.

Jos lopetat Rebif-valmisteen käytön

Rebif-valmisteen vaikutukset eivät ehkä ilmene heti. Siksi sinun ei tule lopettaa Rebif-valmisteen käyttöä, vaan jatkaa säännöllistä käyttöä halutun tuloksen saavuttamiseksi. Jos olet epävarma hyödyistä, kysy lääkäriltä.

Älä lopeta hoitoa keskustelematta ensin lääkärin kanssa.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Kerro lääkärille välittömästi ja keskeytä Rebif-valmisteen käyttö jos sinulla ilmenee jokin seuraavista vakavista haittavaikutuksista:

- **Vakavat allergiset (yliherkkyys-) reaktiot.** Jos välittömästi Rebif-valmisteen annostelun jälkeen koet hengenahdistusta, ja mahdollisesti samanaikaista kasvojen, huulten, kielen tai kurkun turpoamista, nokkosrokkoa, koko kehon kutinaa ja heikotuksen tai huimauksen tunnetta, ota välittömästi yhteyttä lääkäriin tai hakeudu päivystysvastaanotolle. Nämä reaktiot ovat *harvinaisia* (voi esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 1 000:sta).
- Kerro lääkärille välittömästi, jos sinulla ilmenee jokin seuraavista **maksan toimintahäiriöön** mahdollisesti viittaavista oireista: keltaisuus (ihon tai silmänvalkuaisen muuttuminen keltaiseksi), laaja-alaista kutinaa, ruokahaluttomuutta ja siihen liittyvää pahoinvointia ja oksentelua ja herkempää mustelmanmuodostusta. Vaikea-asteiseen maksan toimintahäiriöön voi liittyä muitakin oireita kuten keskittymisvaikeuksia, uneliaisuutta ja sekavuutta.
- **Masennus** on *yleistä* (voi esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 10:stä) multippeliskleroosia sairastavilla hoidetuilla potilailla. Jos tunnet itsesi **masentuneeksi tai jos sinulle tulee itsemurha-ajatuksia**, kerro niistä välittömästi lääkärille.

Keskustele lääkärin kanssa, jos sinulla ilmenee jokin seuraavista haittavaikutuksista:

- **Flunssan kaltaiset oireet**, kuten päänsärky, kuume, vilunväristykset, nivel- ja lihassärky, väsymys ja pahoinvointi ovat *hyvin yleisiä* (voi esiintyä useammalla kuin yhdellä henkilöllä 10:stä). Tällaiset oireet ovat yleensä lieviä, ne ovat yleisempiä hoidon alussa ja vähenevät lääkkeen käytön jatkuessa. Tällaisten oireiden vähentämiseksi lääkäri voi neuvoa sinua ottamaan kuumetta alentavaa kipulääkettä ennen Rebif-valmisteen ottamista sekä 24 tunnin ajan jokaisen pistoksen jälkeen.
- **Pistoskohdan reaktiot** kuten punoitus, turvotus, värin muutokset, tulehdus, kipu ja ihovauriot ovat *hyvin yleisiä*. Tavallisesti pistoskohdan reaktiot vähenevät ajan myötä. Kudosvaurioiden (nekroosin), paiseen ja kyhmyyn esiintyminen pistoskohdassa on *melko harvinaista* (voi esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 100:sta). Katso suositukset kohdassa "Varoitukset ja varotoimet" minimoidaksesi riskin pistoskohdan reaktioiden kehittymiseen. Joskus pistoskohta saattaa tulehtua (*melko harvinaista*): iho saattaa turvota, käydä araksi ja kovettua, ja koko alue saattaa olla hyvin kivulias. Jos sinulle kehittyy mitään näistä oireista, kysy neuvoa lääkäriltä.
- Tietyt **laboratorioarvot** saattavat muuttua. Potilas ei yleensä huomaa näitä muutoksia (ei oireita) ja ne ovat tavallisesti palautuvia ja lieviä, eivätkä useimmiten vaadi mitään erityistä hoitoa. Punaisten verisolujen, valkoisten verisolujen tai verihituleiden määrät voivat laskea joko yksittäin (*hyvin yleistä*) tai kaikki en samalla kertaa (*harvinaista*). Tällaisista muutoksista johtuvat mahdolliset oireet voivat olla väsymys, heikentynyt vastustuskyky infektiota vastaan, mustelmanmuodostus tai selittämätön verenvuoto. Maksan toimintaa kuvaavissa testeissä voi esiintyä häiriöitä (*hyvin yleistä*). Maksatulehdistusta on myös raportoitu (*melko harvinaista*). Jos sinulle ilmaantuu maksan toimintahäiriöön viittaavia oireita kuten ruokahaluttomuutta ja siihen liittyviä muita oireita kuten pahoinvointia, oksentelua tai keltaisuutta, ota välittömästi yhteyttä lääkäriin (ks. yllä "Kerro lääkärille välittömästi...").

- **Kilpirauhasen toimintahäiriöiden** esiintyminen on *melko harvinaista*. Sekä kilpirauhasen liikatoimintaa että vajaatoimintaa voi esiintyä. Potilas ei juuri koskaan tunne kilpirauhasen aktiivisuuden muutoksia oireina. Lääkäri saattaa kuitenkin pitää testausta suositeltavana.
- **MS-taudin pahenemisvaihetta muistuttavat oireet** (*esiintymistiheys tuntematon*): On mahdollista, että Rebif-hoidon alkuvaiheessa sinulle ilmaantuu MS-taudin pahenemisvaihetta muistuttavia oireita. Esimerkiksi lihaksesi voivat tuntua hyvin kireiltä tai hyvin heikoilta, mikä voi estää sinua liikkumasta haluamallasi tavalla. Joissain tapauksissa näihin oireisiin voi liittyä kuumetta tai yllä kuvattuja flunssan kaltaisia oireita. Kerro lääkärille mikäli havaitset tällaisia oireita.

Muita mahdollisia haittavaikutuksia ovat:

Hyvin yleinen (voi esiintyä useammalla kuin yhdellä henkilöllä 10:stä):

- Päänsärky

Yleinen (voi esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 10:stä):

- Unettomuus (nukkumisvaikeudet)
- Ripuli, pahoinvointi, oksentelu
- Kutina, ihottuma
- Lihas- ja nivelsärky
- Väsymys, kuume, vilunväristykset
- Hiustenlähtö

Melko harvinainen (voi esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 100:sta):

- Nokkosihottuma
- Epileptiset kouristukset
- Maksatulehdus (hepatiitti)
- Hengitysvaikeudet
- Veritulpat kuten syvä laskimotukos
- Verkkokalvon häiriöt (silmän takaosassa) kuten tulehdus ja veritulpat, joista voi seurata näköongelmia (näköhäiriöt, näkökyvyn menetys)
- Hikoilun lisääntyminen

Harvinainen (voi esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 1 000:sta):

- Itsemurhayritys
- Vaikea-asteiset ihoreaktiot – joihinkin voi liittyä limakalvovaurioita
- Pienissä verisuonissa esiintyvät veritukokset, jotka voivat vaikuttaa munuaisiisi (tromboottinen trombosytopeeninen purppura tai hemolyyttis-ureeminen oireyhtymä). Oireita saattavat olla mustelmien lisääntyminen, verenvuoto, kuume, äärimmäinen heikkous, päänsärky, heitehuimaus tai pyörtyys. Lääkärisi saattaa löytää muutoksia veressäsi ja munuaistesi toiminnassa.
- Lääkeaineen aiheuttama lupus erythematosus (punahukka): Rebif-valmisteen pitkäaikaiseen käyttöön liittyvä haittavaikutus. Oireita voivat olla lihassärky, nivelsärky ja nivelten turpoaminen sekä ihottuma. Sinulla saattaa esiintyä myös muita oireita, kuten esimerkiksi kuumetta, painon laskua ja väsymystä. Yleensä oireet häviävät yhden tai kahden viikon kuluessa hoidon lopettamisen jälkeen.
- Munuaisvaivoja, mukaan lukien arpeutuminen, joka saattaa heikentää munuaistesi toimintaa. Jos sinulle ilmaantuu seuraavista oireista yksi tai kaikki:
 - vaahtomainen virtsa
 - uupumus
 - turvotus, erityisesti nilkoissa ja silmäluomissa, sekä painonnousu,
 kerro lääkärille, sillä nämä voivat olla mahdollisen munuaissairauden merkkejä.

Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu interferonibeetan käytön yhteydessä (esiintymistiheys tuntematon):

- Huimaus
- Levottomuus
- Ruokahaluttomuus
- Verisuonten laajeneminen ja sydämentykytys
- Kuukautisten epäsäännöllisyys ja/tai vaihtelu kuukautisvuodossa.
- Keuhkoverenpainetauti on sairaus, jossa keuhkojen verisuonet kaventuvat voimakkaasti, jolloin verenpaine sydäimestä keuhkoihin verta kuljettavissa suonissa kohoaa. Keuhkoverenpainetta on havaittu eri aikoina hoidon kuluessa, jopa useita vuosia Rebif-hoidon aloittamisen jälkeen.
- Ihonalaisen rasvakudoksen tulehdus (pannikuliitti), mikä voi saada ihon tuntumaan kovalta; tulehdukseen voi liittyä myös kivuliaita punaisia kyhmyjä tai läiskä.

Älä lopeta tai muuta hoitoa ennen kuin olet keskustellut lääkärin kanssa.

Lapset ja nuoret

Haittavaikutukset lapsilla ja nuorilla ovat samankaltaisia kuin aikuisilla.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle.

Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

Field Code Changed

5. Rebif-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (Käyt.viim.).

Säilytä jääkaapissa (2°C - 8°C).

Ei saa jäätyä. (Jottei Rebif jäätyisi vahingossa, älä säilytä sitä pakastelokeron läheisyydessä).

Hoidon toteuttamiseksi matkan yhteydessä voit ottaa Rebif-valmisteen jääkaapista ja säilyttää sitä alle 25°C:n lämpötilassa yhden, korkeintaan 14 vuorokautta kestäväen jakson ajan. Rebif täytyy laittaa sen jälkeen takaisin jääkaappiin ja käyttää ennen viimeistä käyttöpäivämäärää. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Älä käytä tätä lääkettä, jos huomaat selviä pilaantumisen merkkejä, esimerkiksi jos neste ei ole enää kirkasta tai jos siinä on hiukkasia.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Rebif sisältää

- Vaikuttava aine on interferonibeeta-1a. Jokainen esitötetty kynä sisältää 44 mikrogrammaa interferonibeeta-1a:ta vastaten 12:ta miljoonaa IU:ta interferonibeeta-1a:ta.
- Muut aineet ovat mannitoli, poloksameeri 188, L-metioniini, bentsyylialkoholi, natriumasettaatti, etikkahappo, natriumhydroksidi ja injektioneesteisiin käytettävä vesi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Rebif on saatavana injektioneesteinä esitetyssä kynässä, itseannostelua varten. Rebif-liuos on kirkasta tai opaalinhoitoista. Esitetyt kynä on käyttövalmis ja se sisältää 0,5 ml liuosta. Rebif on saatavissa 1, 3 ja 12 esitetytyn kynän (RebiDose) pakkauksissa. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

RebiDose-kynän käyttöohje

MITEN ESITÄYTETTYÄ REBIF-KYNÄÄ (RebiDose) KÄYTETÄÄN

- Tässä osassa kerrotaan, miten RebiDose-kynää käytetään.
- Rebif annetaan pistoksena ihon alle.
- Käytä kutakin RebiDose-kynää vain kerran.
- Ensimmäinen injektio (ensimmäiset injektiot) tulee pistää terveydenhuollon ammattilaisen valvonnassa. Riittävän opastuksen jälkeen sinä, perheenjäsenesi, ystäväsi tai hoitajasi voitte käyttää RebiDose-kynää kotona. Jos sinulla on kysymyksiä pistämisestä, kysy neuvoa lääkäriltä, hoitajalta tai apteekkihenkilökunnalta.
- **Lue kaikki alla olevat ohjeet huolellisesti ennen RebiDose-kynän käyttämistä.**

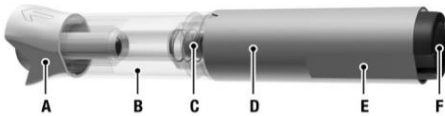
Tarvikkeet

Kun annat itsellesi injektion, tarvitset:

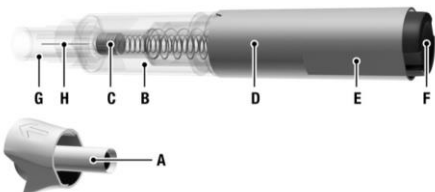
- uuden RebiDose-kynän, ja
- desifiointiaineeseen kostutettua vanua tai vastaavaa
- kuivan vanutupon tai harsoa.

Alla on kuva siitä, millaiselta esitäytetty kynä näyttää.

Ennen injektiota



Injektion jälkeen



- A. Korkki
- B. Läpinäkyvä ikkuna
- C. Mäntä
- D. Etiketki
- E. Runko
- F. Painike
- G. Suojus
- H. Neula

Ennen kuin aloitat

- Pese kädet huolellisesti vedellä ja saippualla.
- Ota RebiDose pakkauksestaan avaamalla takaa muovisuojus.
- Tarkasta Rebif-valmisteen ulkonäkö läpinäkyvän ikkunan läpi. Sen tulee olla kirkasta tai opaalinhoitoista, jossa ei ole hiukkasia eikä näkyviä merkkejä pilaantumisesta. Jos siinä on hiukkasia tai muita näkyviä merkkejä pilaantumisesta, älä käytä sitä, vaan kysy neuvoa lääkäriltä, hoitajalta tai apteekkihenkilökunnalta.
- Tarkista RebiDose-kynän etiketti tai ulkopakkaukseen merkitty viimeinen käyttöpäivämäärä (ilmoitettu ”EXP” / ”Käyt. viim.” –merkinnän jälkeen). Älä käytä RebiDose-kynää, jos viimeinen käyttöpäivämäärä on mennyt.

Mihin RebiDose-kynällä pistetään



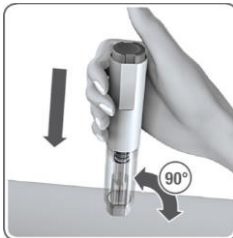
- Valitse pistoskohta. Lääkäri neuvoo sinua mahdollisten pistoskohtien valinnassa (hyviä kohtia ovat reiden yläosa ja vatsan alaosa).
- Vaihda pistoskohtaa päivittäin, jottei samaan kohtaan pistetä liian usein. Näin pistoskohdan vaurion (nekroosi) riski on mahdollisimman vähäinen.
- HUOM: Älä pistä ihossasi sellaiseen kohtaan, missä on turvotusta, kyhmy tai kipua. Keskustele lääkärin tai muun tervedenhuollon ammattilaisen kanssa näistä.

Miten RebiDose-kynällä pistetään

- Älä poista korkkia ennen kuin olet valmis antamaan injektion.
- Puhdista ennen pistämistä pistoskohdan iho vanulla, jossa on desifiointiainetta. Anna ihon kuivua. Jos desifiointiainetta jää iholle, se saattaa hieman kirvellä.



- Pidä kiinni RebiDose-kynän runko-osasta ja poista korkki toisella kädellä.



- Pidä RebiDose oikeassa kulmassa (90°) pistoskohtaan nähden. Työnnä kynää ihoa vasten kunnes tunnet vastuksen. Tämä toimenpide avaa painikkeen lukituksen.



- Paina ihoa riittävällä voimakkuudella ja paina painiketta peukalollasi. Kuulet napsahduksen, joka tarkoittaa että injektio on alkanut ja mäntä alkaa liikkua. Pidä RebiDose-kynää ihoa vasten painettuna ainakin 10 sekunnin ajan, jotta kaikki lääke tulee pistetyksi. Painiketta ei tarvitse enää pitää alaspainettuna peukalon avulla sen jälkeen kun injektio on alkanut.



- Poista RebiDose pistoskohdasta. Suojus asettuu neulan ympärille automaattisesti lukittuen paikalleen. Se suojaa sinua neulanpistolta.

Injektion jälkeen



- Katso läpinäkyvän ikkunan läpi varmistaaksesi, että mäntä on siirtynyt pohjaan kuvan osoittamalla tavalla.
- Tarkista silmämääräisesti, ettei nestettä ole jäljellä. Jos nestettä on jäljellä, kaikkea lääkevalmistetta ei ole pistetty ja sinun tulee kysyä neuvoa lääkäriltä tai hoitajalta.

- Hiero pistoskohtaa hellästi kuivalla vanutupolla tai harsolla.
- **Älä** pane neulan korkkia takaisin käytettyyn RebiDose-kynään, sillä neula on nyt suojuksen sisällä. **Älä koske suojuksen sormin.**
- RebiDose-kynät on tarkoitettu vain yhtä käyttökertaa varten eikä niitä pidä **koskaan** käyttää uudelleen.
- Kun olet antanut injektion, hävitä RebiDose välittömästi panemalla se sopivaan keräysastiaan. Kysy apteekkihenkilökunnalta neuvoa miten RebiDose hävitetään turvallisesti.

Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, hoitajan tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

Nämä käyttöohjeet on tarkistettu viimeksi

Pakkausseloste: tietoa käyttäjälle

Rebif 8,8 mikrogrammaa injektioneste, liuos, esitäytetty kynä
Rebif 22 mikrogrammaa injektioneste, liuos, esitäytetty kynä
interferonibeeta-1a
Aloituspakkaus

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärin, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Rebif on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Rebif-valmistetta
3. Miten Rebif-valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Rebif-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Rebif on ja mihin sitä käytetään

Rebif kuuluu lääkeaineluokkaan nimeltään interferonit. Ne ovat luonnollisia aineita, jotka välittävät viestejä solujen välillä. Elimistö itse tuottaa interferoneja ja niiden merkitys elimistön immuunijärjestelmässä on oleellinen. Interferonit auttavat rajoittamaan multipeliskleroosiin liittyviä keskushermoston vaurioita. Tätä vaikutusmekanismia ei täysin tunneta.

Rebif on erittäin puhdas liukoinen proteiini, joka on täysin ihmisen elimistön tuottaman luonnollisen interferonibeetan kaltainen.

Rebif-valmistetta käytetään multipeliskleroosin hoitoon. Sen on todettu vähentävän pahenemisvaiheiden määrää ja vaikeutta, ja hidastavan toimintakyvyn heikkenemistä. Se on myös hyväksytty käyttöön potilaille, joilla on ilmennyt yksittäinen kliininen tapahtuma, joka todennäköisesti on ensimmäinen multipeliskleroosin merkki.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Rebif-valmistetta

Älä käytä Rebif-valmistetta

- jos olet allerginen luonnolliselle tai rekombinantille interferonibeetalle tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos olet parhaillaan vakavasti masentunut.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin käytät Rebif-valmistetta.

- Rebif-valmistetta tulee käyttää vain lääkärin valvonnassa.
- Ennen Rebif-hoidon aloittamista, lue huolellisesti pakkauksessa oleva erillinen ”RebiDose-kynän käyttöohje” ja noudata siinä mainittuja ohjeita minimoidaksesi riskin pistospaikan

nekroosin (ihon rikkoutuminen ja kudosaaurio) kehittymiseen, jota on raportoitu Rebifillä hoidetuilla potilailla. Jos sinulle ilmaantuu huolestuttavia paikallisia iho-oireita, ota yhteyttä lääkäriin.

- Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat Rebif-valmistetta, mikäli olet allerginen (yliherkkä) jollekin muulle lääkkeelle.
- Hoidon aikana saattaa pienissä verisuonissa esiintyä suonensisäisiä hyyytymiä. Nämä verihyytymät tai -tukokset voivat vaikuttaa munuaisiin. Niitä voi esiintyä useita viikkoja ja useita vuosia Rebif:n käytön aloittamisen jälkeen. Lääkärisi saattaa päättää tarkistaa verenpaineesi, veresi (verihätaletason) ja munuaistesi toiminnan.

Kerro lääkärille, jos sinulla on sairaus, joka liittyy

- luuytimeen
- munuaiseen
- maksaan
- sydämeen
- kilpirauhaseen
- tai jos sinulla on ollut masennusta
- tai epileptisiä kohtauksia

jotta hän voi seurata tarkasti hoitoa sekä näiden tilojen pahenemista.

Muut lääkevalmisteet ja Rebif

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

Erityisesti sinun tulee kertoa lääkärille, jos käytät epilepsia- tai masennuslääkkeitä.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Haitallisia vaikutuksia rintaruokituille vastasyntyneille tai imeväisille ei ole odotettavissa.

Rebif-valmistetta voi käyttää imetyksen aikana.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Itse tauti tai sen hoidon vaikutukset saattavat vaikuttaa ajokykyysi ja koneiden käyttökykyysi. Mikäli asia huolestuttaa sinua, keskustele siitä lääkärin kanssa.

Rebif sisältää natriumia ja bentsyylialkoholia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

Tämä lääkevalmiste sisältää 1,0 mg bentsyylialkoholia 0,2 ml:n annoksessa ja 2,5 mg bentsyylialkoholia 0,5 ml:n annoksessa. Bentsyylialkoholi saattaa aiheuttaa allergisia reaktioita.

Bentsyylialkoholin käyttöön pienille lapsille on liittynyt vakavia haittavaikutuksia kuten hengitysvaikeuksia (niin kutsuttu ”gasping-oireyhtymä”).

Ei saa käyttää yli viikon ajan alle 3-vuotiaalle lapsille, ellei lääkäri tai apteekkihenkilökunta ole näin neuvonut.

Kysy lääkäriltäsi tai apteekkihenkilökunnalta neuvoa, jos olet raskaana tai imetät tai jos sinulla on maksa- tai munuaissairaus, sillä suuria määriä bentsyylialkoholia voi kertyä elimistöön ja aiheuttaa haittavaikutuksia (kuten metabolistista asidoosia).

3. Miten Rebif-valmistetta käytetään

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä, jos olet epävarma.

Hoidon aloitus

Hoido aloitetaan annoksen asteittaisella nostolla (niin sanotulla ”annostitruuksella”) 4 viikon jakson aikana hättävaiikutusten vähentämiseksi. Suosituksena on:

- Ensimmäisen ja toisen viikon aikana Rebif 8,8 mikrogrammaa -valmistetta pistetään kolmesti viikossa.
- Kolmannen ja neljännen viikon aikana Rebif 22 mikrogrammaa -valmistetta pistetään kolmesti viikossa.

Viidennestä viikosta eteenpäin aloitusjakson suorittamisen jälkeen noudatetaan lääkärin määräämää tavanomaista annostelua.

Annos

Tavanomainen annos on 44 mikrogrammaa (12 miljoonaa IU) kolmesti viikossa.

Matalampaa annosta 22 mikrogrammaa (6 miljoonaa IU) annettuna niin ikään kolmesti viikossa suositellaan multipeliskleroosipotilaille, joille suurempi annos ei sovi.

Rebif tulee ottaa kolme kertaa viikossa, ja mikäli mahdollista:

- samoina päivinä joka viikko (vähintään 48 tunnin välein, esim. maanantaina, keskiviikkona, perjantaina)
- samaan aikaan päivästä (mieluiten illalla).

Käyttö lapsille ja nuorille (2-17-vuotiaat)

Lapsilla tai nuorilla ei ole tehty virallisia kliinisiä tutkimuksia. Saatavissa on kuitenkin joitakin kliinisiä tietoja, jotka viittaavat siihen, että turvallisuusprofiili Rebif 22 mikrogrammaa- tai 44 mikrogrammaa -valmistetta kolme kertaa viikossa saavilla lapsilla ja nuorilla on samankaltainen kuin aikuisilla.

Käyttö lapsille (alle 2-vuotiaat)

Rebif-valmistetta ei suositella käytettäväksi alle 2-vuotiaille ja sitä nuoremmille lapsille.

Antotapa

- Rebif annetaan pistoksena ihon alle käyttämällä esitötettyä RebiDose-kynää.
- Käytä kutakin RebiDose-kynää vain kerran.
- Ensimmäinen injektio (ensimmäiset injektiot) tulee pistää terveydenhuollon ammattilaisen valvonnassa. Riittävän opastuksen jälkeen sinä, perheenjäsenesi, ystäväsi tai hoitajasi voit käyttää esitötettyjä Rebif-kyniä kotona.
- Lue ennen käyttöä huolellisesti pakkauksessa oleva erillinen ”RebiDose-kynän käyttöohje” ja noudata siinä annettuja ohjeita.

Ainoastaan kirkasta tai opaalinhoitoista liuosta, jossa ei ole hiukkasia eikä näkyviä merkkejä pilaantumisesta, tulisi käyttää.

Jos käytät enemmän Rebif-valmistetta kuin sinun pitäisi

Yliannostuksen sattuessa ota välittömästi yhteyttä lääkäriin.

Jos unohdat käyttää Rebif-valmistetta

Jos annos jää väliin, aloita lääkkeen käyttö seuraavasta aikataulun mukaisesta pistospäivästä eteenpäin. Älä käytä kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.

Jos lopetat Rebif-valmisteen käytön

Rebif-valmisteen vaikutukset eivät ehkä ilmene heti. Siksi sinun ei tule lopettaa Rebif-valmisteen käyttöä, vaan jatkaa säännöllistä käyttöä halutun tuloksen saavuttamiseksi. Jos olet epävarma hyödyistä, kysy lääkäriltä.

Älä lopeta hoitoa keskustelematta ensin lääkärin kanssa.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Kerro lääkärille välittömästi ja keskeytä Rebif-valmisteen käyttö jos sinulla ilmenee jokin seuraavista vakavista haittavaikutuksista:

- **Vakavat allergiset (yliherkkyys-) reaktiot.** Jos välittömästi Rebif-valmisteen annostelun jälkeen koet hengenahdistusta, ja mahdollisesti samanaikaista kasvojen, huulten, kielen tai kurkun turpoamista, nokkosrokkoa, koko kehon kutinaa ja heikotuksen tai huimauksen tunnetta, ota välittömästi yhteyttä lääkäriin tai hakeudu päivystysvastaanotolle. Nämä reaktiot ovat *harvinaisia* (voi esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 1 000:sta).
- Kerro lääkärille välittömästi, jos sinulla ilmenee jokin seuraavista **maksan toimintahäiriöön** mahdollisesti viittaavista oireista: keltaisuus (ihon tai silmänvalkuaisen muuttuminen keltaiseksi), laaja-alaista kutinaa, ruokahaluttomuutta ja siihen liittyvää pahoinvointia ja oksentelua ja herkempää mustelmanmuodostusta. Vaikea-asteiseen maksan toimintahäiriöön voi liittyä muitakin oireita kuten keskittymisvaikeuksia, uneliaisuutta ja sekavuutta.
- **Masennus** on *yleistä* (voi esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 10:stä) multipeliskleroosia sairastavilla hoidetuilla potilailla. Jos tunnet itsesi **masentuneeksi tai jos sinulle tulee itsemurha-ajatuksia**, kerro niistä välittömästi lääkärille.

Keskustele lääkärin kanssa, jos sinulla ilmenee jokin seuraavista haittavaikutuksista:

- **Flunssan kaltaiset oireet**, kuten päänsärky, kuume, vilunväristykset, nivel- ja lihassärky, väsymys ja pahoinvointi ovat *hyvin yleisiä* (voi esiintyä useammalla kuin yhdellä henkilöllä 10:stä). Tällaiset oireet ovat yleensä lieviä, ne ovat yleisempiä hoidon alussa ja vähenevät lääkkeen käytön jatkuessa. Tällaisten oireiden vähentämiseksi lääkäri voi neuvoa sinua ottamaan kuumetta alentavaa kipulääkettä ennen Rebif-valmisteen ottamista sekä 24 tunnin ajan jokaisen pistoksen jälkeen.
- **Pistoskohdan reaktiot** kuten punoitus, turvotus, värin muutokset, tulehdus, kipu ja ihovauriot ovat *hyvin yleisiä*. Tavallisesti pistoskohdan reaktiot vähenevät ajan myötä. Kudosvaurioiden (nekroosin), paiseen ja kyhmyyn esiintyminen pistoskohdassa on *melko harvinaista* (voi esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 100:sta). Katso suositukset kohdassa "Varoitukset ja varotoimet" minimoidaksesi riskin pistoskohdan reaktioiden kehittymiseen. Joskus pistoskohta saattaa tulehtua (*melko harvinaista*): iho saattaa turvota, käydä araksi ja kovettua, ja koko alue saattaa olla hyvin kivulias. Jos sinulle kehittyy mitään näistä oireista, kysy neuvoa lääkäriltä.

- Tietyt **laboratorioarvot** saattavat muuttua. Potilas ei yleensä huomaa näitä muutoksia (ei oireita) ja ne ovat tavallisesti palautuvia ja lieviä, eivätkä useinmiten vaadi mitään erityistä hoitoa. Punaisten verisolujen, valkoisten verisolujen tai verihiutaleiden määrät voivat laskea joko yksittäin (*hyvin yleistä*) tai kaikki en samalla kertaa (*harvinaista*). Tällaisista muutoksista johtuvat mahdolliset oireet voivat olla väsymys, heikentynyt vastustuskyky infektiota vastaan, mustelmanmuodostus tai selittämätön verenvuoto. Maksan toimintaa kuvaavissa testeissä voi esiintyä häiriöitä (*hyvin yleistä*). Maksatulehdusta on myös raportoitu (*melko harvinaista*). Jos sinulle ilmaantuu maksan toimintahäiriöön viittaavia oireita kuten ruokahaluttomuutta ja siihen liittyviä muita oireita kuten pahoinvointia, oksentelua tai keltaisuutta, ota välittömästi yhteyttä lääkäriin (ks. yllä ”Kerro lääkäriille välittömästi...”).
- **Kilpirauhasen toimintahäiriöiden** esiintyminen on *melko harvinaista*. Sekä kilpirauhasen liikatoimintaa että vajaatoimintaa voi esiintyä. Potilas ei juuri koskaan tunne kilpirauhasen aktiivisuuden muutoksia oireina. Lääkäri saattaa kuitenkin pitää testausta suositeltavana.
- **MS-taudin pahenemisvaihetta muistuttavat oireet** (*esiintymistiheys tuntematon*): On mahdollista, että Rebif-hoidon alkuvaiheessa sinulle ilmaantuu MS-taudin pahenemisvaihetta muistuttavia oireita. Esimerkiksi lihaksesi voivat tuntua hyvin kireiltä tai hyvin heikoilta, mikä voi estää sinua liikkumasta haluamallasi tavalla. Joissain tapauksissa näihin oireisiin voi liittyä kuumetta tai yllä kuvattuja flunssan kaltaisia oireita. Kerro lääkäriille mikäli havaitset tällaisia oireita.

Muita mahdollisia haittavaikutuksia ovat:

Hyvin yleinen (voi esiintyä useammalla kuin yhdellä henkilöllä 10:stä):

- Päänsärky

Yleinen (voi esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 10:stä):

- Unettomuus (nukkumisvaikeudet)
- Ripuli, pahoinvointi, oksentelu
- Kutina, ihottuma
- Lihas- ja nivelsärky
- Väsymys, kuume, vilunväristykset
- Hiustenlähtö

Melko harvinainen (voi esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 100:sta):

- Nokkosihottuma
- Epileptiset kouristukset
- Maksatulehdus (hepatiitti)
- Hengitysvaikeudet
- Veritulpat kuten syvä laskimotukos
- Verkkokalvon häiriöt (silmän takaosassa) kuten tulehdus ja veritulpat, joista voi seurata näköongelmia (näköhäiriöt, näkökyvyn menetys)
- Hikoilun lisääntyminen

Harvinainen (voi esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 1 000:sta):

- Itsemurhayritys
- Vaikea-asteiset ihoreaktiot – joihinkin voi liittyä limakalvovaurioita
- Pienissä verisuonissa esiintyvät veritukokset, jotka voivat vaikuttaa munuaisiisi (tromboottinen trombosytopeeninen purppura tai hemolyytis-ureeminen oireyhtymä). Oireita saattavat olla mustelmien lisääntyminen, verenvuoto, kuume, äärimmäinen heikkous, päänsärky, heitehuimaus tai pyörtyys. Lääkärisi saattaa löytää muutoksia veressäsi ja munuaistesesi toiminnassa.

- Lääkeaineen aiheuttama lupus erythematosus (punahukka): Rebif-valmisteen pitkäaikaiseen käyttöön liittyvä haittavaikutus. Oireita voivat olla lihassärky, nivelsärky ja nivelten turpoaminen sekä ihottuma. Sinulla saattaa esiintyä myös muita oireita, kuten esimerkiksi kuumetta, painon laskua ja väsymystä. Yleensä oireet häviävät yhden tai kahden viikon kuluessa hoidon lopettamisen jälkeen.
- Munuaisvaivoja, mukaan lukien arpeutuminen, joka saattaa heikentää munuaistesi toimintaa. Jos sinulle ilmaantuu seuraavista oireista yksi tai kaikki:
 - vaahtomainen virtsa
 - uupumus
 - turvotus, erityisesti nilkoissa ja silmäluomissa, sekä painonnousu,
 kerro lääkärille, sillä nämä voivat olla mahdollisen munuaissairauden merkkejä.

Seuraavia haittavaikutuksia on raportoitu interferonibeetan käytön yhteydessä (esiintymistiheys tuntematon):

- Huimaus
- Levottomuus
- Ruokahaluttomuus
- Verisuonten laajeneminen ja sydämentykytys
- Kuukautisten epäsäännöllisyys ja/tai vaihtelu kuukautisvuodossa.
- Keuhkoverenpainetauti on sairaus, jossa keuhkojen verisuonet kaventuvat voimakkaasti, jolloin verenpaine sydäimestä keuhkoihin verta kuljettavissa suonissa kohoaa. Keuhkoverenpainetta on havaittu eri aikoina hoidon kuluessa, jopa useita vuosia Rebif-hoidon aloittamisen jälkeen.
- Ihonalaisen rasvakudoksen tulehdus (pannikuliitti), mikä voi saada ihon tuntumaan kovalta; tulehdukseen voi liittyä myös kivuliaita punaisia kyhmyjä tai läiskiiä.

Älä lopeta tai muuta hoitoa ennen kuin olet keskustellut lääkärin kanssa.

Lapset ja nuoret

Haittavaikutukset lapsilla ja nuorilla ovat samankaltaisia kuin aikuisilla.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

Field Code Changed

5. Rebif-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (Käyt.viim.).

Säilytä jääkaapissa (2°C - 8°C).

Ei saa jäätyä. (Jottei Rebif jäätyisi vahingossa, älä säilytä sitä pakastelokeron läheisyydessä).

Hoidon toteuttamiseksi matkan yhteydessä voit ottaa Rebif-valmisteen jääkaapista ja säilyttää sitä alle 25°C:n lämpötilassa yhden, korkeintaan 14 vuorokautta kestävä jaksen ajan. Rebif täytyy laittaa sen jälkeen takaisin jääkaappiin ja käyttää ennen viimeistä käyttöpäivämäärää. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Älä käytä tätä lääkettä, jos huomaat selviä pilaantumisen merkkejä, esimerkiksi jos neste ei ole enää kirkasta tai jos siinä on hiukkasia.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Rebif sisältää

- Vaikuttava aine on interferonibeeta-1a.
 - Jokainen esitötetty 8,8 mikrogrammaa -kynä sisältää 8,8 mikrogrammaa interferonibeeta-1a:ta (2,4 miljoonaa IU).
 - Jokainen esitötetty 22 mikrogrammaa -kynä sisältää 22 mikrogrammaa interferonibeeta-1a:ta (6 miljoonaa IU).
- Muut aineet ovat mannitoli, poloksameeri 188, L-metioniini, bentsyylialkoholi, natriumasettaatti, etikkahappo, natriumhydroksidi ja injektioneiteisiin käytettävä vesi.

Lääkevalmisteiden kuvaus ja pakkausko (koot)

Rebif 8,8 mikrogrammaa on injektioneite esitötetyssä kynässä, itseannostelua varten. Esitötetty kynä on käyttövalmis ja se sisältää 0,2 ml liuosta.

Rebif 22 mikrogrammaa on injektioneite esitötetyssä kynässä, itseannostelua varten. Esitötetty kynä on käyttövalmis ja se sisältää 0,5 ml liuosta.

Rebif-liuos on kirkasta tai opaalinhoitoista.

Rebif 8,8 mikrogrammaa ja Rebif 22 mikrogrammaa on saatavissa aloituspakkauksessa, joka on tarkoitettu hoidon neljää ensimmäistä viikkoa varten, joiden aikana Rebif-valmisteiden annoksen asteittainen nostaminen on suositeltavaa.

Yhden kuukauden aloituspakkaus sisältää kuusi esitötettyä kynää Rebif 8,8 mikrogrammaa – valmistetta ja kuusi esitötettyä kynää Rebif 22 mikrogrammaa -valmistetta.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

RebiDose-kynän käyttöohje

MITEN ESITÄYTETTYÄ REBIF-KYNÄÄ (RebiDose) KÄYTETÄÄN

- Tässä osassa kerrotaan, miten RebiDose-kynää käytetään.
- Rebif annetaan pistoksena ihon alle.
- Käytä kutakin RebiDose-kynää vain kerran.
- Ensimmäinen injektio (ensimmäiset injektiot) tulee pistää terveydenhuollon ammattilaisen valvonnassa. Riittävän opastuksen jälkeen sinä, perheenjäsenesi, ystäväsi tai hoitajasi voitte käyttää RebiDose-kyniä kotona. Jos sinulla on kysymyksiä pistämisestä, kysy neuvoa lääkäriltä, hoitajalta tai apteekkihenkilökunnalta.
- **Lue kaikki alla olevat ohjeet huolellisesti ennen RebiDose-kynän käyttämistä.**

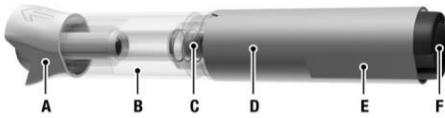
Tarvikkeet

Kun annat itsellesi injektion, tarvitset:

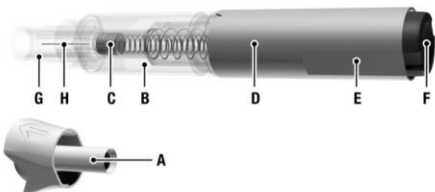
- uuden RebiDose-kynän, ja
- desifiointiaineeseen kostutettua vanua tai vastaavaa
- kuivan vanutupon tai harsoa.

Alla on kuva siitä, millaiselta esitäytetty kynä näyttää.

Ennen injektiota



Injektion jälkeen



- A. Korkki
- B. Läpinäkyvä ikkuna
- C. Mäntä
- D. Etikettti
- E. Runko
- F. Painike
- G. Suojus
- H. Neula

Ennen kuin aloitat

- Pese kädet huolellisesti vedellä ja saippualla.
- Ota RebiDose pakkauksestaan avaamalla takaa muovisuojus.
- Tarkasta RebiDose-valmisteen ulkonäkö läpinäkyvän ikkunan läpi. Sen tulee olla kirkasta tai opaalinhoitoista, jossa ei ole hiukkasia eikä näkyviä merkkejä pilaantumisesta. Jos siinä on hiukkasia tai muita näkyviä merkkejä pilaantumisesta, älä käytä sitä, vaan kysy neuvoa lääkäriltä, hoitajalta tai apteekkihenkilökunnalta.
- Tarkista RebiDose-kynän etiketti tai ulkopakkaukseen merkitty viimeinen käyttöpäivämäärä (ilmoitettu ”EXP” / ”Käyt. viim.” –merkinnän jälkeen). Älä käytä RebiDose-kynää, jos viimeinen käyttöpäivämäärä on mennyt.

Mihin RebiDose-kynällä pistetään



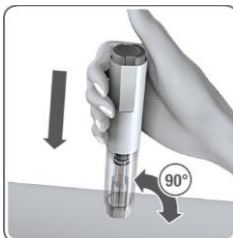
- Valitse pistoskohta. Lääkäri neuvoo sinua mahdollisten pistoskohtien valinnassa (hyviä kohtia ovat reiden yläosa ja vatsan alaosa).
- Vaihda pistoskohtaa päivittäin, jottei samaan kohtaan pistetä liian usein. Näin pistoskohdan vaurion (nekroosi) riski on mahdollisimman vähäinen.
- HUOM: Älä pistä ihossasi sellaiseen kohtaan, missä on turvotusta, kyhmy tai kipua. Keskustele lääkärin tai muun tervehdenhuollon ammattilaisen kanssa näistä.

Miten RebiDose-kynällä pistetään

- Älä poista korkkia ennen kuin olet valmis antamaan injektion.
- Puhdista ennen pistämistä pistoskohdan iho vanulla, jossa on desifiointiainetta. Anna ihon kuivua. Jos desifiointiainetta jää iholle, se saattaa hieman kirvellä.



- Pidä kiinni RebiDose-kynän runko-osasta ja poista korkki toisella kädellä.



- Pidä RebiDose oikeassa kulmassa (90°) pistoskohtaan nähden. Työnnä kynää ihoa vasten kunnes tunnet vastuksen. Tämä toimenpide avaa painikkeen lukituksen.



- Paina ihoa riittäväällä voimakkuudella ja paina painiketta peukalollasi. Kuulet napsahduksen, joka tarkoittaa että injektio on alkanut ja mäntä alkaa liikkua. Pidä RebiDose-kynää ihoa vasten painettuna ainakin 10 sekunnin ajan, jotta kaikki lääke tulee pistetyksi. Painiketta ei tarvitse enää pitää alaspainettuna peukalon avulla sen jälkeen kun injektio on alkanut.



- Poista RebiDose pistoskohdasta. Suojus asettuu neulan ympärille automaattisesti lukittuen paikalleen. Se suojaa sinua neulanpistolta.

Injektion jälkeen



- Katso läpinäkyvän ikkunan läpi varmistaaksesi, että mäntä on siirtynyt pohjaan kuvan osoittamalla tavalla.
- Tarkista silmämääräisesti, ettei nestettä ole jäljellä. Jos nestettä on jäljellä, kaikkea lääkevalmistetta ei ole pistetty ja sinun tulee kysyä neuvoa lääkäriltä tai hoitajalta.

- Hiero pistoskohtaa hellästi kuivalla vanutupolla tai harsolla.
- **Älä** pane neulan korkkia takaisin käytettyyn RebiDose-kynään, sillä neula on nyt suojuksen sisällä. **Älä koske suojuksen sormin.**
- RebiDose-kynät on tarkoitettu vain yhtä käyttökertaa varten eikä niitä pidä **koskaan** käyttää uudelleen.
- Kun olet antanut injektion, hävitä RebiDose välittömästi panemalla se sopivaan keräysastiaan. Kysy apteekkihenkilökunnalta neuvoa miten RebiDose hävitetään turvallisesti.

Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, hoitajan tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

Nämä käyttöohjeet on tarkistettu viimeksi