

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

REBİF 44 mikrogram kullanıma hazır şırıngada enjeksiyonluk çözelti
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde: Her bir 0,5 mL kullanıma hazır şırınga 44 mikrogram (12 MIU*) İnterferon beta-1a** içerir.

Yardımcı maddeler: 2,5 mg benzil alkol içerir, sodyum asetat tampon, sodyum hidroksit pH ayarı içindir.

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

* Milyon İnternasyonel Ünite, mevcut uluslararası NIH standardına (GB-23-902-531) dayalı kalibre edilmiş olan firma içi interferon beta-1a standardına dayalı sitopatik etki (CPE) biyoassay ile ölçülmüştür.

** rekombinant DNA teknolojisi ile *çin hamster yumurtalık* hücrelerinde üretilmiştir.

3. FARMASÖTİK FORM

Kullanıma hazır şırıngada enjeksiyonluk çözelti
3,5-4,5 pH ve 250 mOsm/l – 450 mOsm/L osmolaritesi olan berrak-opak çözelti.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

REBİF, alternatif teşhislerin elendiği ve klinik olarak kesinleşmiş yüksek oranda multipl skleroz geliştirme riskine sahip oldukları belirlenen aktif inflamatuvar prosesli tek bir demiyelinizan olgulu hastaların tedavisinde endikedir (bakınız bölüm 5.1).

REBİF multipl sklerozlu ve son iki yıl içinde 2 ya da daha fazla atak geçirmiş hastaların tedavisinde endikedir (bakınız bölüm 5.1).

Relaps aktivitesi devam etmeyen Sekonder Progresif Multipl Sklerozlu hastalarda etkililiği gösterilmemiştir (bakınız bölüm 5.1).

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Tedavi bu hastalığın tedavisinde uzman bir hekim tarafından yürütülmelidir.

REBİF'in 3 dozu mevcuttur: 8.8 mikrogram, 22 mikrogram ve 44 mikrogram. REBİF ile tedaviye başlayan hastalar için, REBİF 8.8 mikrogram ve REBİF 22 mikrogram tedavinin ilk ayı için hasta ihtiyacını karşılayan bir ambalajda mevcuttur.

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

REBİF ile tedaviye ilk başlarken, istenmeyen etkisi olan taşiflaksiyi engellemek için hastalarda tedaviye subkutan olarak 8.8 mikrogram doz ile başlanması ve aşağıdaki tabloya göre, 4 hafta boyunca hedeflenen doza kadar dozun artırılması önerilir:

	Önerilen titrasyon (nihai dozun %si)	REBİF 44 mikrogram için titrasyon dozu haftada 3 kez
1-2 . haftalar	% 20	8.8 mikrogram
3-4 . haftalar	% 50	22 mikrogram
5. hafta ve sonrası	% 100	44 mikrogram

İlk demiyelinizan olay

İlk demiyelinizan olayı yaşayan hastalarda pozoloji, subkutan enjeksiyon yoluyla uygulanan haftada 3 kez 44 mikrogram REBİF'tir.

Relaps gösteren multipl skleroz

REBİF'in tavsiye edilen pozolojisi, subkutan enjeksiyon ile haftada 3 kez verilen 44 mikrogramdır. Yine, subkutan enjeksiyon ile haftada 3 kez verilen REBİF 22 mikrogram, tedaviyi yürüten uzman tarafından daha yüksek dozu tolere edemediği düşünülen hastalar için önerilir.

Uygulama şekli:

REBİF subkutan uygulanır. REBİF uygulamasına eşlik eden grip benzeri semptomları azaltmak için, enjeksiyon öncesinden ve her bir enjeksiyondan sonra 24 saat boyunca antipiretik analjezik alınması tavsiye olunur.

Halen, hastaların ne kadar süreyle tedavi edilmesi gerektiği konusunda yeterli bilgi yoktur. Dört yıldan daha uzun süre devam eden REBİF tedavisinin etkililiği ve güvenliliğine dair bilgi yoktur. Hastaların REBİF ile tedavinin başlangıcından sonraki 4 yıllık dönemde en az her 2 yılda bir hekim tarafından değerlendirilmesi ve tedavi eden hekimin uzun süreli tedaviyi her hasta için bireysel olarak değerlendirmesi önerilir.

Uygulama yolu ve metodu:

REBİF deri altı enjeksiyon için tasarlanmıştır.

İlk enjeksiyon uygun nitelikte bir sağlık çalışanının gözetimi altında yapılmalıdır. Yeterli eğitimi aldıktan sonra, hastanın kendisi ya da ailesinden biri ya da bir arkadaşı yardımıyla ilacı evde güvenle uygulayabilir. Ayrıca uygun bir oto-enjektör ile de uygulanabilir.

REBİF'i uygulamak için, aşağıdaki talimatlar dikkatlice okunmalıdır:

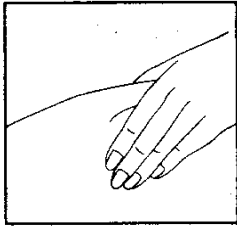
Rebif nasıl enjekte edilir



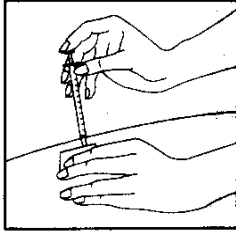
- Enjeksiyon yeri seçilir. Olası enjeksiyon yerleri (üst kalça ve alt karın uygun bölgeler arasındadır) doktor veya hemşire tarafından hastaya önerilir. Şırınga bir ok ya da kalem gibi tutulur. Aynı yere sıklıkla enjeksiyon yapılmaması için, enjeksiyon yerinin düzenli olarak değiştirilmesi ve dikkatle takip edilmesi önerilir.

NOT: Şişlik, beze veya ağrı hissedilen bölgelere enjeksiyon uygulanmamalıdır; böyle bir bulguda hasta doktoru veya hemşiresi ile konuşmalıdır.

- Eller su ve sabunla yıkanır.
- REBİF şırınga blister ambalajından, arkasındaki plastik kapak açılarak çıkarılır.
- Enjeksiyon öncesi, enjeksiyon yerindeki deriyi temizlemek için alkollü bez kullanılır. Derinin kuruması beklenir. Deride alkol kalmışsa acıma hissi duyulabilir.



- Deri hafifçe yukarı kaldırmak için bölgenin etrafından sıkılır.
- Bilek enjeksiyon bölgesinin yanında tutularak kararlı ve hızlı bir hareketle iğne dik açıyla batırılır.



- Yavaş ve sabit bir itişle ilaç enjekte edilir(pistonu sonuna kadar iterek şırınga tamamen boşaltılmalıdır).
- Enjeksiyon yerine yakın gazlı bez ya da kuru pamuk tutulur. İğne ciltten çıkarılır.

- Gazlı bez ya da kuru pamuk ile enjeksiyon yeri hafifçe ovalanır.
- Kullanılmış tüm malzemeler atılır.: Enjeksiyon bitince şırınga hemen uygun bir yere atılır.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller, yerel düzenlemelere uygun olarak atılmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek/karaciğer yetmezliği:

Bu hastalara interferon beta-1a uygulaması sırasında dikkatli olunmalı ve hastalar yakından takip edilmelidirler.

Pediyatrik popülasyon:

REBİF'in etkililiği ve güvenliliği, 12-16 yaşlarındaki gençlerde kanıtlanmamıştır. Halihazırda mevcut güvenlilik verisi bölüm 4.8'de tanımlanmıştır fakat pozoloji üzerine hiçbir öneri yapılamaz.

REBİF'in etkililiği ve güvenliliği, 12 yaşın altındaki gençlerde kanıtlanmamıştır. Sadece çok sınırlı veri mevcuttur. REBİF bu yaş grubunda kullanılmamalıdır.

Geriyatrik popülasyon:

65 yaş grubu hastalar ile yeterince klinik çalışma yapılmamıştır ve bu yaş grubundakilerin genç hastalardan farklı yanıt verip vermediği bilinmemektedir.

4.3 Kontrendikasyonlar

- Doğal ya da rekombinant interferon beta'ya, veya bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerin birine karşı aşırı duyarlılık
- Ciddi depresif bozukluk ve/veya intihar eğilimi (bakınız bölüm 4.4 ve 4.8)

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Genel tavsiyeler

Hastalar, interferon beta uygulamasında en sık karşılaşılan, grip benzeri sendrom semptomları dahil olmak üzere istenmeyen etkiler konusunda bilgilendirilmelidir (bakınız bölüm 4.8). Bu semptomlar genellikle tedavinin başlangıcında daha sık görülür ve tedavi sürdükçe sıklık ve şiddeti azalır.

Trombotik mikroanjiopati (TMA)

İnterferon beta içeren ilaçların kullanımı ile ölümcül vakaları da içeren trombotik trombositopenik purpura (TTP) ya da hemolitik üremik sendrom (HUS) olarak ortaya çıkan trombotik mikroanjiopati vakaları rapor edilmiştir. Vakalar, tedavi sırasındaki çeşitli zaman dilimlerinde rapor edilmiş olup, interferon beta tedavisine başladıktan haftalar sonra veya yıllar sonra ortaya çıkabilmektedir. Erken klinik bulgular, trombositopeniyi, yeni başlayan hipertansiyonu, ateşi, santral sinir sistemi semptomlarını (örn. konfüzyon, parezi) ve bozulmuş böbrek fonksiyonunu içermektedir. TMA'yı hatırlatan laboratuvar bulguları, kan yaymasında azalmış platelet sayısı, hemoliz ve şistositlerin (eritrosit fragmentasyonu) sebep olduğu artmış serum laktat dehidrogenazı (LDH)'dır. Bu sebeple, TMA'nın klinik bulguları gözlemlenirse, kan platelet düzeyleri, serum LDH düzeyi, kan yayması ve böbrek fonksiyonları için ileri testlerin yapılması önerilir. Eğer TMA tanısı konulursa tedavinin (plazma değişimi düşünülerek) derhal uygulanması gerekmektedir ve REBİF tedavisinin hemen kesilmesi önerilmektedir.

Depresyon ve intihar eğilimi

REBİF, özellikle geçmişinde intihar düşüncesi olduğu bilinen, daha önce ya da o anda depresif bozukluğu bulunan hastalarda dikkatle uygulanmalıdır (bakınız bölüm 4.3). Depresyon ve intihar eğiliminin multipl sklerozlu hastalarda daha sık görüldüğü ve interferon kullanımı ile ilişkili olduğu bilinmektedir. REBİF ile tedavi edilen hastaların herhangi bir depresyon semptomunu ve/veya intihar eğilimini, tedavi eden hekime bildirmeleri istenmelidir. Depresyonlu hastalar REBİF ile tedavi edilirken yakından takip edilmeli ve uygun şekilde tedavi edilmelidirler. Gerekğinde REBİF ile tedavinin kesilmesi düşünülmelidir (bakınız bölüm 4.3 ve 4.8).

Nöbet bozuklukları

REBİF, epileptik nöbet hikayesi olanlarda, anti-epileptik tedavi alanlarda, özellikle epilepsileri anti-epileptiklerle kontrol edilemeyen hastalarda dikkatle uygulanmalıdır (bakınız bölüm 4.5 ve 4.8).

Kalp hastalığı

Anjina, konjestif kalp yetmezliği veya aritmi gibi kalp hastalığı olan hastalar interferon beta-1a ile tedaviye başlarken klinik durumlarının bozulması açısından yakından takip edilmelidirler. Kardiyak problemleri olan hastalarda interferon beta-1a tedavisiyle ilgili olarak ortaya çıkan grip benzeri sendrom semptomları daha çok rahatsız edici olabilir.

Enjeksiyon yeri nekrozları

REBİF kullanan hastalarda enjeksiyon yerinde nekroz bildirilmiştir (bakınız bölüm 4.8). Enjeksiyon yerinde nekroz riskini en aza indirmek için hastalara:

- Aseptik enjeksiyon tekniği kullanmaları
- Her dozda enjeksiyon yerini değiştirmeleri önerilmelidir.

Özellikle enjeksiyon yeri reaksiyonları oluşmuşsa, ilacı hastanın kendisine uygulama işlemi belli aralıklarla gözden geçirilmelidir.

Eğer hastanın cildinde enjeksiyon yerinde şişlik ya da sıvı drenajının da eşlik ettiği herhangi bir açılma olursa hastaya REBİF uygulamasına devam etmeden önce hekimine danışması önerilmelidir. Eğer multipl lezyonlar oluşmuş ise iyileşene kadar REBİF tedavisine ara verilmelidir. Tek lezyonu olan hastalar, nekrozun çok yaygın olmaması durumunda tedaviye devam edebilirler.

Karaciğer bozukluğu

REBİF ile yapılan klinik çalışmalarda, hepatik transaminazların düzeylerinde (özellikle alanin aminotransferaz (ALT)) asemptomatik yükselmeler yaygındır ve hastaların %1-3'ünde hepatik transaminaz düzeylerinde normalin üst sınırının 5 katından fazla yükselmeler gelişmiştir. Klinik semptom olmaksızın, serum ALT seviyeleri tedaviye başlanmadan önce, tedavinin 1, 3, ve 6. aylarında ve bundan sonra da periyodik olarak izlenmelidir. ALT normalin üst sınırının 5 katından fazla yükselirse, enzim seviyeleri normale inene kadar REBİF dozunun azaltılması düşünülmelidir. Belirgin karaciğer hastalığı, aktif karaciğer hastalığı klinik bulgusu, alkolizm ya da artmış serum ALT (normalin üst sınırının 2.5 katından fazla) hikayesi olan hastalarda, REBİF'e dikkatlice başlanmalıdır. Sarılık ya da karaciğer bozukluğunun diğer klinik semptomları görülürse REBİF ile tedavi kesilmelidir.

REBİF, diğer interferon beta'lar gibi, akut karaciğer yetmezliğini de içeren şiddetli karaciğer hasarına yol açma potansiyeline sahiptir (bakınız bölüm 4.8). Şiddetli karaciğer hasarı oluşan vakaların çoğu tedavinin ilk 6 ayında oluşmuştur. Seyrek görülen semptomatik karaciğer fonksiyon bozukluğunun mekanizması bilinmemektedir. Özel bir risk faktörü gösterilmiş değildir.

Böbrek ve idrar yolu bozuklukları

Nefrotik sendrom

İnterferon beta içeren ilaçlar ile tedavi sırasında, kollapslı fokal segmental glomerüloskleroz (FSGS), minimal değişiklik hastalığı (MCD), membranoproliferatif glomerülonefrit (MPGN) ve membranöz glomerülopati (MGN) dahil olmak üzere altta yatan nefropatilerin farklı olduğu nefrotik sendrom vakaları bildirilmiştir. Vakalar, tedavi sırasındaki çeşitli zaman dilimlerinde rapor edilmiş olup, interferon beta ile tedaviye başladıktan yıllar sonra ortaya çıkabilmektedir. Özellikle böbrek hastalığı riski yüksek olan hastalarda örn. ödem, proteinüri

ve böbrek fonksiyonlarında bozulma gibi erken belirti ve semptomların periyodik olarak izlenmesi önerilmektedir. Nefrotik sendrom derhal tedavi edilmeli ve REBİF tedavisinin kesilmesi düşünülmelidir.

Laboratuvar anormallikleri

İnterferonların kullanımı sırasında laboratuvar bulguları bozulabilir. Bunların insidansı REBİF 44 mikrogram ile tedavide REBİF 22 mikrogram ile olandan biraz daha fazladır. Bu nedenle REBİF tedavisi sırasında multipl skleroz hastalarının takibinde normal olarak uygulanan laboratuvar testlerine ve karaciğer enzim takibine ek olarak, tam kan, lökosit sayımı, trombosit sayımı testlerinin düzenli aralıklarda (1., 3., ve 6. aylarda) ve daha sonra da klinik semptom olmaksızın düzenli aralıklarda yapılması önerilmektedir. Bu izlem REBİF 44 mikrograma başlandığında daha sık olmalıdır.

Tiroid bozuklukları

REBİF ile tedavi olan hastalarda bazen yeni ya da kötüleyen tiroid bozuklukları gelişebilir. Tiroid fonksiyon testleri başlangıçta ve eğer bozursa tedavinin başlangıcını takiben her 6-12 ayda bir yapılması tavsiye edilir. Şayet testler başlangıçta normale rutin testlere gerek duyulmaz, fakat tiroid bozukluğunun klinik bulguları görülürse yapılmalıdır (bakınız bölüm 4.8).

Şiddetli böbrek ya da karaciğer yetmezliği ve şiddetli kemik iliği supresyonu

Şiddetli renal ve hepatik yetmezliği olan ve ileri derecede kemik iliği supresyonu olan hastalara interferon beta-1a uygulaması sırasında dikkatli olunmalı ve hastalar yakından takip edilmelidirler.

Nötralizan antikorlar

İnterferon beta-1a'ya karşı serumda nötralizan antikorlar gelişebilir. Bu antikorların kesin insidansı halen tam olarak belirlenmemiştir. Klinik verilere göre REBİF 44 mikrogramın 24 ile 48 ay arası kullanımından sonra hastaların yaklaşık % 13-14'ünde interferon beta-1a için serum antikorları gelişebilir. Antikorların varlığı interferon beta-1a'ya farmakodinamik cevabı zayıflatabilir (beta-2 mikroglobulin ve neopterin). Antikorların klinik önemi tam kesinleşmemekle beraber, klinik ve MRI değişkenliklerinde azalan etki görülebilir. Hasta REBİF'le tedaviye yetersiz cevap veriyorsa ve nötralizan antikorları varsa, hekim tedaviye devam için fayda/risk oranını değerlendirmelidir.

Serum antikorlarını saptamak için kullanılan yöntemlerin çeşitliliği ve antikor pozitiflik tanımının farklılık göstermesi, farklı ürünler arasındaki antijenitenin karşılaştırılabilmesi olanağını sınırlar.

Multipl sklerozun diğer şekilleri

Sadece yatan multipl skleroz hastalarından elde edilen güvenilirlik ve etkililik verileri sınırlıdır. REBİF primer ilerleyici MS'li hastalarda henüz araştırılmamıştır, bu hastalarda kullanılmamalıdır.

Benzil alkol

Bu tıbbi ürün 0,5 ml doz başına 2,5 mg benzil alkol içerir. Benzil alkol alerjik reaksiyonlara neden olabilir.

Solunum semptomları için 3 yaşından küçük hastaları izleyin.

Hamile veya emziren hastalara, zamanla birikip metabolik asidoza neden olabilecek yardımcı madde olan benzil alkolden kaynaklanan potansiyel risk konusunda tavsiyede bulunun. Zamanla birikip metabolik asidoza neden olabilecek yardımcı madde benzil alkolden kaynaklanan potansiyel risk nedeniyle hepatik veya renal bozukluğu olan hastalarda dikkatli kullanın.

Sodyum içeriği

REBİF her dozunda 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder, **yani** esasında "sodyum içermez".

Biyoteknolojik tıbbi ürünlerin takip edilebilirliğinin sağlanması için uygulanan ürünün ticari ismi ve seri numarası mutlaka hasta dosyasına kaydedilmelidir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

REBİF (İnterferon beta-1a) ile insanlarda ilaç etkileşimi çalışmaları yapılmamıştır.

İnterferonların insan ve hayvanlarda hepatik sitokrom P450 enzim aktivitesini azalttığı bildirilmiştir. Terapötik indeksi dar ve atılımı büyük ölçüde hepatik sitokrom P450 sistemine bağlı olan ilaçlarla (örn. antiepileptikler ve bazı antidepresanlarla) REBİF kombine olarak kullanıldığında dikkatle uygulanmalıdır.

REBİF'in kortikosteroidler veya adrenokortikotropik hormon (ACTH) ile etkileşimi sistematik olarak çalışılmamıştır. Klinik çalışmalar multipl skleroz hastalarının relapslar sırasında REBİF ve kortikosteroidler veya ACTH alabileceklerini göstermektedir.

4.6 Fertilite, gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye:

Gebelik kategorisi: B

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon):

Fertil kadınlar uygun kontraseptif yöntemler uygulamalıdır. REBİF kullanırken gebe olan ya da gebeliği planlayan hastalara, potansiyel zararları bildirilmeli ve tedavinin kesilmesi düşünülmelidir (bakınız bölüm 5.3). Tedaviye başlamadan önce relaps oranı yüksek olan hastalarda, gebelik durumunda REBİF'in kesilmesini takiben şiddetli relaps riskinin, olası artan düşük riskine karşı değerlendirilmesi gereklidir.

Gebelik dönemi:

Kayıtlardan ve pazarlama sonrası deneyimlerden elde edilen büyük miktarda veri (1.000'in üzerinde hamilelik sonucu), gebelik öncesi ya da gebeliğin ilk üç ayında interferon betaya maruz kalmanın ardından artan konjenital anomali riski olmadığını gösterir. Bununla birlikte, ilk trimesterde maruz kalma süresi belirsizdir. Çünkü, veriler hamilelik sırasında interferon beta kullanımının kontrendike olduğu dönemde toplanmıştır ve hamilelik tespit edildiğinde ve/ veya doğrulandığında tedavinin kesilmiş olması muhtemeldir. İkinci ve üçüncü trimesterde maruz kalma deneyimi çok sınırlıdır.

Hayvan verilerine göre (bkz. Bölüm 5.3), spontan düşük için muhtemel bir artış riski vardır. İnterferon betaya maruz kalan gebe kadınlarda spontan düşük olma riski, halihazırda mevcut

olan verilere dayanarak yeterince değerlendirilememektedir. Ancak, veriler şu ana kadar artan bir risk önermemektedir.

Sınırlı sayıda (1.000'in üzerinde hamilelik sonucu) gebelikte maruz kalma olgularından gelen veriler, REBİF'in gebelik üzerinde ya da fetusun/yeni doğan çocuğun sağlığı üzerinde advers etkileri olduğunu göstermemektedir. Bugüne kadar herhangi önemli bir epidemiyolojik veri elde edilmemiştir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik /ve-veya/ embriyonal/fetal gelişim /ve-veya/ doğum /ve-veya/ doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (bkz. kısım 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

İlacın kullanımına karar verirken, anne ve çocuk üzerindeki olası riski ve yararı dikkate alınmalıdır.

Laktasyon dönemi:

İnterferon beta-1a'nın anne sütüne geçişiyle ilgili sınırlı bilgi, interferon betanın kimyasal/fizyolojik özellikleri ile birlikte, insan sütüne geçen interferon beta-1a seviyelerinin ihmal edilebilir olduğunu göstermektedir. Emzirilen yenidoğan/ bebek üzerinde zararlı bir etki beklenmemektedir.

Hastanın interferon beta-1a tedavisine olan tıbbi ihtiyacı ile birlikte emzirmenin yararı ve potansiyel riski göz önünde bulundurulmalıdır.

Üreme yeteneği / fertilité

Maymunlarda bir embriyo/fetal toksisite çalışmasında reproduktif bozukluk oluşturduğuna ilişkin bir kanıt bulunmamıştır. Diğer alfa ve betalarla olan gözlemlere dayanarak düşük riskinde artış olması ihtimali göz ardı edilemez. İnterferon beta-1a'nın erkek fertilitesi üzerine etkileri konusunda herhangi bir bilgi yoktur.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkileri

İnterferon kullanımına bağlı merkezi sinir sistemiyle ilgili advers etkiler (örn.sersemlik hali), hastaların sürücülük yapmalarını ve makine kullanmalarını etkileyebilir (bakınız bölüm 4.8). Bu hastalar dikkat gerektiren tehlikeli işler yapmamaları konusunda uyarılmalıdır.

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

REBİF tedavisine eşlik eden advers reaksiyonların en yüksek oranı grip benzeri sendromlara aittir. Grip benzeri semptomlar tedavinin başlangıcında daha çok görülür ve devam eden tedavi ile sıklığı azalır. REBİF ile tedavi edilen hastaların yaklaşık %70'inde, tedavinin başlamasından sonraki ilk 6 ay içinde tipik interferon grip benzeri sendrom görülmesi beklenebilir. Ayrıca yaklaşık %30 hastada, daha çok hafif enflamasyon ve eritem olmak üzere enjeksiyon yeri reaksiyonu görülebilir. Karaciğer fonksiyonlarının laboratuvar değerlerinde asemptomatik artış ve lökosit sayısında azalma da sık görülmektedir.

İnterferon beta-1a ile gözlenen istenmeyen etkilerin çoğunluğu genellikle hafif ve geri dönüşlü olup, doz azaltılmasına iyi yanıt verir. Kalıcı veya şiddetli istenmeyen etkiler söz konusu olduğunda hekimin değerlendirmeleri çerçevesinde, REBİF'in dozu geçici olarak azaltılabilir ya da tedavi kesilebilir.

İstenmeyen etkiler listesi

Sunulan istenmeyen etkiler, klinik çalışmaların yanı sıra pazarlama-sonrası bildirimlerden tespit edilmiştir (*bir yıldız [*] pazarlama-sonrası gözetim esnasında tanımlanan istenmeyen etkileri gösterir*). Aşağıdaki tanımlar bundan sonra kullanılan sıklık terminolojisi için geçerlidir.

Çok yaygın ($\geq 1/10$), yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$), yaygın olmayan ($\geq 1/1000$ ila $< 1/100$), seyrek ($\geq 1/10000$ ila $< 1/1000$), çok seyrek ($< 1/10000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Nötropeni, lenfopeni, lökopeni, trombositopeni, anemi

Seyrek: Trombotik trombositopenik purpura/hemolitik üremik sendromu içeren trombotik mikroanjyopati* (interferon beta ürünleri için sınıf etkisi, bakınız bölüm 4.4), pansitopeni*

Bilinmiyor: Hemolitik anemi

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Seyrek: Anafilaktik reaksiyonlar*

Endokrin hastalıklar

Yaygın olmayan: Çoğunlukla hipotiroidizm ya da hipertiroidizm olarak ortaya çıkan tiroid disfonksiyonu.

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın: Depresyon, uykusuzluk

Seyrek: İntihar girişimi*

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Baş ağrısı

Yaygın olmayan: Epileptik nöbetler *

Sıklığı bilinmiyor: Multipl skleroz alevlenmelerini taklit eden geçici nörolojik semptomlar (yani hipoestezi, kas spazmı, parestezi, yürümede zorluk, müskuloskeletal katılık)*

Göz hastalıkları

Yaygın olmayan: Retinal vasküler hastalıklar (örn. retinopati, pamuksu lekeler ve retinal atardamarın veya toplardamarın tıkanması)*

Vasküler hastalıklar

Yaygın olmayan: Tromboembolik olaylar*

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın olmayan: Solunum güçlüğü*

Sıklığı bilinmiyor: Pulmoner arteriyel hipertansiyon* (interferon beta ürünleri için sınıf etkisi, aşağıdaki pulmoner arteriyel hipertansiyon açıklamasına bakınız)

Gastrointestinal hastalıkları

Yaygın: Diyare, bulantı, kusma

Hepato-biliyer hastalıkları

Çok yaygın: Asemptomatik transaminaz artışı

Yaygın: Ciddi transaminaz yükselmeleri

Yaygın olmayan: Sarılık ile veya sarılık olmaksızın hepatit*

Seyrek: Karaciğer yetmezliği*(ayrıca bakınız bölüm 4.4), otoimmün hepatit*

Deri ve derialtı doku hastalıkları

Yaygın: Kaşıntı, döküntü, eritematöz döküntü, makülo-papüler döküntü, alopesi*

Yaygın olmayan: Ürtiker*

Seyrek: Quinke ödem (anjioödem)*, eritema multiforme*, eritema multiforme benzeri deri reaksiyonları*, Stevens-Johnson sendromu*

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın: Miyalji, artralji

Seyrek: İlaça bağlı lupus eritematozus*

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Seyrek: Nefrotik sendrom, glomerüloskleroz (bakınız bölüm 4.4)

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları

Çok yaygın: Enjeksiyon yerinde enflamasyon, enjeksiyon yeri reaksiyonu, grip benzeri semptomlar

Yaygın: Enjeksiyon yerinde ağrı, yorgunluk, sertlik, ateş

Yaygın olmayan: Enjeksiyon yerinde nekroz, enjeksiyon yerinde kitle, enjeksiyon yerinde apse, enjeksiyon yeri enfeksiyonları*, terlemede artış*

Seyrek: Enjeksiyon yerinde selülit*

Sıklığı bilinmiyor: Panikülit (enjeksiyon yerinde olmuştur)

Pediyatrik popülasyon

Resmi klinik çalışma ya da farmakokinetik çalışmalar çocuklarda ve gençlerde yapılmamıştır. Yine de sınırlı sayıda yayınlanmış veriler haftada 3 kez subkütan REBİF 22 mikrogram veya 44 mikrogram kullanan 12-16 yaşlarındaki gençlerde görülen güvenlilik profilinin erişkinlerde görülene benzer olduğunu göstermektedir.

İnterferon sınıf etkisi

İnterferonların uygulaması sırasında; anoreksi, baş dönmesi, anksiyete, aritmi, vazodilasyon ve çarpıntı, menoraji ve metroraji görülebilmektedir.

İnterferon beta ile tedavi sırasında artmış otoantikor oluşumu ortaya çıkabilir.

Pulmoner arteriyel hipertansiyon

İnterferon beta ürünleri ile pulmoner arteriyel hipertansiyon (PAH) vakaları bildirilmiştir. Vakalar, interferon beta ile tedaviye başladıktan sonra birkaç yıla kadar olmak üzere çeşitli zaman noktalarında rapor edilmiştir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakoviljans Merkezi (TUFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Doz aşımı durumunda, hasta gözlem amacıyla hastaneye yatırılmalı ve uygun destek tedavisi uygulanmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: İmmunostimülanlar, İnterferonlar
ATC kodu: L03 AB07

İnterferonlar immünomodulatör, antiviral ve antiproliferatif özelliklere sahip bir endojen glikoproteinler grubudur.

REBİF (interferon beta-1a) doğal insan interferon betasının doğal aminoasit zincirinden oluşur. Memeli hücrelerinde (Çin Hamsteri Yumurtalığı) üretilir ve bu nedenle doğal protein gibi glikozile olur.

Bildirilen farmakodinamik değişiklikler, dozun uygulama yoluna bakmaksızın, REBİF'in uygulanması ile ortaya çıkar. Tek doz sonrası, 2'5' OAS sentetazın serum ve intraselüler aktivitesi ve neopterin ile beta-2 mikroglobulinin serum konsantrasyonları 24 saat içerisinde artar ve 2 gün içerisinde de düşmeye başlar. İntramüsküler ve subkütan uygulamalar tamamiyle eşdeğer cevaplara yol açar. 4 doz için her 48 saatte bir tekrarlanan subkütan uygulamadan sonra, bu biyolojik tepkiler, tolerans gelişiminin hiçbir belirtisi olmadan, yüksek kalır.

Biyolojik yanıt göstergeleri (örn., 2'5' OAS aktivitesi, neopterin ve beta-2 mikroglobulin), sağlıklı gönüllülere ve multipl skleroz hastalarına subkütan uygulamanın ardından interferon beta-1a tarafından düşürülür. Tek bir subkütan enjeksiyonun ardından pik konsantrasyonlara kadarki zaman neopterin, beta-2 mikroglobulin ve 2'5' OAS için 24 ila 48 saat, MX1 için 12 saat ve OAS1 ve OAS2 gen ekspresyonları için 24 saat olmuştur. İlk ve altıncı uygulamanın ardından bu göstergeler için benzer yükseklikte ve zamanda pikler gözlenmiştir.

REBİF'in multipl sklerozdaki tam etki mekanizması halen araştırılmaktadır.

Multipl sklerozu düşündüren tek klinik olay

REBİF ile multipl skleroza bağlı demiyelinizasyonu düşündüren tek klinik olay yaşamış hastalarla iki yıllık kontrollü bir klinik çalışma yapılmıştır. Çalışmaya katılan hastalar, T2 ağırlıklı MR taramasında en az birinin ovoid veya periventriküler veya infratentoryel olan, en az 3 mm'lik büyüklükte en az iki tane klinik sessiz lezyona sahipti. Hastanın bulgu ve semptomlarını multipl skleroz'dan daha iyi açıklayabilecek diğer hastalıklar dışlanmıştı.

Hastalar, haftada üç kere REBİF 44 mikrogram, haftada bir kere REBİF 44 mikrogram ya da plasebo uygulanacak şekilde çift-kör olarak randomize edilmiştir. Kesin olarak multipl sklerozu doğrulayan ikinci bir klinik demiyelinizan olayda, hastalar ilk randomizasyona sadık kalınarak kör olarak açık etiketli olacak şekilde tavsiye edilen pozoloji olan haftada üç kere REBİF 44 mikrogram'a geçmişlerdir. Haftada üç kere REBİF 44 mikrogram uygulamasının plaseboya göre etkililik sonuçları, aşağıda verilmektedir:

Parametre İstatistikleri	Tedavi		Plaseboya karşı haftada 3 kez REBİF 44 mikrogram Tedavi Karşılaştırması		
	Plasebo (n=171)	REBİF 44 mikrogram haftada 3 kez (n=171)	Risk Azaltma	Cox'un orantılı risk oranı [%95 CI]	Log-Rank p-değeri
McDonald (2005) Dönüşümü					
Olay sayısı	144	106	%51	0.49[0.38;0.64]	<0.001
KM tahmini	%85.8	%62.5			
Klinik Kesin MS'e (KKMS) Dönüşüm					
Olay sayısı	60	33	%52	0.48[0.31;0.73]	<0.001
KM tahmini	%37.5	%20.6			
Çift Kör Periyotta, hasta başına yapılan görüntüleme ortalaması CUA Lezyonları					
En küçük kare ortalaması (SE)	2.59 (0.30)	0.50 (0.06)	%81	0.19[0.14;0.26]*	<0.001

CI: güven aralığı, CUA: birleştirilmiş benzersiz aktif

* En Küçük Kare Ortalama Oran [% 95 CI]

İlk taramada en az dokuz T2 hiperintense lezyon ve ilk taramadan en az 1 ay sonra alınan takip taramalarında en az bir yeni T2 ya da bir yeni Gd-tutan lezyon kabul etmek daha konservatif bir yaklaşım olmasına rağmen, şu an için yüksek riskli hastanın tanımı iyi yapılmış değildir. Her durumda, tedavi sadece yüksek risk olarak sınıflandırılan hastalar için düşünülmelidir.

Relaps-remisyon gösteren multipl skleroz

REBİF'in etkililiği ve güvenliliği haftada üç kez subkütan uygulanan, 11-44 mikrogram (3-12 milyon IU) arası dozlarda relaps-remisyon gösteren MS'li hastalarda değerlendirilmiştir. Verilen dozda, REBİF 44 mikrogramın başlangıçta EDSS'si 0-5.0 olan ve önceki 2 yılda en az 2 atak geçirmiş olan hastalarda, klinik relapsların insidansını ve şiddetini (2 yılda yaklaşık %30) azalttığı gösterilmiştir. 3 ay sonra kesinleşen, EDSS'deki en az bir puan artışı ile tanımlanan, özürüllüğü ilerleyen hastaların yüzdesi, % 39'dan (plasebo) % 27'ye (REBİF 44 mikrogram) azalmıştır. 2 yıl plasebo ile ve sonra 2 yıl daha ya REBİF 22 ya da REBİF 44 mikrogram ile tedavi edilmiş hasta grubuyla kıyaslandığında, 4 yıldan sonra ortalama alevlenme (atak) oranında azalma, REBİF 22 mikrogram ile tedavi edilen hastalarda %22, REBİF 44 mikrogram ile tedavi edilen hastalarda %29'dur.

Sekonder ilerleyici multipl skleroz

2 seneyi takiben klinik ilerleme bulgusu olan fakat 8 hafta boyunca relaps yaşamamış olan, sekonder ilerleyici multipl sklerozlu (EDSS 3-6.5) hastalara 3 yıllık çalışmada, REBİF özürüllüğün ilerlemesi üzerine belirgin bir etki göstermemiştir, ancak relaps oranı yaklaşık %30 azalmıştır. Şayet hasta popülasyonu 2 alt gruba bölünürse (çalışmaya başlamadan 2 yıl

önce relapslı olanlar ve relapsız olanlar olarak), relapsız olan hastalarda özürüllüğe etkisi yoktur, fakat relapslı hastalarda çalışmanın sonunda özürüllüğün ilerlemesi oranı %70'den (plasebo) %57'ye (REBİF 22 mikrogram ve 44 mikrogram sonuçları birlikte) azalmıştır. Hastaların alt gruplarında elde edilen bu sonuçlar dikkatle değerlendirilmelidir.

Primer ilerleyici multipl skleroz

REBİF henüz primer ilerleyici multipl sklerozlu hastalarda araştırılmamıştır, dolayısıyla bu hastalarda kullanılmamalıdır.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Emilim: Sağlıklı gönüllülerde intravenöz uygulamadan sonra, interferon beta-1a serum düzeyleri dozla orantılı biçimde keskin bir multi ekspanansiyel bir düşüş göstermiştir. Başlangıç yarılanma ömrü dakikalar seviyesinde ve terminal yarılanma ömrübir kaç saat düzeyindedir. Subkütan veya intramüsküler yollarla uygulandığında, interferon beta serum seviyeleri düşük kalır, ancak uygulamadan 12-24 saate kadar ölçülebilir düzeydedir. REBİF'in intramüsküler veya subkütan uygulamasında eşit derecede interferon beta maruziyetine neden olur.

Dağılım: REBİF'in 22 ve 44 mcg dozlarının tekrarlı subkütan enjeksiyonlarını takiben maksimum konsantrasyonlar tipik olarak 8 saat sonra gözlemlenmiştir, ancak bu yüksek derecede değişkendir.

Biyotransformasyon: İnterferon beta-1a esas olarak karaciğer ve böbreklerde metabolize olur ve atılır.

Eliminasyon: Sağlıklı gönüllülerde tekrarlı subkütanöz dozların ardından temel farmakokinetik parametreler (EAA_{tau} ve C_{maks}) dozun 22 mcg'dan 44 mcg'a artması ile orantılı olarak artmıştır. Beklenen görünür yarı ömür 50 ila 60 saattir. Bu da çoklu dozlamanın ardından gözlenen birikim ile uyumludur.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum: 60 mikrogramlık tek bir dozu takiben, immunoassay ile ölçülen maksimum doruk konsantrasyonu, dozun uygulanmasından yaklaşık ortalama 3 saat sonra tespit edilen 6-10 IU/mL'dir. 48 saat arayla 4 kez aynı dozun subkütan uygulamasından sonra, orta dereceli bir birikim meydana gelir. (yaklaşık 2.5 xEAA; Eğri Altı Alan)

5.3 Klinik öncesi güvenilirlik verileri

Geleneksel güvenilirlik farmakolojisi, tekrarlanan doz toksisitesi, ve genotoksisite çalışmalarına dayanan klinik dışı veriler insanlar için özel bir tehlike ortaya koymamaktadır.

REBİF karsinogenisite açısından araştırılmamıştır.

Maymunlarda bir embriyo/fetal toksisite çalışmasında reproduktif bozukluk oluşturduğuna ilişkin bir kanıt bulunmamıştır. Diğer alfa ve beta interferonların hayvan çalışmalarında artan düşük riski rapor edilmiştir. İnterferon beta-1a'nın erkek fertilitesi üzerine etkileri konusunda herhangi bir bilgi yoktur.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Mannitol
Poloksamer 188
L-metiyonin
Benzil alkol
Sodyum asetat
Asetik asit (pH ayarı için)
Sodyum hidroksit (pH ayarı için)
Enjeksiyonluk su

6.2 Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3 Raf ömrü

18 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

2-8°C'de buzdolabında saklanmalıdır. Dondurulmamalıdır. Işıktan korumak için orijinal ambalajında saklanmalıdır. Geçici olarak soğutucu mevcut olmadığında, REBİF hasta tarafından bir kere için 14 güne kadar 25°C'nin altında saklanabilir, sonra buzdolabına geri koyulmalı ve son kullanma tarihinden önce kullanılmalıdır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Paslanmaz çelik iğneli 1 ml tip I cam şırıngada 0,5 ml kullanıma hazır enjeksiyonluk çözelti içeren REBİF 44 mikrogram 3 ve 12'lik ambalajlar halinde mevcuttur. Tüm ambalaj büyüklükleri satışa sunulmuş olmayabilir.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Önceden doldurulmuş şırıngadaki enjeksiyonluk çözelti kullanıma hazırdır. Ayrıca uygun bir otoenjektör ile uygulanabilir.

Sadece tek kullanım içindir. Sadece, bozulma belirtisi olmayan ve içinde partikül bulunmayan, berrak ve şeffaf solüsyon kullanılmalıdır.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller, “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri’ne” uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Merck İlaç Ecza ve Kimya Tic.A.Ş.

Atatürk Mh. Ertuğrul Gazi Sk.
Metropol İstanbul Sit. C2 Apt. No: 2A/20,
Ataşehir/İstanbul
Tel: 0 216 578 66 00
Fax: 0 216 469 09 22

8. RUHSAT NUMARASI

112/16

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 01.04.2002

Ruhsat yenileme tarihi: 02.08.2019

10. KÜB'ÜN YENİLEME TARİHİ