Fiyat ve Detaylar: https://www.ilacprospektusu.com/ilac/156/rebif-44-mcg-12-kullanima-hazir-enjektor-ambala
ATC Kodu: https://www.ilacprospektusu.com/ara/ilac/atc/L03

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

REBİF 44 mikrogram kullanıma hazır şırıngada enjeksiyonluk çözelti

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

***Etkin madde*:** Her bir 0.5 ml kullanıma hazır şırınga 44 mikrogram (12 MIU*) Interferon beta-1a** içerir.

Yardımcı maddeler: 2.5 mg benzil alkol

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

* Milyon Internasyonel Ünite, mevcut internasyonel NIH standardına (GB-23-902-531) dayalı kalibre edilmiş olan firma içi IFN 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 multipl sklerozlu ve son iki yıl içinde 2 ya da daha fazla atak geçirmiş hastaların tedavisinde endikedir (bakınız kısım 5.1).
Relaps aktivitesi devam etmeyen Sekonder Progresif Multipl Sklerozlu hastalarda etkililiği gösterilmemiştir (bakınız kısım 5.1).

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Tedavi bu hastalığın tedavisinde uzman bir hekim tarafından yürütülmelidir.

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

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:
REBİF'in tavsiye edilen pozolojisi, subkütan enjeksiyon ile haftada 3 kez verilen 44 mikrogram'dır. Yine, subkütan enjeksiyon ile haftada 3 kez verilen REBİF 22 mikrogram, hekimi tarafından daha yüksek dozu tolere edemeyen hastalar için önerilir.

Rebif ile tedaviye ilk başlarken, yan etkisi olan taşiflaksiyi engellemek için doz titre edilerek artırılır. Rebif başlangıç paketi, tedavinin ilk ayı için hasta ihiyacını karşılar.

Uygulama şekli:
REBİF uygulamasına eşlik eden grip benzeri semptomları azaltmak için, enjeksiyon öncesi ve herbir enjeksiyon sonrası ilave 24 saat için antipiretik analjezik alınması tavsiye olunur.

Halen, hastaların ne kadar süreyle tedavi edilmesi gerektiği konusunda yeterli bilgi yoktur. REBİF ile tedavinin 4 yıldan uzun sürelerde etkililiği ve güvenliliği konusu bilinmemektedir. Hastaların REBİF ile tedavinin başlangıcından sonraki 4 yıllık periyodda en az her 2 yılda bir hekim tarafından değerlendirilmesi ve tedavi eden hekimin uzun süreli tedaviyi her hasta için bireysel olarak değerlendirmesi önerilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler
Böbrek/karaciğer yetmezliği:
İnterferon beta, şiddetli karaciğer hasarına yol açma potansiyeline sahiptir. Nadir görülen semptomatik karaciğer fonksiyon bozukluğunun mekanizması bilinmemektedir. Özel bir risk faktörü gösterilmiş değildir.

Pediyatrik popülasyon:
Resmi klinik çalışma ya da farmakokinetik çalışmalar çocuklarda ve gençlerde yapılmamıştır. Yine de sınırlı sayıda yayınlanmış veri haftada 3 kez subkütan REBİF 22 mikrogram kullanan 12-16 yaşlarındaki gençlerde görülen güvenlilik profilinin erişkinlerde görülene benzer olduğunu göstermektedir. REBİF'in 12 yaş altındaki çocuklarda kullanımı ile ilgili çok az bilgi vardır ve bundan dolayı REBİF bu yaş grubunda kullanılmamalıdır.

Geriyatrik popülasyon:
65 yaş grubu hastalar klinik çalışmalarda yeterli sayıda yer almamıştır ve genç hastalardan farklı yanıt verip vermediği bilinmemektedir.

4.3 Kontrendikasyonlar

- Gebelik esnasında tedaviye başlanması (bakınız kısım 4.6)
- Doğal ya da rekombinant interferon betaya, veya formüldeki bir diğer komponente hassasiyeti olduğu bilinen hastalarda
- Ciddi depresif bozukluğu ve/veya intihar eğilimi mevcut olan hastalarda (bakınız kısım 4.4 ve 4.8)

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

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

REBİF, özellikle mazisinde intihar eğilimi olan, daha önce ya da mevcut depresif bozukluğu bulunan hastalarda dikkatle uygulanmalıdır (bakınız kısım 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. Gerektiğinde REBİF ile tedavinin kesilmesi düşünülmelidir (bakınız kısım 4.3 ve 4.8)

REBİF, epileptik atak hikayesi olanlarda, anti-epileptik tedavisi alanlarda, özellikle epilepsileri anti-epileptiklerle kontrol edilemeyen hastalarda dikkatle uygulanmalıdır (bakınız kısım 4.5 ve 4.8).

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.

REBİF kullanan hastalarda enjeksiyon yeri nekrozu bildirilmiştir (bakınız kısım 4.8). Enjeksiyon yeri 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.

REBİF ile klinik çalışmalarda, hepatik transaminazın (özellikle alanin aminotransferaz (ALT)) asemptomatik yükselmeleri yaygındır ve hastaların %1-3'ünde normal üst limitinin 5 katının üzerinde hepatik transaminaz yükselmeleri gelişmiştir. klinik semptomlar olmadığında, serum ALT seviyeleri tedaviye başlanmadan önce, tedavinin 1, 3, ve 6. aylarında ve bundan sonra periyodik olarak izlenmelidir. Normal üst limitinin 5 katının üzerinde ALT yükselirse, enzim seviyeleri normale inene kadar REBİF dozunun azaltılması düşünülmelidir. Belirgin karaciğer hastalığı, aktif karaciğer hastalığı klinik bulgusu, alkolizm ya da artmış serum ALT (normal üst limitin 2.5 kat üzerinde) hikayesi olan hastalarda, REBİF'e dikkatlice başlanmalıdır. Sarılık ya da karaciğer bozukluğunun diğer klinik semptomları görülürse, REBİF ile tedavi kesilmelidir (bakınız kısım 4.8).

Rebif, diğer interferon betalar gibi, akut karaciğer yetmezliği dahil (bakınız kısım 4.8) ciddi karaciğer hasarına yol açma potansiyeline sahiptir. Nadir görülen semptomatik karaciğer fonksiyon bozukluğunun mekanizması bilinmemektedir. Özel bir risk faktörü gösterilmiş değildir.

İnterferonların kullanımı sırasında laboratuvar bulguları bozulabilir. Bunların kapsamlı oranı REBİF 44 mikrogram ile REBİF 22 mikrogramdan 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 aralarda (1, 3, ve 6. aylarda) ve daha sonra klinik semptomların yokluğunda düzenli aralarla yapılması önerilmektedir. Bunlar REBİF 44 mikrograma başlandığında daha sık olmalıdır.

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

Ciddi renal ve hepatik yetmezliği olan ve ileri derecede miyelosupresyonu olan hastalara interferon beta-1a uygulaması sırasında dikkatli olunmalı ve yakından takip edilmelidirler.

İnterferon beta-1a'ya karşı serumda nötralize edici antikorlar gelişebilir. Bu antikorların kesin insidansı halen tam olarak belirlenmemiştir. Klinik verilere göre REBİF 44 mikrogramın 24 ile 48 ay arası kullanımından sonra hastaların % 13-14'ünde 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 çeşitli yöntemlerin kullanılıyor olması ve antikor pozitiflik tanımının farklılık göstermesi, farklı ürünler arasındaki antijenitenin karşılaştırılabilmesini sınırlar.

Sadece yatan multipl skleroz hastalarından elde edilen sınırlı sayıda güvenlilik ve etkililik verisi mevcuttur. Rebif primer progresif MS'li hastalarda henüz araştırılmamıştır, bu hastalarda kullanılmamalıdır.

Bu tıbbi ürün 0.5 ml doz başına 2.5 mg benzil alkol içerir. Prematüre bebeklere ve yeni doğanlara verilmemelidir. Infant ve 3 yaşına kadar ki çocuklarda toksik reaksiyonlara ve anaflaktoid reaksiyonlara neden olabilir.

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 enzimlere bağlı hepatik sitokrom P450 aktivitesini azalttığı bildirilmiştir. Dar bir tedavi indeksine sahip ve atılımı için büyük ölçüde hepatik sitokrom P450 sistemine bağlı ilaçlarla örn. antiepileptikler ve bazı antidepresanlarla REBİF kombine olarak kullanıldığında dikkatle uygulanmalıdır.

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

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye:
Gebelikte kullanım kategorisi C'dir.

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

Gebelik dönemi:
REBİF'in gebelerde kullanımı üzerine sınırlı bilgi vardır. Mevcut veri düşük riskinin artabileceğini işaret etmektedir. Gebelik esnasında tedaviye başlamak kontrendikedir (bakınız kısım 4.3).

Laktasyon dönemi:
REBİF'in anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Süt çocuklarında ciddi advers reaksiyon potansiyelinden ötürü, emzirmenin ya da REBİF tedavisinin kesilmesi kararı verilmelidir.

Üreme yeteneği / fertilite
İnterferon beta-1a'nın erkek fertilitesi üzerine etkileri konusunda herhangi bir bilgi yoktur.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkileri

Nadiren bildirilen, interferon kullanımına bağlı merkezi sinir sistemiyle ilgili advers etkiler, hastaların sürücülük yapmalarını ve makine kullanmalarını etkileyebilir (bakınız kısım 4.8).

4.8 İstenmeyen etkiler

Rebif tedavisine eşlik eden advers reaksiyonların en yüksek oranı grip benzeri sendromlara aittir. Grip benzeri belirtiler tedavinin başlangıcında önemlidir ve devam eden tedavi ile sıklığı azalır. Rebif 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 belirtisiz artış ve lökosit sayısında azalma da sık görülmektedir.

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

Aşağıda bildirilmiş olan advers etkiler, oluşma sıklığına göre sınıflandırılmıştır.
Çok yaygın (≥1/10); yaygın (≥1/100 ila ≤1/10); yaygın olmayan (≥1/1.000 ila ≤1/100); seyrek (≥1/10.000 ila ≤1/1.000); çok seyrek (≤1/10.000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).
İstenmeyen etkiler herbir sıklık grubu içinde, azalan ciddiyetine göre sunulmaktadır.

Bildirilen veriler, multipl sklerozda yapılmış klinik çalışmalar havuzundan elde edilmiştir (plasebo=824 hasta; haftada üç kez REBİF 22mcg = 398 hasta; haftada üç kez REBİF 44 mcg

= 727 hasta) ve 6 ayda gözlenen yan etkilerin sıklığını göstermektedir (plasebodan fazlalığını). Advers etkiler görülme sıklığına ve MedDRA organ sistem sınıflamasına göre aşağıda listelenmiştir.

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar
Yaygın olmayan: Enjeksiyon yerinde apse
Bilinmiyor: Selülit dahil enjeksiyon yeri enfeksiyonları

Kan ve lenf sistemi hastalıkları
Çok yaygın: Nötropeni, lenfopeni, lökopeni, trombositopeni, anemi
Bilinmiyor: Trombotik, trombositopenik purpura/Hemolitik üremik sendrom

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

Psikiyatrik hastalıkları
Yaygın: Depresyon, uykusuzluk
Bilinmiyor: İntihar girişimi

Sinir sistemi hastalıkları
Çok yaygın: Başağrısı
Bilinmiyor: nöbetler, multipl skleroz alevlenmelerini taklit edebilen geçici nörolojik semptomlar (yani hipoestezi, kas spazmı, paraestezi, yürümede zorluk, müsküloskeletal sertlik)

Göz hastalıkları
Bilinmiyor: Retinal vasküler hastalıklar (örn. retinopati, pamuk lekeler ve retinal atardamarın veya toplardamarın tıkanması)

Gastrointestinal hastalıkları
Yaygın: Diyare, bulantı, kusma

Deri ve derialtı doku hastalıkları
Yaygın: Kaşıntı, döküntü, erimatöz döküntü, makülo-papüler döküntü
Bilinmiyor: Anjioödem, ürtiker, eritema multiforme, eritema multiforme benzeri deri tepkimeleri, Stevens-Johnson sendromu, saç dökülmesi

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları
Yaygın: Miyalji, artralji

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları
Çok yaygın: Enjeksiyon yeri enflamasyonu, enjeksiyon yeri reaksiyonu, grip benzeri semptomlar
Yaygın: Enjeksiyon yerinde ağrı, yorgunluk, sertlik, ateş
Yaygın olmayan: Enjeksiyon yeri nekrozu, enjeksiyon yerinde kitle

Araştırmalar
Çok yaygın: Asemptomatik transaminaz artışı
Yaygın: Ciddi transaminaz yükselmeleri

Solunum, göğüs ve mediastinal bozukluklar
Bilinmiyor: Solunum güçlüğü

Bağışıklık sistemi hastalıkları
Bilinmiyor: Anafilaktik reaksiyonlar

Vasküler bozukluklar
Bilinmiyor: Tromboembolik olaylar

Hepato-bilier hastalıkları
Bilinmiyor: sarılık ile veya sarılık olmaksızın hepatit

Bilinmiyor* Pazarlanmasından sonraki dönemde tanımlanmış advers etkiler (sıklığı bilinmiyor)

Interferon beta, şiddetli karaciğer hasarına yol açma potansiyeline sahiptir. Nadir görülen semptomatik karaciğer fonksiyon bozukluğunun mekanizması bilinmemektedir. Şiddetli karaciğer hasarı oluşan vakaların çoğu tedavinin ilk 6 ayında oluşmuştur. Özel bir risk faktörü gösterilmiş değildir. Karaciğer fonksiyon bozukluğuna ait sarılık veya diğer klinik semptomlar görülürse REBİF tedavisi sonlandırılmalıdır (bakınız kısım 4.4).

Interferonların uygulaması sırasında; anoreksi, baş dönmesi, anksiyete, aritmi, vazodilitasyon ve çarpıntı, menoraji ve metroraji görülebilmektedir. Interferon beta ile tedavi sırasında artmış otoantikor oluşumu ortaya çıkabilir.

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: Interferon beta-1a, ATC kodu: L03 AB07
İnterferonlar (IFN) 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 glikolizlenir.

REBİF'in multipl sklerozdaki tam etki mekanizması halen araştırılmaktadır.

REBİF'in etki ve emniyeti haftada üç kez subkütan uygulanan, 11-44 mikrogram (3-12 milyon IU) arası dozlarda relapsing-remitting 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,

özürlülüğü 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.

2 seneyi takiben klinik ilerleme bulgusu olan fakat 8 hafta boyunca relaps yaşamamış olan, sekonder progresif multipl sklerozlu (EDSS 3-6.5) hastalara 3 yıllık çalışmada, REBİF özürlülüğün 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 relapssız olanlar olarak), relapssız olan hastalarda özürlülüğe etkisi yoktur, fakat relapslı hastalarda çalışmanın sonunda özürlülüğün 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.

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

5.2 Farmakokinetik özellikler

Emilim: Sağlıklı gönüllülerde intravenöz uygulamadan sonra, interferon beta-1a dozla orantılı serum düzeyleriyle, keskin multi eksponansiyel bir düşüş göstermiştir.

Dağılım:
Olası derin kompartman varlığı ile, başlangıç yarı ömrü dakikalar seviyesindedir; terminal yarı ömrü ise bir kaç saattir. Subkütan veya intramüsküler yollarla uygulandığında, interferon beta serum seviyeleri düşük kalır, ancak uygulamadan 12-24 saate kadar ölçülebilir düzeylerdedir.

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

Eliminasyon:
İnterferon beta-1a esas olarak karaciğer ve böbreklerden atılır.

Doğrusallık /Doğrusal olmayan durum:
REBİF'in intramüsküler veya subkütan uygulamasında eşit derecede interferon beta etkisi gözlenir. 60 mikrogramlık tek bir dozu takiben, immunoassay ile ölçülen maksimum pik 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 x AUC)

Farmakokinetik/farmakodinamik ilişkiler:
Bildirilen farmakodinamik değişiklikler, dozun uygulama yoluna bakmaksızın, REBİF'in uygulanması ile ortaya çıkar. Tek doz sonrası, 2-5 A 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 tamamiyla eşdeğer cevaplara yol açar. 48 saat arayla 4 kez aynı dozun subkütan uygulamasından sonra, bu biyolojik cevaplar tolerans gelişimine yol açmaksızın yüksek kalır.

5.3 Klinik öncesi güvenlik verileri

Güvenlik farmakoloji, tekrar doz toksisitesi, ve genotoksisite konvensiyonal çalışmalarına dayanarak klinik olmayan veriler insanlar için özel bir tehlike göstermemektedir.

REBİF karsinojenisite açısından araştırılmamıştır.

Maymunlarda embriyo/fetal toksisite çalışmasında reprodüktif bozukluk bulgusu 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.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Mannitol
Poloxamer 188
L-methionine
Benzyl alkol
Sodyum asetat
Asetik asit
Sodyum hidroksit
Enjeksiyonluk su

6.2 Geçimsizlikler

Uygulanamaz.

6.3 Raf-ömrü

24 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel uyarılar

2-8°C'de buzdolabında saklayınız. Dondurmayınız. Işıktan korumak için orijinal ambalajında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Paslanmaz çelik iğneli 1 ml tip I cam şırıngaya doldurulmuş, (0.5 ml) kullanıma hazır enjeksiyonluk çözelti REBİF 44 mikrogram 3 ve 12'lik ambalajlar halinde mevcuttur. Tüm paket büyüklükleri satılmayabilir.

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, yerel düzenlemelere uygun olarak atılmalıdır.

7 RUHSAT SAHİBİ

Merck İlaç Ecza ve Kimya Tic.A.Ş.
Kayışdağı Cad. Karaman Çiftliği Yolu
Kar Plaza, No.45 Kat: 7
34752 İçerenköy-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:

10. KÜB'ÜN YENİLEME TARİHİ