

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Rebif 22 mikrogramai injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename užpildytame švirkšte (0,5 ml) yra 22 mikrogramai (6 mln.TV*) interferono beta-1a **.

* milijonai tarptautinių vienetų, nustatomi matuojant interferono beta-1a citopatinį poveikį, kuris lyginamas su gamintojo interferono beta-1a standartu, kalibruojamu pagal tarptautinį NIH (Nacionalinio sveikatos instituto) standartą (GB-23-902-531).

** gaminamas taikant rekombinantinės DNR technologiją kininio žiurkėno kiaušidžių (CHO-K1) ląstelėse.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas: vienoje 0,5 ml dozėje yra 2,5 mg benzilo alkoholio. Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte.

Skaidrus arba opalescuojantis tirpalas, kurio pH yra nuo 3,5 iki 4,5, o osmoliariškumas nuo 250 iki 450 mOsm/l.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Rebif skirtas recidyvuojančia išsėtine skleroze sergantiems pacientams gydyti. Klinikiniuose tyrimuose šiai ligai buvo būdingi stiprūs paūmėjimai, kurie pasireiškė du ar daugiau kartų per paskutinius dvejus metus (žr. 5.1 skyrių).

Vaisto veiksmingumas nebuvo įrodytas antrine progresuojančia išsėtine skleroze sergantiems ligoniams, kuriems nėra būdingi nuolatiniai atkryčiai (žr. 5.1 skyrių).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą galima pradėti tik prižiūrint gydytojui, kuris turi šios ligos gydymo patirties.

Rebif preparatai yra trijų stiprumų: 8,8 mikrogramų, 22 mikrogramų ir 44 mikrogramų. Siekiant patenkinti gydymo kursą pradedančių pacientų poreikius pirmojo gydymo mėnesio laikotarpiu, yra tiekama pakuotė su dviejų stiprumų Rebif preparatais - Rebif 8,8 mikrogramai ir Rebif 22 mikrogramai.

Dozavimas

Rebif rekomenduojama švirkšti po 44 mikrogramus po oda tris kartus per savaitę. Mažesnė 22 mikrogramų dozė taip pat skiriama 3 kartus per savaitę po oda ir rekomenduojama tiems pacientams, kurie, gydytojo nuomone, netoleruoja didesnių dozių.

Siekiant, kad atsirastų tachifilaksija ir tokiu būdu sumažėtų šalutinių reiškinių, pradedant gydyti Rebif pirmą kartą, dozę reikia pamažu didinti. Ši pakuotė turėtų patenkinti gydymo kursą pradedančių pacientų poreikius pirmojo gydymo mėnesio laikotarpiu.

Vaikų populiacija

Formalių klinikinių arba farmakokinetikos tyrimų su vaikais ar paaugliais nebuvo atlikta. Tačiau retrospektyviojo vaikų kohortos tyrimo metu buvo surinkti Rebif saugumo duomenys iš vaikų (n=52) ir paauglių (n=255) medicininių įrašų. Šio tyrimo rezultatai rodo, kad vaikams (nuo 2 iki 11 metų) ir paaugliams (nuo 12 iki 17 metų), kurie vartojo Rebif 22 mikrogramus arba 44 mikrogramus po oda tris kartus per savaitę, saugumo duomenys yra panašūs, kaip ir suaugusiųjų pacientų.

Rebif saugumas ir veiksmingumas vaikams iki 2 metų amžiaus dar neištirti. Rebif negalima vartoti šioje amžiaus grupėje.

Vartojimo metodas

Rebif leidžiamas po oda. Prieš atliekant kiekvieną injekciją ir po jos praėjus 24 valandoms, kad sušvelnėtų su Rebif vartojimu susijusio tariamojo gripo simptomai, patartina paskirti antipiretiko analgetiko.

Dar nežinoma, kiek laiko šiuo vaistiniu preparatu reikia gydyti ligonius. Nenustatyta ar ilgiau kaip 4 metus trunkantis gydymas Rebif yra saugus ir veiksmingas. Todėl rekomenduojama, kad gydantis gydytojas įvertintų paciento būklę bent kas dvejus metus pirmųjų 4 metų laikotarpiu nuo gydymo pradžios, o apie ilgiau trunkantį gydymą šiuo vaistiniu preparatu kiekvienu atveju spręstų atskirai.

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas natūraliam arba rekombinantiniam interferonui beta arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.
- Esama sunki depresija ir (arba) mintys apie savižudybę (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Atsekamumas

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, reikia aiškiai užrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.

Bendrosios rekomendacijos

Pacientus reikia informuoti apie dažniausiai pasireiškiančius šalutinius reiškinius (taip pat ir į gripą panašų sindromą), kurie susiję su beta interferono vartojimu (žr. 4.8 skyrių). Šie reiškiniai turi tendenciją stipriausiai pasireikšti gydymo pradžioje, bet, tęsiant gydymą, jų būna rečiau ir lengvesni.

Trombozinė mikroangiopatija (TMA)

Vartojant interferono beta vaistinius preparatus, pranešta apie TMA atvejus, pasireiškiančius kaip trombozinė trombocitopeninė purpura (TTP) arba hemolizinis ureminis sindromas (HUS), įskaitant mirtinus atvejus. Šie atvejai buvo užregistruoti skirtingais gydymo laikotarpiais ir gali pasireikšti praėjus nuo kelių savačių iki kelerių metų nuo gydymo interferonu beta pradžios. Ankstyvieji klinikiniai požymiai yra trombocitopenija, naujai pasireiškusi hipertenzija, karščiavimas, centrinės nervų sistemos sutrikimo simptomai (pvz., sumišimas, parėzė) ir sutrikusi inkstų funkcija. Laboratorinių tyrimų duomenys, leidžiantys įtarti TMA pasireiškimą, yra sumažėjęs trombocitų kiekis, padidėjęs laktatdehidrogenazės (LDH) aktyvumas serume dėl hemolizės ir šistocitai (eritrocitų fragmentacija) kraujo tepinėlyje. Todėl pastebėjus klinikinių TMA požymių patariama ištirti trombocitų kiekį kraujyje, LDH aktyvumą serume, kraujo tepinėlį ir inkstų funkciją. Jei diagnozuojama TMA, reikia skubiai pradėti ją gydyti (apsvarstant plazmaferezės galimybę) ir rekomenduojama nedelsiant nutraukti gydymą Rebif.

Depresija ir mintys apie savižudybę

Rebif su atsargumu skiriamas pacientams, kuriems praityje arba einamuoju laikotarpiu pasireiškė depresija. Tai ypatingai aktualu apie savižudybę galvojusiems ligoniams (žr. 4.3 skyrių). Žinoma, kad depresija ir mintys apie savižudybę dažniau atsiranda pacientams, kurie serga išsėtine skleroze ir vartoja interferoną. Rebif vartojantys pacientai turi būti informuojami apie tai, kad nedelsiant praneštų šį vaistą paskyrusiam gydytojui apie bet kokius depresijos ir (arba) minčių apie savižudybę atsiradimo simptomus. Pacientai, kuriems diagnozuojama depresija, turi būti atidžiai stebimi gydymo Rebif metu ir, prireikus, jiems skiriamas atitinkamas gydymas. Reikia apsvarstyti, ar verta toliau gydyti Rebif vaistu (žr. 4.3 ir 4.8 skyrių).

Traukuliai

Rebif atsargiai skiriamas pacientams, kuriems anksčiau yra buvę traukulių, ligoniams kurie gydomi vaistais nuo epilepsijos, ypatingai tuo atveju, jeigu epilepsijos su minėtais vaistais nepavyksta veiksmingai kontroliuoti. (žr. 4.5 ir 4.8 skyrius).

Širdies liga

Pacientus, sergančius širdies liga, pvz.: krūtinės angina, staziniu širdies nepakankamumu arba aritmija, pradėjus gydyti interferonu beta-1a, reikia atidžiai stebėti dėl galimo būklės pablogėjimo. Į gripą panašaus sindromo simptomai, kuriuos sukelia interferonas beta-1a, gali sukelti daug sunkumų pacientams, kuriems yra sutrikusi širdies funkcija.

Nekrozė injekcijos vietoje

Pacientams, vartojusiems Rebif, buvo stebėta nekrozė injekcijos vietoje (žr. 4.8 skyrių). Norint sumažinti nekrozės pavojų injekcijos vietoje, pacientą reikia informuoti apie tai, kad:

- vaistą būtina švirkšti aseptinėmis sąlygomis;
- kiekvieną dozę švirkšti į kitą vietą.

Jeigu pacientas vaistą švirkščiasi pats, reikėtų periodiškai tikrinti, kaip jis atlieka šią procedūrą, ypač jeigu buvo reakcija injekcijos vietoje.

Pacientas, pastebėjęs kokių nors odos pažeidimų, dėl kurių gali atsirasti tinimas arba skysčio sekrecija injekcijos vietoje, prieš tęsdamas gydymą Rebif turi pasikonsultuoti su gydytoju. Jeigu yra daugybinių pažeidimų, gydymas Rebif turėtų būti nutrauktas, kol jie neužgis. Jeigu yra pavienių pažeidimų, gydymą galima tęsti, manant, kad nekrozė nėra labai išplitusi.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Klinikiniuose Rebif tyrimuose buvo dažni besimptomiai kepenų transaminazių lygio padidėjimai (ypač alanino aminotransferazės (ALT)) ir 1-3 % ligonių kepenų transaminazių padaugėjo daugiau nei 5 kartus, lyginant su aukščiausia normos riba (ANR). Jei nėra klinikinių simptomų, ALT lygį kraujo serume reikėtų įvertinti prieš pradedant gydymą, pirmą, trečią ir šestą gydymo mėnesį, po to stebėti periodiškai. Rebif dozę reikėtų sumažinti, jei ALT koncentracija padidėjo daugiau nei 5 kartus lyginant su ANR, o vėliau, kuomet fermento lygis normalizavosi, laipsniškai vėl didinti iki buvusios. Atsargiai pradėti vartoti Rebif reikėtų tiems ligoniams, kurie sirgo sunkiomis kepenų ligomis, kuriems pasireiškia aktyvios kepenų ligos klinikiniai požymiai, piktnaudžiaujantiems alkoholiu ar padidėjus ALT kiekiui kraujo serume (>2,5 karto lyginant su ANR). Gydymą Rebif reikia nutraukti susirgus gelta ar pasireiškus kitų kepenų funkcijos sutrikimų klinikiniams simptomams.

Rebif, kaip ir kiti interferonai beta, gali sukelti sunkų kepenų pažeidimą, įskaitant ūmų kepenų nepakankamumą (žr. 4.8 skyrių). Dauguma sunkių kepenų pažeidimo atvejų pasireiškė per pirmuosius šešis gydymo mėnesius. Retų simptomatinių kepenų funkcijos sutrikimų mechanizmai nežinomi. Nebuvo nustatyti specifiniai rizikos faktoriai.

Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai

Nefrozinis sindromas

Gydant interferono beta preparatais, nustatyti nefrozinio sindromo dėl skirtingų jį sukeliančių nefropatijų atvejai, įskaitant kolapsinę židininę segmentinę glomerulosklerozę (ŽSGS), minimalių pakitimų nefropatiją (MPN), membranoproliferacinę glomerulonefritą (MPGN) ir membraninę glomerulopatiją (MGP). Šie reiškiniai nustatyti įvairiu gydymo metu ir jie gali pasireikšti po kelių gydymo interferonu beta metų. Rekomenduojama periodiškai stebėti ankstyvus požymius ar simptomus, pvz., edemą, proteinuriją ir inkstų funkcijos sutrikimą, ypač, jeigu pacientui yra padidėjusi inkstų ligų rizika. Reikia nedelsiant gydyti nefrozinį sindromą ir apsvarstyti gydymo Rebif nutraukimą.

Laboratorinių tyrimų rodiklių pokyčiai

Vartoiant interferonus, pakinta laboratorinių tyrimų rodikliai. Todėl, be laboratorinių tyrimų, kurie paprastai atliekami gydant išsėtine skleroze sergantį pacientą, pradėjus gydymą Rebif vaistu rekomenduojama reguliariais intervalais (1,3 ir 6 mėnesių) ištirti kepenų fermentų lygį, nustatyti kraujo formulę, atlikti leukocitų diferencinį skaičiavimą bei nustatyti trombocitų skaičių. Vėliau šiuos tyrimus atlikti periodiškai, net jei nėra klinikinių simptomų.

Skydliaukės sutrikimai

Pacientams, vartojusiems Rebif, retkarčiais gali sutrikti skydliaukės veikla arba paūmėti jau esančios skydliaukės ligos. Gydymo pradžioje rekomenduojama ištirti skydliaukės funkciją ir, jei pastebėtas funkcijos sutrikimas, tyrimus atlikti kas 6-12 mėnesių nuo gydymo pradžios. Jei, prieš pradedant gydymą, testų rezultatai yra normalūs, rutininis patikrinimas nėra būtinas, bet jį reikia atlikti, jei atsirado klinikiniai skydliaukės funkcijos sutrikimai (žr. 4.8 skyrių).

Sunkus inkstų arba kepenų funkcijos nepakankamumas ir sunki mielosupresija

Pacientai, kuriems yra sunkus inkstų, kepenų funkcijos nepakankamumas arba sunki mielosupresija, interferoną beta-1a turi vartoti atsargiai. Šie ligoniai turi būti atidžiai kontroliuojami.

Neutralizuojantys antikūnai

Serume gali atsirasti interferoną beta-1a neutralizuojančių antikūnų. Tikslus šių antikūnų atsiradimo dažnis kol kas nežinomas. Klinikiniai tyrimai rodo, kad po 24-48 mėnesių gydymo Rebif 22 mikrogramai apytikriai 24 % pacientų nuolat susidaro serumo antikūnai prieš interferoną beta-1a. Įrodyta, kad antikūnai susilpnina farmakodinaminį atsaką į interferoną beta-1a (veikia į beta-2 mikroglobuliną ir neopteriną). Nors klinikinė antikūnų susidarymo reikšmė nėra visiškai aiški, neutralizuojančių antikūnų atsiradimas susijęs su sumažėjusiu veiksmingumu, kurį įrodo klinikinių rodiklių ir magnetinio rezonanso skenavimu gautų vaizdų pokyčiai. Jei paciento atsakas į gydymą Rebif yra prastas ir susidarė neutralizuojančių antikūnų, gydytojas turėtų dar kartą apsvarstyti naudos/rizikos santykį ir nuspręsti, ar verta tęsti gydymą Rebif.

Antikūnai serume nustatomi įvairiais metodais ir jų rezultatai vertinami skirtingai, ir tai apriboja galimybę palyginti įvairių preparatų antigeniškumą.

Kitos išsėtinės sklerozės formos

Tik pavieniai saugumo ir veiksmingumo duomenys buvo gauti iš ligonių, sergančių išsėtine skleroze bei gydomų neambulatorinėmis sąlygomis. Pirmine progresuojančiąja išsėtine skleroze sergantiems pacientams Rebif vartojimas dar netirtas; todėl šiems pacientams vaistinio preparato vartoti negalima.

Pagalbinės medžiagos

Natrio kiekis

Šio vaistinio preparato dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

Benzilo alkoholis

Šio vaistinio preparato dozėje yra benzilo alkoholio. Benzilo alkoholis gali sukelti alerginių reakcijų.

Jaunesnius kaip 3 metų pacientus reikia stebėti, ar jiems neatsiranda kvėpavimo sutrikimo simptomų.

Nėščioms arba kūdiki žindančioms pacientėms reikia pasakyti apie galimą riziką dėl pagalbinės medžiagos benzilo alkoholio, kuris laikui bėgant gali kauptis organizme ir sukelti metabolinę acidozę. Vaistinį preparatą reikia atsargiai skirti pacientams, kuriems yra kepenų arba inkstų pažeidimas, nes yra galima rizika dėl pagalbinės medžiagos benzilo alkoholio, kuris laikui bėgant gali kauptis organizme ir sukelti metabolinę acidozę.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Interferono beta-1a sąveikos tyrimų žmonėms neatlikta.

Pastebėta, kad žmogui ir gyvūnams interferonai mažina kepenų nuo citochromo P 450 priklausančios fermentinės sistemos aktyvumą. Atsargiai Rebif reikėtų skirti kartu su vaistais (nuo epilepsijos, kai kuriais antidepresantais), kurių terapinis indeksas yra mažas, o klirensas didžia dalimi priklauso nuo kepenų citochromo P 450 sistemos.

Rebif sąveika su kortikosteroidais arba adrenokortikotropiniu hormonu (AKTH) nėra sistemingai ištirta. Klinikiniai tyrimai rodo, kad išsėtine skleroze sergantys pacientai recidyvų metu gali vartoti Rebif ir kortikosteroidus arba adrenokortikotropinį hormoną.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Daug iš registrų gautų duomenų (duomenys daugiau nei apie 1 000 nėštumų baigčių) ir po vaistinio preparato registracijos gauti duomenys padidėjusios sunkių apsigimimų rizikos, vartojus interferono beta prieš pastojant arba nėštumo pirmojo trimestro metu, nerodo. Tačiau vartojimo pirmojo trimestro metu trūkmė neiški, nes duomenys buvo renkami, kai interferono beta nebuvo galima vartoti nėštumo metu, ir tikėtina, kad gydymas buvo nutrauktas, įtarus ir (arba) patvirtinus nėštumą. Duomenų apie vartojimą antrojo ir trečiojo trimestro metu yra labai mažai.

Remiantis gyvūnų tyrimų duomenimis (žr. 5.3 skyrių), gali būti padidėjusi spontaninio persileidimo rizika. Spontaninių persileidimų rizikos interferono beta vartojusioms nėščioms moterims tinkamai įvertinti remiantis šiuo metu turimais duomenimis negalima, tačiau kol kas duomenys padidėjusios rizikos nerodo.

Jei kliniškai reikalinga, Rebif vartojimas nėštumo metu gali būti svarstomas.

Žindymas

Turimi riboti duomenys apie interferono beta-1a prasiskverbimą į motinos pieną bei interferono beta cheminės ir fiziologinės savybės rodo, kad į motinos pieną išsiskiriantis interferono beta-1a kiekis yra nereikšmingas. Kenksmingo poveikio žindomiems naujagimiams / kūdikiams nesitikima.

Rebif gali būti vartojamas žindymo metu.

Vaisingumas

Rebif poveikio vaisingumui tyrimų neatlikta.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Neigiamas poveikis centrinei nervų sistemai (pvz., galvos svaigimas), susijęs su interferono beta vartojimu, gali paveikti paciento gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus (žr. 4.8 skyrių).

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Dažniausiai pasireiškiantis nepageidaujamas preparato poveikis yra susijęs su tariamo gripo sindromu. Tariamo gripo simptomai dažniausiai stebimi pradėjus gydymą, o jį tęsiant pasireiškia vis rečiau. Maždaug 70 % pacientų gydytų Rebif per pirmuosius šešis gydymo mėnesius patyrė interferonams būdingą tariamo gripo sindromą. Apytikriai 30 % pacientų taip pat pasireiškė reakcijos (dažniausiai – silpnas uždegimas arba eritema) injekcijos vietoje. Besimptomis kepenų funkcijos laboratorinių parametrų padidėjimas bei baltųjų kraujo kūnelių skaičiaus sumažėjimas taip pat yra dažni reiškiniai.

Dauguma interferono beta-1a sukeltų nepageidaujamų reakcijų yra silpnos ir grįžtamos, jos sėkmingai koreguojamos mažinant preparato dozes. Jei pasireiškia sunkus ir ilgalaikis nepageidaujamas poveikis, gydytojo nuožiūra Rebif dozė galima laikinai sumažinti arba gydymą laikinai nutraukti.

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas

Pateikiamos nepageidaujamos reakcijos buvo nustatytos klinikinių tyrimų metu bei po vaisto pateikimo į rinką (*žvaigždute [*] pažymėtos nepageidaujamos reakcijos buvo nustatytos poregistracinės priežiūros metu*). Toliau pateikiamas dažnio apibūdinimas: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$), labai retas ($< 1/10\,000$), dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai

Labai dažni: Neutropenija, limfopenija, leukopenija, trombocitopenija, anemija.
Reti: Trombozinė mikroangiopatija, įskaitant trombozinę trombocitopeninę purpurą ir (arba) hemolizinį ureminį sindromą* (interferono beta preparatų klasei būdinga reakcija; žr. 4.4 skyrių), pancitopenija*.

Endokrininiai sutrikimai

Nedažni: Sutrikusi skydliaukės funkcija, dažniausiai pasireiškianti hipotirodizmu arba hipertirodizmu.

Imuninės sistemos sutrikimai

Reti: Anafilaksinės reakcijos*.

Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai

Labai dažni: Besimptomis transaminazės aktyvumo padidėjimas.
Dažni: Didelis transaminazės aktyvumo padidėjimas.
Nedažni: Hepatitas su gelta ar be jos*.
Reti: Kepenų nepakankamumas* (žr. 4.4 skyrių), autoimuninis hepatitas*.

Psichikos sutrikimai

Dažni: Depresija, nemiga.
Reti: Bandytas nusižudyti*.

Nervų sistemos sutrikimai

Labai dažni: Galvos skausmas.

Nedažni: Traukuliai*.

Dažnis nežinomas: Laikini neurologiniai simptomai (t.y. hipostezija, raumenų spazmai, paraestezija, sunkumas vaikstant, raumenų ir skeleto sustingimas), kurie gali priminti išsėtinės sklerozės paūmėjimą*.

Akių sutrikimai

Nedažni: Tinklainės kraujagyslių sutrikimai (t. y., retinopatija, vatos pavidalo dėmės ir tinklainės arterijos arba venos nepraeinamumas)*.

Kraujagyslių sutrikimai

Nedažni: Tromboembolijos reiškiniai*.

Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai

Nedažni: Dusulys*.

Dažnis nežinomas: Plautinė arterinė hipertenzija* (interferono preparatų klasės ženklą žr. toliau skyriuje „Plautinė arterinė hipertenzija“).

Virškinimo trakto sutrikimai

Dažni: Viduriavimas, vėmimas, pykinimas.

Odos ir poodinio audinio sutrikimai

Dažni: Niežulys, bėrimas, eriteminis ir makulopapulinis bėrimas, alopecija*.

Nedažni: Dilgėlinė*.

Reti: Kvinkės edema (angioedema)*, daugiaformė raudonė (*erythema multiforme*)*, į daugiaformę raudonę panašios odos reakcijos*, *Stevens-Johnson* sindromas*.

Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai

Dažni: Raumenų skausmas, sąnarių skausmas.

Reti: Vaistų sukelta raudonoji vilkligė*.

Inkštų ir šlapimo takų sutrikimai

Reti: Nefrozinis sindromas*, glomerulosklerozė* (žr. 4.4 skyrių).

Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai

Labai dažni: Uždegimas injekcijos vietoje, reakcija injekcijos vietoje, tariamo gripo simptomai.

Dažni: Skausmas injekcijos vietoje, nuovargis, sustingimas, karščiavimas.

Nedažni: Nekrozė injekcijos vietoje, patinimas injekcijos vietoje, abscesas injekcijos vietoje, infekcija injekcijos vietoje*, padidėjęs prakaitavimas*.

Reti: Celiulitas injekcijos vietoje*.

Dažnis nežinomas: Panikulitas (pasireiškė injekcijos vietoje).

Vaikų populiacija

Formalių klinikinių arba farmakokinetikos tyrimų su vaikais ar paaugliais nebuvo atlikta. Nedidelis kiekis saugumo duomenų rodo, kad vaikams ir paaugliams (nuo 2 iki 17 metų), kurie vartojo Rebif 22 mikrogramus arba 44 mikrogramus tris kartus per savaitę, saugumo duomenys yra panašūs, kaip ir suaugusiųjų pacientų.

Vaistų grupės poveikis

Interferonų vartojimas dažnai buvo susijęs su anoreksijos, galvos svaigimo, nerimo, aritmijos, kraujagyslių išsiplėtimo, palpitacijos, menoragijos ir metroragijos atsiradimu.

Gydant interferonu beta gali padaugėti autoantikūnų.

Plautinė arterinė hipertenzija

Plautinės arterinės hipertenzijos (PAH) atvejų nustatyta vartojant preparatų, kurių sudėtyje yra interferono beta. Šio nepageidaujamo reiškinio atvejų nustatyta įvairiais laiko momentais, pvz., net praėjus keliems metams nuo gydymo interferonu beta pradžios.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamąs nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Perdozavus šio vaisto, pacientas turi būti stebimas ligoninėje ir, prireikus, jam skiriamas atitinkamas palaikomasis gydymas.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – imunostimuliatoriai, interferonas, ATC kodas – L03AB07

Interferonai priklauso endogeninių glikoproteinų grupei, kuriems būdingos imunomoduliacinės, antivirusinės bei antiproliferacinės savybės.

Rebif (interferonui beta-1a) būdinga tokia pati amino rūgščių seka kaip ir žmogaus endogeniniam interferonui beta. Jis gaminamas žinduolių (kiniškojo žiurkėno kiaušidžių) ląstelėse, todėl glikozilinamas kaip natūralus baltymas.

Rebif sukelia gana stiprius farmakodinamikos pokyčius, kurie nepriklauso nuo vartojimo būdo. Pavartojus vienkartinę vaisto dozę, per 24 valandas ląstelėse bei serume padidėjo 2-5 A sintetazės aktyvumas bei beta-2 mikroglobulino ir neopterino koncentracija; 2 dienų laikotarpyje šie rodikliai pradėjo mažėti. Sušvirkštas į raumenis arba po oda vaistas sukelia visiškai tolygius atsakus. Kartotiniai švirkščiant vaisto po oda kas 48 valandas (iš viso keturias dozes), šie biologiniai rodikliai išlieka padidinti, o pripratimo požymių neatsiranda.

Interferonas beta-1a, suleistas po oda sveikiems savanoriams tiriamiesiems, veikia kaip biologinio atsako žymenų (pvz., 2',5' oligoadenilato sintazės (OAS) aktyvumo, neopterino ir beta 2 mikroglobulino) induktorius. Po vienos injekcijos po oda neopterino, beta 2 mikroglobulino ir 2',5' OAS koncentracija pasiekė didžiausiąją vertę per 24-48 valandas, MX1 – per 12 valandų, o OAS1 ir OAS2 genų raiška – per 24 valandas. Po pirmojo ir šeštojo vaisto skyrimo daugumos šių žymenų didžiausiosios vertės dydis ir laikas buvo panašūs.

Tikslus Rebif veikimo mechanizmas, gydant išsėtinę sklerozę, dar tiriamas.

Recidyvuojanti išsėtinė sklerozė

Rebif saugumas ir veiksmingumas buvo įvertintas pacientams, kuriems recidyvuojanti išsėtinė sklerozė buvo gydoma švirkščiant 11 – 44 mikrogramų (3 – 12 milijonų TV) Rebif dozę po oda tris kartus per savaitę. Įrodyta, kad tinkamai vartojant nustatytas Rebif 22 mikrogramai dozes, ligos recidyvų skaičius (per dvejus metus apytikriai 30 %) bei sunkumas sumažėjo pacientams, kuriems stiprūs paūmėjimai pasireiškė ne mažiau kaip du kartus per paskutiniuosius dvejus metus ir kuriems pagal išplėstinę negalios vertinimo skalę (INVS) neįgalumo progresavimas pradedant stebėjimą buvo nuo 0 iki 5,0 balų. Pacientų dalis su progresuojančia negalia, kuriems po trijų gydymo mėnesių būklė

pagal INVS pablogėjo bent vienu tašku, sumažėjo nuo 39 % (placebo grupėje) iki 30 % (vartojusių Rebif 22 mikrogramai). Per 4 metus vidutinis paūmėjimo dažnumas sumažėjo 22 % pacientų, gydytų Rebif 22 mikrogramai ir 29 % pacientų, gydytų Rebif 44 mikrogramai grupėse, lyginant su pacientų grupe, kuri 2 metus gavo placebo bei po to 2 metus arba Rebif 22 mikrogramai arba Rebif 44 mikrogramai.

Antrinė progresuojanti išsėtinė sklerozė

Trejus metus trukusiame tyrime antrine progresuojančia išsėtine skleroze (INVS 3-6,5) sergančių ligonių, kuriems per pastaruosius dvejus metus liga aktyviai progresavo bei per paskutiniąsias 8 savaites atkryčių nepasitaikė, žymaus Rebif poveikio neįgalumo progresavimui nenustatyta, tačiau atkryčių dažnumas sumažėjo apytikriai 30 %. Pacientų populiaciją padalijus į du pogrupius (su ir be atkryčių dvejų metų laikotarpyje prieš pradedant dalyvauti klinikiniuose tyrimuose), poveikis neįgalumui pacientų, kuriems nebuvo atkryčių, nepastebėtas, bet tiems pacientams, kuriems buvo atkryčių, neįgalumo progresavimo proporcija tyrimo pabaigoje sumažėjo nuo 70 % (placebo grupėje) iki 57 % (grupėje, gydytoje Rebif 22 mikrogramai ir Rebif 44 mikrogramai deriniu). Šiuos rezultatus, gautus grupėje pacientų, kurie vėliau įsijungė į tyrimus, reikėtų vertinti atsargiai.

Pirminė progresuojanti išsėtinė sklerozė

Rebif veiksmingumas pacientams, sergantiems pirmine progresuojančia išsėtine skleroze, dar neištirtas, todėl šiems pacientams jo vartoti negalima.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Sveikiems savanoriams sušvirkštus vaisto į veną, pastebėtas staigus daugiaeksponentinis interferono beta-1a mažėjimas. Vaisto kiekis serume buvo proporcingas dozei. Švirkščiant Rebif po oda ir į raumenis, ekspozicija buvo tokia pati, kaip ir vartojant interferoną beta.

Pasiskirstymas

Po kartotinių 22 mikrogramų ir 44 mikrogramų Rebif dozių injekcijų po oda maksimali koncentracija paprastai buvo nustatyta praėjus 8 valandoms, tačiau šis laikas labai skyrėsi.

Eliminacija

Sveikiems savanoriams po oda suleidus kartotines vaisto dozes, pagrindiniai FK rodikliai (AUC_{tau} ir C_{max}) didėjo proporcingai dozės padidimui nuo 22 mikrogramų iki 44 mikrogramų. Apskaičiuotasis tariamasis pusinės eliminacijos laikas trunka 50–60 valandų; tai atitinka kaupimąsi, nustatytą po daugkartinių dozių skyrimo.

Metabolizmas

Daugiausia interferoną beta-1a metabolizuoja bei šalina kepenys ir inkstai.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Įprastų farmakologinio saugumo, kartotinių dozių toksiškumo ir genotoksiškumo ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

Kancerogeninis Rebif poveikis netirtas.

Atlikti toksinio poveikio embrionui ir (arba) vaisiui tyrimai su beždžionėmis parodė, kad reprodukcijos sutrikimų vaistas nesukėlė. Atliekant gyvūnų tyrimus, kurių metu buvo duodama kitų alfa ir beta interferonų, nustatyta padidėjusi persileidimų rizika. Nėra duomenų apie interferono beta-1a poveikį vyrų vaisingumui.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Manitolis
Poloksameras 188
L-metioninas
Benzilo alkoholis
Natrio acetatas
Acto rūgštis (pH koreguoti)
Natrio hidroksidas (pH koreguoti)
Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

18 mėnesių.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C), atokiai nuo šaldymo elemento. Negalima užšaldyti. Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Ambulatoriniam naudojimui, pacientas gali išimti Rebif iš šaldytuvo ir laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje, vieną kartą, ne ilgiau, kaip 14 dienų. Vėliau Rebif būtinai reikia įdėti atgal į šaldytuvą ir jis bus tinkamas vartoti iki tinkamumo laiko pabaigos.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

1 ml talpos švirkštas (pagamintas iš I tipo stiklo) su nerūdijančio plieno adata, užpildytas 0,5 ml tirpalo.

Rebif 22 mikrogramai tiekiamas pakuotėse po 1, 3, 12 arba 36 švirkštus.
Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte yra paruoštas vartoti. Jis taip pat gali būti švirkščiamas tinkamu autoinjektoriumi.

Vienkartiniam vartojimui. Naudoti tik skaidrų ar opalescuojantį tirpalą, kuriame nėra netirpių dalelių ir nėra matomų gedimo požymių.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/98/063/001

EU/1/98/063/002

EU/1/98/063/003

EU/1/98/063/020

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 1998 m. gegužės 4 d.

Paskutinio perregistravimo data 2008 m. gegužės 4 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu/>.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Rebif 44 mikrogramai injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename užpildytame švirkšte (0,5 ml) yra 44 mikrogramai (12 mln. TV*) interferono beta-1a **.

* milijonai tarptautinių vienetų, nustatomi matuojant interferono beta-1a citopatinį poveikį, kuris lyginamas su gamintojo interferono beta-1a standartu, kalibruojamu pagal tarptautinį NIH (Nacionalinio sveikatos instituto) standartą (GB-23-902-531).

** gaminamas taikant rekombinantinės DNR technologiją kininio žiurkėno kiaušidžių (CHO-K1) ląstelėse.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas: vienoje 0,5 ml dozėje yra 2,5 mg benzilo alkoholio. Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte.

Skaidrus arba opalescuojantis tirpalas, kurio pH yra nuo 3,5 iki 4,5, o osmoliariškumas nuo 250 iki 450 mOsm/l.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Rebif skirtas gydyti:

- pacientams, kuriems pasireiškė vienas demielinizacijos epizodas su aktyviu uždegiminiu procesu, jeigu atmetos alternatyvios diagnozės ir jeigu vertinama, kad kliniškai aiškios išsėtinės sklerozės išsivystymo rizika pacientui yra didelė (žr. 5.1 skyrių);
- pacientams, sergantiems recidyvuojančia išsėtine skleroze. Klinikiniuose tyrimuose šiai ligai buvo būdingi stiprūs paūmėjimai, kurie pasireiškė du ar daugiau kartų per paskutinius dvejus metus (žr. 5.1 skyrių).

Vaisto veiksmingumas nebuvo įrodytas antrine progresuojančia išsėtine skleroze sergantiems ligoniams, kuriems nėra būdingi nuolatiniai atkryčiai (žr. 5.1 skyrių).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą galima pradėti tik prižiūrint gydytojui, kuris turi šios ligos gydymo patirties.

Rebif preparatai yra trijų stiprumų: 8,8 mikrogramų, 22 mikrogramų ir 44 mikrogramų. Siekiant patenkinti gydymo kursą pradedančių pacientų poreikius pirmojo gydymo mėnesio laikotarpiu, yra tiekama pakuotė su dviejų stiprumų Rebif preparatais - Rebif 8,8 mikrogramai ir Rebif 22 mikrogramai.

Dozavimas

Siekiant, kad atsirastų tachifilaksija ir tokiu būdu sumažėtų šalutinių reiškinių, pradedant gydyti Rebif pirmą kartą, rekomenduojama skirti 8,8 mikrogramų dozę po oda, dozė iki tikslinės turi būti didinama per 4 savaitių laikotarpį taip, kaip nurodyta toliau pateiktame plane:

	Rekomenduojamas titravimas (% galutinės dozės)	Rebif 44 mikrogramų tris kartus per savaitę (tkps) titravimo dozė
1-2 savaitės	20 %	8,8 mikrogramai tkps
3-4 savaitės	50 %	22 mikrogramai tkps
5+ savaitės	100 %	44 mikrogramai tkps

Pirmasis demielinizacijos epizodas

Dozavimas pacientams, kuriems pasireiškė pirmasis demielinizacijos epizodas – 44 mikrogramai Rebif, tris kartus per savaitę leidžiant po oda.

Recidyvuojanti išsėtinė sklerozė

Rebif rekomenduojama švirkšti po 44 mikrogramus po oda tris kartus per savaitę. Mažesnė 22 mikrogramų dozė taip pat skiriama 3 kartus per savaitę po oda ir rekomenduojama tiems pacientams, kurie, gydytojo nuomone, netoleruoja didesnių dozių.

Vaikų populiacija

Formalių klinikinių arba farmakokinetikos tyrimų su vaikais ar paaugliais nebuvo atlikta. Tačiau retrospektyviojo vaikų kohortos tyrimo metu buvo surinkti Rebif saugumo duomenys iš vaikų (n=52) ir paauglių (n=255) medicininių įrašų. Šio tyrimo rezultatai rodo, kad vaikams (nuo 2 iki 11 metų) ir paaugliams (nuo 12 iki 17 metų), kurie vartojo Rebif 22 mikrogramus arba 44 mikrogramus po oda tris kartus per savaitę, saugumo duomenys yra panašūs, kaip ir suaugusiųjų pacientų.

Rebif saugumas ir veiksmingumas vaikams iki 2 metų amžiaus dar neištirti. Rebif negalima vartoti šioje amžiaus grupėje.

Vartojimo metodas

Rebif leidžiamas po oda. Prieš atliekant kiekvieną injekciją ir po jos praėjus 24 valandoms, kad sušvelnėtų su Rebif vartojimu susijusio tariamojo gripo simptomai, patartina paskirti antipiretiko analgetiko.

Dar nežinoma, kiek laiko šiuo vaistiniu preparatu reikia gydyti ligonius. Nenustatyta ar ilgiau kaip 4 metus trunkantis gydymas Rebif yra saugus ir veiksmingas. Todėl rekomenduojama, kad gydantis gydytojas įvertintų paciento būklę bent kas dvejus metus pirmųjų 4 metų laikotarpiu nuo gydymo pradžios, o apie ilgiau trunkantį gydymą šiuo vaistiniu preparatu kiekvienu atveju spręstų atskirai.

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas natūraliam arba rekombinantiniam interferonui beta arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.
- Esama sunki depresija ir (arba) mintys apie savižudybę (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Atsekamumas

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, reikia aiškiai užrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.

Bendrosios rekomendacijos

Pacientus reikia informuoti apie dažniausiai pasireiškiančius šalutinius reiškinius (taip pat ir į gripą panašų sindromą), kurie susiję su beta interferono vartojimu (žr. 4.8 skyrių). Šie reiškiniai turi tendenciją stipriausiai pasireikšti gydymo pradžioje, bet, tęsiant gydymą, jų būna rečiau ir lengvesni.

Trombozinė mikroangiopatija (TMA)

Vartojant interferono beta vaistinius preparatus, pranešta apie TMA atvejus, pasireiškiančius kaip trombozinė trombocitopeninė purpura (TTP) arba hemolizinis ureminis sindromas (HUS), įskaitant mirtinus atvejus. Šie atvejai buvo užregistruoti skirtingais gydymo laikotarpiais ir gali pasireikšti praėjus nuo kelių savaičių iki kelerių metų nuo gydymo interferonu beta pradžios. Ankstyvieji klinikiniai požymiai yra trombocitopenija, naujai pasireiškusi hipertenzija, karščiavimas, centrinės nervų sistemos sutrikimo simptomai (pvz., sumišimas, parėzė) ir sutrikusi inkstų funkcija. Laboratorinių tyrimų duomenys, leidžiantys įtarti TMA pasireiškimą, yra sumažėjęs trombocitų kiekis, padidėjęs laktatdehidrogenazės (LDH) aktyvumas serume dėl hemolizės ir šistocitai (eritrocitų fragmentacija) kraujo tepinėlyje. Todėl pastebėjus klinikinių TMA požymių patariama ištirti trombocitų kiekį kraujyje, LDH aktyvumą serume, kraujo tepinėlį ir inkstų funkciją. Jei diagnozuojama TMA, reikia skubiai pradėti ją gydyti (apsvarstant plazmaferezės galimybę) ir rekomenduojama nedelsiant nutraukti gydymą Rebif.

Depresija ir mintys apie savižudybę

Rebif su atsargumu skiriamas pacientams, kuriems praeityje arba einamuoju laikotarpiu pasireiškė depresija. Tai ypač aktualu apie savižudybę galvojusiems ligoniams (žr. 4.3 skyrių). Žinoma, kad depresija ir mintys apie savižudybę dažniau atsiranda pacientams, kurie serga išsėtine skleroze ir vartoja interferoną. Rebif vartojantys pacientai turi būti informuojami apie tai, kad nedelsiant praneštų šį vaistą paskyrusiam gydytojui apie bet kokius depresijos ir (arba) minčių apie savižudybę atsiradimo simptomus. Pacientai, kuriems diagnozuojama depresija, turi būti atidžiai stebimi gydymo Rebif metu ir, prireikus, jiems skiriamas atitinkamas gydymas. Reikia apsvarstyti, ar verta toliau gydyti Rebif vaistu (žr. 4.3 ir 4.8 skyrių).

Traukuliai

Rebif atsargiai skiriamas pacientams, kuriems anksčiau yra buvę traukulių, ligoniams kurie gydomi vaistais nuo epilepsijos, ypač tuo atveju, jeigu epilepsijos su minėtais vaistais nepavyksta veiksmingai kontroliuoti. (žr. 4.5 ir 4.8 skyrius).

Širdies liga

Pacientus, sergančius širdies liga, pvz.: krūtinės angina, staziniu širdies nepakankamumu arba aritmija, pradėjus gydyti interferonu beta-1a, reikia atidžiai stebėti dėl galimo būklės pablogėjimo. Į gripą panašaus sindromo simptomai, kuriuos sukelia interferonas beta-1a, gali sukelti daug sunkumų pacientams, kuriems yra sutrikusi širdies funkcija.

Nekrozė injekcijos vietoje

Pacientams, vartojusiems Rebif, buvo stebėta nekrozė injekcijos vietoje (žr. 4.8 skyrių). Norint sumažinti nekrozės pavojų injekcijos vietoje, pacientą reikia informuoti apie tai, kad:

- vaistą būtina švirkšti aseptinėmis sąlygomis;
- kiekvieną dozę švirkšti į kitą vietą.

Jeigu pacientas vaistą švirkščiasi pats, reikėtų periodiškai tikrinti, kaip jis atlieka šią procedūrą, ypač jeigu buvo reakcija injekcijos vietoje.

Pacientas, pastebėjęs kokių nors odos pažeidimų, dėl kurių gali atsirasti tinimas arba skysčio sekrecija injekcijos vietoje, prieš tęsdamas gydymą Rebif turi pasikonsultuoti su gydytoju. Jeigu yra daugybinių pažeidimų, gydymas Rebif turėtų būti nutrauktas, kol jie neužgis. Jeigu yra pavienių pažeidimų, gydymą galima tęsti, manant, kad nekrozė nėra labai išplitusi.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Klinikiniuose Rebif tyrimuose buvo dažni besimptomiai kepenų transaminazių lygio padidėjimai (ypač alanino aminotransferazės (ALT)) ir 1-3 % ligonių kepenų transaminazių padaugėjo daugiau nei 5 kartus, lyginant su aukščiausia normos riba (ANR). Jei nėra klinikinių simptomų, ALT lygį kraujo serume reikėtų įvertinti prieš pradedant gydymą, pirmą, trečią ir šestą gydymo mėnesį, po to stebėti periodiškai. Rebif dozę reikėtų sumažinti, jei ALT koncentracija padidėjo daugiau nei 5 kartus lyginant su ANR, o vėliau, kuomet fermento lygis normalizavosi, laipsniškai vėl didinti iki buvusios. Atsargiai pradėti vartoti Rebif reikėtų tiems ligoniams, kurie sirgo sunkiomis kepenų ligomis, kuriems pasireiškia aktyvios kepenų ligos klinikiniai požymiai, piktnaudžiaujantiems alkoholiu ar padidėjus ALT kiekiui kraujo serume ($>2,5$ karto lyginant su ANR). Gydymą Rebif reikia nutraukti susirgus gelta ar pasireiškus kitų kepenų funkcijos sutrikimų klinikiniams simptomams.

Rebif, kaip ir kiti interferonai beta, gali sukelti sunkų kepenų pažeidimą, įskaitant ūmų kepenų nepakankamumą (žr. 4.8 skyrių). Dauguma sunkių kepenų pažeidimo atvejų pasireiškė per pirmuosius šešis gydymo mėnesius. Retų simptomatinių kepenų funkcijos sutrikimų mechanizmai nežinomi. Nebuvo nustatyti specifiniai rizikos faktoriai.

Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai

Nefrozinis sindromas

Gydant interferono beta preparatais, nustatyti nefrozinio sindromo dėl skirtingų jį sukeliančių nefropatijų atvejai, įskaitant kolapsinę židininę segmentinę glomerulosklerozę (ŽSGS), minimalių pakitimų nefropatiją (MPN), membranoproliferacinę glomerulonefritą (MPGN) ir membraninę glomerulopatiją (MGP). Šie reiškiniai nustatyti įvairiu gydymo metu ir jie gali pasireikšti po kelių gydymo interferonu beta metų. Rekomenduojama periodiškai stebėti ankstyvus požymius ar simptomus, pvz., edemą, proteinuriją ir inkstų funkcijos sutrikimą, ypač, jeigu pacientui yra padidėjusi inkstų ligų rizika. Reikia nedelsiant gydyti nefrozinį sindromą ir apsvarstyti gydymo Rebif nutraukimą.

Laboratorinių tyrimų rodiklių pokyčiai

Vartojant interferonus, pakinta laboratorinių tyrimų rodikliai. Kai vartojamas Rebif 44 mikrogramai, jų pakitimai truputį didesni, negu vartojant Rebif 22 mikrogramai. Todėl, be laboratorinių tyrimų, kurie paprastai atliekami gydant išsėtine skleroze sergantį pacientą, pradėjus gydymą Rebif vaistu rekomenduojama reguliariais intervalais (1,3 ir 6 mėnesį) ištirti kepenų fermentų lygį, nustatyti kraujo formulę, atlikti leukocitų diferencinį skaičiavimą bei nustatyti trombocitų skaičių. Vėliau šiuos tyrimus atlikti periodiškai, net jei nėra klinikinių simptomų. Tai turėtų būti atliekama dar dažniau, kai pradedama gydyti Rebif 44 mikrogramai.

Skyd liaukės sutrikimai

Pacientams, vartojusiems Rebif, retkarčiais gali sutrikti skyd liaukės veikla arba paūmėti jau esančios skyd liaukės ligos. Gydymo pradžioje rekomenduojama ištirti skyd liaukės funkciją ir, jei pastebėtas funkcijos sutrikimas, tyrimus atlikti kas 6-12 mėnesių nuo gydymo pradžios. Jei, prieš pradedant gydymą, testų rezultatai yra normalūs, rutininis patikrinimas nėra būtinas, bet jį reikia atlikti, jei atsirado klinikiniai skyd liaukės funkcijos sutrikimai (žr. 4.8 skyrių).

Sunkus inkstų arba kepenų funkcijos nepakankamumas ir sunki mielosupresija

Pacientai, kuriems yra sunkus inkstų, kepenų funkcijos nepakankamumas arba sunki mielosupresija, interferoną beta-1a turi vartoti atsargiai. Šie ligoniai turi būti atidžiai kontroliuojami.

Neutralizuojantys antikūnai

Serume gali atsirasti interferoną beta-1a neutralizuojančių antikūnų. Tikslus šių antikūnų atsiradimo dažnis kol kas nežinomas. Klinikiniai tyrimai rodo, kad po 24-48 mėnesių gydymo Rebif 44 mikrogramai apytikriai 13-14 % pacientų nuolat susidaro serumo antikūnai prieš interferoną beta-1a. Įrodyta, kad antikūnai susilpnina farmakodinaminį atsaką į interferoną beta-1a (veikia į beta-2 mikroglobuliną ir neopteriną). Nors klinikinė antikūnų susidarymo reikšmė nėra visiškai aiški, neutralizuojančių antikūnų atsiradimas susijęs su sumažėjusiu veiksmingumu, kurį įrodo klinikinių rodiklių ir magnetinio rezonanso skenavimu gautų vaizdų pokyčiai. Jei paciento atsakas į gydymą Rebif yra prastas ir susidarė neutralizuojančių antikūnų, gydytojas turėtų dar kartą apsvarstyti naudos/rizikos santykį ir nuspręsti, ar verta tęsti gydymą Rebif.

Antikūnai serume nustatomi įvairiais metodais ir jų rezultatai vertinami skirtingai, ir tai apriboja galimybę palyginti įvairių preparatų antigeniškumą.

Kitos išsėtinės sklerozės formos

Tik pavieniai saugumo ir veiksmingumo duomenys buvo gauti iš ligonių, sergančių išsėtine skleroze bei gydomų neambulatorinėmis sąlygomis. Pirminė progresuojančiąja išsėtine skleroze sergantiems pacientams Rebif vartojimas dar netirtas; todėl šiems pacientams vaistinio preparato vartoti negalima.

Pagalbinės medžiagos

Natrio kiekis

Šio vaistinio preparato dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

Benzilo alkoholis

Šio vaistinio preparato dozėje yra benzilo alkoholio. Benzilo alkoholis gali sukelti alerginių reakcijų.

Jaunesnius kaip 3 metų pacientus reikia stebėti, ar jiems neatsiranda kvėpavimo sutrikimo simptomų.

Nėščioms arba kūdikį žindančioms pacientėms reikia pasakyti apie galimą riziką dėl pagalbinės medžiagos benzilo alkoholio, kuris laikui bėgant gali kauptis organizme ir sukelti metabolinę acidozę. Vaistinį preparatą reikia atsargiai skirti pacientams, kuriems yra kepenų arba inkstų pažeidimas, nes yra galima rizika dėl pagalbinės medžiagos benzilo alkoholio, kuris laikui bėgant gali kauptis organizme ir sukelti metabolinę acidozę.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Interferono beta-1a sąveikos tyrimų žmonėms neatlikta.

Pastebėta, kad žmogui ir gyvūnams interferonai mažina kepenų nuo citochromo P 450 priklausančios fermentinės sistemos aktyvumą. Atsargiai Rebif reikėtų skirti kartu su vaistais (nuo epilepsijos, kai kuriais antidepresantais), kurių terapinis indeksas yra mažas, o klirensas didžia dalimi priklauso nuo kepenų citochromo P 450 sistemos.

Rebif sąveika su kortikosteroidais arba adrenokortikotropiniu hormonu (AKTH) nėra sistemingai ištirta. Klinikiniai tyrimai rodo, kad išsėtine skleroze sergantys pacientai recidyvų metu gali vartoti Rebif ir kortikosteroidus arba adrenokortikotropinį hormoną.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Daug iš registru gautų duomenų (duomenys daugiau nei apie 1 000 nėštumų baigčių) ir po vaistinio preparato registracijos gauti duomenys padidėjusios sunkių apsigimimų rizikos, vartojus interferono beta prieš pastojant arba nėštumo pirmojo trimestro metu, nerodo. Tačiau vartojimo pirmojo trimestro metu trukmė neaiški, nes duomenys buvo renkami, kai interferono beta nebuvo galima vartoti nėštumo metu, ir tikėtina, kad gydymas buvo nutrauktas, įtarus ir (arba) patvirtinus nėštumą. Duomenų apie vartojimą antrojo ir trečiojo trimestro metu yra labai mažai.

Remiantis gyvūnų tyrimų duomenimis (žr. 5.3 skyrių), gali būti padidėjusi spontaninio persileidimo rizika. Spontaninių persileidimų rizikos interferono beta vartojusioms nėščioms moterims tinkamai įvertinti remiantis šiuo metu turimais duomenimis negalima, tačiau kol kas duomenys padidėjusios rizikos nerodo.

Jei kliniškai reikalinga, Rebif vartojimas nėštumo metu gali būti svarstomas.

Žindymas

Turimi riboti duomenys apie interferono beta-1a prasiskverbimą į motinos pieną bei interferono beta cheminės ir fiziologinės savybės rodo, kad į motinos pieną išsiskiriantis interferono beta-1a kiekis yra nereikšmingas. Kenksmingo poveikio žindomiems naujagimiams / kūdikiams nesitikima.

Rebif gali būti vartojamas žindymo metu.

Vaisingumas

Rebif poveikio vaisingumui tyrimų neatlikta.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Neigiamas poveikis centrinei nervų sistemai (pvz., galvos svaigimas), susijęs su interferono beta vartojimu, gali paveikti paciento gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus (žr. 4.8 skyrių).

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Dažniausiai pasireiškiantis nepageidaujamas preparato poveikis yra susijęs su tariamo gripo sindromu. Tariamo gripo simptomai dažniausiai stebimi pradėjus gydymą, o jį tęsiant pasireiškia vis rečiau. Maždaug 70 % pacientų gydytų Rebif per pirmuosius šešis gydymo mėnesius patyrė interferonams būdingą tariamo gripo sindromą. Apytikriai 30 % pacientų taip pat pasireiškė reakcijos (dažniausiai – silpnas uždegimas arba eritema) injekcijos vietoje. Besimptomis kepenų funkcijos laboratorinių parametrų padidėjimas bei baltųjų kraujo kūnelių skaičiaus sumažėjimas taip pat yra dažni reiškiniai.

Dauguma interferono beta-1a sukeltų nepageidaujamų reakcijų yra silpnos ir grįžtamos, jos sėkmingai koreguojamos mažinant preparato dozes. Jei pasireiškia sunkus ir ilgalaikis nepageidaujamas poveikis, gydytojo nuožiūra Rebif dozę galima laikinai sumažinti arba gydymą laikinai nutraukti.

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas

Pateikiamos nepageidaujamos reakcijos buvo nustatytos klinikinių tyrimų metu bei po vaisto pateikimo į rinką (*žvaigždute [*] pažymėtos nepageidaujamos reakcijos buvo nustatytos poregistracinės priežiūros metu*). Toliau pateikiamas dažnio apibūdinimas: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki

<1/1 000), labai retas (<1/10 000), dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai

Labai dažni: Neutropenija, limfopenija, leukopenija, trombocitopenija, anemija.
Reti: Trombozinė mikroangiopatija, įskaitant trombozinę trombocitopeninę purpurą ir (arba) hemolizinį ureminį sindromą* (interferono beta preparatų klasei būdinga reakcija; žr. 4.4 skyrių), pancitopenija*.

Endokrininiai sutrikimai

Nedažni: Sutrikusi skydliaukės funkcija, dažniausiai pasireiškianti hipotiroidizmu arba hipertiroidizmu.

Imuninės sistemos sutrikimai

Reti: Anafilaksinės reakcijos*.

Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai

Labai dažni: Besimptomis transaminazės aktyvumo padidėjimas.
Dažni: Didelis transaminazės aktyvumo padidėjimas.
Nedažni: Hepatitas su gelta ar be jos*.
Reti: Kepenų nepakankamumas* (žr. 4.4 skyrių), autoimuninis hepatitas*.

Psichikos sutrikimai

Dažni: Depresija, nemiga.
Reti: Bandydas nusižudyti*.

Nervų sistemos sutrikimai

Labai dažni: Galvos skausmas.
Nedažni: Traukuliai*.
Dažnis nežinomas: Laikini neurologiniai simptomai (t.y. hipoestezija, raumenų spazmai, paraestezija, sunkumas vaikstant, raumenų ir skeleto sustingimas), kurie gali priminti išsėtinės sklerozės paūmėjimą*.

Akių sutrikimai

Nedažni: Tinklainės kraujagyslių sutrikimai (t. y., retinopatija, vatos pavidalo dėmės ir tinklainės arterijos arba venos nepraeinamumas)*.

Kraujagyslių sutrikimai

Nedažni: Tromboembolijos reiškiniai*.

Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai

Nedažni: Dusulys*.
Dažnis nežinomas: Plautinė arterinė hipertenzija* (interferono preparatų klasės ženklą žr. toliau skyriuje „Plautinė arterinė hipertenzija“).

Virškinimo trakto sutrikimai

Dažni: Viduriavimas, vėmimas, pykinimas.

Odos ir poodinio audinio sutrikimai

Dažni: Niežulys, bėrimas, eriteminis ir makulopapulinis bėrimas, alopecija*.
Nedažni: Dilgėlinė*.
Reti: Kvinkės edema (angioedema)*, daugiaformė raudonė (*erythema multiforme*)*, į daugiaformę raudonę panašios odos reakcijos*, *Stevens-Johnson* sindromas*.

Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai

Dažni: Raumenų skausmas, sąnarių skausmas.
Reti: Vaistų sukelta raudonoji vilkligė*.

Inksty ir šlapimo takų sutrikimai

Reti: Nefrozinis sindromas*, glomerulosklerozė* (žr. 4.4 skyrių).

Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai

Labai dažni: Uždegimas injekcijos vietoje, reakcija injekcijos vietoje, tariamo gripo simptomai.

Dažni: Skausmas injekcijos vietoje, nuovargis, sustingimas, karščiavimas.

Nedažni: Nekrozė injekcijos vietoje, patinimas injekcijos vietoje, abscesas injekcijos vietoje, infekcija injekcijos vietoje*, padidėjęs prakaitavimas*.

Reti: Celiulitas injekcijos vietoje*.

Dažnis nežinomas: Panikulitas (pasireiškė injekcijos vietoje).

Vaikų populiacija

Formalių klinikinių arba farmakokinetikos tyrimų su vaikais ar paaugliais nebuvo atlikta. Nedidelis kiekis saugumo duomenų rodo, kad vaikams ir paaugliams (nuo 2 iki 17 metų), kurie vartojo Rebif 22 mikrogramus arba 44 mikrogramus tris kartus per savaitę, saugumo duomenys yra panašūs, kaip ir suaugusiųjų pacientų.

Vaistų grupės poveikis

Interferonų vartojimas dažnai buvo susijęs su anoreksijos, galvos svaigimo, nerimo, aritmijos, kraujagyslių išsiplėtimo, palpitacijos, menoragijos ir metroragijos atsiradimu.

Gydant interferonu beta gali padaugėti autoantikūnų.

Plautinė arterinė hipertenzija

Plautinės arterinės hipertenzijos (PAH) atvejų nustatyta vartojant preparatų, kurių sudėtyje yra interferono beta. Šio nepageidaujamo reiškinio atvejų nustatyta įvairiais laiko momentais, pvz., net praėjus keliems metams nuo gydymo interferonu beta pradžios.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Perdozavus šio vaisto, pacientas turi būti stebimas ligoninėje ir, prireikus, jam skiriamas atitinkamas palaikomasis gydymas.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – imunostimuliatoriai, interferonas, ATC kodas – L03AB07

Interferonai priklauso endogeninių glikoproteinų grupei, kuriems būdingos imunomoduliacinės, antivirusinės bei antiproliferacinės savybės.

Rebif (interferonui beta-1a) būdinga tokia pati amino rūgščių seka kaip ir žmogaus endogeniniam interferonui beta. Jis gaminamas žinduolių (kiniškojo žiurkėno kiaušidžių) ląstelėse, todėl glikozilinamas kaip natūralus baltymas.

Rebif sukelia gana stiprius farmakodinamikos pokyčius, kurie nepriklauso nuo vartojimo būdo. Pavartojus vienkartinę vaisto dozę, per 24 valandas ląstelėse bei serume padidėjo 2-5 A sintetazės aktyvumas bei beta-2 mikroglobulino ir neopterino koncentracija; 2 dienų laikotarpyje šie rodikliai pradėjo mažėti. Sušvirkštas į raumenis arba po oda vaistas sukelia visiškai tolygius atsakus. Kartotinai švirkščiant vaisto po oda kas 48 valandas (iš viso keturias dozes), šie biologiniai rodikliai išlieka padidinti, o pripratimo požymių neatsiranda.

Interferonas beta-1a, suleistas po oda sveikiems savanoriams tiriamiesiems, veikia kaip biologinio atsako žymenų (pvz., 2',5' oligoadenilato sintetazės (OAS) aktyvumo, neopterino ir beta 2 mikroglobulino) induktorių. Po vienos injekcijos po oda neopterino, beta 2 mikroglobulino ir 2',5' OAS koncentracija pasiekė didžiausiąją vertę per 24-48 valandas, MX1 – per 12 valandų, o OAS1 ir OAS2 genų raiška – per 24 valandas. Po pirmojo ir šeštojo vaisto skyrimo daugumos šių žymenų didžiausiosios vertės dydis ir laikas buvo panašūs.

Tikslus Rebif veikimo mechanizmas, gydant išsėtinę sklerozę, dar tiriamas.

Vienas klinikinis epizodas, leidžiantis įtarti išsėtinę sklerozę

Atliktas vienas 2 metų trukmės kontroliuojamasis klinikinis Rebif tyrimas su pacientais, kuriems pasireiškė vienas klinikinis epizodas, leidžiantis įtarti demielinizaciją dėl išsėtinės sklerozės. Tyrime dalyvavo pacientai su atliekant MRT tyrimą T2 režimu aptiktais mažiausiai 2 ne mažesniais kaip 3 mm besimptomiais pažeidimais, mažiausiai vienas iš kurių buvo kiaušinio pavidalo, periventrikulinis arba infratentorinis. Turėjo būti atmesta bet kuri kita liga, išskyrus išsėtinę sklerozę, kuri galėtų geriau paaiškinti paciento patiriamus požymius ir simptomus.

Tiriamieji atsitiktinės atrankos būdu dvigubai koduotu metodu buvo atrinkti vartoti Rebif 44 mikrogramų tris kartus per savaitę, Rebif 44 mikrogramų kartą per savaitę arba placebo. Pasireiškus antram klinikiniam demielinizacijos epizodui, patvirtinančiam aiškiai išsėtinę sklerozę, pacientams buvo atviruoju būdu skiriama rekomenduojama Rebif 44 mikrogramų dozė, vartojama tris kartus per savaitę, tačiau pirminė atranka išliko koduota.

Veiksmingumo rezultatai, šio tyrimo metu skiriant Rebif 44 mikrogramų tris kartus per savaitę, lyginant su placebo, pateikti toliau:

Rodiklis Statistika	Gydymas		Gydymo palyginimas Rebif 44 mkg tkps, plg. placebas		
	Placebas (n=171)	Rebif 44 mkg tkps (n=171)	Rizikos mažinimas	Cox proporcingasis rizikos santykis [95 % PI]	Logaritmi nio rango p vertė
McDonald (2005) konversija					
Epizodų skaičius	144	106	51 %	0,49 [0,38;0,64]	< 0,001
KM įvertis	85,8 %	62,5 %			
Kliniškai aiškios išsėtinės sklerozės (ang. CDMS) konversija					
Epizodų skaičius	60	33	52 %	0,48 [0,31;0,73]	< 0,001
KM įvertis	37,5 %	20,6 %			
Vidutinis bendrų unikalių aktyvių pažeidimų skaičius vienam tiriamajam vieno tyrimo metu dvigubai koduotu laikotarpiu					
Vidutinės mažiausiųjų kvadratų vertės (SE)	2,59 (0,30)	0,50 (0,06)	81 %	0,19 [0,14;0,26]*	<0,001

tkps: tris kartus per savaitę, PI: pasikliautinas intervalas

* Vidutinių mažiausiųjų kvadratų verčių koeficientas [95 % PI]

Šiuo metu nėra plačiai pripažinto paciento, kuriam yra padidėjusi rizika išsivystyti išsėtinei sklerozei, apibrėžimo, nors yra konservatyvesnis siūlymas įskaityti mažiausiai devynis T2 režime hiperintensinius pažeidimus pradinio tyrimo metu ir mažiausiai vieną naują pažeidimą T2 režime arba vieną naują Gd išryškintą pažeidimą atliekant kontrolinį tyrimą praėjus mažiausiai 1 mėnesiui po

pradinio tyrimo. Bet kokių atvejų gydymas turi būti svarstomas tik pacientams, priskiriamiems didelės rizikos grupei.

Recidyvuojanti išsėtinė sklerozė

Rebif saugumas ir veiksmingumas buvo įvertintas pacientams, kuriems recidyvuojanti išsėtinė sklerozė buvo gydoma švirkščiant 11-44 mikrogramų (3-12 milijonų TV) Rebif dozę po oda tris kartus per savaitę. Įrodyta, kad tinkamai vartojant nustatytas Rebif 44 mikrogramai dozės, ligos recidyvų skaičius (per dvejus metus apytikriai 30 %) bei sunkumas sumažėjo pacientams, kuriems stiprūs paūmėjimai pasireiškė ne mažiau kaip du kartus per paskutiniuosius dvejus metus ir kuriems pagal išplėstinę negalios vertinimo skalę (INVS) neįgalumo progresavimas pradedant stebėjimą buvo nuo 0 iki 5,0 balų. Pacientų dalis su progresuojančia negalia, kuriems po trijų gydymo mėnesių būklė pagal INVS pablogėjo bent vienu tašku, sumažėjo nuo 39 % (placebo grupėje) iki 27 % (vartojusių Rebif 44 mikrogramai). Per 4 metus vidutinis paūmėjimo dažnumas sumažėjo 22 % pacientų, gydytų Rebif 22 mikrogramai ir 29 % pacientų, gydytų Rebif 44 mikrogramai grupėse, lyginant su pacientų grupe, kuri 2 metus gavo placebo bei po to 2 metus arba Rebif 22 mikrogramai arba Rebif 44 mikrogramai.

Antrinė progresuojanti išsėtinė sklerozė

Trejus metus trukusiame tyrime antrine progresuojančia išsėtine skleroze (INVS 3-6,5) sergančių ligonių, kuriems per pastaruosius dvejus metus liga akivaizdžiai progresavo bei per paskutiniąsias 8 savaites atkryčių nepasitaikė, žymaus Rebif poveikio neįgalumo progresavimui nenustatyta, tačiau atkryčių dažnumas sumažėjo apytikriai 30 %. Pacientų populiaciją padalijus į du pogrupius (su ir be atkryčių dvejų metų laikotarpyje prieš pradedant dalyvauti klinikiniuose tyrimuose), poveikis neįgalumui pacientų, kuriems nebuvo atkryčių, nepastebėtas, bet tiems pacientams, kuriems buvo atkryčių, neįgalumo progresavimo proporcija tyrimo pabaigoje sumažėjo nuo 70 % (placebo grupėje) iki 57 % (grupėje, gydytoje Rebif 22 mikrogramai ir Rebif 44 mikrogramai deriniu). Šiuos rezultatus, gautus grupėje pacientų, kurie vėliau įsijungė į tyrimus, reikėtų vertinti atsargiai.

Pirminė progresuojanti išsėtinė sklerozė

Rebif veiksmingumas pacientams, sergantiems pirmine progresuojančia išsėtine skleroze, dar neištirtas, todėl šiems pacientams jo vartoti negalima.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Sveikiems savanoriams sušvirkštus vaisto į veną, pastebėtas staigus daugiaekspontinis interferono beta-1a mažėjimas. Vaisto kiekis serume buvo proporcingas dozei. Švirkščiant Rebif po oda ir į raumenis, ekspozicija buvo tokia pati, kaip ir vartojant interferoną beta.

Pasiskirstymas

Po kartotinių 22 mikrogramų ir 44 mikrogramų Rebif dozių injekcijų po oda maksimali koncentracija paprastai buvo nustatyta praėjus 8 valandoms, tačiau šis laikas labai skyrėsi.

Eliminacija

Sveikiems savanoriams po oda suleidus kartotines vaisto dozes, pagrindiniai FK rodikliai (AUC_{tau} ir C_{max}) didėjo proporcingai dozės padidinimui nuo 22 mikrogramų iki 44 mikrogramų. Apskaičiuotasis tariamasis pusinės eliminacijos laikas trunka 50–60 valandų; tai atitinka kaupimąsi, nustatytą po daugkartinių dozių skyrimo.

Metabolizmas

Daugiausia interferoną beta-1a metabolizuoja bei šalina kepenys ir inkstai.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Įprastų farmakologinio saugumo, kartotinių dozių toksiškumo ir genotoksiškumo ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

Kancerogeninis Rebif poveikis netirtas.

Atlikti toksinio poveikio embrionui ir (arba) vaisiui tyrimai su beždžionėmis parodė, kad reprodukcijos sutrikimų vaistas nesukėlė. Atliekant gyvūnų tyrimus, kurių metu buvo duodama kitų alfa ir beta interferonų, nustatyta padidėjusi persileidimų rizika. Nėra duomenų apie interferono beta-1a poveikį vyrų vaisingumui.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Manitolis
Poloksameras 188
L-metioninas
Benzilo alkoholis
Natrio acetatas
Acto rūgštis (pH koreguoti)
Natrio hidroksidas (pH koreguoti)
Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtinai.

6.3 Tinkamumo laikas

18 mėnesių.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C), atokiai nuo šaldymo elemento. Negalima užšaldyti. Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Ambulatoriniam naudojimui, pacientas gali išimti Rebif iš šaldytuvo ir laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje, vieną kartą, ne ilgiau, kaip 14 dienų. Vėliau Rebif būtinai reikia įdėti atgal į šaldytuvą ir jis bus tinkamas vartoti iki tinkamumo laiko pabaigos.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

1 ml talpos švirkštas (pagamintas iš I tipo stiklo) su nerūdijančio plieno adata, užpildytas 0,5 ml tirpalo.

Rebif 44 mikrogramai tiekiamas pakuotėse po 1, 3, 12 arba 36 švirkštus.
Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte yra paruoštas vartoti. Jis taip pat gali būti švirkščiamas tinkamu autoinjektoriumi.

Vienkartiniam vartojimui. Naudoti tik skaidrų ar opalescuojantį tirpalą, kuriame nėra netirpių dalelių ir nėra matomų gedimo požymių.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 1998 m. gegužės 4 d.
Paskutinio perregistravimo data 2008 m. gegužės 4 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu/>.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Rebif 8,8 mikrogramai injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte
Rebif 22 mikrogramai injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename užpildytame švirkšte (0,2 ml) yra 8,8 mikrogramai (2,4 mln. TV*) interferono beta-1a**.

* milijonai tarptautinių vienetų, nustatomi matuojant interferono beta-1a citopatinį poveikį, kuris lyginamas su gamintojo interferono beta-1a standartu, kalibruojamu pagal tarptautinį NIH (Nacionalinio sveikatos instituto) standartą (GB-23-902-531).

** gaminamas taikant rekombinantinės DNR technologiją kininio žiurkėno kiaušidžių (CHO-K1) ląstelėse.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas: vienoje 0,2 ml dozėje yra 1,0 mg benzilo alkoholio. Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

Kiekviename užpildytame švirkšte (0,5 ml) yra 22 mikrogramai (6 mln. TV*) interferono beta-1a**.

* milijonai tarptautinių vienetų, nustatomi matuojant interferono beta-1a citopatinį poveikį, kuris lyginamas su gamintojo interferono beta-1a standartu, kalibruojamu pagal tarptautinį NIH (Nacionalinio sveikatos instituto) standartą (GB-23-902-531).

** gaminamas taikant rekombinantinės DNR technologiją kininio žiurkėno kiaušidžių (CHO-K1) ląstelėse.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas: vienoje 0,5 ml dozėje yra 2,5 mg benzilo alkoholio. Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte.

Skaidrus arba opalescuojantis tirpalas, kurio pH yra nuo 3,5 iki 4,5, o osmoliariškumas nuo 250 iki 450 mOsm/l.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Rebif skirtas gydyti:

- pacientams, kuriems pasireiškė vienas demielinizacijos epizodas su aktyviu uždegiminiu procesu, jeigu atmetos alternatyvios diagnozės ir jeigu vertinama, kad kliniškai aiškios išsėtinės sklerozės išsivystymo rizika pacientui yra didelė (žr. 5.1 skyrių);
- pacientams, sergantiems recidyvuojančia išsėtine skleroze. Klinikiniuose tyrimuose šiai ligai buvo būdingi stiprūs paūmėjimai, kurie pasireiškė du ar daugiau kartų per paskutinius dvejus metus (žr. 5.1 skyrių).

Vaisto veiksmingumas nebuvo įrodytas antrine progresuojančia išsėtine skleroze sergantiems ligoniams, kuriems nėra būdingi nuolatiniai atkryčiai (žr. 5.1 skyrių).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą galima pradėti tik prižiūrint gydytojui, kuris turi šios ligos gydymo patirties.

Dozavimas

Ši pakuotė turėtų patenkinti gydymo kursą pradedančių pacientų poreikius pirmojo gydymo mėnesio laikotarpiu. Siekiant, kad atsirastų tachifilaksija ir tokiu būdu sumažėtų šalutinių reiškinių, pradedant gydyti Rebif pirmą kartą, rekomenduojama skirti 8,8 mikrogramų dozę po oda, dozė iki tikslinės turi būti didinama per 4 savaitių laikotarpį taip, kaip nurodyta toliau pateiktame plane:

	Rekomenduojamas titravimas (% galutinės dozės)	Rebif 44 mikrogramų tris kartus per savaitę (tkps) titravimo dozė
1-2 savaitės	20 %	8,8 mikrogramai tkps
3-4 savaitės	50 %	22 mikrogramai tkps
5+ savaitės	100 %	44 mikrogramai tkps

Vaikų populiacija

Formalių klinikinių arba farmakokinetikos tyrimų su vaikais ar paaugliais nebuvo atlikta. Tačiau retrospektyviojo vaikų kohortos tyrimo metu buvo surinkti Rebif saugumo duomenys iš vaikų (n=52) ir paauglių (n=255) medicininių įrašų. Šio tyrimo rezultatai rodo, kad vaikams (nuo 2 iki 11 metų) ir paaugliams (nuo 12 iki 17 metų), kurie vartojo Rebif 22 mikrogramus arba 44 mikrogramus po oda tris kartus per savaitę, saugumo duomenys yra panašūs, kaip ir suaugusiųjų pacientų.

Rebif saugumas ir veiksmingumas vaikams iki 2 metų amžiaus dar neištirti. Rebif negalima vartoti šioje amžiaus grupėje.

Vartojimo metodas

Rebif leidžiamas po oda. Prieš atliekant kiekvieną injekciją ir po jos praėjus 24 valandoms, kad sušvelnėtų su Rebif vartojimu susijusio tariamojo gripo simptomai, patartina paskirti antipiretiko analgetiko.

Dar nežinoma, kiek laiko šiuo vaistiniu preparatu reikia gydyti ligonius. Nenustatyta ar ilgiau kaip 4 metus trunkantis gydymas Rebif yra saugus ir veiksmingas. Todėl rekomenduojama, kad gydantis gydytojas įvertintų paciento būklę bent kas dvejus metus pirmųjų 4 metų laikotarpiu nuo gydymo pradžios, o apie ilgiau trunkantį gydymą šiuo vaistiniu preparatu kiekvienu atveju spręstų atskirai.

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas natūraliam arba rekombinantiniam interferonui beta arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.
- Esama sunki depresija ir (arba) mintys apie savižudybę (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Atsekamumas

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, reikia aiškiai užrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.

Bendrosios rekomendacijos

Pacientus reikia informuoti apie dažniausiai pasireiškiančius šalutinius reiškinius (taip pat ir į gripą panašų sindromą), kurie susiję su beta interferono vartojimu (žr. 4.8 skyrių). Šie reiškiniai turi tendenciją stipriausiai pasireikšti gydymo pradžioje, bet, tęsiant gydymą, jų būna rečiau ir lengvesni.

Trombozinė mikroangiopatija (TMA)

Vartojant interferono beta vaistinius preparatus, pranešta apie TMA atvejus, pasireiškiančius kaip trombozinė trombocitopeninė purpura (TTP) arba hemolizinis ureminis sindromas (HUS), įskaitant mirtinus atvejus. Šie atvejai buvo užregistruoti skirtingais gydymo laikotarpiais ir gali pasireikšti praėjus nuo kelių savaičių iki kelerių metų nuo gydymo interferonu beta pradžios. Ankstyvieji klinikiniai požymiai yra trombocitopenija, naujai pasireiškusi hipertenzija, karščiavimas, centrinės nervų sistemos sutrikimo simptomai (pvz., sumišimas, parėzė) ir sutrikusi inkstų funkcija. Laboratorinių tyrimų duomenys, leidžiantys įtarti TMA pasireiškimą, yra sumažėjęs trombocitų kiekis, padidėjęs laktatdehidrogenazės (LDH) aktyvumas serume dėl hemolizės ir šistocitai (eritrocitų fragmentacija) kraujo tepinėlyje. Todėl pastebėjus klinikinių TMA požymių patariama ištirti trombocitų kiekį kraujyje, LDH aktyvumą serume, kraujo tepinėlių ir inkstų funkciją. Jei diagnozuojama TMA, reikia skubiai pradėti ją gydyti (apsvarstant plazmaferezės galimybę) ir rekomenduojama nedelsiant nutraukti gydymą Rebif.

Depresija ir mintys apie savižudybę

Rebif su atsargumu skiriamas pacientams, kuriems praeityje arba einamuoju laikotarpiu pasireiškė depresija. Tai ypač aktualu apie savižudybę galvojusiems ligoniams (žr. 4.3 skyrių). Žinoma, kad depresija ir mintys apie savižudybę dažniau atsiranda pacientams, kurie serga išsėtine skleroze ir vartoja interferoną. Rebif vartojantys pacientai turi būti informuojami apie tai, kad nedelsiant praneštų šį vaistą paskyrusiam gydytojui apie bet kokius depresijos ir (arba) minčių apie savižudybę atsiradimo simptomus. Pacientai, kuriems diagnozuojama depresija, turi būti atidžiai stebimi gydymo Rebif metu ir, prireikus, jiems skiriamas atitinkamas gydymas. Reikia apsvarstyti, ar verta toliau gydyti Rebif vaistu (žr. 4.3 ir 4.8 skyrių).

Traukuliai

Rebif atsargiai skiriamas pacientams, kuriems anksčiau yra buvę traukulių, ligoniams kurie gydomi vaistais nuo epilepsijos, ypač tuo atveju, jeigu epilepsijos su minėtais vaistais nepavyksta veiksmingai kontroliuoti. (žr. 4.5 ir 4.8 skyrius).

Širdies liga

Pacientus, sergančius širdies liga, pvz.: krūtinės angina, staziniu širdies nepakankamumu arba aritmija, pradėjus gydyti interferonu beta-1a, reikia atidžiai stebėti dėl galimo būklės pablogėjimo. Į gripą panašaus sindromo simptomai, kuriuos sukelia interferonas beta-1a, gali sukelti daug sunkumų pacientams, kuriems yra sutrikusi širdies funkcija.

Nekrozė injekcijos vietoje

Pacientams, vartojusiems Rebif, buvo stebėta nekrozė injekcijos vietoje (žr. 4.8 skyrių). Norint sumažinti nekrozės pavojų injekcijos vietoje, pacientą reikia informuoti apie tai, kad:

- vaistą būtina švirkšti aseptinėmis sąlygomis;
- kiekvieną dozę švirkšti į kitą vietą.

Jeigu pacientas vaistą švirkščiasi pats, reikėtų periodiškai tikrinti, kaip jis atlieka šią procedūrą, ypač jeigu buvo reakcija injekcijos vietoje.

Pacientas, pastebėjęs kokių nors odos pažeidimų, dėl kurių gali atsirasti tinimas arba skysčio sekrecija injekcijos vietoje, prieš tęsdamas gydymą Rebif turi pasikonsultuoti su gydytoju. Jeigu yra daugybinių pažeidimų, gydymas Rebif turėtų būti nutrauktas, kol jie neužgis. Jeigu yra pavienių pažeidimų, gydymą galima tęsti, manant, kad nekrozė nėra labai išplitusi.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Klinikiniuose Rebif tyrimuose buvo dažni besimptomiai kepenų transaminazių lygio padidėjimai (ypač alanino aminotransferazės (ALT)) ir 1-3 % ligonių kepenų transaminazių padaugėjo daugiau nei 5 kartus, lyginant su aukščiausia normos riba (ANR). Jei nėra klinikinių simptomų, ALT lygį kraujo serume reikėtų įvertinti prieš pradedant gydymą, pirmą, trečią ir šestą gydymo mėnesį, po to stebėti periodiškai. Rebif dozę reikėtų sumažinti, jei ALT koncentracija padidėjo daugiau nei 5 kartus lyginant su ANR, o vėliau, kuomet fermento lygis normalizavosi, laipsniškai vėl didinti iki buvusios. Atsargiai pradėti vartoti Rebif reikėtų tiems ligoniams, kurie sirgo sunkiomis kepenų ligomis, kuriems pasireiškia aktyvios kepenų ligos klinikiniai požymiai, piktnaudžiaujantiems alkoholiu ar padidėjus ALT kiekiui kraujo serume (>2,5 karto lyginant su ANR). Gydymą Rebif reikia nutraukti susirgus gelta ar pasireiškus kitų kepenų funkcijos sutrikimų klinikiniams simptomams.

Rebif, kaip ir kiti interferonai beta, gali sukelti sunkų kepenų pažeidimą, įskaitant ūmų kepenų nepakankamumą (žr. 4.8 skyrių). Dauguma sunkių kepenų pažeidimo atvejų pasireiškė per pirmuosius šešis gydymo mėnesius. Retų simptomatinių kepenų funkcijos sutrikimų mechanizmai nežinomi. Nebuvo nustatyti specifiniai rizikos faktoriai.

Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai

Nefrozinis sindromas

Gydant interferono beta preparatais, nustatyti nefrozinio sindromo dėl skirtingų jį sukeliančių nefropatijų atvejai, įskaitant kolapsinę židininę segmentinę glomerulosklerozę (ŽSGS), minimalių pakitimų nefropatiją (MPN), membranoproliferacinę glomerulonefritą (MPGN) ir membraninę glomerulopatiją (MGP). Šie reiškiniai nustatyti įvairiu gydymo metu ir jie gali pasireikšti po kelių gydymo interferonu beta metų. Rekomenduojama periodiškai stebėti ankstyvus požymius ar simptomus, pvz., edemą, proteinuriją ir inkstų funkcijos sutrikimą, ypač, jeigu pacientui yra padidėjusi inkstų ligų rizika. Reikia nedelsiant gydyti nefrozinį sindromą ir apsvarstyti gydymo Rebif nutraukimą.

Laboratorinių tyrimų rodiklių pokyčiai

Vartojant interferonus, pakinta laboratorinių tyrimų rodikliai. Todėl, be laboratorinių tyrimų, kurie paprastai atliekami gydant išsėtine skleroze sergantį pacientą, pradėjus gydymą Rebif vaistu rekomenduojama reguliariais intervalais (1,3 ir 6 mėnesį) ištirti kepenų fermentų lygį, nustatyti kraujo formulę, atlikti leukocitų diferencinį skaičiavimą bei nustatyti trombocitų skaičių. Vėliau šiuos tyrimus atlikti periodiškai, net jei nėra klinikinių simptomų.

Skyd liaukės sutrikimai

Pacientams, vartojusiems Rebif, retkarčiais gali sutrikti skyd liaukės veikla arba paūmėti jau esančios skyd liaukės ligos. Gydymo pradžioje rekomenduojama ištirti skyd liaukės funkciją ir, jei pastebėtas funkcijos sutrikimas, tyrimus atlikti kas 6-12 mėnesių nuo gydymo pradžios. Jei, prieš pradedant gydymą, testų rezultatai yra normalūs, rutininis patikrinimas nėra būtinas, bet jį reikia atlikti, jei atsirado klinikiniai skyd liaukės funkcijos sutrikimai (žr. 4.8 skyrių).

Sunkus inkstų arba kepenų funkcijos nepakankamumas ir sunki mielosupresija

Pacientai, kuriems yra sunkus inkstų, kepenų funkcijos nepakankamumas arba sunki mielosupresija, interferoną beta-1a turi vartoti atsargiai. Šie ligoniai turi būti atidžiai kontroliuojami.

Neutralizuojantys antikūnai

Serume gali atsirasti interferoną beta-1a neutralizuojančių antikūnų. Tikslus šių antikūnų atsiradimo dažnis kol kas nežinomas. Klinikiniai tyrimai rodo, kad po 24-48 mėnesių gydymo Rebif 22 mikrogramai apytikriai 24 % pacientų nuolat susidaro serumo antikūnai prieš interferoną beta-1a.

Įrodyta, kad antikūnai susilpnina farmakodinaminį atsaką į interferoną beta-1a (veikia į beta-2 mikroglobuliną ir neopteriną). Nors klinikinė antikūnų susidarymo reikšmė nėra visiškai aiški, neutralizuojančių antikūnų atsiradimas susijęs su sumažėjusiu veiksmingumu, kurį įrodo klinikinių rodiklių ir magnetinio rezonanso skenavimu gautų vaizdų pokyčiai. Jei paciento atsakas į gydymą Rebif yra prastas ir susidarė neutralizuojančių antikūnų, gydytojas turėtų dar kartą apsvarstyti naudos/rizikos santykį ir nuspręsti, ar verta tęsti gydymą Rebif.

Antikūnai serume nustatomi įvairiais metodais ir jų rezultatai vertinami skirtingai, ir tai apriboja galimybę palyginti įvairių preparatų antigeniškumą.

Kitos išsėtinės sklerozės formos

Tik pavieniai saugumo ir veiksmingumo duomenys buvo gauti iš ligonių, sergančių išsėtine skleroze bei gydomų neambulatorinėmis sąlygomis. Pirmine progresuojančiąja išsėtine skleroze sergantiems pacientams Rebif vartojimas dar netirtas; todėl šiems pacientams vaistinio preparato vartoti negalima.

Pagalbinės medžiagos

Natrio kiekis

Šio vaistinio preparato dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

Benzilo alkoholis

Šio vaistinio preparato dozėje yra benzilo alkoholio. Benzilo alkoholis gali sukelti alerginių reakcijų.

Jaunesnius kaip 3 metų pacientus reikia stebėti, ar jiems neatsiranda kvėpavimo sutrikimo simptomų.

Nėščioms arba kūdikį žindančioms pacientėms reikia pasakyti apie galimą riziką dėl pagalbinės medžiagos benzilo alkoholio, kuris laikui bėgant gali kauptis organizme ir sukelti metabolinę acidozę. Vaistinį preparatą reikia atsargiai skirti pacientams, kuriems yra kepenų arba inkstų pažeidimas, nes yra galima rizika dėl pagalbinės medžiagos benzilo alkoholio, kuris laikui bėgant gali kauptis organizme ir sukelti metabolinę acidozę.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Interferono beta-1a sąveikos tyrimų žmonėms neatlikta.

Pastebėta, kad žmogui ir gyvūnams interferonai mažina kepenų nuo citochromo P 450 priklausančios fermentinės sistemos aktyvumą. Atsargiai Rebif reikėtų skirti kartu su vaistais (nuo epilepsijos, kai kuriais antidepresantais), kurių terapinis indeksas yra mažas, o klirensas didžia dalimi priklauso nuo kepenų citochromo P 450 sistemos.

Rebif sąveika su kortikosteroidais arba adrenokortikotropiniu hormonu (AKTH) nėra sistemingai ištirta. Klinikiniai tyrimai rodo, kad išsėtine skleroze sergantys pacientai recidyvų metu gali vartoti Rebif ir kortikosteroidus arba adrenokortikotropinį hormoną.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Daug iš registru gautų duomenų (duomenys daugiau nei apie 1 000 nėštumų baigčių) ir po vaistinio preparato registracijos gauti duomenys padidėjusios sunkių apsigimimų rizikos, vartojus interferono beta prieš pastojant arba nėštumo pirmojo trimestro metu, nerodo. Tačiau vartojimo pirmojo trimestro metu trukmė neaiški, nes duomenys buvo renkami, kai interferono beta nebuvo galima vartoti nėštumo metu, ir tikėtina, kad gydymas buvo nutrauktas, įtarus ir (arba) patvirtinus nėštumą. Duomenų apie vartojimą antrojo ir trečiojo trimestro metu yra labai mažai.

Remiantis gyvūnų tyrimų duomenimis (žr. 5.3 skyrių), gali būti padidėjusi spontaninio persileidimo rizika. Spontaninių persileidimų rizikos interferono beta vartojusioms nėščioms moterims tinkamai įvertinti remiantis šiuo metu turimais duomenimis negalima, tačiau kol kas duomenys padidėjusios rizikos nerodo.

Jei kliniškai reikalinga, Rebif vartojimas nėštumo metu gali būti svarstomas.

Žindymas

Turimi riboti duomenys apie interferono beta-1a prasiskverbimą į motinos pieną bei interferono beta cheminės ir fiziologinės savybės rodo, kad į motinos pieną išsiskiriantis interferono beta-1a kiekis yra nereikšmingas. Kenksmingo poveikio žindomiems naujagimiams / kūdikiams nesitikima.

Rebif gali būti vartojamas žindymo metu.

Vaisingumas

Rebif poveikio vaisingumui tyrimų neatlikta.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Neigiamas poveikis centrinei nervų sistemai (pvz., galvos svaigimas), susijęs su interferono beta vartojimu, gali paveikti paciento gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus (žr. 4.8 skyrių).

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Dažniausiai pasireiškiantis nepageidaujamas preparato poveikis yra susijęs su tariamo gripo sindromu. Tariamo gripo simptomai dažniausiai stebimi pradėjus gydymą, o jį tęsiant pasireiškia vis rečiau. Maždaug 70 % pacientų gydytų Rebif per pirmuosius šešis gydymo mėnesius patyrė interferonams būdingą tariamo gripo sindromą. Apytikriai 30 % pacientų taip pat pasireiškė reakcijos (dažniausiai – silpnas uždegimas arba eritema) injekcijos vietoje. Besimptomis kepenų funkcijos laboratorinių parametrų padidėjimas bei baltųjų kraujo kūnelių skaičiaus sumažėjimas taip pat yra dažni reiškiniai.

Dauguma interferono beta-1a sukeltų nepageidaujamų reakcijų yra silpnos ir grįžtamos, jos sėkmingai koreguojamos mažinant preparato dozes. Jei pasireiškia sunkus ir ilgalaikis nepageidaujamas poveikis, gydytojo nuožiūra Rebif dozę galima laikinai sumažinti arba gydymą laikinai nutraukti.

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas

Pateikiamos nepageidaujamos reakcijos buvo nustatytos klinikinių tyrimų metu bei po vaisto pateikimo į rinką (*žvaigždute [*] pažymėtos nepageidaujamos reakcijos buvo nustatytos poregistracinės priežiūros metu*). Toliau pateikiamas dažnio apibūdinimas: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki

<1/1 000), labai retas (<1/10 000), dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai

Labai dažni: Neutropenija, limfopenija, leukopenija, trombocitopenija, anemija.
Reti: Trombozinė mikroangiopatija, įskaitant trombozinę trombocitopeninę purpurą ir (arba) hemolizinį ureminį sindromą* (interferono beta preparatų klasei būdinga reakcija; žr. 4.4 skyrių), pancitopenija*.

Endokrininiai sutrikimai

Nedažni: Sutrikusi skydliaukės funkcija, dažniausiai pasireiškianti hipotirodizmu arba hipertirodizmu.

Imuninės sistemos sutrikimai

Reti: Anafilaksinės reakcijos*.

Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai

Labai dažni: Besimptomis transaminazės aktyvumo padidėjimas.
Dažni: Didelis transaminazės aktyvumo padidėjimas.
Nedažni: Hepatitas su gelta ar be jos*.
Reti: Kepenų nepakankamumas* (žr. 4.4 skyrių), autoimuninis hepatitas*.

Psichikos sutrikimai

Dažni: Depresija, nemiga.
Reti: Bandydas nusižudyti*.

Nervų sistemos sutrikimai

Labai dažni: Galvos skausmas.
Nedažni: Traukuliai*.
Dažnis nežinomas: Laikini neurologiniai simptomai (t.y. hipoestezija, raumenų spazmai, paraestezija, sunkumas vaikstant, raumenų ir skeleto sustingimas), kurie gali priminti išsėtinės sklerozės paūmėjimą*.

Akių sutrikimai

Nedažni: Tinklainės kraujagyslių sutrikimai (t. y., retinopatija, vatos pavidalo dėmės ir tinklainės arterijos arba venos nepraeinamumas)*.

Kraujagyslių sutrikimai

Nedažni: Tromboembolijos reiškiniai*.

Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai

Nedažni: Dusulys*.
Dažnis nežinomas: Plautinė arterinė hipertenzija* (interferono preparatų klasės ženklą žr. toliau skyriuje „Plautinė arterinė hipertenzija“).

Virškinimo trakto sutrikimai

Dažni: Viduriavimas, vėmimas, pykinimas.

Odos ir poodinio audinio sutrikimai

Dažni: Niežulys, bėrimas, eriteminis ir makulopapulinis bėrimas, alopecija*.
Nedažni: Dilgėlinė*.
Reti: Kvinkės edema (angioedema)*, daugiaformė raudonė (*erythema multiforme*)*, į daugiaformę raudonę panašios odos reakcijos*, *Stevens-Johnson* sindromas*.

Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai

Dažni: Raumenų skausmas, sąnarių skausmas.
Reti: Vaistų sukelta raudonoji vilkligė*.

Inksty ir šlapimo takų sutrikimai

Reti: Nefrozinis sindromas*, glomerulosklerozė* (žr. 4.4 skyrių).

Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai

Labai dažni: Uždegimas injekcijos vietoje, reakcija injekcijos vietoje, tariamo gripo simptomai.
Dažni: Skausmas injekcijos vietoje, nuovargis, sustingimas, karščiavimas.
Nedažni: Nekrozė injekcijos vietoje, patinimas injekcijos vietoje, abscesas injekcijos vietoje, infekcija injekcijos vietoje*, padidėjęs prakaitavimas*.
Reti: Celiulitas injekcijos vietoje*.
Dažnis nežinomas: Panikulitas (pasireiškė injekcijos vietoje).

Vaikų populiacija

Formalių klinikinių arba farmakokinetikos tyrimų su vaikais ar paaugliais nebuvo atlikta. Nedidelis kiekis saugumo duomenų rodo, kad vaikams ir paaugliams (nuo 2 iki 17 metų), kurie vartojo Rebif 22 mikrogramus arba 44 mikrogramus tris kartus per savaitę, saugumo duomenys yra panašūs, kaip ir suaugusiųjų pacientų.

Vaistų grupės poveikis

Interferonų vartojimas dažnai buvo susijęs su anoreksijos, galvos svaigimo, nerimo, aritmijos, kraujagyslių išsiplėtimo, palpitacijos, menoragijos ir metroragijos atsiradimu. Gydant interferonu beta gali padaugėti autoantikūnų.

Plautinė arterinė hipertenzija

Plautinės arterinės hipertenzijos (PAH) atvejų nustatyta vartojant preparatų, kurių sudėtyje yra interferono beta. Šio nepageidaujamo reiškinio atvejų nustatyta įvairiais laiko momentais, pvz., net praėjus keliems metams nuo gydymo interferonu beta pradžios.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Perdozavus šio vaisto, pacientas turi būti stebimas ligoninėje ir, prireikus, jam skiriamas atitinkamas palaikomasis gydymas.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – imunostimuliatoriai, interferonas, ATC kodas – L03AB07

Interferonai priklauso endogeninių glikoproteinų grupei, kuriems būdingos imunomoduliacinės, antivirusinės bei antiproliferacinės savybės.

Rebif (interferonui beta-1a) būdinga tokia pati amino rūgščių seka kaip ir žmogaus endogeniniam interferonui beta. Jis gaminamas žinduolių (kniškojo žiurkėno kiaušidžių) ląstelėse, todėl glikozilinamas kaip natūralus baltymas.

Rebif sukelia gana stiprius farmakodinamikos pokyčius, kurie nepriklauso nuo vartojimo būdo. Pavartojus vienkartinę vaisto dozę, per 24 valandas ląstelėse bei serume padidėjo 2-5 A sintetazės aktyvumas bei beta-2 mikroglobulino ir neopterino koncentracija; 2 dienų laikotarpyje šie rodikliai pradėjo mažėti. Sušvirkštas į raumenis arba po oda vaistas sukelia visiškai tolygius atsakus. Kartotinai švirkščiant vaisto po oda kas 48 valandas (iš viso keturias dozes), šie biologiniai rodikliai išlieka padidinti, o pripratimo požymių neatsiranda.

Interferonas beta-1a, suleistas po oda sveikiems savanoriams tiriamiesiems, veikia kaip biologinio atsako žymenų (pvz., 2',5' oligoadenilato sintetazės (OAS) aktyvumo, neopterino ir beta 2 mikroglobulino) induktorių. Po vienos injekcijos po oda neopterino, beta 2 mikroglobulino ir 2',5' OAS koncentracija pasiekė didžiausiąją vertę per 24-48 valandas, MX1 – per 12 valandų, o OAS1 ir OAS2 genų raiška – per 24 valandas. Po pirmojo ir šeštojo vaisto skyrimo daugumos šių žymenų didžiausiosios vertės dydis ir laikas buvo panašūs.

Tikslus Rebif veikimo mechanizmas, gydant išsėtinę sklerozę, dar tiriamas.

Vienas klininis epizodas, leidžiantis įtarti išsėtinę sklerozę

Atliktas vienas 2 metų trukmės kontroliuojamasis klininis Rebif tyrimas su pacientais, kuriems pasireiškė vienas klininis epizodas, leidžiantis įtarti demielinizaciją dėl išsėtinės sklerozės. Tyrime dalyvavo pacientai su atliekant MRT tyrimą T2 režimu aptiktais mažiausiai 2 ne mažesniais kaip 3 mm besimptomiais pažeidimais, mažiausiai vienas iš kurių buvo kiaušinio pavidalo, periventrikulinis arba infratentorinis. Turėjo būti atmesta bet kuri kita liga, išskyrus išsėtinę sklerozę, kuri galėtų geriau paaiškinti paciento patiriamus požymius ir simptomus.

Tiriamieji atsitiktinės atrankos būdu dvigubai koduotu metodu buvo atrinkti vartoti Rebif 44 mikrogramų tris kartus per savaitę, Rebif 44 mikrogramų kartą per savaitę arba placebo. Pasireiškus antram klininiam demielinizacijos epizodui, patvirtinančiam aiškia išsėtinę sklerozę, pacientams buvo atviruoju būdu skiriama rekomenduojama Rebif 44 mikrogramų dozė, vartojama tris kartus per savaitę, tačiau pirminė atranka išliko koduota.

Veiksmingumo rezultatai, šio tyrimo metu skiriant Rebif 44 mikrogramų tris kartus per savaitę, lyginant su placebo, pateikti toliau:

Rodiklis Statistika	Gydymas		Gydymo palyginimas Rebif 44 mkg tkps, plg. placebas		
	Placebas (n=171)	Rebif 44 mkg tkps (n=171)	Rizikos mažinimas	Cox proporcingasis rizikos santykis [95 % PI]	Logaritmi nio rango p vertė
McDonald (2005) konversija					
Epizodų skaičius	144	106	51 %	0,49 [0,38;0,64]	< 0,001
KM įvertis	85,8 %	62,5 %			
Kliniškai aiškios išsėtinės sklerozės (ang. CDMS) konversija					
Epizodų skaičius	60	33	52 %	0,48 [0,31;0,73]	< 0,001
KM įvertis	37,5 %	20,6 %			
Vidutinis bendrų unikalių aktyvių pažeidimų skaičius vienam tiriamajam vieno tyrimo metu dvigubai koduotu laikotarpiu					
Vidutinės mažiausiųjų kvadratų vertės (SE)	2,59 (0,30)	0,50 (0,06)	81 %	0,19 [0,14;0,26]*	<0,001

tkps: tris kartus per savaitę, PI: pasikliautinasis intervalas

* Vidutinių mažiausiųjų kvadratų verčių koeficientas [95 % PI]

Šiuo metu nėra plačiai pripažinto paciento, kuriam yra padidėjusi rizika išsivystyti išsėtinei sklerozei, apibrėžimo, nors yra konservatyvesnis siūlymas įskaityti mažiausiai devynis T2 režime hiperintensinius pažeidimus pradinio tyrimo metu ir mažiausiai vieną naują pažeidimą T2 režime arba vieną naują Gd išryškintą pažeidimą atliekant kontrolinį tyrimą praėjus mažiausiai 1 mėnesiui po

pradinio tyrimo. Bet kokių atvejų gydymas turi būti svarstomas tik pacientams, priskiriamiems didelės rizikos grupei.

Recidyvuojanti išsėtinė sklerozė

Rebif saugumas ir veiksmingumas buvo įvertintas pacientams, kuriems recidyvuojanti išsėtinė sklerozė buvo gydoma švirkščiant 11 – 44 mikrogramų (3 – 12 milijonų TV) Rebif dozę po oda tris kartus per savaitę. Įrodyta, kad tinkamai vartojant nustatytas Rebif 22 mikrogramai dozes, ligos recidyvų skaičius (per dvejus metus apytikriai 30 %) bei sunkumas sumažėjo pacientams, kuriems stiprūs paūmėjimai pasireiškė ne mažiau kaip du kartus per paskutiniuosius dvejus metus ir kuriems pagal išplėstinę negalios vertinimo skalę (INVS) neįgalumo progresavimas pradedant stebėjimą buvo nuo 0 iki 5,0 balų. Pacientų dalis su progresuojančia negalia, kuriems po trijų gydymo mėnesių būklė pagal INVS pablogėjo bent vienu tašku, sumažėjo nuo 39 % (placebo grupėje) iki 30 % (vartojusių Rebif 22 mikrogramai). Per 4 metus vidutinis paūmėjimo dažnumas sumažėjo 22 % pacientų, gydytų Rebif 22 mikrogramai ir 29 % pacientų, gydytų Rebif 44 mikrogramai grupėse, lyginant su pacientų grupe, kuri 2 metus gavo placebo bei po to 2 metus arba Rebif 22 mikrogramai arba Rebif 44 mikrogramai.

Antrinė progresuojanti išsėtinė sklerozė

Trejus metus trukusiame tyrime antrine progresuojančia išsėtine skleroze (INVS 3-6,5) sergančių ligonių, kuriems per pastaruosius dvejus metus liga akivaizdžiai progresavo bei per paskutiniąsias 8 savaites atkryčių nepasitaikė, žymaus Rebif poveikio neįgalumo progresavimui nenustatyta, tačiau atkryčių dažnumas sumažėjo apytikriai 30 %. Pacientų populiaciją padalijus į du pogrupius (su ir be atkryčių dvejų metų laikotarpyje prieš pradedant dalyvauti klinikiniuose tyrimuose), poveikis neįgalumui pacientų, kuriems nebuvo atkryčių, nepastebėtas, bet tiems pacientams, kuriems buvo atkryčių, neįgalumo progresavimo proporcija tyrimo pabaigoje sumažėjo nuo 70 % (placebo grupėje) iki 57 % (grupėje, gydytoje Rebif 22 mikrogramai ir Rebif 44 mikrogramai deriniu). Šiuos rezultatus, gautus grupėje pacientų, kurie vėliau įsijungė į tyrimus, reikėtų vertinti atsargiai.

Pirminė progresuojanti išsėtinė sklerozė

Rebif veiksmingumas pacientams, sergantiems pirmine progresuojančia išsėtine skleroze, dar neištirtas, todėl šiems pacientams jo vartoti negalima.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Sveikiems savanoriams sušvirkštus vaisto į veną, pastebėtas staigus daugiaekspontinis interferono beta-1a mažėjimas. Vaisto kiekis serume buvo proporcingas dozei. Švirkščiant Rebif po oda ir į raumenis, ekspozicija buvo tokia pati, kaip ir vartojant interferoną beta.

Pasiskirstymas

Po kartotinių 22 mikrogramų ir 44 mikrogramų Rebif dozių injekcijų po oda maksimali koncentracija paprastai buvo nustatyta praėjus 8 valandoms, tačiau šis laikas labai skyrėsi.

Eliminacija

Sveikiems savanoriams po oda suleidus kartotines vaisto dozes, pagrindiniai FK rodikliai (AUC_{0-24} ir C_{max}) didėjo proporcingai dozės padidimui nuo 22 mikrogramų iki 44 mikrogramų. Apskaičiuotasis tariamasis pusinės eliminacijos laikas trunka 50–60 valandų; tai atitinka kaupimąsi, nustatytą po daugkartinių dozių skyrimo.

Metabolizmas

Daugiausia interferoną beta-1a metabolizuoja bei šalina kepenys ir inkstai.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Įprastų farmakologinio saugumo, kartotinių dozių toksiškumo ir genotoksiškumo ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

Kancerogeninis Rebif poveikis netirtas.

Atlikti toksinio poveikio embrionui ir (arba) vaisiui tyrimai su beždžionėmis parodė, kad reprodukcijos sutrikimų vaistas nesukėlė. Atliekant gyvūnų tyrimus, kurių metu buvo duodama kitų alfa ir beta interferonų, nustatyta padidėjusi persileidimų rizika. Nėra duomenų apie interferono beta-1a poveikį vyrų vaisingumui.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Manitolis
Poloksameras 188
L-metioninas
Benzilo alkoholis
Natrio acetatas
Acto rūgštis (pH koreguoti)
Natrio hidroksidas (pH koreguoti)
Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

18 mėnesių.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C), atokiai nuo šaldymo elemento. Negalima užšaldyti. Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Ambulatoriniam naudojimui, pacientas gali išimti Rebif iš šaldytuvo ir laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje, vieną kartą, ne ilgiau, kaip 14 dienų. Vėliau Rebif būtinai reikia įdėti atgal į šaldytuvą ir jis bus tinkamas vartoti iki tinkamumo laiko pabaigos.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Gydymo kursą Rebif preparatu pradedantiems pacientams yra tiekama Rebif 8,8 mikrogramai ir Rebif 22 mikrogramai pradinė pakuotė. Pakuotėje yra 6 pavienės Rebif 8,8 mikrogramų 0,2 ml injekcinio tirpalo dozės 1 ml talpos švirkšte, pagamintame iš I tipo stiklo, su nerūdijančio plieno adata ir 6 pavienės Rebif 22 mikrogramų 0,5 ml injekcinio tirpalo dozės 1 ml talpos švirkšte, pagamintame iš I tipo stiklo, su nerūdijančio plieno adata.

Ši pakuotė turėtų patenkinti individualius gydymo kursą pradedančių pacientų poreikius pirmojo gydymo mėnesio laikotarpiu.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte yra paruoštas vartoti. Jis taip pat gali būti švirkščiamas tinkamu autoinjektoriumi.

Vienkartiniam vartojimui. Naudoti tik skaidrų ar opalescuojantį tirpalą, kuriame nėra netirpių dalelių ir nėra matomų gedimo požymių.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/98/063/007

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 1998 m. gegužės 4 d.
Paskutinio perregistravimo data 2008 m. gegužės 4 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu/>.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Rebif 22 mikrogramai/0,5 ml injekcinis tirpalas užtaise

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename užtaise užpildytame 1,5 ml tirpalu yra 66 mikrogramai (18 mln. TV*) interferono beta-1a **. Tai atitinka 44 mikrogramų/ml koncentraciją.

* milijonai tarptautinių vienetų, nustatomi matuojant interferono beta-1a citopatinį poveikį, kuris lyginamas su gamintojo interferono beta-1a standartu, kalibruojamu pagal tarptautinį NIH (Nacionalinio sveikatos instituto) standartą (GB-23-902-531).

** gaminamas taikant rekombinantinės DNR technologiją kininio žiurkėno kiaušidžių (CHO-K1) ląstelėse.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas: vienoje 0,5 ml dozėje yra 2,5 mg benzilo alkoholio. Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Injekcinis tirpalas užtaise.

Skaidrus arba opalescuojantis tirpalas, kurio pH yra nuo 3,7 iki 4,1, osmoliariškumas – nuo 250 iki 450 mOsm/l.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Rebif skirtas recidyvuojančia išsėtine skleroze sergantiems pacientams gydyti. Klinikiniuose tyrimuose šiai ligai buvo būdingi stiprūs paūmėjimai, kurie pasireiškė du ar daugiau kartų per paskutinius dvejus metus (žr. 5.1 skyrių).

Vaisto veiksmingumas nebuvo įrodytas antrine progresuojančia išsėtine skleroze sergantiems ligoniams, kuriems nėra būdingi nuolatiniai atkryčiai (žr. 5.1 skyrių).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą galima pradėti tik prižiūrint gydytojui, kuris turi šios ligos gydymo patirties.

Dozavimas

Rebif rekomenduojama švirkšti po 44 mikrogramus po oda tris kartus per savaitę. Mažesnė 22 mikrogramų dozė taip pat skiriama 3 kartus per savaitę po oda ir rekomenduojama tiems pacientams, kurie, gydytojo nuomone, netoleruoja didesnių dozių.

Siekiant, kad atsirastų tachifilaksija ir tokiu būdu sumažėtų šalutinių reiškinių, pradedant gydyti Rebif pirmą kartą, dozę reikia pamažu didinti. Ši pakuotė turėtų patenkinti gydymo kursą pradedančių pacientų poreikius pirmojo gydymo mėnesio laikotarpiu.

Vaikų populiacija

Formalių klinikinių arba farmakokinetikos tyrimų su vaikais ar paaugliais nebuvo atlikta. Tačiau retrospektyviojo vaikų kohortos tyrimo metu buvo surinkti Rebif saugumo duomenys iš vaikų (n=52) ir paauglių (n=255) medicininių įrašų. Šio tyrimo rezultatai rodo, kad vaikams (nuo 2 iki 11 metų) ir

paaugliams (nuo 12 iki 17 metų), kurie vartojo Rebif 22 mikrogramus arba 44 mikrogramus po oda tris kartus per savaitę, saugumo duomenys yra panašūs, kaip ir suaugusiųjų pacientų.

Rebif saugumas ir veiksmingumas vaikams iki 2 metų amžiaus dar neištirti. Rebif negalima vartoti šioje amžiaus grupėje.

Vartojimo metodas

Rebif po oda leidžiamas tirpalas užtaise skirtas daugiadoziam vartojimui su RebiSmart elektroniniu švirkštimo prietaisu, tinkamai apmokius pacientą ir (arba) jo globėją.

Vartojant reikia laikytis preparato pakuotės lapelyje bei atitinkamai RebiSmart naudojimo instrukcijoje išdėstytų nurodymų.

Prieš atliekant kiekvieną injekciją ir po jos praėjus 24 valandoms, kad sušvelnėtų su Rebif vartojimu susijusio tariamojo gripo simptomai, patartina paskirti antipiretiko analgetiko.

Dar nežinoma, kiek laiko šiuo vaistiniu preparatu reikia gydyti ligonius. Nenustatyta ar ilgiau kaip 4 metus trunkantis gydymas Rebif yra saugus ir veiksmingas. Todėl rekomenduojama, kad gydantis gydytojas įvertintų paciento būklę bent kas dvejus metus pirmųjų 4 metų laikotarpiu nuo gydymo pradžios, o apie ilgiau trunkantį gydymą šiuo vaistiniu preparatu kiekvienu atveju spręstų atskirai.

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas natūraliam arba rekombinantiniam interferonui beta arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.
- Esama sunki depresija ir (arba) mintys apie savižudybę (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Atsekamumas

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, reikia aiškiai užrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.

Bendrosios rekomendacijos

Pacientus reikia informuoti apie dažniausiai pasireiškiančius šalutinius reiškinius (taip pat ir į gripą panašų sindromą), kurie susiję su beta interferono vartojimu (žr. 4.8 skyrių). Šie reiškiniai turi tendenciją stipriausiai pasireikšti gydymo pradžioje, bet, tęsiant gydymą, jų būna rečiau ir lengvesni.

Trombozinė mikroangiopatija (TMA)

Vartojant interferono beta vaistinius preparatus, pranešta apie TMA atvejus, pasireiškiančius kaip trombozinė trombocitopeninė purpura (TTP) arba hemolizinis ureminis sindromas (HUS), įskaitant mirtinus atvejus. Šie atvejai buvo užregistruoti skirtingais gydymo laikotarpiais ir gali pasireikšti praėjus nuo kelių savaičių iki kelerių metų nuo gydymo interferonu beta pradžios. Ankstyvieji klinikiniai požymiai yra trombocitopenija, naujai pasireiškusi hipertenzija, karščiavimas, centrinės nervų sistemos sutrikimo simptomai (pvz., sumišimas, parėzė) ir sutrikusi inkstų funkcija. Laboratorinių tyrimų duomenys, leidžiantys įtarti TMA pasireiškimą, yra sumažėjęs trombocitų kiekis, padidėjęs laktatdehidrogenazės (LDH) aktyvumas serume dėl hemolizės ir sistocitai (eritrocitų fragmentacija) kraujo tepinėlyje. Todėl pastebėjus klinikinių TMA požymių patariama iširti trombocitų kiekį kraujyje, LDH aktyvumą serume, kraujo tepinėlių ir inkstų funkciją. Jei diagnozuojama TMA, reikia skubiai pradėti ją gydyti (apsvarstant plazmaferezės galimybę) ir rekomenduojama nedelsiant nutraukti gydymą Rebif.

Depresija ir mintys apie savižudybę

Rebif su atsargumu skiriamas pacientams, kuriems praityje arba einamuoju laikotarpiu pasireiškė depresija. Tai ypatingai aktualu apie savižudybę galvojusiems ligoniams (žr. 4.3 skyrių). Žinoma, kad depresija ir mintys apie savižudybę dažniau atsiranda pacientams, kurie serga išsėtine skleroze ir vartoja interferoną. Rebif vartojantys pacientai turi būti informuojami apie tai, kad nedelsiant praneštų šį vaistą paskyrusiam gydytojui apie bet kokius depresijos ir (arba) minčių apie savižudybę atsiradimo simptomus. Pacientai, kuriems diagnozuojama depresija, turi būti atidžiai stebimi gydymo Rebif metu ir, prireikus, jiems skiriamas atitinkamas gydymas. Reikia apsvarstyti, ar verta toliau gydyti Rebif vaistu (žr. 4.3 ir 4.8 skyrių).

Traukuliai

Rebif atsargiai skiriamas pacientams, kuriems anksčiau yra buvę traukulių, ligoniams kurie gydomi vaistais nuo epilepsijos, ypatingai tuo atveju, jeigu epilepsijos su minėtais vaistais nepavyksta veiksmingai kontroliuoti. (žr. 4.5 ir 4.8 skyrius).

Širdies liga

Pacientus, sergančius širdies liga, pvz.: krūtinės angina, staziniu širdies nepakankamumu arba aritmija, pradėjus gydyti interferonu beta-1a, reikia atidžiai stebėti dėl galimo būklės pablogėjimo. Į gripą panašaus sindromo simptomai, kuriuos sukelia interferonas beta-1a, gali sukelti daug sunkumų pacientams, kuriems yra sutrikusi širdies funkcija.

Nekrozė injekcijos vietoje

Pacientams, vartojusiems Rebif, buvo stebėta nekrozė injekcijos vietoje (žr. 4.8 skyrių). Norint sumažinti nekrozės pavojų injekcijos vietoje, pacientą reikia informuoti apie tai, kad:

- vaistą būtina švirkšti aseptinėmis sąlygomis;
- kiekvieną dozę švirkšti į kitą vietą.

Jeigu pacientas vaistą švirkščiasi pats, reikėtų periodiškai tikrinti, kaip jis atlieka šią procedūrą, ypač jeigu buvo reakcija injekcijos vietoje.

Pacientas, pastebėjęs kokių nors odos pažeidimų, dėl kurių gali atsirasti tinimas arba skysčio sekrecija injekcijos vietoje, prieš tęsdamas gydymą Rebif turi pasikonsultuoti su gydytoju. Jeigu yra daugybinių pažeidimų, gydymas Rebif turėtų būti nutrauktas, kol jie neužgis. Jeigu yra pavienių pažeidimų, gydymą galima tęsti, manant, kad nekrozė nėra labai išplitusi.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Klinikiniuose Rebif tyrimuose buvo dažni besimptomiai kepenų transaminazių lygio padidėjimai (ypač alanino aminotransferazės (ALT)) ir 1-3 % ligonių kepenų transaminazių padaugėjo daugiau nei 5 kartus, lyginant su aukščiausia normos riba (ANR). Jei nėra klinikinių simptomų, ALT lygį kraujo serume reikėtų įvertinti prieš pradedant gydymą, pirmą, trečią ir šestą gydymo mėnesį, po to stebėti periodiškai. Rebif dozę reikėtų sumažinti, jei ALT koncentracija padidėjo daugiau nei 5 kartus lyginant su ANR, o vėliau, kuomet fermento lygis normalizavosi, laipsniškai vėl didinti iki buvusios. Atsargiai pradėti vartoti Rebif reikėtų tiems ligoniams, kurie sirgo sunkiomis kepenų ligomis, kuriems pasireiškia aktyvios kepenų ligos klinikiniai požymiai, piktnaudžiaujantiems alkoholiu ar padidėjus ALT kiekiui kraujo serume (>2,5 karto lyginant su ANR). Gydymą Rebif reikia nutraukti susirgus gelta ar pasireiškus kitų kepenų funkcijos sutrikimų klinikiniams simptomams.

Rebif, kaip ir kiti interferonai beta, gali sukelti sunkų kepenų pažeidimą, įskaitant ūmų kepenų nepakankamumą (žr. 4.8 skyrių). Dauguma sunkių kepenų pažeidimo atvejų pasireiškė per pirmuosius šešis gydymo mėnesius. Retų simptomatinių kepenų funkcijos sutrikimų mechanizmai nežinomi. Nebuvo nustatyti specifiniai rizikos faktoriai.

Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai

Nefrozinis sindromas

Gydant interferono beta preparatais, nustatyti nefrozinio sindromo dėl skirtingų jį sukeliančių nefropatijų atvejai, įskaitant kolapsinę židininę segmentinę glomerulosklerozę (ŽSGS), minimalių pakitimų nefropatiją (MPN), membranoproliferacinę glomerulonefritą (MPGN) ir membraninę glomerulopatiją (MGP). Šie reiškiniai nustatyti įvairiu gydymo metu ir jie gali pasireikšti po kelių gydymo interferonu beta metų. Rekomenduojama periodiškai stebėti ankstyvus požymius ar simptomus, pvz., edemą, proteinuriją ir inkstų funkcijos sutrikimą, ypač, jeigu pacientui yra padidėjusi inkstų ligų rizika. Reikia nedelsiant gydyti nefrozinį sindromą ir apsvarstyti gydymo Rebif nutraukimą.

Laboratorinių tyrimų rodiklių pokyčiai

Vartoiant interferonus, pakinta laboratorinių tyrimų rodikliai. Todėl, be laboratorinių tyrimų, kurie paprastai atliekami gydant išsėtine skleroze sergantį pacientą, pradėjus gydymą Rebif vaistu rekomenduojama reguliariais intervalais (1,3 ir 6 mėnesių) ištirti kepenų fermentų lygį, nustatyti kraujo formulę, atlikti leukocitų diferencinį skaičiavimą bei nustatyti trombocitų skaičių. Vėliau šiuos tyrimus atlikti periodiškai, net jei nėra klinikinių simptomų.

Skydliaukės sutrikimai

Pacientams, vartojusiems Rebif, retkarčiais gali sutrikti skydliaukės veikla arba paūmėti jau esančios skydliaukės ligos. Gydymo pradžioje rekomenduojama ištirti skydliaukės funkciją ir, jei pastebėtas funkcijos sutrikimas, tyrimus atlikti kas 6-12 mėnesių nuo gydymo pradžios. Jei, prieš pradedant gydymą, testų rezultatai yra normalūs, rutininis patikrinimas nėra būtinas, bet jį reikia atlikti, jei atsirado klinikiniai skydliaukės funkcijos sutrikimai (žr. 4.8 skyrių).

Sunkus inkstų arba kepenų funkcijos nepakankamumas ir sunki mielosupresija

Pacientai, kuriems yra sunkus inkstų, kepenų funkcijos nepakankamumas arba sunki mielosupresija, interferoną beta-1a turi vartoti atsargiai. Šie ligoniai turi būti atidžiai kontroliuojami.

Neutralizuojantys antikūnai

Serume gali atsirasti interferoną beta-1a neutralizuojančių antikūnų. Tikslus šių antikūnų atsiradimo dažnis kol kas nežinomas. Klinikiniai tyrimai rodo, kad po 24-48 mėnesių gydymo Rebif 22 mikrogramai apytikriai 24 % pacientų nuolat susidaro serumo antikūnai prieš interferoną beta-1a. Įrodyta, kad antikūnai susilpnina farmakodinaminį atsaką į interferoną beta-1a (veikia į beta-2 mikroglobuliną ir neopteriną). Nors klinikinė antikūnų susidarymo reikšmė nėra visiškai aiški, neutralizuojančių antikūnų atsiradimas susijęs su sumažėjusiu veiksmingumu, kurį įrodo klinikinių rodiklių ir magnetinio rezonanso skenavimu gautų vaizdų pokyčiai. Jei paciento atsakas į gydymą Rebif yra prastas ir susidarė neutralizuojančių antikūnų, gydytojas turėtų dar kartą apsvarstyti naudos/rizikos santykį ir nuspręsti, ar verta tęsti gydymą Rebif.

Antikūnai serume nustatomi įvairiais metodais ir jų rezultatai vertinami skirtingai, ir tai apriboja galimybę palyginti įvairių preparatų antigeniškumą.

Kitos išsėtinės sklerozės formos

Tik pavieniai saugumo ir veiksmingumo duomenys buvo gauti iš ligonių, sergančių išsėtine skleroze bei gydomų neambulatorinėmis sąlygomis. Pirmine progresuojančiąja išsėtine skleroze sergantiems pacientams Rebif vartojimas dar netirtas; todėl šiems pacientams vaistinio preparato vartoti negalima.

Pagalbinės medžiagos

Natrio kiekis

Šio vaistinio preparato dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

Benzilo alkoholis

Šio vaistinio preparato dozėje yra benzilo alkoholio. Benzilo alkoholis gali sukelti alerginių reakcijų.

Jaunesnius kaip 3 metų pacientus reikia stebėti, ar jiems neatsiranda kvėpavimo sutrikimo simptomų.

Nėščioms arba kūdiki žindančioms pacientėms reikia pasakyti apie galimą riziką dėl pagalbinės medžiagos benzilo alkoholio, kuris laikui bėgant gali kauptis organizme ir sukelti metabolinę acidozę. Vaistinį preparatą reikia atsargiai skirti pacientams, kuriems yra kepenų arba inkstų pažeidimas, nes yra galima rizika dėl pagalbinės medžiagos benzilo alkoholio, kuris laikui bėgant gali kauptis organizme ir sukelti metabolinę acidozę.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Interferono beta-1a sąveikos tyrimų žmonėms neatlikta.

Pastebėta, kad žmogui ir gyvūnams interferonai mažina kepenų nuo citochromo P 450 priklausančios fermentinės sistemos aktyvumą. Atsargiai Rebif reikėtų skirti kartu su vaistais (nuo epilepsijos, kai kuriais antidepresantais), kurių terapinis indeksas yra mažas, o klirensas didžia dalimi priklauso nuo kepenų citochromo P 450 sistemos.

Rebif sąveika su kortikosteroidais arba adrenokortikotropiniu hormonu (AKTH) nėra sistemingai ištirta. Klinikiniai tyrimai rodo, kad išsėtine skleroze sergantys pacientai recidyvų metu gali vartoti Rebif ir kortikosteroidus arba adrenokortikotropinį hormoną.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Daug iš registrų gautų duomenų (duomenys daugiau nei apie 1 000 nėštumų baigčių) ir po vaistinio preparato registracijos gauti duomenys padidėjusios sunkių apsigimimų rizikos, vartojus interferono beta prieš pastojant arba nėštumo pirmojo trimestro metu, nerodo. Tačiau vartojimo pirmojo trimestro metu trukmė neaiški, nes duomenys buvo renkami, kai interferono beta nebuvo galima vartoti nėštumo metu, ir tikėtina, kad gydymas buvo nutrauktas, įtarus ir (arba) patvirtinus nėštumą. Duomenų apie vartojimą antrojo ir trečiojo trimestro metu yra labai mažai.

Remiantis gyvūnų tyrimų duomenimis (žr. 5.3 skyrių), gali būti padidėjusi spontaninio persileidimo rizika. Spontaninių persileidimų rizikos interferono beta vartojusioms nėščioms moterims tinkamai įvertinti remiantis šiuo metu turimais duomenimis negalima, tačiau kol kas duomenys padidėjusios rizikos nerodo.

Jei kliniškai reikalinga, Rebif vartojimas nėštumo metu gali būti svarstomas.

Žindymas

Turimi riboti duomenys apie interferono beta-1a prasiskverbimą į motinos pieną bei interferono beta cheminės ir fiziologinės savybės rodo, kad į motinos pieną išsiskiriantis interferono beta-1a kiekis yra nereikšmingas. Kenksmingo poveikio žindomiems naujagimiams / kūdikiams nesitikima.

Rebif gali būti vartojamas žindymo metu.

Vaisingumas

Rebif poveikio vaisingumui tyrimų neatlikta.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Neigiamas poveikis centrinei nervų sistemai (pvz., galvos svaigimas), susijęs su interferono beta vartojimu, gali paveikti paciento gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus (žr. 4.8 skyrių).

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Dažniausiai pasireiškiantis nepageidaujamas preparato poveikis yra susijęs su tariamo gripo sindromu. Tariamo gripo simptomai dažniausiai stebimi pradėjus gydymą, o jį tęsiant pasireiškia vis rečiau. Maždaug 70 % pacientų, gydytų Rebif, per pirmuosius šešis gydymo mėnesius patyrė interferonams būdingą tariamo gripo sindromą. Apytikriai 30 % pacientų taip pat pasireiškė reakcijos (dažniausiai – silpnas uždegimas arba eritema) injekcijos vietoje. Besimptomis kepenų funkcijos laboratorinių parametrų padidėjimas bei baltųjų kraujo kūnelių skaičiaus sumažėjimas taip pat yra dažni reiškiniai.

Dauguma interferono beta-1a sukeltų nepageidaujamų reakcijų yra silpnos ir grįžtamos, jos sėkmingai koreguojamos mažinant preparato dozes. Jei pasireiškia sunkus ir ilgalaikis nepageidaujamas poveikis, gydytojo nuožiūra Rebif dozė galima laikinai sumažinti arba gydymą laikinai nutraukti.

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas

Pateikiamos nepageidaujamos reakcijos buvo nustatytos klinikinių tyrimų metu bei po vaisto pateikimo į rinką (*žvaigždute [*] pažymėtos nepageidaujamos reakcijos buvo nustatytos poregistracinės priežiūros metu*). Toliau pateikiamas dažnio apibūdinimas: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$), labai retas ($< 1/10\,000$), dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai

Labai dažni: Neutropenija, limfopenija, leukopenija, trombocitopenija, anemija.
Reti: Trombozinė mikroangiopatija, įskaitant trombozinę trombocitopeninę purpurą ir (arba) hemolizinį ureminį sindromą* (interferono beta preparatų klasei būdinga reakcija; žr. 4.4 skyrių), pancitopenija*.

Endokrininiai sutrikimai

Nedažni: Sutrikusi skydliaukės funkcija, dažniausiai pasireiškianti hipotirodizmu arba hipertirodizmu.

Imuninės sistemos sutrikimai

Reti: Anafilaksinės reakcijos*.

Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai

Labai dažni: Besimptomis transaminazės aktyvumo padidėjimas.
Dažni: Didelis transaminazės aktyvumo padidėjimas.
Nedažni: Hepatitas su gelta ar be jos*.
Reti: Kepenų nepakankamumas* (žr. 4.4 skyrių), autoimuninis hepatitas*.

Psichikos sutrikimai

Dažni: Depresija, nemiga.
Reti: Bandymas nusižudyti*.

Nervų sistemos sutrikimai

Labai dažni: Galvos skausmas.

Nedažni: Traukuliai*.

Dažnis nežinomas: Laikini neurologiniai simptomai (t.y. hipostezija, raumenų spazmai, paraestezija, sunkumas vaikstant, raumenų ir skeleto sustingimas), kurie gali priminti išsėtinės sklerozės paūmėjimą*.

Akių sutrikimai

Nedažni: Tinklainės kraujagyslių sutrikimai (t. y., retinopatija, vatos pavidalo dėmės ir tinklainės arterijos arba venos nepraeinamumas)*.

Kraujagyslių sutrikimai

Nedažni: Tromboembolijos reiškiniai*.

Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai

Nedažni: Dusulys*.

Dažnis nežinomas: Plautinė arterinė hipertenzija* (interferono preparatų klasės ženklą žr. toliau skyriuje „Plautinė arterinė hipertenzija“).

Virškinimo trakto sutrikimai

Dažni: Viduriavimas, vėmimas, pykinimas.

Odos ir poodinio audinio sutrikimai

Dažni: Niežulys, bėrimas, eriteminis ir makulopapulinis bėrimas, alopecija*.

Nedažni: Dilgėlinė*.

Reti: Kvinkės edema (angioedema)*, daugiaformė raudonė (*erythema multiforme*)*, į daugiaformę raudonę panašios odos reakcijos*, *Stevens-Johnson* sindromas*.

Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai

Dažni: Raumenų skausmas, sąnarių skausmas.

Reti: Vaistų sukelta raudonoji vilkligė*.

Inkštų ir šlapimo takų sutrikimai

Reti: Nefrozinis sindromas*, glomerulosklerozė* (žr. 4.4 skyrių).

Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai

Labai dažni: Uždegimas injekcijos vietoje, reakcija injekcijos vietoje, tariamo gripo simptomai.

Dažni: Skausmas injekcijos vietoje, nuovargis, sustingimas, karščiavimas.

Nedažni: Nekrozė injekcijos vietoje, patinimas injekcijos vietoje, abscesas injekcijos vietoje, infekcija injekcijos vietoje*, padidėjęs prakaitavimas*.

Reti: Celiulitas injekcijos vietoje*.

Dažnis nežinomas: Panikulitas (pasireiškė injekcijos vietoje).

Vaikų populiacija

Formalių klinikinių arba farmakokinetikos tyrimų su vaikais ar paaugliais nebuvo atlikta. Nedidelis kiekis saugumo duomenų rodo, kad vaikams ir paaugliams (nuo 2 iki 17 metų), kurie vartojo Rebif 22 mikrogramus arba 44 mikrogramus tris kartus per savaitę, saugumo duomenys yra panašūs, kaip ir suaugusiųjų pacientų.

Vaistų grupės poveikis

Interferonų vartojimas dažnai buvo susijęs su anoreksijos, galvos svaigimo, nerimo, aritmijos, kraujagyslių išsiplėtimo, palpitacijos, menoragijos ir metroragijos atsiradimu.

Gydant interferonu beta gali padaugėti autoantikūnų.

Plautinė arterinė hipertenzija

Plautinės arterinės hipertenzijos (PAH) atvejų nustatyta vartojant preparatų, kurių sudėtyje yra interferono beta. Šio nepageidaujamo reiškinio atvejų nustatyta įvairiais laiko momentais, pvz., net praėjus keliems metams nuo gydymo interferonu beta pradžios.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Perdozavus šio vaisto, pacientas turi būti stebimas ligoninėje ir, prireikus, jam skiriamas atitinkamas palaikomasis gydymas.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – imunostimuliatoriai, interferonas, ATC kodas – L03AB07

Interferonai priklauso endogeninių glikoproteinų grupei, kuriems būdingos imunomoduliacinės, antivirusinės bei antiproliferacinės savybės.

Rebif (interferonui beta-1a) būdinga tokia pati amino rūgščių seka kaip ir žmogaus endogeniniam interferonui beta. Jis gaminamas žinduolių (kiniškojo žiurkėno kiaušidžių) ląstelėse, todėl glikozilinamas kaip natūralus baltymas.

Rebif sukelia gana stiprius farmakodinamikos pokyčius, kurie nepriklauso nuo vartojimo būdo. Pavartojus vienkartinę vaisto dozę, per 24 valandas ląstelėse bei serume padidėjo 2-5 A sintetazės aktyvumas bei beta-2 mikroglobulino ir neopterino koncentracija; 2 dienų laikotarpyje šie rodikliai pradėjo mažėti. Sušvirkštas į raumenis arba po oda vaistas sukelia visiškai tolygius atsakus. Kartotiniai švirkščiant vaisto po oda kas 48 valandas (iš viso keturias dozes), šie biologiniai rodikliai išlieka padidinti, o pripratimo požymių neatsiranda.

Interferonas beta-1a, suleistas po oda sveikiems savanoriams tiriamiesiems, veikia kaip biologinio atsako žymenų (pvz., 2',5' oligoadenilato sintazės (OAS) aktyvumo, neopterino ir beta 2 mikroglobulino) induktorius. Po vienos injekcijos po oda neopterino, beta 2 mikroglobulino ir 2',5' OAS koncentracija pasiekė didžiausiąją vertę per 24-48 valandas, MX1 – per 12 valandų, o OAS1 ir OAS2 genų raiška – per 24 valandas. Po pirmojo ir šeštojo vaisto skyrimo daugumos šių žymenų didžiausiosios vertės dydis ir laikas buvo panašūs.

Tikslus Rebif veikimo mechanizmas, gydant išsėtinę sklerozę, dar tiriamas.

Recidyvuojanti išsėtinė sklerozė

Rebif saugumas ir veiksmingumas buvo įvertintas pacientams, kuriems recidyvuojanti išsėtinė sklerozė buvo gydoma švirkščiant 11 – 44 mikrogramų (3 – 12 milijonų TV) Rebif dozę po oda tris kartus per savaitę. Įrodyta, kad tinkamai vartojant nustatytas Rebif 22 mikrogramai dozes, ligos recidyvų skaičius (per dvejus metus apytikriai 30 %) bei sunkumas sumažėjo pacientams, kuriems stiprūs paūmėjimai pasireiškė ne mažiau kaip du kartus per paskutiniuosius dvejus metus ir kuriems pagal išplėstinę negalios vertinimo skalę (INVS) neįgalumo progresavimas pradedant stebėjimą buvo nuo 0 iki 5,0 balų. Pacientų dalis su progresuojančia negalia, kuriems po trijų gydymo mėnesių būklė

pagal INVS pablogėjo bent vienu tašku, sumažėjo nuo 39 % (placebo grupėje) iki 30 % (vartojusių Rebif 22 mikrogramai). Per 4 metus vidutinis paūmėjimo dažnumas sumažėjo 22 % pacientų, gydytų Rebif 22 mikrogramai ir 29 % pacientų, gydytų Rebif 44 mikrogramai grupėse, lyginant su pacientų grupe, kuri 2 metus gavo placebo bei po to 2 metus arba Rebif 22 mikrogramai arba Rebif 44 mikrogramai.

Antrinė progresuojanti išsėtinė sklerozė

Trejus metus trukusiame tyrime antrine progresuojančia išsėtine skleroze (INVS 3-6,5) sergančių ligonių, kuriems per pastaruosius dvejus metus liga aktyviai progresavo bei per paskutiniąsias 8 savaites atkryčių nepasitaikė, žymaus Rebif poveikio neįgalumo progresavimui nenustatyta, tačiau atkryčių dažnumas sumažėjo apytikriai 30%. Pacientų populiaciją padalijus į du pogrupius (su ir be atkryčių dvejų metų laikotarpyje prieš pradedant dalyvauti klinikiniuose tyrimuose), poveikis neįgalumui pacientų, kuriems nebuvo atkryčių, nepastebėtas, bet tiems pacientams, kuriems buvo atkryčių, neįgalumo progresavimo proporcija tyrimo pabaigoje sumažėjo nuo 70 % (placebo grupėje) iki 57 % (grupėje, gydytoje Rebif 22 mikrogramai ir Rebif 44 mikrogramai deriniu). Šiuos rezultatus, gautus grupėje pacientų, kurie vėliau įsijungė į tyrimus, reikėtų vertinti atsargiai.

Pirminė progresuojanti išsėtinė sklerozė

Rebif veiksmingumas pacientams, sergantiems pirmine progresuojančia išsėtine skleroze, dar neištirtas, todėl šiems pacientams jo vartoti negalima.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Sveikiems savanoriams sušvirkštus vaisto į veną, pastebėtas staigus daugiaeksponentinis interferono beta-1a mažėjimas. Vaisto kiekis serume buvo proporcingas dozei. Švirkščiant Rebif po oda ir į raumenis, ekspozicija buvo tokia pati, kaip ir vartojant interferoną beta.

Pasiskirstymas

Po kartotinių 22 mikrogramų ir 44 mikrogramų Rebif dozių injekcijų po oda maksimali koncentracija paprastai buvo nustatyta praėjus 8 valandoms, tačiau šis laikas labai skyrėsi.

Eliminacija

Sveikiems savanoriams po oda suleidus kartotines vaisto dozes, pagrindiniai FK rodikliai (AUC_{tau} ir C_{max}) didėjo proporcingai dozės padidimui nuo 22 mikrogramų iki 44 mikrogramų. Apskaičiuotasis tariamasis pusinės eliminacijos laikas trunka 50–60 valandų; tai atitinka kaupimąsi, nustatytą po daugkartinių dozių skyrimo.

Metabolizmas

Daugiausia interferoną beta-1a metabolizuoja bei šalina kepenys ir inkstai.

5.3 Iiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Iprastų farmakologinio saugumo, kartotinių dozių toksiškumo ir genotoksiškumo iiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

Kancerogeninis Rebif poveikis netirtas.

Atlikti toksinio poveikio embrionui ir (arba) vaisiui tyrimai su beždžionėmis parodė, kad reprodukcijos sutrikimų vaistas nesukėlė. Atliekant gyvūnų tyrimus, kurių metu buvo duodama kitų alfa ir beta interferonų, nustatyta padidėjusi persileidimų rizika. Nėra duomenų apie interferono beta-1a poveikį vyrų vaisingumui.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Manitolis
Poloksameras 188
L-metioninas
Benzilo alkoholis
Natrio acetatas
Acto rūgštis (pH koreguoti)
Natrio hidroksidas (pH koreguoti)
Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

18 mėnesių.
Po pirmosios injekcijos suvartoti per 28 paras.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C), atokiai nuo šaldymo elemento. Negalima užšaldyti. Užtaisą laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Prietaisą (RebiSmart) su užpildytu Rebif užtaisu laikykite prietaiso dėžutėje šaldytuve (2°C–8°C).

Ambulatoriniam naudojimui, pacientas gali išimti Rebif iš šaldytuvo ir laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje, vieną kartą, ne ilgiau, kaip 14 dienų. Vėliau Rebif būtinai reikia įdėti atgal į šaldytuvą ir jis bus tinkamas vartoti iki tinkamumo laiko pabaigos.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Užtaisai (1 tipo stiklo) su stūmoklio kamščiu (guminiu) ir gofruotu (aliuminio ir halobutilo gumos) dangteliu, užpildyti 1,5 ml injekcinio tirpalo.

Pakuotėje yra 4 arba 12 užtaisų.
Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Injekcinis tirpalas užpildytame užtaise yra paruoštas vartoti su RebiSmart elektroniniu švirkštimo prietaisu. Prietaiso su užtaisu laikymo sąlygos nurodytos 6.4 skyriuje.

Daugkartiniam vartojimui. Naudoti tik skaidrų ar opalescuojantį tirpalą, kuriame nėra netirpių dalelių ir nėra matomų gedimo požymių.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 1998 m. gegužės 4 d.
Paskutinio perregistravimo data 2008 m. gegužės 4 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu/>.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Rebif 44 mikrogramai/0,5 ml injekcinis tirpalas užtaise

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename užtaise užpildytame 1,5 ml tirpalu yra 132 mikrogramai (36 mln. TV*) interferono beta-1a **. Tai atitinka 88 mikrogramų/ml koncentraciją.

* milijonai tarptautinių vienetų, nustatomi matuojant interferono beta-1a citopatinį poveikį, kuris lyginamas su gamintojo interferono beta-1a standartu, kalibruojamu pagal tarptautinį NIH (Nacionalinio sveikatos instituto) standartą (GB-23-902-531).

** gaminamas taikant rekombinantinės DNR technologiją kininio žiurkėno kiaušidžių (CHO-K1) ląstelėse.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas: vienoje 0,5 ml dozėje yra 2,5 mg benzilo alkoholio. Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Injekcinis tirpalas užtaise.

Skaidrus arba opalescuojantis tirpalas, kurio pH yra nuo 3,7 iki 4,1, osmoliariškumas – nuo 250 iki 450 mOsm/l.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Rebif skirtas gydyti:

- pacientams, kuriems pasireiškė vienas demielinizacijos epizodas su aktyviu uždegiminiu procesu, jeigu atmetos alternatyvios diagnozės ir jeigu vertinama, kad kliniškai aiškios išsėtinės sklerozės išsivystymo rizika pacientui yra didelė (žr. 5.1 skyrių);
- pacientams, sergantiems recidyvuojančia išsėtine skleroze. Klinikiniuose tyrimuose šiai ligai buvo būdingi stiprūs paūmėjimai, kurie pasireiškė du ar daugiau kartų per paskutinius dvejus metus (žr. 5.1 skyrių).

Vaisto veiksmingumas nebuvo įrodytas antrine progresuojančia išsėtine skleroze sergantiems ligoniams, kuriems nėra būdingi nuolatiniai atkryčiai (žr. 5.1 skyrių).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą galima pradėti tik prižiūrint gydytojui, kuris turi šios ligos gydymo patirties.

Siekiant patenkinti gydymo kursą pradedančių pacientų poreikius pirmojo gydymo mėnesio laikotarpiu, yra tiekama pakuotė su dviejų stiprumų Rebif preparatais - Rebif 8,8 mikrogramai ir Rebif 22 mikrogramai.

Dozavimas

Siekiant, kad atsirastų tachifilaksija ir tokiu būdu sumažėtų šalutinių reiškinių, pradedant gydyti Rebif pirmą kartą, rekomenduojama skirti 8,8 mikrogramų dozę po oda, dozė iki tikslinės turi būti didinama per 4 savaitių laikotarpį taip, kaip nurodyta toliau pateiktame plane:

	Rekomenduojamas titravimas (% galutinės dozės)	Rebif 44 mikrogramų tris kartus per savaitę (tkps) titravimo dozė
1-2 savaitės	20 %	8,8 mikrogramai tkps
3-4 savaitės	50 %	22 mikrogramai tkps
5+ savaitės	100 %	44 mikrogramai tkps

Pirmasis demielinizacijos epizodas

Dozavimas pacientams, kuriems pasireiškė pirmasis demielinizacijos epizodas – 44 mikrogramai Rebif, tris kartus per savaitę leidžiant po oda.

Recidyvuojanti išsėtinė sklerozė

Rebif rekomenduojama švirkšti po 44 mikrogramus po oda tris kartus per savaitę. Mažesnė 22 mikrogramų dozė taip pat skiriama 3 kartus per savaitę po oda ir rekomenduojama tiems pacientams, kurie, gydytojo nuomone, netoleruoja didesnių dozių.

Vaikų populiacija

Formalių klinikinių arba farmakokinetikos tyrimų su vaikais ar paaugliais nebuvo atlikta. Tačiau retrospektyviojo vaikų kohortos tyrimo metu buvo surinkti Rebif saugumo duomenys iš vaikų (n=52) ir paauglių (n=255) medicininių įrašų. Šio tyrimo rezultatai rodo, kad vaikams (nuo 2 iki 11 metų) ir paaugliams (nuo 12 iki 17 metų), kurie vartojo Rebif 22 mikrogramus arba 44 mikrogramus po oda tris kartus per savaitę, saugumo duomenys yra panašūs, kaip ir suaugusiųjų pacientų.

Rebif saugumas ir veiksmingumas vaikams iki 2 metų amžiaus dar neištirti. Rebif negalima vartoti šioje amžiaus grupėje.

Vartojimo metodas

Rebif po oda leidžiamas tirpalas užtaise skirtas daugiadoziam vartojimui su RebiSmart elektroniniu švirkštimo prietaisu, tinkamai apmokius pacientą ir (arba) jo globėją.

Vartojant reikia laikytis preparato pakuotės lapelyje bei atitinkamai RebiSmart naudojimo instrukcijoje išdėstytų nurodymų.

Prieš atliekant kiekvieną injekciją ir po jos praėjus 24 valandoms, kad sušvelnėtų su Rebif vartojimu susijusio tariamojo gripo simptomai, patartina paskirti antipiretiko analgetiko.

Dar nežinoma, kiek laiko šiuo vaistiniu preparatu reikia gydyti ligonius. Nenustatyta ar ilgiau kaip 4 metus trunkantis gydymas Rebif yra saugus ir veiksmingas. Todėl rekomenduojama, kad gydantis gydytojas įvertintų paciento būklę bent kas dvejus metus pirmųjų 4 metų laikotarpiu nuo gydymo pradžios, o apie ilgiau trunkantį gydymą šiuo vaistiniu preparatu kiekvienu atveju spręstų atskirai.

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas natūraliam arba rekombinantiniam interferonui beta arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.
- Esama sunki depresija ir (arba) mintys apie savižudybę (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Atsekamumas

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, reikia aiškiai užrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.

Bendrosios rekomendacijos

Pacientus reikia informuoti apie dažniausiai pasireiškiančius šalutinius reiškinius (taip pat ir į gripą panašų sindromą), kurie susiję su beta interferono vartojimu (žr. 4.8 skyrių). Šie reiškiniai turi tendenciją stipriausiai pasireikšti gydymo pradžioje, bet, tęsiant gydymą, jų būna rečiau ir lengvesni.

Trombozinė mikroangiopatija (TMA)

Vartojant interferono beta vaistinius preparatus, pranešta apie TMA atvejus, pasireiškiančius kaip trombozinė trombocitopeninė purpura (TTP) arba hemolizinis ureminis sindromas (HUS), įskaitant mirtinus atvejus. Šie atvejai buvo užregistruoti skirtingais gydymo laikotarpiais ir gali pasireikšti praėjus nuo kelių savaičių iki kelerių metų nuo gydymo interferonu beta pradžios. Ankstyvieji klinikiniai požymiai yra trombocitopenija, naujai pasireiškusi hipertenzija, karščiavimas, centrinės nervų sistemos sutrikimo simptomai (pvz., sumišimas, parėzė) ir sutrikusi inkstų funkcija. Laboratorinių tyrimų duomenys, leidžiantys įtarti TMA pasireiškimą, yra sumažėjęs trombocitų kiekis, padidėjęs laktatdehidrogenazės (LDH) aktyvumas serume dėl hemolizės ir šistocitai (eritrocitų fragmentacija) kraujo tepinėlyje. Todėl pastebėjus klinikinių TMA požymių patariama ištirti trombocitų kiekį kraujyje, LDH aktyvumą serume, kraujo tepinėlių ir inkstų funkciją. Jei diagnozuojama TMA, reikia skubiai pradėti ją gydyti (apsvarstant plazmaferezės galimybę) ir rekomenduojama nedelsiant nutraukti gydymą Rebif.

Depresija ir mintys apie savižudybę

Rebif su atsargumu skiriamas pacientams, kuriems praeityje arba einamuoju laikotarpiu pasireiškė depresija. Tai ypatingai aktualu apie savižudybę galvojusiems ligoniams (žr. 4.3 skyrių). Žinoma, kad depresija ir mintys apie savižudybę dažniau atsiranda pacientams, kurie serga išsėtine skleroze ir vartoja interferoną. Rebif vartojantys pacientai turi būti informuojami apie tai, kad nedelsiant praneštų šį vaistą paskyrusiam gydytojui apie bet kokius depresijos ir (arba) minčių apie savižudybę atsiradimo simptomus. Pacientai, kuriems diagnozuojama depresija, turi būti atidžiai stebimi gydymo Rebif metu ir, prireikus, jiems skiriamas atitinkamas gydymas. Reikia apsvarstyti, ar verta toliau gydyti Rebif vaistu (žr. 4.3 ir 4.8 skyrių).

Traukuliai

Rebif atsargiai skiriamas pacientams, kuriems anksčiau yra buvę traukulių, ligoniams kurie gydomi vaistais nuo epilepsijos, ypatingai tuo atveju, jeigu epilepsijos su minėtais vaistais nepavyksta veiksmingai kontroliuoti. (žr. 4.5 ir 4.8 skyrius).

Širdies liga

Pacientus, sergančius širdies liga, pvz.: krūtinės angina, staziniu širdies nepakankamumu arba aritmija, pradėjus gydyti interferonu beta-1a, reikia atidžiai stebėti dėl galimo būklės pablogėjimo. Į gripą panašaus sindromo simptomai, kuriuos sukelia interferonas beta-1a, gali sukelti daug sunkumų pacientams, kuriems yra sutrikusi širdies funkcija.

Nekrozė injekcijos vietoje

Pacientams, vartojusiems Rebif, buvo stebėta nekrozė injekcijos vietoje (žr. 4.8 skyrių). Norint sumažinti nekrozės pavojų injekcijos vietoje, pacientą reikia informuoti apie tai, kad:

- vaistą būtina švirkšti aseptinėmis sąlygomis;
- kiekvieną dozę švirkšti į kitą vietą.

Jeigu pacientas vaistą švirkščiasi pats, reikėtų periodiškai tikrinti, kaip jis atlieka šią procedūrą, ypač jeigu buvo reakcija injekcijos vietoje.

Pacientas, pastebėjęs kokių nors odos pažeidimų, dėl kurių gali atsirasti tinimas arba skysčio sekrecija injekcijos vietoje, prieš tęsdamas gydymą Rebif turi pasikonsultuoti su gydytoju. Jeigu yra daugybinių pažeidimų, gydymas Rebif turėtų būti nutrauktas, kol jie neužgis. Jeigu yra pavienių pažeidimų, gydymą galima tęsti, manant, kad nekrozė nėra labai išplitusi.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Klinikiniuose Rebif tyrimuose buvo dažni besimptomiai kepenų transaminazių lygio padidėjimai (ypač alanino aminotransferazės (ALT)) ir 1-3 % ligonių kepenų transaminazių padaugėjo daugiau nei 5 kartus, lyginant su aukščiausia normos riba (ANR). Jei nėra klinikinių simptomų, ALT lygį kraujo serume reikėtų įvertinti prieš pradedant gydymą, pirmą, trečią ir šestą gydymo mėnesį, po to stebėti periodiškai. Rebif dozę reikėtų sumažinti, jei ALT koncentracija padidėjo daugiau nei 5 kartus lyginant su ANR, o vėliau, kuomet fermento lygis normalizavosi, laipsniškai vėl didinti iki buvusios. Atsargiai pradėti vartoti Rebif reikėtų tiems ligoniams, kurie sirgo sunkiomis kepenų ligomis, kuriems pasireiškia aktyvios kepenų ligos klinikiniai požymiai, piktnaudžiaujantiems alkoholiu ar padidėjus ALT kiekiui kraujo serume (>2,5 karto lyginant su ANR). Gydymą Rebif reikia nutraukti susirgus gelta ar pasireiškus kitų kepenų funkcijos sutrikimų klinikiniams simptomams.

Rebif, kaip ir kiti interferonai beta, gali sukelti sunkų kepenų pažeidimą, įskaitant ūmų kepenų nepakankamumą (žr. 4.8 skyrių). Dauguma sunkių kepenų pažeidimo atvejų pasireiškė per pirmuosius šešis gydymo mėnesius. Retų simptomatinių kepenų funkcijos sutrikimų mechanizmai nežinomi. Nebuvo nustatyti specifiniai rizikos faktoriai.

Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai

Nefrozinis sindromas

Gydant interferono beta preparatais, nustatyti nefrozinio sindromo dėl skirtingų jį sukeliančių nefropatijų atvejai, įskaitant kolapsinę židininę segmentinę glomerulosklerozę (ŽSGS), minimalių pakitimų nefropatiją (MPN), membranoproliferacinę glomerulonefritą (MPGN) ir membraninę glomerulopatiją (MGP). Šie reiškiniai nustatyti įvairiu gydymo metu ir jie gali pasireikšti po kelių gydymo interferonu beta metų. Rekomenduojama periodiškai stebėti ankstyvus požymius ar simptomus, pvz., edemą, proteinuriją ir inkstų funkcijos sutrikimą, ypač, jeigu pacientui yra padidėjusi inkstų ligų rizika. Reikia nedelsiant gydyti nefrozinį sindromą ir apsvarstyti gydymo Rebif nutraukimą.

Laboratorinių tyrimų rodiklių pokyčiai

Vartojant interferonus, pakinta laboratorinių tyrimų rodikliai. Kai vartojamas Rebif 44 mikrogramai, jų pakitimai truputį didesni, negu vartojant Rebif 22 mikrogramai. Todėl, be laboratorinių tyrimų, kurie paprastai atliekami gydant išsėtine skleroze sergantį pacientą, pradėjus gydymą Rebif vaistu rekomenduojama reguliariais intervalais (1,3 ir 6 mėnesį) ištirti kepenų fermentų lygį, nustatyti kraujo formulę, atlikti leukocitų diferencinį skaičiavimą bei nustatyti trombocitų skaičių. Vėliau šiuos tyrimus atlikti periodiškai, net jei nėra klinikinių simptomų. Tai turėtų būti atliekama dar dažniau, kai pradedama gydyti Rebif 44 mikrogramai.

Skydliaukės sutrikimai

Pacientams, vartojusiems Rebif, retkarčiais gali sutrikti skydliaukės veikla arba paūmėti jau esančios skydliaukės ligos. Gydomo pradžioje rekomenduojama ištirti skydliaukės funkciją ir, jei pastebėtas funkcijos sutrikimas, tyrimus atlikti kas 6-12 mėnesių nuo gydymo pradžios. Jei, prieš pradėdant gydymą, testų rezultatai yra normalūs, rutininis patikrinimas nėra būtinas, bet jį reikia atlikti, jei atsirado klinikiniai skydliaukės funkcijos sutrikimai (žr. 4.8 skyrių).

Sunkus inkstų arba kepenų funkcijos nepakankamumas ir sunki mielosupresija

Pacientai, kuriems yra sunkus inkstų, kepenų funkcijos nepakankamumas arba sunki mielosupresija, interferoną beta-1a turi vartoti atsargiai. Šie ligoniai turi būti atidžiai kontroliuojami.

Neutralizuojantys antikūnai

Serume gali atsirasti interferoną beta-1a neutralizuojančių antikūnų. Tikslus šių antikūnų atsiradimo dažnis kol kas nežinomas. Klinikiniai tyrimai rodo, kad po 24-48 mėnesių gydymo Rebif 44 mikrogramai apytikriai 13-14 % pacientų nuolat susidaro serumo antikūnai prieš interferoną beta-1a. Įrodyta, kad antikūnai susilpnina farmakodinaminį atsaką į interferoną beta-1a (veikia į beta-2 mikroglobuliną ir neopteriną). Nors klinikinė antikūnų susidarymo reikšmė nėra visiškai aiški, neutralizuojančių antikūnų atsiradimas susijęs su sumažėjusiu veiksmingumu, kurį įrodo klinikinių rodiklių ir magnetinio rezonanso skenavimu gautų vaizdų pokyčiai. Jei paciento atsakas į gydymą Rebif yra prastas ir susidarė neutralizuojančių antikūnų, gydytojas turėtų dar kartą apvarstyti naudos/rizikos santykį ir nuspręsti, ar verta tęsti gydymą Rebif.

Antikūnai serume nustatomi įvairiais metodais ir jų rezultatai vertinami skirtingai, ir tai apriboja galimybę palyginti įvairių preparatų antigeniškumą.

Kitos išsėtinės sklerozės formos

Tik pavieniai saugumo ir veiksmingumo duomenys buvo gauti iš ligonių, sergančių išsėtine skleroze bei gydomų neambulatorinėmis sąlygomis. Pirmine progresuojančiąja išsėtine skleroze sergantiems pacientams Rebif vartojimas dar netirtas; todėl šiems pacientams vaistinio preparato vartoti negalima.

Pagalbinės medžiagos

Natrio kiekis

Šio vaistinio preparato dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

Benzilo alkoholis

Šio vaistinio preparato dozėje yra benzilo alkoholio. Benzilo alkoholis gali sukelti alerginių reakcijų.

Jaunesnius kaip 3 metų pacientus reikia stebėti, ar jiems neatsiranda kvėpavimo sutrikimo simptomų.

Nėščioms arba kūdikį žindančioms pacientėms reikia pasakyti apie galimą riziką dėl pagalbinės medžiagos benzilo alkoholio, kuris laikui bėgant gali kauptis organizme ir sukelti metabolinę acidozę. Vaistinį preparatą reikia atsargiai skirti pacientams, kuriems yra kepenų arba inkstų pažeidimas, nes yra galima rizika dėl pagalbinės medžiagos benzilo alkoholio, kuris laikui bėgant gali kauptis organizme ir sukelti metabolinę acidozę.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Interferono beta-1a sąveikos tyrimų žmonėms neatlikta.

Pastebėta, kad žmogui ir gyvūnams interferonai mažina kepenų nuo citochromo P 450 priklausančios fermentinės sistemos aktyvumą. Atsargiai Rebif reikėtų skirti kartu su vaistais (nuo epilepsijos, kai kuriais antidepresantais), kurių terapinis indeksas yra mažas, o klirensas didžia dalimi priklauso nuo kepenų citochromo P 450 sistemos.

Rebif sąveika su kortikosteroidais arba adrenokortikotropiniu hormonu (AKTH) nėra sistemingai ištirta. Klinikiniai tyrimai rodo, kad išsėtine skleroze sergantys pacientai recidyvų metu gali vartoti Rebif ir kortikosteroidus arba adrenokortikotropinį hormoną.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Daug iš registrų gautų duomenų (duomenys daugiau nei apie 1 000 nėštumų baigčių) ir po vaistinio preparato registracijos gauti duomenys padidėjusios sunkių apsigimimų rizikos, vartojus interferono beta prieš pastojant arba nėštumo pirmojo trimestro metu, nerodo. Tačiau vartojimo pirmojo trimestro metu trukmė neaiški, nes duomenys buvo renkami, kai interferono beta nebuvo galima vartoti nėštumo metu, ir tikėtina, kad gydymas buvo nutrauktas, įtarus ir (arba) patvirtinus nėštumą. Duomenų apie vartojimą antrojo ir trečiojo trimestro metu yra labai mažai.

Remiantis gyvūnų tyrimų duomenimis (žr. 5.3 skyrių), gali būti padidėjusi spontaninio persileidimo rizika. Spontaninių persileidimų rizikos interferono beta vartojusioms nėščioms moterims tinkamai įvertinti remiantis šiuo metu turimais duomenimis negalima, tačiau kol kas duomenys padidėjusios rizikos nerodo.

Jei kliniškai reikalinga, Rebif vartojimas nėštumo metu gali būti svarstomas.

Žindymas

Turimi riboti duomenys apie interferono beta-1a prasiskverbimą į motinos pieną bei interferono beta cheminės ir fiziologinės savybės rodo, kad į motinos pieną išsiskiriantis interferono beta-1a kiekis yra nereikšmingas. Kenksmingo poveikio žindomiems naujagimiams / kūdikiams nesitikima.

Rebif gali būti vartojamas žindymo metu.

Vaisingumas

Rebif poveikio vaisingumui tyrimų neatlikta.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Neigiamas poveikis centrinei nervų sistemai (pvz., galvos svaigimas), susijęs su interferono beta vartojimu, gali paveikti paciento gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus (žr. 4.8 skyrių).

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Dažniausiai pasireiškiantis nepageidaujamas preparato poveikis yra susijęs su tariamo gripo sindromu. Tariamo gripo simptomai dažniausiai stebimi pradėjus gydymą, o jį tęsiant pasireiškia vis rečiau. Maždaug 70 % pacientų, gydytų Rebif, per pirmuosius šešis gydymo mėnesius patyrė interferonams būdingą tariamo gripo sindromą. Apytikriai 30 % pacientų taip pat pasireiškė reakcijos (dažniausiai –

silpnas uždegimas arba eritema) injekcijos vietoje. Besimptomis kepenų funkcijos laboratorinių parametrų padidėjimas bei baltųjų kraujo kūnelių skaičiaus sumažėjimas taip pat yra dažni reiškiniai.

Dauguma interferono beta-1a sukeltų nepageidaujamų reakcijų yra silpnos ir grįžtamos, jos sėkmingai koreguojamos mažinant preparato dozes. Jei pasireiškia sunkus ir ilgalaikis nepageidaujamas poveikis, gydytojo nuožiūra Rebif dozę galima laikinai sumažinti arba gydymą laikinai nutraukti.

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas

Pateikiamos nepageidaujamos reakcijos buvo nustatytos klinikinių tyrimų metu bei po vaisto pateikimo į rinką (*žvaigždute [*] pažymėtos nepageidaujamos reakcijos buvo nustatytos poregistracinės priežiūros metu*). Toliau pateikiamas dažnio apibūdinimas: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$), labai retas ($< 1/10\,000$), dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai

Labai dažni: Neutropenija, limfopenija, leukopenija, trombocitopenija, anemija.
Reti: Trombozinė mikroangiopatija, įskaitant trombozinę trombocitopeninę purpurą ir (arba) hemolizinį ureminį sindromą* (interferono beta preparatų klasei būdinga reakcija; žr. 4.4 skyrių), pancitopenija*.

Endokrininiai sutrikimai

Nedažni: Sutrikusi skydliaukės funkcija, dažniausiai pasireiškianti hipotirodizmu arba hipertirodizmu.

Imuninės sistemos sutrikimai

Reti: Anafilaksinės reakcijos*.

Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai

Labai dažni: Besimptomis transaminazės aktyvumo padidėjimas.
Dažni: Didelis transaminazės aktyvumo padidėjimas.
Nedažni: Hepatitas su gelta ar be jos*.
Reti: Kepenų nepakankamumas* (žr. 4.4 skyrių), autoimuninis hepatitas*.

Psichikos sutrikimai

Dažni: Depresija, nemiga.
Reti: Bandydas nusižudyti*.

Nervų sistemos sutrikimai

Labai dažni: Galvos skausmas.
Nedažni: Traukuliai*.
Dažnis nežinomas: Laikini neurologiniai simptomai (t.y. hipostezija, raumenų spazmai, paraestezija, sunkumas vaikstant, raumenų ir skeleto sustingimas), kurie gali priminti išsėtinės sklerozės paūmėjimą*.

Akių sutrikimai

Nedažni: Tinklainės kraujagyslių sutrikimai (t. y., retinopatija, vatos pavidalo dėmės ir tinklainės arterijos arba venos nepraeinamumas)*.

Kraujagyslių sutrikimai

Nedažni: Tromboembolijos reiškiniai*.

Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai

Nedažni: Dusulys*.

Dažnis nežinomas: Plautinė arterinė hipertenzija* (interferono preparatų klasės ženklą žr. toliau skyriuje „Plautinė arterinė hipertenzija“).

Virškinimo trakto sutrikimai

Dažni: Viduriavimas, vėmimas, pykinimas.

Odos ir poodinio audinio sutrikimai

Dažni: Niežulys, bėrimas, eriteminis ir makulopapulinis bėrimas, alopecija*.

Nedažni: Dilgėlinė*.

Reti: Kvinkės edema (angioedema)*, daugiaformė raudonė (*erythema multiforme*)*, į daugiaformę raudonę panašios odos reakcijos*, *Stevens-Johnson* sindromas*.

Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai

Dažni: Raumenų skausmas, sąnarių skausmas.

Reti: Vaistų sukelta raudonoji vilkligė*.

Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai

Reti: Nefrozinis sindromas*, glomerulosklerozė* (žr. 4.4 skyrių).

Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai

Labai dažni: Uždegimas injekcijos vietoje, reakcija injekcijos vietoje, tariamo gripo simptomai.

Dažni: Skausmas injekcijos vietoje, nuovargis, sustingimas, karščiavimas.

Nedažni: Nekrozė injekcijos vietoje, patinimas injekcijos vietoje, abscesas injekcijos vietoje, infekcija injekcijos vietoje*, padidėjęs prakaitavimas*.

Reti: Celiulitas injekcijos vietoje*.

Dažnis nežinomas: Panikulitas (pasireiškė injekcijos vietoje).

Vaikų populiacija

Formalių klinikinių arba farmakokinetikos tyrimų su vaikais ar paaugliais nebuvo atlikta. Nedidelis kiekis saugumo duomenų rodo, kad vaikams ir paaugliams (nuo 2 iki 17 metų), kurie vartojo Rebif 22 mikrogramus arba 44 mikrogramus tris kartus per savaitę, saugumo duomenys yra panašūs, kaip ir suaugusiųjų pacientų.

Vaistų grupės poveikis

Interferonų vartojimas dažnai buvo susijęs su anoreksijos, galvos svaigimo, nerimo, aritmijos, kraujagyslių išsiplėtimo, palpitacijos, menoragijos ir metroragijos atsiradimu.

Gydant interferonu beta gali padaugėti autoantikūnų.

Plautinė arterinė hipertenzija

Plautinės arterinės hipertenzijos (PAH) atvejų nustatyta vartojant preparatų, kurių sudėtyje yra interferono beta. Šio nepageidaujamo reiškinių atvejų nustatyta įvairiais laiko momentais, pvz., net praėjus keliems metams nuo gydymo interferonu beta pradžios.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Perdozavus šio vaisto, pacientas turi būti stebimas ligoninėje ir, prireikus, jam skiriamas atitinkamas palaikomasis gydymas.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – imunostimuliatoriai, interferonas, ATC kodas – L03AB07

Interferonai priklauso endogeninių glikoproteinų grupei, kuriems būdingos imunomoduliacinės, antivirusinės bei antiproliferacinės savybės.

Rebif (interferonui beta-1a) būdinga tokia pati amino rūgščių seka kaip ir žmogaus endogeniniam interferonui beta. Jis gaminamas žinduolių (kunių žiurkėno kiaušidžių) ląstelėse, todėl glikozilinamas kaip natūralus baltymas.

Rebif sukelia gana stiprius farmakodinamikos pokyčius, kurie nepriklauso nuo vartojimo būdo. Pavartojus vienkartinę vaisto dozę, per 24 valandas ląstelėse bei serume padidėjo 2-5 A sintetazės aktyvumas bei beta-2 mikroglobulino ir neopterino koncentracija; 2 dienų laikotarpyje šie rodikliai pradėjo mažėti. Sušvirkštas į raumenis arba po oda vaistas sukelia visiškai tolygius atsakus. Kartotinais švirkščiant vaisto po oda kas 48 valandas (iš viso keturias dozes), šie biologiniai rodikliai išlieka padidinti, o pripratimo požymių neatsiranda.

Interferonas beta-1a, suleistas po oda sveikiems savanoriams tiriamiesiems, veikia kaip biologinio atsako žymenų (pvz., 2',5' oligoadenilato sintazės (OAS) aktyvumo, neopterino ir beta 2 mikroglobulino) induktorius. Po vienos injekcijos po oda neopterino, beta 2 mikroglobulino ir 2',5' OAS koncentracija pasiekė didžiausiąją vertę per 24-48 valandas, MX1 – per 12 valandų, o OAS1 ir OAS2 genų raiška – per 24 valandas. Po pirmojo ir šeštojo vaisto skyrimo daugumos šių žymenų didžiausiosios vertės dydis ir laikas buvo panašūs.

Tikslus Rebif veikimo mechanizmas, gydant išsėtinę sklerozę, dar tiriamas.

Vienas klinikinis epizodas, leidžiantis įtarti išsėtinę sklerozę

Atliktas vienas 2 metų trukmės kontroliuojamasis klinikinis Rebif tyrimas su pacientais, kuriems pasireiškė vienas klinikinis epizodas, leidžiantis įtarti demielinizaciją dėl išsėtinės sklerozės. Tyrime dalyvavo pacientai su atliekant MRT tyrimą T2 režimu aptiktais mažiausiai 2 ne mažesniais kaip 3 mm besimptomiais pažeidimais, mažiausiai vienas iš kurių buvo kiaušinio pavidalo, periventrikulinis arba infratentorinis. Turėjo būti atmesta bet kuri kita liga, išskyrus išsėtinę sklerozę, kuri galėtų geriau paaiškinti paciento patiriamus požymius ir simptomus.

Tiriamieji atsitiktinės atrankos būdu dvigubai koduotu metodu buvo atrinkti vartoti Rebif 44 mikrogramų tris kartus per savaitę, Rebif 44 mikrogramų kartą per savaitę arba placebą. Pasireiškus antram klinikiniam demielinizacijos epizodui, patvirtinančiam aiškią išsėtinę sklerozę, pacientams buvo atviruoju būdu skiriama rekomenduojama Rebif 44 mikrogramų dozė, vartojama tris kartus per savaitę, tačiau pirminė atranka išliko koduota.

Veiksmingumo rezultatai, šio tyrimo metu skiriant Rebif 44 mikrogramų tris kartus per savaitę, lyginant su placebo, pateikti toliau:

Rodiklis Statistika	Gydymas		Gydymo palyginimas Rebif 44 mkg tkps, plg. placebo		
	Placebas (n=171)	Rebif 44 mkg tkps (n=171)	Rizikos mažinimas	Cox proporcingasis rizikos santykis [95 % PI]	Logaritmi nio rango p vertė
McDonald (2005) konversija					
Epizodų skaičius	144	106	51 %	0,49 [0,38;0,64]	< 0,001
KM įvertis	85,8 %	62,5 %			
Kliniškai aiškios išsėtinės sklerozės (ang. CDMS) konversija					
Epizodų skaičius	60	33	52 %	0,48 [0,31;0,73]	< 0,001
KM įvertis	37,5 %	20,6 %			
Vidutinis bendrų unikalių aktyvių pažeidimų skaičius vienam tiriamajam vieno tyrimo metu dvigubai koduotu laikotarpiu					
Vidutinės mažiausiųjų kvadratu vertės (SE)	2,59 (0,30)	0,50 (0,06)	81 %	0,19 [0,14;0,26]*	<0,001

tkps: tris kartus per savaitę, PI: pasikliautinasis intervalas

* Vidutinių mažiausiųjų kvadratų verčių koeficientas [95 % PI]

Šiuo metu nėra plačiai pripažinto paciento, kuriam yra padidėjusi rizika išsivystyti išsėtinei sklerozei, apibrėžimo, nors yra konservatyvesnis siūlymas įskaityti mažiausiai devynis T2 režime hiperintensinius pažeidimus pradinio tyrimo metu ir mažiausiai vieną naują pažeidimą T2 režime arba vieną naują Gd išryškintą pažeidimą atliekant kontrolinį tyrimą praėjus mažiausiai 1 mėnesiui po pradinio tyrimo. Bet koku atveju gydymas turi būti svarstomastik pacientams, priskiriamiems didelės rizikos grupei.

Recidyvuojanti išsėtinė skleroze

Rebif saugumas ir veiksmingumas buvo įvertintas pacientams, kuriems recidyvuojanti išsėtinė skleroze buvo gydoma švirkščiant 11 – 44 mikrogramų (3 – 12 milijonų TV) Rebif dozę po oda tris kartus per savaitę. Įrodyta, kad tinkamai vartojant nustatytas Rebif 44 mikrogramai dozes, ligos recidyvų skaičius (per dvejus metus apytikriai 30 %) bei sunkumas sumažėjo pacientams, kuriems stiprūs paūmėjimai pasireiškė ne mažiau kaip du kartus per paskutiniuosius dvejus metus ir kuriems pagal išplėstinę negalios vertinimo skalę (INVS) neįgalumo progresavimas pradedant stebėjimą buvo nuo 0 iki 5,0 balų. Pacientų dalis su progresuojančia negalia, kuriems po trijų gydymo mėnesių būklė pagal INVS pablogėjo bent vienu tašku, sumažėjo nuo 39 % (placebo grupėje) iki 27 % (vartojusių Rebif 44 mikrogramai). Per 4 metus vidutinis paūmėjimo dažnumas sumažėjo 22 % pacientų, gydytų Rebif 22 mikrogramai ir 29 % pacientų, gydytų Rebif 44 mikrogramai grupėse, lyginant su pacientų grupe, kuri 2 metus gavo placebo bei po to 2 metus arba Rebif 22 mikrogramai arba Rebif 44 mikrogramai.

Antrinė progresuojanti išsėtinė skleroze

Trejus metus trukusiame tyrime antrine progresuojančia išsėtine skleroze (INVS 3-6,5) sergančių ligonių, kuriems per pastaruosius dvejus metus liga akivaizdžiai progresavo bei per paskutiniuosius 8 savaites atkryčių nepasitaikė, žymaus Rebif poveikio neįgalumo progresavimui nenustatyta, tačiau atkryčių dažnumas sumažėjo apytikriai 30%. Pacientų populiaciją padalijus į du pogrupius (su ir be atkryčių dvejų metų laikotarpyje prieš pradedant dalyvauti klinikiniuose tyrimuose), poveikis neįgalumui pacientų, kuriems nebuvo atkryčių, nepastebėtas, bet tiems pacientams, kuriems buvo atkryčių, neįgalumo progresavimo proporcija tyrimo pabaigoje sumažėjo nuo 70 % (placebo grupėje) iki 57 % (grupėje, gydytoje Rebif 22 mikrogramai ir Rebif 44 mikrogramai deriniu). Šiuos rezultatus, gautus grupėje pacientų, kurie vėliau įsijungė į tyrimus, reikėtų vertinti atsargiai.

Pirminė progresuojanti išsėtinė sklerozė

Rebif veiksmingumas pacientams, sergantiems pirmine progresuojančia išsėtine skleroze, dar neištirtas, todėl šiems pacientams jo vartoti negalima.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Sveikiems savanoriams sušvirkštus vaisto į veną, pastebėtas staigus daugiaeksponentis interferono beta-1a mažėjimas. Vaisto kiekis serume buvo proporcingas dozei. Švirkščiant Rebif po oda ir į raumenis, ekspozicija buvo tokia pati, kaip ir vartojant interferoną beta.

Pasiskirstymas

Po kartotinių 22 mikrogramų ir 44 mikrogramų Rebif dozių injekcijų po oda maksimali koncentracija paprastai buvo nustatyta praėjus 8 valandoms, tačiau šis laikas labai skyrėsi.

Eliminacija

Sveikiems savanoriams po oda suleidus kartotines vaisto dozes, pagrindiniai FK rodikliai (AUC_{tau} ir C_{max}) didėjo proporcingai dozės padidimui nuo 22 mikrogramų iki 44 mikrogramų. Apskaičiuotasis tariamasis pusinės eliminacijos laikas trunka 50–60 valandų; tai atitinka kaupimąsi, nustatytą po daugkartinių dozių skyrimo.

Metabolizmas

Daugiausia interferoną beta-1a metabolizuoja bei šalina kepenys ir inkstai.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Įprastų farmakologinio saugumo, kartotinių dozių toksiškumo ir genotoksiškumo ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

Kancerogeninis Rebif poveikis netirtas.

Atlikti toksinio poveikio embrionui ir (arba) vaisiui tyrimai su beždžionėmis parodė, kad reprodukcijos sutrikimų vaistas nesukėlė. Atliekant gyvūnų tyrimus, kurių metu buvo duodama kitų alfa ir beta interferonų, nustatyta padidėjusi persileidimų rizika. Nėra duomenų apie interferono beta-1a poveikį vyrų vaisingumui.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Manitolis
Poloksameras 188
L-metioninas
Benzilo alkoholis
Natrio acetatas
Acto rūgštis (pH koreguoti)
Natrio hidroksidas (pH koreguoti)
Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtinai.

6.3 Tinkamumo laikas

18 mėnesių.

Po pirmosios injekcijos suvartoti per 28 paras.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C), atokiai nuo šaldymo elemento. Negalima užšaldyti. Užtaisą laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Prietaisą (RebiSmart) su užpildytu Rebif užtaisu laikykite prietaiso dėžutėje šaldytuve (2°C–8°C).

Ambulatoriniam naudojimui, pacientas gali išimti Rebif iš šaldytuvo ir laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje, vieną kartą, ne ilgiau, kaip 14 dienų. Vėliau Rebif būtinai reikia įdėti atgal į šaldytuvą ir jis bus tinkamas vartoti iki tinkamumo laiko pabaigos.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Užtaisai (1 tipo stiklo) su stūmoklio kamščiu (guminiu) ir gofruotu (aliuminio ir halobutilo gumos) dangteliu, užpildyti 1,5 ml injekcinio tirpalo.

Pakuotėje yra 4 arba 12 užtaisų.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Injekcinis tirpalas užpildytame užtaise yra paruoštas vartoti su RebiSmart elektroniniu švirkštimo prietaisu. Prietaiso su užtaisu laikymo sąlygos nurodytos 6.4 skyriuje.

Daugkartiniam vartojimui. Naudoti tik skaidrų ar opalescuojantį tirpalą, kuriame nėra netirpių dalelių ir nėra matomų gedimo požymių.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/98/063/009

EU/1/98/063/019

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 1998 m. gegužės 4 d.

Paskutinio perregistravimo data 2008 m. gegužės 4 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu/>.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Rebif 8,8 mikrogramai/0,1 ml injekcinis tirpalas užtaise
Rebif 22 mikrogramai/0,25 ml injekcinis tirpalas užtaise

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename užtaise užpildytame 1,5 ml tirpalu yra 132 mikrogramai (36 mln. TV*) interferono beta-1a **. Tai atitinka 88 mikrogramų/ml koncentraciją.

* milijonai tarptautinių vienetų, nustatomi matuojant interferono beta-1a citopatinį poveikį, kuris lyginamas su gamintojo interferono beta-1a standartu, kalibruojamu pagal tarptautinį NIH (Nacionalinio sveikatos instituto) standartą (GB-23-902-531).

** gaminamas taikant rekombinantinės DNR technologiją kininio žiurkėno kiaušidžių (CHO-K1) ląstelėse.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas: vienoje 0,1 ml dozėje yra 0,5 mg benzilo alkoholio iki 0,25 ml dozėje yra 1,25 mg benzilo alkoholio.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Injekcinis tirpalas užtaise.

Skaidrus arba opalescuojantis tirpalas, kurio pH yra nuo 3,7 iki 4,1, osmoliariškumas – nuo 250 iki 450 mOsm/l.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Rebif skirtas gydyti:

- pacientams, kuriems pasireiškė vienas demielinizacijos epizodas su aktyviu uždegiminiu procesu, jeigu atmetos alternatyvios diagnozės ir jeigu vertinama, kad kliniškai aiškios išsėtinės sklerozės išsivystymo rizika pacientui yra didelė (žr. 5.1 skyrių);
- pacientams, sergantiems recidyvuojančia išsėtine skleroze. Klinikiniuose tyrimuose šiai ligai buvo būdingi stiprūs paūmėjimai, kurie pasireiškė du ar daugiau kartų per paskutinius dvejus metus (žr. 5.1 skyrių).

Vaisto veiksmingumas nebuvo įrodytas antrine progresuojančia išsėtine skleroze sergantiems ligoniams, kuriems nėra būdingi nuolatiniai atkryčiai (žr. 5.1 skyrių).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą galima pradėti tik prižiūrint gydytojui, kuris turi šios ligos gydymo patirties.

Dozavimas

Ši pakuotė turėtų patenkinti gydymo kursą pradedančių pacientų poreikius pirmojo gydymo mėnesio laikotarpiu. Siekiant, kad atsirastų tachifilaksija ir tokiu būdu sumažėtų šalutinių reiškinių, pradedant gydyti Rebif pirmą kartą, rekomenduojama skirti 8,8 mikrogramų dozę po oda, dozė iki tikslinės turi būti didinama per 4 savaitių laikotarpį taip, kaip nurodyta toliau pateiktame plane:

	Rekomenduojamas titravimas (% galutinės dozės)	Rebif 44 mikrogramų tris kartus per savaitę (tkps) titravimo dozė
1-2 savaitės	20 %	8,8 mikrogramai tkps
3-4 savaitės	50 %	22 mikrogramai tkps
5+ savaitės	100 %	44 mikrogramai tkps

Vaikų populiacija

Formalių klinikinių arba farmakokinetikos tyrimų su vaikais ar paaugliais nebuvo atlikta. Tačiau retrospektyviojo vaikų kohortos tyrimo metu buvo surinkti Rebif saugumo duomenys iš vaikų (n=52) ir paauglių (n=255) medicininių įrašų. Šio tyrimo rezultatai rodo, kad vaikams (nuo 2 iki 11 metų) ir paaugliams (nuo 12 iki 17 metų), kurie vartojo Rebif 22 mikrogramus arba 44 mikrogramus po oda tris kartus per savaitę, saugumo duomenys yra panašūs, kaip ir suaugusiųjų pacientų.

Rebif saugumas ir veiksmingumas vaikams iki 2 metų amžiaus dar neištirti. Rebif negalima vartoti šioje amžiaus grupėje.

Vartojimo metodas

Rebif po oda leidžiamas tirpalas užtaise skirtas daugiadoziam vartojimui su RebiSmart elektroniniu švirkštimo prietaisu, tinkamai apmokius pacientą ir (arba) jo globėją.

Vartojant reikia laikytis preparato pakuotės lapelyje bei atitinkamai RebiSmart naudojimo instrukcijoje išdėstytų nurodymų.

Prieš atliekant kiekvieną injekciją ir po jos praėjus 24 valandoms, kad sušvelnėtų su Rebif vartojimu susijusio tariamojo gripo simptomai, patartina paskirti antipiretiko analgetiko.

Dar nežinoma, kiek laiko šiuo vaistiniu preparatu reikia gydyti ligonius. Nenustatyta ar ilgiau kaip 4 metus trunkantis gydymas Rebif yra saugus ir veiksmingas. Todėl rekomenduojama, kad gydantis gydytojas įvertintų paciento būklę bent kas dvejus metus pirmųjų 4 metų laikotarpiu nuo gydymo pradžios, o apie ilgiau trunkantį gydymą šiuo vaistiniu preparatu kiekvienu atveju spęstų atskirai.

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas natūraliam arba rekombinantiniam interferonui beta arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.
- Esama sunki depresija ir (arba) mintys apie savižudybę (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Atsekamumas

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, reikia aiškiai užrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.

Bendrosios rekomendacijos

Pacientus reikia informuoti apie dažniausiai pasireiškiančius šalutinius reiškinius (taip pat ir į gripą panašų sindromą), kurie susiję su beta interferono vartojimu (žr. 4.8 skyrių). Šie reiškiniai turi tendenciją stipriausiai pasireikšti gydymo pradžioje, bet, tęsiant gydymą, jų būna rečiau ir lengvesni.

Trombozinė mikroangiopatija (TMA)

Vartojant interferono beta vaistinius preparatus, pranešta apie TMA atvejus, pasireiškiančius kaip trombozinė trombocitopeninė purpura (TTP) arba hemolizinis ureminis sindromas (HUS), įskaitant mirtinus atvejus. Šie atvejai buvo užregistruoti skirtingais gydymo laikotarpiais ir gali pasireikšti

praėjus nuo kelių savičių iki kelerių metų nuo gydymo interferonu beta pradžios. Ankstyvieji klinikiniai požymiai yra trombocitopenija, naujai pasireiškusi hipertenzija, karščiavimas, centrinės nervų sistemos sutrikimo simptomai (pvz., sumišimas, parėzė) ir sutrikusi inkstų funkcija. Laboratorinių tyrimų duomenys, leidžiantys įtarti TMA pasireiškimą, yra sumažėjęs trombocitų kiekis, padidėjęs laktatdehidrogenazės (LDH) aktyvumas serume dėl hemolizės ir sistocitai (eritrocitų fragmentacija) kraujo tepinėlyje. Todėl pastebėjus klinikinių TMA požymių patariama ištirti trombocitų kiekį kraujyje, LDH aktyvumą serume, kraujo tepinėlių ir inkstų funkciją. Jei diagnozuojama TMA, reikia skubiai pradėti ją gydyti (apsvarstant plazmaferezės galimybę) ir rekomenduojama nedelsiant nutraukti gydymą Rebif.

Depresija ir mintys apie savižudybę

Rebif su atsargumu skiriamas pacientams, kuriems praityje arba einamuoju laikotarpiu pasireiškė depresija. Tai ypatingai aktualu apie savižudybę galvojusiems ligoniams (žr. 4.3 skyrių). Žinoma, kad depresija ir mintys apie savižudybę dažniau atsiranda pacientams, kurie serga išsėtine skleroze ir vartoja interferoną. Rebif vartojantys pacientai turi būti informuojami apie tai, kad nedelsiant praneštų šį vaistą paskyrusiam gydytojui apie bet kokius depresijos ir (arba) minčių apie savižudybę atsiradimo simptomus. Pacientai, kuriems diagnozuojama depresija, turi būti atidžiai stebimi gydymo Rebif metu ir, prireikus, jiems skiriamas atitinkamas gydymas. Reikia apsvarstyti, ar verta toliau gydyti Rebif vaistu (žr. 4.3 ir 4.8 skyrių).

Traukuliai

Rebif atsargiai skiriamas pacientams, kuriems anksčiau yra buvę traukulių, ligoniams kurie gydomi vaistais nuo epilepsijos, ypatingai tuo atveju, jeigu epilepsijos su minėtais vaistais nepavyksta veiksmingai kontroliuoti. (žr. 4.5 ir 4.8 skyrius).

Širdies liga

Pacientus, sergančius širdies liga, pvz.: krūtinės angina, staziniu širdies nepakankamumu arba aritmija, pradėjus gydyti interferonu beta-1a, reikia atidžiai stebėti dėl galimo būklės pablogėjimo. Į gripą panašaus sindromo simptomai, kuriuos sukelia interferonas beta-1a, gali sukelti daug sunkumų pacientams, kuriems yra sutrikusi širdies funkcija.

Nekrozė injekcijos vietoje

Pacientams, vartojusiems Rebif, buvo stebėta nekrozė injekcijos vietoje (žr. 4.8 skyrių). Norint sumažinti nekrozės pavojų injekcijos vietoje, pacientą reikia informuoti apie tai, kad:

- vaistą būtina švirkšti aseptinėmis sąlygomis;
- kiekvieną dozę švirkšti į kitą vietą.

Jeigu pacientas vaistą švirkščiasi pats, reikėtų periodiškai tikrinti, kaip jis atlieka šią procedūrą, ypač jeigu buvo reakcija injekcijos vietoje.

Pacientas, pastebėjęs kokių nors odos pažeidimų, dėl kurių gali atsirasti tinimas arba skysčio sekrecija injekcijos vietoje, prieš tęsdamas gydymą Rebif turi pasikonsultuoti su gydytoju. Jeigu yra daugybinių pažeidimų, gydymas Rebif turėtų būti nutrauktas, kol jie neužgis. Jeigu yra pavienių pažeidimų, gydymą galima tęsti, manant, kad nekrozė nėra labai išplitusi.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Klinikiniuose Rebif tyrimuose buvo dažni besimptomiai kepenų transaminazių lygio padidėjimai (ypač alanino aminotransferazės (ALT)) ir 1-3 % ligonių kepenų transaminazių padaugėjo daugiau nei 5 kartus, lyginant su aukščiausia normos riba (ANR). Jei nėra klinikinių simptomų, ALT lygį kraujo serume reikėtų įvertinti prieš pradedant gydymą, pirmą, trečią ir šestą gydymo mėnesį, po to stebėti periodiškai. Rebif dozę reikėtų sumažinti, jei ALT koncentracija padidėjo daugiau nei 5 kartus lyginant su ANR, o vėliau, kuomet fermento lygis normalizavosi, laipsniškai vėl didinti iki buvusios.

Atsargiai pradėti vartoti Rebif reikėtų tiems ligoniams, kurie sirgo sunkiomis kepenų ligomis, kuriems pasireiškia aktyvios kepenų ligos klinikiniai požymiai, piktnaudžiaujantiems alkoholiu ar padidėjus ALT kiekiui kraujo serume ($>2,5$ karto lyginant su ANR). Gydymą Rebif reikia nutraukti susirgus gelta ar pasireiškus kitų kepenų funkcijos sutrikimų klinikiškiems simptomams.

Rebif, kaip ir kiti interferonai beta, gali sukelti sunkų kepenų pažeidimą, įskaitant ūmų kepenų nepakankamumą (žr. 4.8 skyrių). Dauguma sunkių kepenų pažeidimo atvejų pasireiškė per pirmuosius šešis gydymo mėnesius. Retų simptomatinių kepenų funkcijos sutrikimų mechanizmai nežinomi. Nebuvo nustatyti specifiniai rizikos faktoriai.

Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai

Nefrozinis sindromas

Gydant interferono beta preparatais, nustatyti nefrozinio sindromo dėl skirtingų jį sukeliančių nefropatijų atvejai, įskaitant kolapsinę židininę segmentinę glomerulosklerozę (ŽSGS), minimalių pakitimų nefropatiją (MPN), membranoproliferacinę glomerulonefritą (MPGN) ir membraninę glomerulopatiją (MGP). Šie reiškiniai nustatyti įvairiu gydymo metu ir jie gali pasireikšti po kelių gydymo interferonu beta metų. Rekomenduojama periodiškai stebėti ankstyvus požymius ar simptomus, pvz., edemą, proteinuriją ir inkstų funkcijos sutrikimą, ypač, jeigu pacientui yra padidėjusi inkstų ligų rizika. Reikia nedelsiant gydyti nefrozinį sindromą ir apsvarstyti gydymo Rebif nutraukimą.

Laboratorinių tyrimų rodiklių pokyčiai

Vartoiant interferonus, pakinta laboratorinių tyrimų rodikliai. Todėl, be laboratorinių tyrimų, kurie paprastai atliekami gydant išsėtine skleroze sergantį pacientą, pradėjus gydymą Rebif vaistu rekomenduojama reguliariais intervalais (1,3 ir 6 mėnesių) ištirti kepenų fermentų lygį, nustatyti kraujo formulę, atlikti leukocitų diferencinį skaičiavimą bei nustatyti trombocitų skaičių. Vėliau šiuos tyrimus atlikti periodiškai, net jei nėra klinikinių simptomų.

Skydliaukės sutrikimai

Pacientams, vartojusiems Rebif, retkarčiais gali sutrikti skydliaukės veikla arba paūmėti jau esančios skydliaukės ligos. Gydymo pradžioje rekomenduojama ištirti skydliaukės funkciją ir, jei pastebėtas funkcijos sutrikimas, tyrimus atlikti kas 6-12 mėnesių nuo gydymo pradžios. Jei, prieš pradedant gydymą, testų rezultatai yra normalūs, rutininis patikrinimas nėra būtinas, bet jį reikia atlikti, jei atsirado klinikiniai skydliaukės funkcijos sutrikimai (žr. 4.8 skyrių).

Sunkus inkstų arba kepenų funkcijos nepakankamumas ir sunki mielosupresija

Pacientai, kuriems yra sunkus inkstų, kepenų funkcijos nepakankamumas arba sunki mielosupresija, interferoną beta-1a turi vartoti atsargiai. Šie ligoniniai turi būti atidžiai kontroliuojami.

Neutralizuojantys antikūnai

Serume gali atsirasti interferoną beta-1a neutralizuojančių antikūnų. Tikslus šių antikūnų atsiradimo dažnis kol kas nežinomas. Klinikiniai tyrimai rodo, kad po 24-48 mėnesių gydymo Rebif 22 mikrogramai apytikriai 24 % pacientų nuolat susidaro serumo antikūnai prieš interferoną beta-1a. Įrodyta, kad antikūnai susilpnina farmakodinaminį atsaką į interferoną beta-1a (veikia į beta-2 mikroglobuliną ir neopteriną). Nors klinikinė antikūnų susidarymo reikšmė nėra visiškai aiški, neutralizuojančių antikūnų atsiradimas susijęs su sumažėjusiu veiksmingumu, kurį įrodo klinikinių rodiklių ir magnetinio rezonanso skenavimu gautų vaizdų pokyčiai. Jei paciento atsakas į gydymą Rebif yra prastas ir susidarė neutralizuojančių antikūnų, gydytojas turėtų dar kartą apsvarstyti naudos/rizikos santykį ir nuspręsti, ar verta tęsti gydymą Rebif.

Antikūnai serume nustatomi įvairiais metodais ir jų rezultatai vertinami skirtingai, ir tai apriboja galimybę palyginti įvairių preparatų antigeniškumą.

Kitos išsėtinės sklerozės formos

Tik pavieniai saugumo ir veiksmingumo duomenys buvo gauti iš ligonių, sergančių išsėtine skleroze bei gydomų neambulatorinėmis sąlygomis. Pirmine progresuojančiąja išsėtine skleroze sergantiems pacientams Rebif vartojimas dar netirtas; todėl šiems pacientams vaistinio preparato vartoti negalima.

Pagalbinės medžiagos

Natrio kiekis

Šio vaistinio preparato dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

Benzilo alkoholis

Šio vaistinio preparato dozėje yra benzilo alkoholio. Benzilo alkoholis gali sukelti alerginių reakcijų.

Jaunesnius kaip 3 metų pacientus reikia stebėti, ar jiems neatsiranda kvėpavimo sutrikimo simptomų.

Nėščioms arba kūdikį žindančioms pacientėms reikia pasakyti apie galimą riziką dėl pagalbinės medžiagos benzilo alkoholio, kuris laikui bėgant gali kauptis organizme ir sukelti metabolinę acidozę. Vaistinį preparatą reikia atsargiai skirti pacientams, kuriems yra kepenų arba inkstų pažeidimas, nes yra galima rizika dėl pagalbinės medžiagos benzilo alkoholio, kuris laikui bėgant gali kauptis organizme ir sukelti metabolinę acidozę.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Interferono beta-1a sąveikos tyrimų žmonėms neatlikta.

Pastebėta, kad žmogui ir gyvūnams interferonai mažina kepenų nuo citochromo P 450 priklausančios fermentinės sistemos aktyvumą. Atsargiai Rebif reikėtų skirti kartu su vaistais (nuo epilepsijos, kai kuriais antidepresantais), kurių terapinis indeksas yra mažas, o klirensas didžia dalimi priklauso nuo kepenų citochromo P 450 sistemos.

Rebif sąveika su kortikosteroidais arba adrenokortikotropiniu hormonu (AKTH) nėra sistemingai ištirta. Klinikiniai tyrimai rodo, kad išsėtine skleroze sergantys pacientai recidyvų metu gali vartoti Rebif ir kortikosteroidus arba adrenokortikotropinį hormoną.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Daug iš registrų gautų duomenų (duomenys daugiau nei apie 1 000 nėštumų baigčių) ir po vaistinio preparato registracijos gauti duomenys padidėjusios sunkių apsigimimų rizikos, vartojus interferono beta prieš pastojant arba nėštumo pirmojo trimestro metu, nerodo. Tačiau vartojimo pirmojo trimestro metu trukmė neaiški, nes duomenys buvo renkami, kai interferono beta nebuvo galima vartoti nėštumo metu, ir tikėtina, kad gydymas buvo nutrauktas, įtarus ir (arba) patvirtinus nėštumą. Duomenų apie vartojimą antrojo ir trečiojo trimestro metu yra labai mažai.

Remiantis gyvūnų tyrimų duomenimis (žr. 5.3 skyrių), gali būti padidėjusi spontaninio persileidimo rizika. Spontaninių persileidimų rizikos interferono beta vartojusioms nėščioms moterims tinkamai įvertinti remiantis šiuo metu turimais duomenimis negalima, tačiau kol kas duomenys padidėjusios rizikos nerodo.

Jei kliniškai reikalinga, Rebif vartojimas nėštumo metu gali būti svarstomas.

Žindymas

Turimi riboti duomenys apie interferono beta-1a prasiskverbimą į motinos pieną bei interferono beta cheminės ir fiziologinės savybės rodo, kad į motinos pieną išsiskiriantis interferono beta-1a kiekis yra nereikšmingas. Kenksmingo poveikio žindomiems naujagimiams / kūdikiams nesitikima.

Rebif gali būti vartojamas žindymo metu.

Vaisingumas

Rebif poveikio vaisingumui tyrimų neatlikta.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Neigiamas poveikis centrinei nervų sistemai (pvz., galvos svaigimas), susijęs su interferono beta vartojimu, gali paveikti paciento gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus (žr. 4.8 skyrių).

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Dažniausiai pasireiškiantis nepageidaujamas preparato poveikis yra susijęs su tariamo gripo sindromu. Tariamo gripo simptomai dažniausiai stebimi pradėjus gydymą, o jį tęsiant pasireiškia vis rečiau. Maždaug 70 % pacientų, gydytų Rebif, per pirmuosius šešis gydymo mėnesius patyrė interferonams būdingą tariamo gripo sindromą. Apytikriai 30 % pacientų taip pat pasireiškė reakcijos (dažniausiai – silpnas uždegimas arba eritema) injekcijos vietoje. Besimptomis kepenų funkcijos laboratorinių parametų padidėjimas bei baltųjų kraujo kūnelių skaičiaus sumažėjimas taip pat yra dažni reiškiniai.

Dauguma interferono beta-1a sukeltų nepageidaujamų reakcijų yra silpnos ir grįžtamos, jos sėkmingai koreguojamos mažinant preparato dozes. Jei pasireiškia sunkus ir ilgalaikis nepageidaujamas poveikis, gydytojo nuožiūra Rebif dozę galima laikinai sumažinti arba gydymą laikinai nutraukti.

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas

Pateikiamos nepageidaujamos reakcijos buvo nustatytos klinikinių tyrimų metu bei po vaisto pateikimo į rinką (*žvaigždute [*] pažymėtos nepageidaujamos reakcijos buvo nustatytos poregistracinės priežiūros metu*). Toliau pateikiamas dažnio apibūdinimas: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$), labai retas ($< 1/10\,000$), dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai

Labai dažni: Neutropenija, limfopenija, leukopenija, trombocitopenija, anemija.
Reti: Trombozinė mikroangiopatija, įskaitant trombozinę trombocitopeninę purpurą ir (arba) hemolizinį ureminį sindromą* (interferono beta preparatų klasei būdinga reakcija; žr. 4.4 skyrių), pancitopenija*.

Endokrininiai sutrikimai

Nedažni: Sutrikusi skydliaukės funkcija, dažniausiai pasireiškianti hipotirodizmu arba hipertirodizmu.

Imuninės sistemos sutrikimai

Reti: Anafilaksinės reakcijos*.

Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai

Labai dažni:	Besimptomis transaminazės aktyvumo padidėjimas.
Dažni:	Didelis transaminazės aktyvumo padidėjimas.
Nedažni:	Hepatitis su gelta ar be jos*.
Reti:	Kepenų nepakankamumas* (žr. 4.4 skyrių), autoimuninis hepatitis*.

Psichikos sutrikimai

Dažni:	Depresija, nemiga.
Reti:	Bandydas nusižudyti*.

Nervų sistemos sutrikimai

Labai dažni:	Galvos skausmas.
Nedažni:	Traukuliai*.
Dažnis nežinomas:	Laikini neurologiniai simptomai (t.y. hipostezija, raumenų spazmai, paraestezija, sunkumas vaikstant, raumenų ir skeleto sustingimas), kurie gali priminti išsėtinės sklerozės paūmėjimą*.

Akių sutrikimai

Nedažni:	Tinklainės kraujagyslių sutrikimai (t. y., retinopatija, vatos pavidalo dėmės ir tinklainės arterijos arba venos nepraeinamumas)*.
----------	--

Kraujagyslių sutrikimai

Nedažni:	Tromboembolijos reiškiniai*.
----------	------------------------------

Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai

Nedažni:	Dusulys*.
Dažnis nežinomas:	Plautinė arterinė hipertenzija* (interferono preparatų klasės ženklą žr. toliau skyriuje „Plautinė arterinė hipertenzija“).

Virškinimo trakto sutrikimai

Dažni:	Viduriavimas, vėmimas, pykinimas.
--------	-----------------------------------

Odos ir poodinio audinio sutrikimai

Dažni:	Niežulys, bėrimas, eriteminis ir makulopapulinis bėrimas, alopecija*.
Nedažni:	Dilgėlinė*.
Reti:	Kvinkės edema (angioedema)*, daugiaformė raudonė (<i>erythema multiforme</i>)*, į daugiaformę raudonę panašios odos reakcijos*, <i>Stevens-Johnson</i> sindromas*.

Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai

Dažni:	Raumenų skausmas, sąnarių skausmas.
Reti:	Vaistų sukelta raudonoji vilkligė*.

Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai

Reti:	Nefrozinis sindromas*, glomerulosklerozė* (žr. 4.4 skyrių).
-------	---

Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai

Labai dažni:	Uždegimas injekcijos vietoje, reakcija injekcijos vietoje, tariamo gripo simptomai.
Dažni:	Skausmas injekcijos vietoje, nuovargis, sustingimas, karščiavimas.
Nedažni:	Nekrozė injekcijos vietoje, patinimas injekcijos vietoje, abscesas injekcijos vietoje, infekcija injekcijos vietoje*, padidėjęs prakaitavimas*.
Reti:	Celiulitas injekcijos vietoje*.
Dažnis nežinomas:	Panikulitas (pasireiškė injekcijos vietoje).

Vaikų populiacija

Formalių klinikinių arba farmakokinetikos tyrimų su vaikais ar paaugliais nebuvo atlikta. Nedidelis kiekis saugumo duomenų rodo, kad vaikams ir paaugliams (nuo 2 iki 17 metų), kurie vartojo

Rebif 22 mikrogramus arba 44 mikrogramus tris kartus per savaitę, saugumo duomenys yra panašūs, kaip ir suaugusiųjų pacientų.

Vaistų grupės poveikis

Interferonų vartojimas dažnai buvo susijęs su anoreksijos, galvos svaigimo, nerimo, aritmijos, kraujagyslių išsiplėtimo, palpitacijos, menoragijos ir metroragijos atsiradimu. Gydant interferonu beta gali padaugėti autoantikūnų.

Plautinė arterinė hipertenzija

Plautinės arterinės hipertenzijos (PAH) atvejų nustatyta vartojant preparatų, kurių sudėtyje yra interferono beta. Šio nepageidaujamo reiškinių atvejų nustatyta įvairiais laiko momentais, pvz., net praėjus keliems metams nuo gydymo interferonu beta pradžios.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Perdozavus šio vaisto, pacientas turi būti stebimas ligoninėje ir, prireikus, jam skiriamas atitinkamas palaikomasis gydymas.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – imunostimuliatoriai, interferonas, ATC kodas – L03AB07

Interferonai priklauso endogeninių glikoproteinų grupei, kuriems būdingos imunomoduliacinės, antivirusinės bei antiproliferacinės savybės.

Rebif (interferonui beta-1a) būdinga tokia pati amino rūgščių seka kaip ir žmogaus endogeniniam interferonui beta. Jis gaminamas žinduolių (kiniškojo žiurkėno kiaušidžių) ląstelėse, todėl glikozilinamas kaip natūralus baltymas.

Rebif sukelia gana stiprius farmakodinamikos pokyčius, kurie nepriklauso nuo vartojimo būdo. Pavartojus vienkartinę vaisto dozę, per 24 valandas ląstelėse bei serume padidėjo 2-5 A sintetazės aktyvumas bei beta-2 mikroglobulino ir neopterino koncentracija; 2 dienų laikotarpyje šie rodikliai pradėjo mažėti. Sušvirkštas į raumenis arba po oda vaistas sukelia visiškai tolygius atsakus. Kartotinais švirkščiant vaisto po oda kas 48 valandas (iš viso keturias dozes), šie biologiniai rodikliai išlieka padidinti, o pripratimo požymių neatsiranda.

Interferonas beta-1a, suleistas po oda sveikiems savanoriams tiriamiesiems, veikia kaip biologinio atsako žymenų (pvz., 2',5' oligoadenilato sintetazės (OAS) aktyvumo, neopterino ir beta 2 mikroglobulino) induktorius. Po vienos injekcijos po oda neopterino, beta 2 mikroglobulino ir 2',5' OAS koncentracija pasiekė didžiausiąją vertę per 24-48 valandas, MX1 – per 12 valandų, o OAS1 ir OAS2 genų raiška – per 24 valandas. Po pirmojo ir šeštojo vaisto skyrimo daugumos šių žymenų didžiausiosios vertės dydis ir laikas buvo panašūs.

Tikslus Rebif veikimo mechanizmas, gydant išsėtinę sklerozę, dar tiriamas.

Vienas kliniškinis epizodas, leidžiantis įtarti išsėtinę sklerozę

Atliktas vienas 2 metų trukmės kontroliuojamasis kliniškinis Rebif tyrimas su pacientais, kuriems pasireiškė vienas kliniškinis epizodas, leidžiantis įtarti demielinizaciją dėl išsėtinės sklerozės. Tyrime dalyvavo pacientai su atliekant MRT tyrimą T2 režimu aptiktais mažiausiai 2 ne mažesniais kaip 3 mm besimptomiais pažeidimais, mažiausiai vienas iš kurių buvo kiaušinio pavidalo, periventrikulinis arba infratentorinis. Turėjo būti atmesta bet kuri kita liga, išskyrus išsėtinę sklerozę, kuri galėtų geriau paaiškinti paciento patiriamus požymius ir simptomus.

Tiriamieji atsitiktinės atrankos būdu dvigubai koduotu metodu buvo atrinkti vartoti Rebif 44 mikrogramų tris kartus per savaitę, Rebif 44 mikrogramų kartą per savaitę arba placebo. Pasireiškus antram kliniškiam demielinizacijos epizodui, patvirtinančiam aiškią išsėtinę sklerozę, pacientams buvo atviruoju būdu skiriama rekomenduojama Rebif 44 mikrogramų dozė, vartojama tris kartus per savaitę, tačiau pirminė atranka išliko koduota.

Veiksmingumo rezultatai, šio tyrimo metu skiriant Rebif 44 mikrogramų tris kartus per savaitę, lyginant su placebo, pateikti toliau:

Rodiklis Statistika	Gydymas		Gydymo palyginimas Rebif 44 mkg tkps, plg. placebo		
	Placebas (n=171)	Rebif 44 mkg tkps (n=171)	Rizikos mažinimas	Cox proporcingasis rizikos santykis [95 % PI]	Logaritmi nio rango p vertė
McDonald (2005) konversija					
Epizodų skaičius	144	106	51 %	0,49 [0,38;0,64]	< 0,001
KM įvertis	85,8 %	62,5 %			
Kliniškai aiškios išsėtinės sklerozės (ang. CDMS) konversija					
Epizodų skaičius	60	33	52 %	0,48 [0,31;0,73]	< 0,001
KM įvertis	37,5 %	20,6 %			
Vidutinis bendrų unikalių aktyvių pažeidimų skaičius vienam tiriamajam vieno tyrimo metu dvigubai koduotu laikotarpiu					
Vidutinės mažiausiųjų kvadratu vertės (SE)	2,59 (0.30)	0.50 (0.06)	81 %	0.19 [0.14;0.26]*	<0.001

tkps: tris kartus per savaitę, PI: pasikliautinasis intervalas

* Vidutinių mažiausiųjų kvadratų verčių koeficientas [95 % PI]

Šiuo metu nėra plačiai pripažinto paciento, kuriam yra padidėjusi rizika išsivystyti išsėtinei sklerozei, apibrėžimo, nors yra konservatyvesnis siūlymas įskaityti mažiausiai devynis T2 režime hiperintensinius pažeidimus pradinio tyrimo metu ir mažiausiai vieną naują pažeidimą T2 režime arba vieną naują Gd išryškintą pažeidimą atliekant kontrolinį tyrimą praėjus mažiausiai 1 mėnesiui po pradinio tyrimo. Bet koku atveju gydymas turi būti svarstomastik pacientams, priskiriamiems didelės rizikos grupei.

Recidyvuojanti išsėtinė sklerozė

Rebif saugumas ir veiksmingumas buvo įvertintas pacientams, kuriems recidyvuojanti išsėtinė sklerozė buvo gydoma švirkščiant 11 – 44 mikrogramų (3 – 12 milijonų TV) Rebif dozę po oda tris kartus per savaitę. Įrodyta, kad tinkamai vartojant nustatytas Rebif 22 mikrogramai dozes, ligos recidyvų skaičius (per dvejus metus apytikriai 30 %) bei sunkumas sumažėjo pacientams, kuriems stiprūs paūmėjimai pasireiškė ne mažiau kaip du kartus per paskutiniuosius dvejus metus ir kuriems pagal išplėstinę negalios vertinimo skalę (INVS) neįgalumo progresavimas pradedant stebėjimą buvo nuo 0 iki 5,0 balų. Pacientų dalis su progresuojančia negalia, kuriems po trijų gydymo mėnesių būklė pagal INVS pablogėjo bent vienu tašku, sumažėjo nuo 39 % (placebo grupėje) iki 30 % (vartojusių Rebif 22 mikrogramai). Per 4 metus vidutinis paūmėjimo dažnumas sumažėjo 22 % pacientų, gydytų Rebif 22 mikrogramai ir 29 % pacientų, gydytų Rebif 44 mikrogramai grupėse, lyginant su pacientų

grupe, kuri 2 metus gavo placebo bei po to 2 metus arba Rebif 22 mikrogramai arba Rebif 44 mikrogramai.

Antrinė progresuojanti išsėtinė sklerozė

Trejus metus trukusiame tyrime antrine progresuojančia išsėtine skleroze (INVS 3-6,5) sergančių ligonių, kuriems per pastaruosius dvejus metus liga akivaizdžiai progresavo bei per paskutiniąsias 8 savaites atkryčių nepasitaikė, žymaus Rebif poveikio neįgalumo progresavimui nenustatyta, tačiau atkryčių dažnumas sumažėjo apytikriai 30%. Pacientų populiaciją padalijus į du pogrupius (su ir be atkryčių dvejų metų laikotarpyje prieš pradedant dalyvauti klinikiniuose tyrimuose), poveikis neįgalumui pacientų, kuriems nebuvo atkryčių, nepastebėtas, bet tiems pacientams, kuriems buvo atkryčių, neįgalumo progresavimo proporcija tyrimo pabaigoje sumažėjo nuo 70 % (placebo grupėje) iki 57 % (grupėje, gydytoje Rebif 22 mikrogramai ir Rebif 44 mikrogramai deriniu). Šiuos rezultatus, gautus grupėje pacientų, kurie vėliau įsijungė į tyrimus, reikėtų vertinti atsargiai.

Pirminė progresuojanti išsėtinė sklerozė

Rebif veiksmingumas pacientams, sergantiems pirmine progresuojančia išsėtine skleroze, dar neištirtas, todėl šiems pacientams jo vartoti negalima.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Sveikiems savanoriams sušvirkštus vaisto į veną, pastebėtas staigus daugiaekspONENTIS interferono beta-1a mažėjimas. Vaisto kiekis serume buvo proporcingas dozei. Švirkščiant Rebif po oda ir į raumenis, ekspozicija buvo tokia pati, kaip ir vartojant interferoną beta.

Pasiskirstymas

Po kartotinių 22 mikrogramų ir 44 mikrogramų Rebif dozių injekcijų po oda maksimali koncentracija paprastai buvo nustatyta praėjus 8 valandoms, tačiau šis laikas labai skyrėsi.

Eliminacija

Sveikiems savanoriams po oda suleidus kartotines vaisto dozes, pagrindiniai FK rodikliai (AUC_{tau} ir C_{max}) didėjo proporcingai dozės padidimui nuo 22 mikrogramų iki 44 mikrogramų. Apskaičiuotasis tariamasis pusinės eliminacijos laikas trunka 50–60 valandų; tai atitinka kaupimąsi, nustatytą po daugkartinių dozių skyrimo.

Metabolizmas

Daugiausia interferoną beta-1a metabolizuoja bei šalina kepenys ir inkstai.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Įprastų farmakologinio saugumo, kartotinių dozių toksiškumo ir genotoksiškumo ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

Kancerogeninis Rebif poveikis netirtas.

Atlikti toksinio poveikio embrionui ir (arba) vaisiui tyrimai su beždžionėmis parodė, kad reprodukcijos sutrikimų vaistas nesukėlė. Atliekant gyvūnų tyrimus, kurių metu buvo duodama kitų alfa ir beta interferonų, nustatyta padidėjusi persileidimų rizika. Nėra duomenų apie interferono beta-1a poveikį vyrų vaisingumui.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Manitolis
Poloksameras 188
L-metioninas
Benzilo alkoholis
Natrio acetatas
Acto rūgštis (pH koreguoti)
Natrio hidroksidas (pH koreguoti)
Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

18 mėnesių.
Po pirmosios injekcijos suvartoti per 28 paras.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C), atokiai nuo šaldymo elemento. Negalima užšaldyti. Užtaisą laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Prietaisą (RebiSmart) su užpildytu Rebif užtaisu laikykite prietaiso dėžutėje šaldytuve (2°C–8°C).

Ambulatoriniam naudojimui, pacientas gali išimti Rebif iš šaldytuvo ir laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje, vieną kartą, ne ilgiau, kaip 14 dienų. Vėliau Rebif būtinai reikia įdėti atgal į šaldytuvą ir jis bus tinkamas vartoti iki tinkamumo laiko pabaigos.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Užtaisai (1 tipo stiklo) su stūmoklio kamščiu (guminiu) ir gofruotu (aliuminio ir halobutilo gumos) dangteliu, užpildyti 1,5 ml injekcinio tirpalo.

Pakuotėje yra 2 užtaisai.

Ši pakuotė turėtų patenkinti gydymo kursą pradedančių pacientų poreikius pirmojo gydymo mėnesio laikotarpiu.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Injekcinis tirpalas užpildytame užtaise yra paruoštas vartoti su RebiSmart elektroniniu švirkštimo prietaisu. Prietaiso su užtaisu laikymo sąlygos nurodytos 6.4 skyriuje.

Daugkartiniam vartojimui. Naudoti tik skaidrų ar opalescuojantį tirpalą, kuriame nėra netirpių dalelių ir nėra matomų gedimo požymių.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/98/063/010

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 1998 m. gegužės 4 d.
Paskutinio perregistravimo data 2008 m. gegužės 4 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu/>.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Rebif 22 mikrogramai injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename užpildytame švirkštiklyje 0,5 ml tirpalo yra 22 mikrogramai (6 mln.TV*) interferono beta-1a **.

* milijonai tarptautinių vienetų, nustatomi matuojant interferono beta-1a citopatinį poveikį, kuris lyginamas su gamintojo interferono beta-1a standartu, kalibruojamu pagal tarptautinį NIH (Nacionalinio sveikatos instituto) standartą (GB-23-902-531).

** gaminamas taikant rekombinantinės DNR technologiją kininio žiurkėno kiaušidžių (CHO-K1) ląstelėse.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas: vienoje 0,5 ml dozėje yra 2,5 mg benzilo alkoholio. Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje.

Skaidrus arba opalescuojantis tirpalas, kurio pH yra nuo 3,5 iki 4,5, o osmoliariškumas nuo 250 iki 450 mOsm/l.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Rebif skirtas recidyvuojančia išsėtine skleroze sergantiems pacientams gydyti. Klinikiniuose tyrimuose šiai ligai buvo būdingi stiprūs paūmėjimai, kurie pasireiškė du ar daugiau kartų per paskutinius dvejus metus (žr. 5.1 skyrių).

Vaisto veiksmingumas nebuvo įrodytas antrine progresuojančia išsėtine skleroze sergantiems ligoniams, kuriems nėra būdingi nuolatiniai atkryčiai (žr. 5.1 skyrių).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą galima pradėti tik prižiūrint gydytojui, kuris turi šios ligos gydymo patirties.

Rebif preparatai yra trijų stiprumų: 8,8 mikrogramų, 22 mikrogramų ir 44 mikrogramų. Siekiant patenkinti gydymo kursą pradedančių pacientų poreikius pirmojo gydymo mėnesio laikotarpiu, yra tiekama pakuotė su dviejų stiprumų Rebif preparatais - Rebif 8,8 mikrogramai ir Rebif 22 mikrogramai.

Dozavimas

Rebif rekomenduojama švirkšti po 44 mikrogramus po oda tris kartus per savaitę. Mažesnė 22 mikrogramų dozė taip pat skiriama 3 kartus per savaitę po oda ir rekomenduojama tiems pacientams, kurie, gydytojo nuomone, netoleruoja didesnių dozių.

Siekiant, kad atsirastų tachifilaksija ir tokiu būdu sumažėtų šalutinių reiškinių, pradedant gydyti Rebif pirmą kartą, dozė reikia pamažu didinti. Ši pakuotė turėtų patenkinti gydymo kursą pradedančių pacientų poreikius pirmojo gydymo mėnesio laikotarpiu.

Vaikų populiacija

Formalių klinikinių arba farmakokinetikos tyrimų su vaikais ar paaugliais nebuvo atlikta. Tačiau retrospektyviojo vaikų kohortos tyrimo metu buvo surinkti Rebif saugumo duomenys iš vaikų (n=52) ir paauglių (n=255) medicininių įrašų. Šio tyrimo rezultatai rodo, kad vaikams (nuo 2 iki 11 metų) ir paaugliams (nuo 12 iki 17 metų), kurie vartojo Rebif 22 mikrogramus arba 44 mikrogramus po oda tris kartus per savaitę, saugumo duomenys yra panašūs, kaip ir suaugusiųjų pacientų.

Rebif saugumas ir veiksmingumas vaikams iki 2 metų amžiaus dar neištirti. Rebif negalima vartoti šioje amžiaus grupėje.

Vartojimo metodas

RebiDose yra paruoštas vartoti užpildytas švirkštiklis, skirtas leisti po oda. Jis skirtas vienkartiniam naudojimui ir jį gali naudoti tik tinkamai apmokytas pacientas ir (arba) jo globėjas.

Vartojant Rebif su RebiDose reikia laikytis preparato pakuotės lapelyje išdėstytų nurodymų.

Prieš atliekant kiekvieną injekciją ir po jos praėjus 24 valandoms, kad sušvelnėtų su Rebif vartojimu susijusio tariamojo gripo simptomai, patartina paskirti antipiretiko analgetiko.

Dar nežinoma, kiek laiko šiuo vaistiniu preparatu reikia gydyti ligonius. Nenustatyta ar ilgiau kaip 4 metus trunkantis gydymas Rebif yra saugus ir veiksmingas. Todėl rekomenduojama, kad gydantis gydytojas įvertintų paciento būklę bent kas dvejus metus pirmųjų 4 metų laikotarpiu nuo gydymo pradžios, o apie ilgiau trunkantį gydymą šiuo vaistiniu preparatu kiekvienu atveju spręstų atskirai.

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas natūraliam arba rekombinantiniam interferonui beta arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.
- Esama sunki depresija ir (arba) mintys apie savižudybę (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Atsekamumas

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, reikia aiškiai užrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.

Bendrosios rekomendacijos

Pacientus reikia informuoti apie dažniausiai pasireiškiančius šalutinius reiškinius (taip pat ir į gripą panašų sindromą), kurie susiję su beta interferono vartojimu (žr. 4.8 skyrių). Šie reiškiniai turi tendenciją stipriausiai pasireikšti gydymo pradžioje, bet, tęsiant gydymą, jų būna rečiau ir lengvesni.

Trombozinė mikroangiopatija (TMA)

Vartojant interferono beta vaistinius preparatus, pranešta apie TMA atvejus, pasireiškiančius kaip trombozinė trombocitopeninė purpura (TTP) arba hemolizinis ureminis sindromas (HUS), įskaitant mirtinus atvejus. Šie atvejai buvo užregistruoti skirtingais gydymo laikotarpiais ir gali pasireikšti praėjus nuo kelių savaičių iki kelerių metų nuo gydymo interferonu beta pradžios. Ankstyvieji klinikiniai požymiai yra trombocitopenija, naujai pasireiškusi hipertenzija, karščiavimas, centrinės nervų sistemos sutrikimo simptomai (pvz., sumišimas, parezė) ir sutrikusi inkstų funkcija. Laboratorinių tyrimų duomenys, leidžiantys įtarti TMA pasireiškimą, yra sumažėjęs trombocitų kiekis, padidėjęs laktatdehidrogenazės (LDH) aktyvumas serume dėl hemolizės ir šistocitai (eritrocitų fragmentacija) kraujo tepinėlyje. Todėl pastebėjus klinikinių TMA požymių patariama ištirti trombocitų kiekį kraujyje, LDH aktyvumą serume, kraujo tepinėlių ir inkstų funkciją. Jei

diagnozuojama TMA, reikia skubiai pradėti ją gydyti (apsvarstant plazmaferezės galimybę) ir rekomenduojama nedelsiant nutraukti gydymą Rebif.

Depresija ir mintys apie savižudybę

Rebif su atsargumu skiriamas pacientams, kuriems praeityje arba einamuoju laikotarpiu pasireiškė depresija. Tai ypatingai aktualu apie savižudybę galvojusiems ligoniams (žr. 4.3 skyrių). Žinoma, kad depresija ir mintys apie savižudybę dažniau atsiranda pacientams, kurie serga išsėtine skleroze ir vartoja interferoną. Rebif vartojantys pacientai turi būti informuojami apie tai, kad nedelsiant praneštų šį vaistą paskyrusiam gydytojui apie bet kokius depresijos ir (arba) minčių apie savižudybę atsiradimo simptomus. Pacientai, kuriems diagnozuojama depresija, turi būti atidžiai stebimi gydymo Rebif metu ir, prireikus, jiems skiriamas atitinkamas gydymas. Reikia apsvarstyti, ar verta toliau gydyti Rebif vaistu (žr. 4.3 ir 4.8 skyrių).

Traukuliai

Rebif atsargiai skiriamas pacientams, kuriems anksčiau yra buvę traukulių, ligoniams kurie gydomi vaistais nuo epilepsijos, ypatingai tuo atveju, jeigu epilepsijos su minėtais vaistais nepavyksta veiksmingai kontroliuoti. (žr. 4.5 ir 4.8 skyrius).

Širdies liga

Pacientus, sergančius širdies liga, pvz.: krūtinės angina, staziniu širdies nepakankamumu arba aritmija, pradėjus gydyti interferonu beta-1a, reikia atidžiai stebėti dėl galimo būklės pablogėjimo. Į gripą panašaus sindromo simptomai, kuriuos sukelia interferonas beta-1a, gali sukelti daug sunkumų pacientams, kuriems yra sutrikusi širdies funkcija.

Nekrozė injekcijos vietoje

Pacientams, vartojusiems Rebif, buvo stebėta nekrozė injekcijos vietoje (žr. 4.8 skyrių). Norint sumažinti nekrozės pavojų injekcijos vietoje, pacientą reikia informuoti apie tai, kad:

- vaistą būtina švirkšti aseptinėmis sąlygomis;
- kiekvieną dozę švirkšti į kitą vietą.

Jeigu pacientas vaistą švirkščiasi pats, reikėtų periodiškai tikrinti, kaip jis atlieka šią procedūrą, ypač jeigu buvo reakcija injekcijos vietoje.

Pacientas, pastebėjęs kokių nors odos pažeidimų, dėl kurių gali atsirasti tinimas arba skysčio sekrecija injekcijos vietoje, prieš tęsdamas gydymą Rebif turi pasikonsultuoti su gydytoju. Jeigu yra daugybinių pažeidimų, gydymas Rebif turėtų būti nutrauktas, kol jie neužgis. Jeigu yra pavienių pažeidimų, gydymą galima tęsti, manant, kad nekrozė nėra labai išplitusi.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Klinikiniuose Rebif tyrimuose buvo dažni besimptomiai kepenų transaminazių lygio padidėjimai (ypač alanino aminotransferazės (ALT)) ir 1-3 % ligonių kepenų transaminazių padaugėjo daugiau nei 5 kartus, lyginant su aukščiausia normos riba (ANR). Jei nėra klinikinių simptomų, ALT lygį kraujo serume reikėtų įvertinti prieš pradedant gydymą, pirmą, trečią ir šestą gydymo mėnesį, po to stebėti periodiškai. Rebif dozę reikėtų sumažinti, jei ALT koncentracija padidėjo daugiau nei 5 kartus lyginant su ANR, o vėliau, kuomet fermento lygis normalizavosi, laipsniškai vėl didinti iki buvusios. Atsargiai pradėti vartoti Rebif reikėtų tiems ligoniams, kurie sirgo sunkiomis kepenų ligomis, kuriems pasireiškia aktyvios kepenų ligos klinikiniai požymiai, piktnaudžiaujantiems alkoholiu ar padidėjus ALT kiekiui kraujo serume (>2,5 karto lyginant su ANR). Gydymą Rebif reikia nutraukti susirgus gelta ar pasireiškus kitų kepenų funkcijos sutrikimų klinikiniams simptomams.

Rebif, kaip ir kiti interferonai beta, gali sukelti sunkų kepenų pažeidimą, įskaitant ūmų kepenų nepakankamumą (žr. 4.8 skyrių). Dauguma sunkių kepenų pažeidimo atvejų pasireiškė per pirmuosius

šešis gydymo mėnesius. Retų simptomatinių kepenų funkcijos sutrikimų mechanizmai nežinomi. Nebuvo nustatyti specifiniai rizikos faktoriai.

Inkštų ir šlapimo takų sutrikimai

Nefrozinis sindromas

Gydant interferono beta preparatais, nustatyti nefrozinio sindromo dėl skirtingų jį sukeliančių nefropatijų atvejai, įskaitant kolapsinę židininę segmentinę glomerulosklerozę (ŽSGS), minimalių pakitimų nefropatiją (MPN), membranoproliferacinę glomerulonefritą (MPGN) ir membraninę glomerulopatiją (MGP). Šie reiškiniai nustatyti įvairiu gydymo metu ir jie gali pasireikšti po kelių gydymo interferonu beta metų. Rekomenduojama periodiškai stebėti ankstyvus požymius ar simptomus, pvz., edemą, proteinuriją ir inkstų funkcijos sutrikimą, ypač, jeigu pacientui yra padidėjusi inkstų ligų rizika. Reikia nedelsiant gydyti nefrozinį sindromą ir apsvarstyti gydymo Rebif nutraukimą.

Laboratorinių tyrimų rodiklių pokyčiai

Vartojant interferonus, pakinta laboratorinių tyrimų rodikliai. Todėl, be laboratorinių tyrimų, kurie paprastai atliekami gydant išsėtine skleroze sergantį pacientą, pradėjus gydymą Rebif vaistu rekomenduojama reguliariais intervalais (1,3 ir 6 mėnesį) ištirti kepenų fermentų lygį, nustatyti kraujo formulę, atlikti leukocitų diferencinį skaičiavimą bei nustatyti trombocitų skaičių. Vėliau šiuos tyrimus atlikti periodiškai, net jei nėra klinikinių simptomų.

Skydliaukės sutrikimai

Pacientams, vartojusiems Rebif, retkarčiais gali sutrikti skydliaukės veikla arba paūmėti jau esančios skydliaukės ligos. Gydymo pradžioje rekomenduojama ištirti skydliaukės funkciją ir, jei pastebėtas funkcijos sutrikimas, tyrimus atlikti kas 6-12 mėnesių nuo gydymo pradžios. Jei, prieš pradedant gydymą, testų rezultatai yra normalūs, rutininis patikrinimas nėra būtinas, bet jį reikia atlikti, jei atsirado klinikiniai skydliaukės funkcijos sutrikimai (žr. 4.8 skyrių).

Sunkus inkstų arba kepenų funkcijos nepakankamumas ir sunki mielosupresija

Pacientai, kuriems yra sunkus inkstų, kepenų funkcijos nepakankamumas arba sunki mielosupresija, interferoną beta-1a turi vartoti atsargiai. Šie ligoniniai turi būti atidžiai kontroliuojami.

Neutralizuojantys antikūnai

Serume gali atsirasti interferoną beta-1a neutralizuojančių antikūnų. Tikslus šių antikūnų atsiradimo dažnis kol kas nežinomas. Klinikiniai tyrimai rodo, kad po 24-48 mėnesių gydymo Rebif 22 mikrogramai apytikriai 24 % pacientų nuolat susidaro serumo antikūnai prieš interferoną beta-1a. Įrodyta, kad antikūnai susilpnina farmakodinaminį atsaką į interferoną beta-1a (veikia į beta-2 mikroglobuliną ir neopteriną). Nors klinikinė antikūnų susidarymo reikšmė nėra visiškai aiški, neutralizuojančių antikūnų atsiradimas susijęs su sumažėjusiu veiksmingumu, kurį įrodo klinikinių rodiklių ir magnetinio rezonanso skenavimu gautų vaizdų pokyčiai. Jei paciento atsakas į gydymą Rebif yra prastas ir susidarė neutralizuojančių antikūnų, gydytojas turėtų dar kartą apsvarstyti naudos/rizikos santykį ir nuspręsti, ar verta tęsti gydymą Rebif.

Antikūnai serume nustatomi įvairiais metodais ir jų rezultatai vertinami skirtingai, ir tai apriboja galimybę palyginti įvairių preparatų antigeniškumą.

Kitos išsėtinės sklerozės formos

Tik pavieniai saugumo ir veiksmingumo duomenys buvo gauti iš ligonių, sergančių išsėtine skleroze bei gydomų neambulatorinėmis sąlygomis. Pirminė progresuojančiąja išsėtine skleroze sergantiems pacientams Rebif vartojimas dar netirtas; todėl šiems pacientams vaistinio preparato vartoti negalima.

Pagalbinės medžiagos

Natrio kiekis

Šio vaistinio preparato dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

Benzilo alkoholis

Šio vaistinio preparato dozėje yra benzilo alkoholio. Benzilo alkoholis gali sukelti alerginių reakcijų.

Jaunesnius kaip 3 metų pacientus reikia stebėti, ar jiems neatsiranda kvėpavimo sutrikimo simptomų.

Nėščioms arba kūdiki žindančioms pacientėms reikia pasakyti apie galimą riziką dėl pagalbinės medžiagos benzilo alkoholio, kuris laikui bėgant gali kauptis organizme ir sukelti metabolinę acidozę. Vaistinių preparatų reikia atsargiai skirti pacientams, kuriems yra kepenų arba inkstų pažeidimas, nes yra galima rizika dėl pagalbinės medžiagos benzilo alkoholio, kuris laikui bėgant gali kauptis organizme ir sukelti metabolinę acidozę.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Interferono beta-1a sąveikos tyrimų žmonėms neatlikta.

Pastebėta, kad žmogui ir gyvūnams interferonai mažina kepenų nuo citochromo P 450 priklausančios fermentinės sistemos aktyvumą. Atsargiai Rebif reikėtų skirti kartu su vaistais (nuo epilepsijos, kai kuriais antidepresantais), kurių terapinis indeksas yra mažas, o klirensas didžia dalimi priklauso nuo kepenų citochromo P 450 sistemos.

Rebif sąveika su kortikosteroidais arba adrenokortikotropiniu hormonu (AKTH) nėra sistemingai ištirta. Klinikiniai tyrimai rodo, kad išsėtine skleroze sergantys pacientai recidyvų metu gali vartoti Rebif ir kortikosteroidus arba adrenokortikotropinį hormoną.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Daug iš registrų gautų duomenų (duomenys daugiau nei apie 1 000 nėštumų baigčių) ir po vaistinio preparato registracijos gauti duomenys padidėjusios sunkių apsigimimų rizikos, vartojus interferono beta prieš pastojant arba nėštumo pirmojo trimestro metu, nerodo. Tačiau vartojimo pirmojo trimestro metu trukmė neaiški, nes duomenys buvo renkami, kai interferono beta nebuvo galima vartoti nėštumo metu, ir tikėtina, kad gydymas buvo nutrauktas, įtarus ir (arba) patvirtinus nėštumą. Duomenų apie vartojimą antrojo ir trečiojo trimestro metu yra labai mažai.

Remiantis gyvūnų tyrimų duomenimis (žr. 5.3 skyrių), gali būti padidėjusi spontaninio persileidimo rizika. Spontaninių persileidimų rizikos interferono beta vartojusioms nėščioms moterims tinkamai įvertinti remiantis šiuo metu turimais duomenimis negalima, tačiau kol kas duomenys padidėjusios rizikos nerodo.

Jei kliniškai reikalinga, Rebif vartojimas nėštumo metu gali būti svarstomas.

Žindymas

Turimi riboti duomenys apie interferono beta-1a prasiskverbimą į motinos pieną bei interferono beta cheminės ir fiziologinės savybės rodo, kad į motinos pieną išsiskiriantis interferono beta-1a kiekis yra nereikšmingas. Kenksmingo poveikio žindomiems naujagimiams / kūdikiams nesitikima.

Rebif gali būti vartojamas žindymo metu.

Vaisingumas

Rebif poveikio vaisingumui tyrimų neatlikta.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Neigiamas poveikis centrinei nervų sistemai (pvz., galvos svaigimas), susijęs su interferono beta vartojimu, gali paveikti paciento gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus (žr. 4.8 skyrių).

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Dažniausiai pasireiškiantis nepageidaujamas preparato poveikis yra susijęs su tariamo gripo sindromu. Tariamo gripo simptomai dažniausiai stebimi pradėjus gydymą, o jį tęsiant pasireiškia vis rečiau. Maždaug 70 % pacientų, gydytų Rebif, per pirmuosius šešis gydymo mėnesius patyrė interferonams būdingą tariamo gripo sindromą. Apytikriai 30 % pacientų taip pat pasireiškė reakcijos (dažniausiai – silpnas uždegimas arba eritema) injekcijos vietoje. Besimptomis kepenų funkcijos laboratorinių parametrų padidėjimas bei baltųjų kraujo kūnelių skaičiaus sumažėjimas taip pat yra dažni reiškiniai.

Dauguma interferono beta-1a sukeltų nepageidaujamų reakcijų yra silpnos ir grįžtamos, jos sėkmingai koreguojamos mažinant preparato dozes. Jei pasireiškia sunkus ir ilgalaikis nepageidaujamas poveikis, gydytojo nuožiūra Rebif dozė galima laikinai sumažinti arba gydymą laikinai nutraukti.

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas

Pateikiamos nepageidaujamos reakcijos buvo nustatytos klinikinių tyrimų metu bei po vaisto pateikimo į rinką (*žvaigždute [*] pažymėtos nepageidaujamos reakcijos buvo nustatytos poregistracinės priežiūros metu*). Toliau pateikiamas dažnio apibūdinimas: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$), labai retas ($< 1/10\,000$), dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai

Labai dažni: Neutropenija, limfopenija, leukopenija, trombocitopenija, anemija.
Reti: Trombozinė mikroangiopatija, įskaitant trombozinę trombocitopeninę purpurą ir (arba) hemolizinį ureminį sindromą* (interferono beta preparatų klasei būdinga reakcija; žr. 4.4 skyrių), pancitopenija*.

Endokrininiai sutrikimai

Nedažni: Sutrikusi skydliaukės funkcija, dažniausiai pasireiškianti hipotirodizmu arba hipertirodizmu.

Imuninės sistemos sutrikimai

Reti: Anafilaksinės reakcijos*.

Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai

Labai dažni: Besimptomis transaminazės aktyvumo padidėjimas.
Dažni: Didelis transaminazės aktyvumo padidėjimas.
Nedažni: Hepatitas su gelta ar be jos*.
Reti: Kepenų nepakankamumas* (žr. 4.4 skyrių), autoimuninis hepatitas*.

Psichikos sutrikimai

Dažni: Depresija, nemiga.
Reti: Bandydas nusižudyti*.

Nervų sistemos sutrikimai

Labai dažni: Galvos skausmas.

Nedažni: Traukuliai*.

Dažnis nežinomas: Laikini neurologiniai simptomai (t.y. hipoestezija, raumenų spazmai, paraestezija, sunkumas vaikstant, raumenų ir skeleto sustingimas), kurie gali priminti išsėtinės sklerozės paūmėjimą*.

Akių sutrikimai

Nedažni: Tinklainės kraujagyslių sutrikimai (t. y., retinopatija, vatos pavidalo dėmės ir tinklainės arterijos arba venos nepraeinamumas)*.

Kraujagyslių sutrikimai

Nedažni: Tromboembolijos reiškiniai*.

Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai

Nedažni: Dusulys*.

Dažnis nežinomas: Plautinė arterinė hipertenzija* (interferono preparatų klasės ženklą žr. toliau skyriuje „Plautinė arterinė hipertenzija“).

Virškinimo trakto sutrikimai

Dažni: Viduriavimas, vėmimas, pykinimas.

Odos ir poodinio audinio sutrikimai

Dažni: Niežulys, bėrimas, eriteminis ir makulopapulinis bėrimas, alopecija*.

Nedažni: Dilgėlinė*.

Reti: Kvinkės edema (angioedema)*, daugiaformė raudonė (*erythema multiforme*)*, į daugiaformę raudonę panašios odos reakcijos*, *Stevens-Johnson* sindromas*.

Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai

Dažni: Raumenų skausmas, sąnarių skausmas.

Reti: Vaistų sukelta raudonoji vilkligė*.

Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai

Reti: Nefrozinis sindromas*, glomerulosklerozė* (žr. 4.4 skyrių).

Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai

Labai dažni: Uždegimas injekcijos vietoje, reakcija injekcijos vietoje, tariamo gripo simptomai.

Dažni: Skausmas injekcijos vietoje, nuovargis, sustingimas, karščiavimas.

Nedažni: Nekrozė injekcijos vietoje, patinimas injekcijos vietoje, abscesas injekcijos vietoje, infekcija injekcijos vietoje*, padidėjęs prakaitavimas*.

Reti: Celiulitas injekcijos vietoje*.

Dažnis nežinomas: Panikulitas (pasireiškė injekcijos vietoje).

Vaikų populiacija

Formalių klinikinių arba farmakokinetikos tyrimų su vaikais ar paaugliais nebuvo atlikta. Nedidelis kiekis saugumo duomenų rodo, kad vaikams ir paaugliams (nuo 2 iki 17 metų), kurie vartojo Rebif 22 mikrogramus arba 44 mikrogramus tris kartus per savaitę, saugumo duomenys yra panašūs, kaip ir suaugusiųjų pacientų.

Vaistų grupės poveikis

Interferonų vartojimas dažnai buvo susijęs su anoreksijos, galvos svaigimo, nerimo, aritmijos, kraujagyslių išsiplėtimo, palpitacijos, menoragijos ir metroragijos atsiradimu.

Gydant interferonu beta gali padaugėti autoantikūnų.

Plautinė arterinė hipertenzija

Plautinės arterinės hipertenzijos (PAH) atvejų nustatyta vartojant preparatų, kurių sudėtyje yra interferono beta. Šio nepageidaujamo reiškinio atvejų nustatyta įvairiais laiko momentais, pvz., net praėjus keliems metams nuo gydymo interferonu beta pradžios.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamąs nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Perdozavus šio vaisto, pacientas turi būti stebimas ligoninėje ir, prireikus, jam skiriamas atitinkamas palaikomasis gydymas.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – imunostimuliatoriai, interferonas, ATC kodas – L03AB07

Interferonai priklauso endogeninių glikoproteinų grupei, kuriems būdingos imunomoduliacinės, antivirusinės bei antiproliferacinės savybės.

Rebif (interferonui beta-1a) būdinga tokia pati amino rūgščių seka kaip ir žmogaus endogeniniam interferonui beta. Jis gaminamas žinduolių (kiniškojo žiurkėno kiaušidžių) ląstelėse, todėl glikozilinamas kaip natūralus baltymas.

Rebif sukelia gana stiprius farmakodinamikos pokyčius, kurie nepriklauso nuo vartojimo būdo. Pavartojus vienkartinę vaisto dozę, per 24 valandas ląstelėse bei serume padidėjo 2-5 A sintetazės aktyvumas bei beta-2 mikroglobulino ir neopterino koncentracija; 2 dienų laikotarpyje šie rodikliai pradėjo mažėti. Sušvirkštas į raumenis arba po oda vaistas sukelia visiškai tolygius atsakus. Kartotiniai švirkščiant vaisto po oda kas 48 valandas (iš viso keturias dozes), šie biologiniai rodikliai išlieka padidinti, o pripratimo požymių neatsiranda.

Interferonas beta-1a, suleistas po oda sveikiems savanoriams tiriamiesiems, veikia kaip biologinio atsako žymenų (pvz., 2',5' oligoadenilato sintazės (OAS) aktyvumo, neopterino ir beta 2 mikroglobulino) induktorius. Po vienos injekcijos po oda neopterino, beta 2 mikroglobulino ir 2',5' OAS koncentracija pasiekė didžiausiąją vertę per 24-48 valandas, MX1 – per 12 valandų, o OAS1 ir OAS2 genų raiška – per 24 valandas. Po pirmojo ir šeštojo vaisto skyrimo daugumos šių žymenų didžiausiosios vertės dydis ir laikas buvo panašūs.

Tikslus Rebif veikimo mechanizmas, gydant išsėtinę sklerozę, dar tiriamas.

Recidyvuojanti išsėtinė sklerozė

Rebif saugumas ir veiksmingumas buvo įvertintas pacientams, kuriems recidyvuojanti išsėtinė sklerozė buvo gydoma švirkščiant 11–44 mikrogramų (3–12 milijonų TV) Rebif dozę po oda tris kartus per savaitę. Įrodyta, kad tinkamai vartojant nustatytas Rebif 22 mikrogramai dozes, ligos recidyvų skaičius (per dvejus metus apytikriai 30 %) bei sunkumas sumažėjo pacientams, kuriems stiprūs paūmėjimai pasireiškė ne mažiau kaip du kartus per paskutiniuosius dvejus metus ir kuriems pagal išplėstinę negalios vertinimo skalę (INVS) neįgalumo progresavimas pradedant stebėjimą buvo nuo 0 iki 5,0 balų. Pacientų dalis su progresuojančia negalia, kuriems po trijų gydymo mėnesių būklė

pagal INVS pablogėjo bent vienu tašku, sumažėjo nuo 39 % (placebo grupėje) iki 30 % (vartojusių Rebif 22 mikrogramai). Per 4 metus vidutinis paūmėjimo dažnumas sumažėjo 22 % pacientų, gydytų Rebif 22 mikrogramai ir 29 % pacientų, gydytų Rebif 44 mikrogramai grupėse, lyginant su pacientų grupe, kuri 2 metus gavo placebo bei po to 2 metus arba Rebif 22 mikrogramai arba Rebif 44 mikrogramai.

Antrinė progresuojanti išsėtinė sklerozė

Trejus metus trukusiame tyrime antrine progresuojančia išsėtine skleroze (INVS 3-6,5) sergančių ligonių, kuriems per pastaruosius dvejus metus liga aktyviai progresavo bei per paskutiniąsias 8 savaites atkryčių nepasitaikė, žymaus Rebif poveikio neįgalumo progresavimui nenustatyta, tačiau atkryčių dažnumas sumažėjo apytikriai 30 %. Pacientų populiaciją padalijus į du pogrupius (su ir be atkryčių dvejų metų laikotarpyje prieš pradedant dalyvauti klinikiniuose tyrimuose), poveikis neįgalumui pacientų, kuriems nebuvo atkryčių, nepastebėtas, bet tiems pacientams, kuriems buvo atkryčių, neįgalumo progresavimo proporcija tyrimo pabaigoje sumažėjo nuo 70 % (placebo grupėje) iki 57 % (grupėje, gydytoje Rebif 22 mikrogramai ir Rebif 44 mikrogramai deriniu). Šiuos rezultatus, gautus grupėje pacientų, kurie vėliau įsijungė į tyrimus, reikėtų vertinti atsargiai.

Pirminė progresuojanti išsėtinė sklerozė

Rebif veiksmingumas pacientams, sergantiems pirmine progresuojančia išsėtine skleroze, dar neištirtas, todėl šiems pacientams jo vartoti negalima.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Sveikiems savanoriams sušvirkštus vaisto į veną, pastebėtas staigus daugiaeksponentinis interferono beta-1a mažėjimas. Vaisto kiekis serume buvo proporcingas dozei. Švirkščiant Rebif po oda ir į raumenis, ekspozicija buvo tokia pati, kaip ir vartojant interferoną beta.

Pasiskirstymas

Po kartotinių 22 mikrogramų ir 44 mikrogramų Rebif dozių injekcijų po oda maksimali koncentracija paprastai buvo nustatyta praėjus 8 valandoms, tačiau šis laikas labai skyrėsi.

Eliminacija

Sveikiems savanoriams po oda suleidus kartotines vaisto dozes, pagrindiniai FK rodikliai (AUC_{tau} ir C_{max}) didėjo proporcingai dozės padidimui nuo 22 mikrogramų iki 44 mikrogramų. Apskaičiuotasis tariamasis pusinės eliminacijos laikas trunka 50–60 valandų; tai atitinka kaupimąsi, nustatytą po daugkartinių dozių skyrimo.

Metabolizmas

Daugiausia interferoną beta-1a metabolizuoja bei šalina kepenys ir inkstai.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Įprastų farmakologinio saugumo, kartotinių dozių toksiškumo ir genotoksiškumo ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

Kancerogeninis Rebif poveikis netirtas.

Atlikti toksinio poveikio embrionui ir (arba) vaisiui tyrimai su beždžionėmis parodė, kad reprodukcijos sutrikimų vaistas nesukėlė. Atliekant gyvūnų tyrimus, kurių metu buvo duodama kitų alfa ir beta interferonų, nustatyta padidėjusi persileidimų rizika. Nėra duomenų apie interferono beta-1a poveikį vyrų vaisingumui.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Manitolis
Poloksameras 188
L-metioninas
Benzilo alkoholis
Natrio acetatas
Acto rūgštis (pH koreguoti)
Natrio hidroksidas (pH koreguoti)
Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

18 mėnesių.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C), atokiai nuo šaldymo elemento. Negalima užšaldyti. Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Ambulatoriniam naudojimui, pacientas gali išimti Rebif iš šaldytuvo ir laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje, vieną kartą, ne ilgiau, kaip 14 dienų. Vėliau Rebif būtinai reikia įdėti atgal į šaldytuvą ir jis bus tinkamas vartoti iki tinkamumo laiko pabaigos.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

1 ml talpos švirkštas (pagamintas iš I tipo stiklo) su nerūdijančio plieno adata, užpildytas 0,5 ml tirpalo.
Švirkštas hermetiškai įtaisytas vienkartiname švirkštiklio injektoriuje, kuris vadinamas RebiDose.

Pakuotėje gali būti 1, 3 arba 12 užpildytų švirkštiklių.
Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje yra paruoštas vartoti. Šioje dėžutėje yra pakuotės lapelis su išsamiais naudojimo ir tvarkymo nurodymais.

Vienkartiniam vartojimui. Naudoti tik skaidrų ar opalescuojantį tirpalą, kuriame nėra netirpių dalelių ir nėra matomų gedimo požymių.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/98/063/011

EU/1/98/063/012

EU/1/98/063/013

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 1998 m. gegužės 4 d.

Paskutinio perregistravimo data 2008 m. gegužės 4 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu/>.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Rebif 44 mikrogramai injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename užpildytame švirkštiklyje 0,5 ml tirpalo yra 44 mikrogramai (12 mln. TV*) interferono beta-1a **.

* milijonai tarptautinių vienetų, nustatomi matuojant interferono beta-1a citopatinį poveikį, kuris lyginamas su gamintojo interferono beta-1a standartu, kalibruojamu pagal tarptautinį NIH (Nacionalinio sveikatos instituto) standartą (GB-23-902-531).

** gaminamas taikant rekombinantinės DNR technologiją kininio žiurkėno kiaušidžių (CHO-K1) ląstelėse.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas: vienoje 0,5 ml dozėje yra 2,5 mg benzilo alkoholio. Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje.

Skaidrus arba opalescuojantis tirpalas, kurio pH yra nuo 3,5 iki 4,5, o osmoliariškumas nuo 250 iki 450 mOsm/l.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Rebif skirtas gydyti:

- pacientams, kuriems pasireiškė vienas demielinizacijos epizodas su aktyviu uždegiminiu procesu, jeigu atmetos alternatyvios diagnozės ir jeigu vertinama, kad kliniškai aiškios išsėtinės sklerozės išsivystymo rizika pacientui yra didelė (žr. 5.1 skyrių);
- pacientams, sergantiems recidyvuojančia išsėtine skleroze. Klinikiniuose tyrimuose šiai ligai buvo būdingi stiprūs paūmėjimai, kurie pasireiškė du ar daugiau kartų per paskutinius dvejus metus (žr. 5.1 skyrių).

Vaisto veiksmingumas nebuvo įrodytas antrine progresuojančia išsėtine skleroze sergantiems ligoniams, kuriems nėra būdingi nuolatiniai atkryčiai (žr. 5.1 skyrių).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą galima pradėti tik prižiūrint gydytojui, kuris turi šios ligos gydymo patirties.

Rebif preparatai yra trijų stiprumų: 8,8 mikrogramų, 22 mikrogramų ir 44 mikrogramų. Siekiant patenkinti gydymo kursą pradedančių pacientų poreikius pirmojo gydymo mėnesio laikotarpiu, yra tiekama pakuotė su dviejų stiprumų Rebif preparatais - Rebif 8,8 mikrogramai ir Rebif 22 mikrogramai.

Dozavimas

Siekiant, kad atsirastų tachifilaksija ir tokiu būdu sumažėtų šalutinių reiškinių, pradedant gydyti Rebif pirmą kartą, rekomenduojama skirti 8,8 mikrogramų dozę po oda, dozė iki tikslinės turi būti didinama per 4 savaitių laikotarpį taip, kaip nurodyta toliau pateiktame plane:

	Rekomenduojamas titravimas (% galutinės dozės)	Rebif 44 mikrogramų tris kartus per savaitę (tkps) titravimo dozė
1-2 savaitės	20 %	8,8 mikrogramai tkps
3-4 savaitės	50 %	22 mikrogramai tkps
5+ savaitės	100 %	44 mikrogramai tkps

Pirmasis demielinizacijos epizodas

Dozavimas pacientams, kuriems pasireiškė pirmasis demielinizacijos epizodas – 44 mikrogramai Rebif, tris kartus per savaitę leidžiant po oda.

Recidyvuojanti išsėtinė sklerozė

Rebif rekomenduojama švirkšti po 44 mikrogramus po oda tris kartus per savaitę. Mažesnė 22 mikrogramų dozė taip pat skiriama 3 kartus per savaitę po oda ir rekomenduojama tiems pacientams, kurie, gydytojo nuomone, netoleruoja didesnių dozių.

Vaikų populiacija

Formalių klinikinių arba farmakokinetikos tyrimų su vaikais ar paaugliais nebuvo atlikta. Tačiau retrospektyviojo vaikų kohortos tyrimo metu buvo surinkti Rebif saugumo duomenys iš vaikų (n=52) ir paauglių (n=255) medicininių įrašų. Šio tyrimo rezultatai rodo, kad vaikams (nuo 2 iki 11 metų) ir paaugliams (nuo 12 iki 17 metų), kurie vartojo Rebif 22 mikrogramus arba 44 mikrogramus po oda tris kartus per savaitę, saugumo duomenys yra panašūs, kaip ir suaugusiųjų pacientų.

Rebif saugumas ir veiksmingumas vaikams iki 2 metų amžiaus dar neištirti. Rebif negalima vartoti šioje amžiaus grupėje.

Vartojimo metodas

RebiDose yra paruoštas vartoti užpildytas švirkštiklis, skirtas leisti po oda. Jis skirtas vienkartiniam naudojimui ir jį gali naudoti tik tinkamai apmokytas pacientas ir (arba) jo globėjas.

Vartojant Rebif su RebiDose reikia laikytis preparato pakuotės lapelyje išdėstytų nurodymų.

Prieš atliekant kiekvieną injekciją ir po jos praėjus 24 valandoms, kad sušvelnėtų su Rebif vartojimu susijusio tariamojo gripo simptomai, patartina paskirti antipiretiko analgetiko.

Dar nežinoma, kiek laiko šiuo vaistiniu preparatu reikia gydyti ligonius. Nenustatyta ar ilgiau kaip 4 metus trunkantis gydymas Rebif yra saugus ir veiksmingas. Todėl rekomenduojama, kad gydantis gydytojas įvertintų paciento būklę bent kas dvejus metus pirmųjų 4 metų laikotarpiu nuo gydymo pradžios, o apie ilgiau trunkantį gydymą šiuo vaistiniu preparatu kiekvienu atveju spręstų atskirai.

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas natūraliam arba rekombinantiniam interferonui beta arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.
- Esama sunki depresija ir (arba) mintys apie savižudybę (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Atsekamumas

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, reikia aiškiai užrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.

Bendrosios rekomendacijos

Pacientus reikia informuoti apie dažniausiai pasireiškiančius šalutinius reiškinius (taip pat ir į gripą panašų sindromą), kurie susiję su beta interferono vartojimu (žr. 4.8 skyrių). Šie reiškiniai turi tendenciją stipriausiai pasireikšti gydymo pradžioje, bet, tęsiant gydymą, jų būna rečiau ir lengvesni.

Trombozinė mikroangiopatija (TMA)

Vartojant interferono beta vaistinius preparatus, pranešta apie TMA atvejus, pasireiškiančius kaip trombozinė trombocitopeninė purpura (TTP) arba hemolizinis ureminis sindromas (HUS), įskaitant mirtinus atvejus. Šie atvejai buvo užregistruoti skirtingais gydymo laikotarpiais ir gali pasireikšti praėjus nuo kelių savaičių iki kelerių metų nuo gydymo interferonu beta pradžios. Ankstyvieji klinikiniai požymiai yra trombocitopenija, naujai pasireiškusi hipertenzija, karščiavimas, centrinės nervų sistemos sutrikimo simptomai (pvz., sumišimas, parėzė) ir sutrikusi inkstų funkcija. Laboratorinių tyrimų duomenys, leidžiantys įtarti TMA pasireiškimą, yra sumažėjęs trombocitų kiekis, padidėjęs laktatdehidrogenazės (LDH) aktyvumas serume dėl hemolizės ir šistocitai (eritrocitų fragmentacija) kraujo tepinėlyje. Todėl pastebėjus klinikinių TMA požymių patariama ištirti trombocitų kiekį kraujyje, LDH aktyvumą serume, kraujo tepinėlių ir inkstų funkciją. Jei diagnozuojama TMA, reikia skubiai pradėti ją gydyti (apsvarstant plazmaferezės galimybę) ir rekomenduojama nedelsiant nutraukti gydymą Rebif.

Depresija ir mintys apie savižudybę

Rebif su atsargumu skiriamas pacientams, kuriems praeityje arba einamuoju laikotarpiu pasireiškė depresija. Tai ypatingai aktualu apie savižudybę galvojusiems ligoniams (žr. 4.3 skyrių). Žinoma, kad depresija ir mintys apie savižudybę dažniau atsiranda pacientams, kurie serga išsėtine skleroze ir vartoja interferoną. Rebif vartojantys pacientai turi būti informuojami apie tai, kad nedelsiant praneštų šį vaistą paskyrusiam gydytojui apie bet kokius depresijos ir (arba) minčių apie savižudybę atsiradimo simptomus. Pacientai, kuriems diagnozuojama depresija, turi būti atidžiai stebimi gydymo Rebif metu ir, prireikus, jiems skiriamas atitinkamas gydymas. Reikia apsvarstyti, ar verta toliau gydyti Rebif vaistu (žr. 4.3 ir 4.8 skyrių).

Traukuliai

Rebif atsargiai skiriamas pacientams, kuriems anksčiau yra buvę traukulių, ligoniams kurie gydomi vaistais nuo epilepsijos, ypatingai tuo atveju, jeigu epilepsijos su minėtais vaistais nepavyksta veiksmingai kontroliuoti. (žr. 4.5 ir 4.8 skyrius).

Širdies liga

Pacientus, sergančius širdies liga, pvz.: krūtinės angina, staziniu širdies nepakankamumu arba aritmija, pradėjus gydyti interferonu beta-1a, reikia atidžiai stebėti dėl galimo būklės pablogėjimo. Į gripą panašaus sindromo simptomai, kuriuos sukelia interferonas beta-1a, gali sukelti daug sunkumų pacientams, kuriems yra sutrikusi širdies funkcija.

Nekrozė injekcijos vietoje

Pacientams, vartojusiems Rebif, buvo stebėta nekrozė injekcijos vietoje (žr. 4.8 skyrių). Norint sumažinti nekrozės pavojų injekcijos vietoje, pacientą reikia informuoti apie tai, kad:

- vaistą būtina švirkšti aseptinėmis sąlygomis;
- kiekvieną dozę švirkšti į kitą vietą.

Jeigu pacientas vaistą švirkščiasi pats, reikėtų periodiškai tikrinti, kaip jis atlieka šią procedūrą, ypač jeigu buvo reakcija injekcijos vietoje.

Pacientas, pastebėjęs kokių nors odos pažeidimų, dėl kurių gali atsirasti tinimas arba skysčio sekrecija injekcijos vietoje, prieš tęsdamas gydymą Rebif turi pasikonsultuoti su gydytoju. Jeigu yra daugybinių pažeidimų, gydymas Rebif turėtų būti nutrauktas, kol jie neužgis. Jeigu yra pavienių pažeidimų, gydymą galima tęsti, manant, kad nekrozė nėra labai išplitusi.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Klinikiniuose Rebif tyrimuose buvo dažni besimptomiai kepenų transaminazių lygio padidėjimai (ypač alanino aminotransferazės (ALT)) ir 1-3 % ligonių kepenų transaminazių padaugėjo daugiau nei 5 kartus, lyginant su aukščiausia normos riba (ANR). Jei nėra klinikinių simptomų, ALT lygį kraujo serume reikėtų įvertinti prieš pradedant gydymą, pirmą, trečią ir šestą gydymo mėnesį, po to stebėti periodiškai. Rebif dozę reikėtų sumažinti, jei ALT koncentracija padidėjo daugiau nei 5 kartus lyginant su ANR, o vėliau, kuomet fermento lygis normalizavosi, laipsniškai vėl didinti iki buvusios. Atsargiai pradėti vartoti Rebif reikėtų tiems ligoniams, kurie sirgo sunkiomis kepenų ligomis, kuriems pasireiškia aktyvios kepenų ligos klinikiniai požymiai, piktnaudžiaujantiems alkoholiu ar padidėjus ALT kiekiui kraujo serume (>2,5 karto lyginant su ANR). Gydymą Rebif reikia nutraukti susirgus gelta ar pasireiškus kitų kepenų funkcijos sutrikimų klinikiniams simptomams.

Rebif, kaip ir kiti interferonai beta, gali sukelti sunkų kepenų pažeidimą, įskaitant ūmų kepenų nepakankamumą (žr. 4.8 skyrių). Dauguma sunkių kepenų pažeidimo atvejų pasireiškė per pirmuosius šešis gydymo mėnesius. Retų simptomatinių kepenų funkcijos sutrikimų mechanizmai nežinomi. Nebuvo nustatyti specifiniai rizikos faktoriai.

Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai

Nefrozinis sindromas

Gydant interferono beta preparatais, nustatyti nefrozinio sindromo dėl skirtingų jį sukeliančių nefropatijų atvejai, įskaitant kolapsinę židininę segmentinę glomerulosklerozę (ŽSGS), minimalių pakitimų nefropatiją (MPN), membranoproliferacinę glomerulonefritą (MPGN) ir membraninę glomerulopatiją (MGP). Šie reiškiniai nustatyti įvairiu gydymo metu ir jie gali pasireikšti po kelių gydymo interferonu beta metų. Rekomenduojama periodiškai stebėti ankstyvus požymius ar simptomus, pvz., edemą, proteinuriją ir inkstų funkcijos sutrikimą, ypač, jeigu pacientui yra padidėjusi inkstų ligų rizika. Reikia nedelsiant gydyti nefrozinį sindromą ir apsvarstyti gydymo Rebif nutraukimą.

Laboratorinių tyrimų rodiklių pokyčiai

Vartojant interferonus, pakinta laboratorinių tyrimų rodikliai. Kai vartojamas Rebif 44 mikrogramai, jų pakitimai truputį didesni, negu vartojant Rebif 22 mikrogramai. Todėl, be laboratorinių tyrimų, kurie paprastai atliekami gydant išsėtine skleroze sergantį pacientą, pradėjus gydymą Rebif vaistu rekomenduojama reguliariais intervalais (1,3 ir 6 mėnesį) ištirti kepenų fermentų lygį, nustatyti kraujo formulę, atlikti leukocitų diferencinį skaičiavimą bei nustatyti trombocitų skaičių. Vėliau šiuos tyrimus atlikti periodiškai, net jei nėra klinikinių simptomų. Tai turėtų būti atliekama dar dažniau, kai pradedama gydyti Rebif 44 mikrogramai.

Skyd liaukės sutrikimai

Pacientams, vartojusiems Rebif, retkarčiais gali sutrikti skyd liaukės veikla arba paūmėti jau esančios skyd liaukės ligos. Gydomo pradžioje rekomenduojama ištirti skyd liaukės funkciją ir, jei pastebėtas funkcijos sutrikimas, tyrimus atlikti kas 6-12 mėnesių nuo gydymo pradžios. Jei, prieš pradėdant gydymą, testų rezultatai yra normalūs, rutininis patikrinimas nėra būtinas, bet jį reikia atlikti, jei atsirado klinikiniai skyd liaukės funkcijos sutrikimai (žr. 4.8 skyrių).

Sunkus inkstų arba kepenų funkcijos nepakankamumas ir sunki mielosupresija

Pacientai, kuriems yra sunkus inkstų, kepenų funkcijos nepakankamumas arba sunki mielosupresija, interferoną beta-1a turi vartoti atsargiai. Šie ligoniai turi būti atidžiai kontroliuojami.

Neutralizuojantys antikūnai

Serume gali atsirasti interferoną beta-1a neutralizuojančių antikūnų. Tikslus šių antikūnų atsiradimo dažnis kol kas nežinomas. Klinikiniai tyrimai rodo, kad po 24-48 mėnesių gydymo Rebif 44 mikrogramai apytikriai 13-14 % pacientų nuolat susidaro serumo antikūnai prieš interferoną beta-1a. Įrodyta, kad antikūnai susilpnina farmakodinaminį atsaką į interferoną beta-1a (veikia į beta-2 mikroglobuliną ir neopteriną). Nors klinikinė antikūnų susidarymo reikšmė nėra visiškai aiški, neutralizuojančių antikūnų atsiradimas susijęs su sumažėjusiu veiksmingumu, kurį įrodo klinikinių rodiklių ir magnetinio rezonanso skenavimu gautų vaizdų pokyčiai. Jei paciento atsakas į gydymą Rebif yra prastas ir susidarė neutralizuojančių antikūnų, gydytojas turėtų dar kartą apsvarstyti naudos/rizikos santykį ir nuspręsti, ar verta tęsti gydymą Rebif.

Antikūnai serume nustatomi įvairiais metodais ir jų rezultatai vertinami skirtingai, ir tai apriboja galimybę palyginti įvairių preparatų antigeniškumą.

Kitos išsėtinės sklerozės formos

Tik pavieniai saugumo ir veiksmingumo duomenys buvo gauti iš ligonių, sergančių išsėtine skleroze bei gydomų neambulatorinėmis sąlygomis. Pirmine progresuojančiąja išsėtine skleroze sergantiems pacientams Rebif vartojimas dar netirtas; todėl šiems pacientams vaistinio preparato vartoti negalima.

Pagalbinės medžiagos

Natrio kiekis

Šio vaistinio preparato dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

Benzilo alkoholis

Šio vaistinio preparato dozėje yra benzilo alkoholio. Benzilo alkoholis gali sukelti alerginių reakcijų.

Jaunesnius kaip 3 metų pacientus reikia stebėti, ar jiems neatsiranda kvėpavimo sutrikimo simptomų.

Nėščioms arba kūdikį žindančioms pacientėms reikia pasakyti apie galimą riziką dėl pagalbinės medžiagos benzilo alkoholio, kuris laikui bėgant gali kauptis organizme ir sukelti metabolinę acidozę. Vaistinį preparatą reikia atsargiai skirti pacientams, kuriems yra kepenų arba inkstų pažeidimas, nes yra galima rizika dėl pagalbinės medžiagos benzilo alkoholio, kuris laikui bėgant gali kauptis organizme ir sukelti metabolinę acidozę.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Interferono beta-1a sąveikos tyrimų žmonėms neatlikta.

Pastebėta, kad žmogui ir gyvūnams interferonai mažina kepenų nuo citochromo P 450 priklausančios fermentinės sistemos aktyvumą. Atsargiai Rebif reikėtų skirti kartu su vaistais (nuo epilepsijos, kai kuriais antidepresantais), kurių terapinis indeksas yra mažas, o klirensas didžia dalimi priklauso nuo kepenų citochromo P 450 sistemos.

Rebif sąveika su kortikosteroidais arba adrenokortikotropiniu hormonu (AKTH) nėra sistemingai iširta. Klinikiniai tyrimai rodo, kad išsėtine skleroze sergantys pacientai recidyvų metu gali vartoti Rebif ir kortikosteroidus arba adrenokortikotropinį hormoną.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Daug iš registrų gautų duomenų (duomenys daugiau nei apie 1 000 nėštumų baigčių) ir po vaistinio preparato registracijos gauti duomenys padidėjusios sunkių apsigimimų rizikos, vartojus interferono beta prieš pastojant arba nėštumo pirmojo trimestro metu, nerodo. Tačiau vartojimo pirmojo trimestro metu trukmė neaiški, nes duomenys buvo renkami, kai interferono beta nebuvo galima vartoti nėštumo metu, ir tikėtina, kad gydymas buvo nutrauktas, įtarus ir (arba) patvirtinus nėštumą. Duomenų apie vartojimą antrojo ir trečiojo trimestro metu yra labai mažai.

Remiantis gyvūnų tyrimų duomenimis (žr. 5.3 skyrių), gali būti padidėjusi spontaninio persileidimo rizika. Spontaninių persileidimų rizikos interferono beta vartojusioms nėščioms moterims tinkamai įvertinti remiantis šiuo metu turimais duomenimis negalima, tačiau kol kas duomenys padidėjusios rizikos nerodo.

Jei kliniškai reikalinga, Rebif vartojimas nėštumo metu gali būti svarstomas.

Žindymas

Turimi riboti duomenys apie interferono beta-1a prasiskverbimą į motinos pieną bei interferono beta cheminės ir fiziologinės savybės rodo, kad į motinos pieną išsiskiriantis interferono beta-1a kiekis yra nereikšmingas. Kenksmingo poveikio žindomiems naujagimiams / kūdikiams nesitikima.

Rebif gali būti vartojamas žindymo metu.

Vaisingumas

Rebif poveikio vaisingumui tyrimų neatlikta.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Neigiamas poveikis centrinei nervų sistemai (pvz., galvos svaigimas), susijęs su interferono beta vartojimu, gali paveikti paciento gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus (žr. 4.8 skyrių).

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Dažniausiai pasireiškiantis nepageidaujamas preparato poveikis yra susijęs su tariamo gripo sindromu. Tariamo gripo simptomai dažniausiai stebimi pradėjus gydymą, o jį tęsiant pasireiškia vis rečiau. Maždaug 70 % pacientų, gydytų Rebif, per pirmuosius šešis gydymo mėnesius patyrė interferonams būdingą tariamo gripo sindromą. Apytikriai 30 % pacientų taip pat pasireiškė reakcijos (dažniausiai – silpnas uždegimas arba eritema) injekcijos vietoje. Besimptomis kepenų funkcijos laboratorinių parametrų padidėjimas bei baltųjų kraujo kūnelių skaičiaus sumažėjimas taip pat yra dažni reiškiniai.

Dauguma interferono beta-1a sukeltų nepageidaujamų reakcijų yra silpnos ir grįžtamos, jos sėkmingai koreguojamos mažinant preparato dozes. Jei pasireiškia sunkus ir ilgalaikis

nepageidaujamas poveikis, gydytojo nuožiūra Rebif dozę galima laikinai sumažinti arba gydymą laikinai nutraukti.

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas

Pateikiamos nepageidaujamos reakcijos buvo nustatytos klinikinių tyrimų metu bei po vaisto pateikimo į rinką (*žvaigždute [*] pažymėtos nepageidaujamos reakcijos buvo nustatytos poregistracinės priežiūros metu*). Toliau pateikiamas dažnio apibūdinimas: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$), labai retas ($< 1/10\,000$), dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai

Labai dažni: Neutropenija, limfopenija, leukopenija, trombocitopenija, anemija.
Reti: Trombozinė mikroangiopatija, įskaitant trombozinę trombocitopeninę purpurą ir (arba) hemolizinį ureminį sindromą* (interferono beta preparatų klasei būdinga reakcija; žr. 4.4 skyrių), pancitopenija*.

Endokrininiai sutrikimai

Nedažni: Sutrikusi skydliaukės funkcija, dažniausiai pasireiškianti hipotirodizmu arba hipertirodizmu.

Imuninės sistemos sutrikimai

Reti: Anafilaksinės reakcijos*.

Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai

Labai dažni: Besimptomis transaminazės aktyvumo padidėjimas.
Dažni: Didelis transaminazės aktyvumo padidėjimas.
Nedažni: Hepatitas su gelta ar be jos*.
Reti: Kepenų nepakankamumas* (žr. 4.4 skyrių), autoimuninis hepatitas*.

Psichikos sutrikimai

Dažni: Depresija, nemiga.
Reti: Bandydas nusižudyti*.

Nervų sistemos sutrikimai

Labai dažni: Galvos skausmas.
Nedažni: Traukuliai*.
Dažnis nežinomas: Laikini neurologiniai simptomai (t.y. hipoestezija, raumenų spazmai, paraestezija, sunkumas vaikstant, raumenų ir skeleto sustingimas), kurie gali priminti išsėtinės sklerozės paūmėjimą*.

Akių sutrikimai

Nedažni: Tinklainės kraujagyslių sutrikimai (t. y., retinopatija, vatos pavidalo dėmės ir tinklainės arterijos arba venos nepraeinamumas)*.

Kraujagyslių sutrikimai

Nedažni: Tromboembolijos reiškiniai*.

Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai

Nedažni: Dusulys*.
Dažnis nežinomas: Plautinė arterinė hipertenzija* (interferono preparatų klasės ženklą žr. toliau skyriuje „Plautinė arterinė hipertenzija“).

Virškinimo trakto sutrikimai

Dažni: Viduriavimas, vėmimas, pykinimas.

Odos ir poodinio audinio sutrikimai

Dažni: Niežulys, bėrimas, eriteminis ir makulopapulinis bėrimas, alopecija*.
Nedažni: Dilgėlinė*.
Reti: Kvinkės edema (angioedema)*, daugiaformė raudonė (*erythema multiforme*)*, į daugiaformę raudonę panašios odos reakcijos*, *Stevens-Johnson* sindromas*.

Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai

Dažni: Raumenų skausmas, sąnarių skausmas.
Reti: Vaistų sukelta raudonoji vilkligė*.

Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai

Reti: Nefrozinis sindromas*, glomerulosklerozė* (žr. 4.4 skyrių).

Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai

Labai dažni: Uždegimas injekcijos vietoje, reakcija injekcijos vietoje, tariamo gripo simptomai.
Dažni: Skausmas injekcijos vietoje, nuovargis, sustingimas, karščiavimas.
Nedažni: Nekrozė injekcijos vietoje, patinimas injekcijos vietoje, abscesas injekcijos vietoje, infekcija injekcijos vietoje*, padidėjęs prakaitavimas*.
Reti: Celiulitas injekcijos vietoje*.
Dažnis nežinomas: Panikulitas (pasireiškė injekcijos vietoje).

Vaikų populiacija

Formalių klinikinių arba farmakokinetikos tyrimų su vaikais ar paaugliais nebuvo atlikta. Nedidelis kiekis saugumo duomenų rodo, kad vaikams ir paaugliams (nuo 2 iki 17 metų), kurie vartojo Rebif 22 mikrogramus arba 44 mikrogramus tris kartus per savaitę, saugumo duomenys yra panašūs, kaip ir suaugusiųjų pacientų.

Vaistų grupės poveikis

Interferonų vartojimas dažnai buvo susijęs su anoreksijos, galvos svaigimo, nerimo, aritmijos, kraujagyslių išsiplėtimo, palpitacijos, menoragijos ir metroragijos atsiradimu. Gydant interferonu beta gali padaugėti autoantikūnų.

Plautinė arterinė hipertenzija

Plautinės arterinės hipertenzijos (PAH) atvejų nustatyta vartojant preparatų, kurių sudėtyje yra interferono beta. Šio nepageidaujamo reiškinių atvejų nustatyta įvairiais laiko momentais, pvz., net praėjus keliems metams nuo gydymo interferonu beta pradžios.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Perdozavus šio vaisto, pacientas turi būti stebimas ligoninėje ir, prireikus, jam skiriamas atitinkamas palaikomasis gydymas.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – imunostimuliatoriai, interferonas, ATC kodas – L03AB07

Interferonai priklauso endogeninių glikoproteinų grupei, kuriems būdingos imunomoduliacinės, antivirusinės bei antiproliferacinės savybės.

Rebif (interferonui beta-1a) būdinga tokia pati amino rūgščių seka kaip ir žmogaus endogeniniam interferonui beta. Jis gaminamas žinduolių (kiniškojo žiurkėno kiaušidžių) ląstelėse, todėl glikozilinamas kaip natūralus baltymas.

Rebif sukelia gana stiprius farmakodinamikos pokyčius, kurie nepriklauso nuo vartojimo būdo. Pavartojus vienkartinę vaisto dozę, per 24 valandas ląstelėse bei serume padidėjo 2-5 A sintetazės aktyvumas bei beta-2 mikroglobulino ir neopterino koncentracija; 2 dienų laikotarpyje šie rodikliai pradėjo mažėti. Sušvirkštas į raumenis arba po oda vaistas sukelia visiškai tolygius atsakus. Kartotinais švirkščiant vaisto po oda kas 48 valandas (iš viso keturias dozes), šie biologiniai rodikliai išlieka padidinti, o pripratimo požymių neatsiranda.

Interferonas beta-1a, suleistas po oda sveikiems savanoriams tiriamiesiems, veikia kaip biologinio atsako žymenų (pvz., 2',5' oligoadenilato sintazės (OAS) aktyvumo, neopterino ir beta 2 mikroglobulino) induktorius. Po vienos injekcijos po oda neopterino, beta 2 mikroglobulino ir 2',5' OAS koncentracija pasiekė didžiausiąją vertę per 24-48 valandas, MX1 – per 12 valandų, o OAS1 ir OAS2 genų raiška – per 24 valandas. Po pirmojo ir šeštojo vaisto skyrimo daugumos šių žymenų didžiausiosios vertės dydis ir laikas buvo panašūs.

Tikslus Rebif veikimo mechanizmas, gydant išsėtinę sklerozę, dar tiriamas.

Vienas klinikinis epizodas, leidžiantis įtarti išsėtinę sklerozę

Atliktas vienas 2 metų trukmės kontroliuojamasis klinikinis Rebif tyrimas su pacientais, kuriems pasireiškė vienas klinikinis epizodas, leidžiantis įtarti demielinizaciją dėl išsėtinės sklerozės. Tyrime dalyvavo pacientai su atliekant MRT tyrimą T2 režimu aptiktais mažiausiai 2 ne mažesniais kaip 3 mm besimptomiais pažeidimais, mažiausiai vienas iš kurių buvo kiaušinio pavidalo, periventrikulinis arba infratentorinis. Turėjo būti atmesta bet kuri kita liga, išskyrus išsėtinę sklerozę, kuri galėtų geriau paaiškinti paciento patiriamus požymius ir simptomus.

Tiriamieji atsitiktinės atrankos būdu dvigubai koduotu metodu buvo atrinkti vartoti Rebif 44 mikrogramų tris kartus per savaitę, Rebif 44 mikrogramų kartą per savaitę arba placebą. Pasireiškus antram klinikiniam demielinizacijos epizodui, patvirtinančiam aiškią išsėtinę sklerozę, pacientams buvo atviruoju būdu skiriama rekomenduojama Rebif 44 mikrogramų dozė, vartojama tris kartus per savaitę, tačiau pirminė atranka išliko koduota.

Veiksmingumo rezultatai, šio tyrimo metu skiriant Rebif 44 mikrogramų tris kartus per savaitę, lyginant su placebo, pateikti toliau:

Rodiklis Statistika	Gydymas		Gydymo palyginimas Rebif 44 mkg tkps, plg. placebo		
	Placebas (n=171)	Rebif 44 mkg tkps (n=171)	Rizikos mažinimas	Cox proporcingasis rizikos santykis [95 % PI]	Logaritmi nio rango p vertė
McDonald (2005) konversija					
Epizodų skaičius	144	106	51 %	0,49 [0,38;0,64]	< 0,001
KM įvertis	85,8 %	62,5 %			
Kliniškai aiškios išsėtinės sklerozės (ang. CDMS) konversija					
Epizodų skaičius	60	33	52 %	0,48 [0,31;0,73]	< 0,001
KM įvertis	37,5 %	20,6 %			
Vidutinis bendrų unikalių aktyvių pažeidimų skaičius vienam tiriamajam vieno tyrimo metu dvigubai koduotu laikotarpiu					
Vidutinės mažiausiųjų kvadratu vertės (SE)	2,59 (0,30)	0,50 (0,06)	81 %	0,19 [0,14;0,26]*	<0,001

tkps: tris kartus per savaitę, PI: pasikliautinasis intervalas

* Vidutinių mažiausiųjų kvadratų verčių koeficientas [95 % PI]

Šiuo metu nėra plačiai pripažinto paciento, kuriam yra padidėjusi rizika išsivystyti išsėtinei sklerozei, apibrėžimo, nors yra konservatyvesnis siūlymas įskaityti mažiausiai devynis T2 režime hiperintensinius pažeidimus pradinio tyrimo metu ir mažiausiai vieną naują pažeidimą T2 režime arba vieną naują Gd išryškintą pažeidimą atliekant kontrolinį tyrimą praėjus mažiausiai 1 mėnesiui po pradinio tyrimo. Bet koku atveju gydymas turi būti svarstomastik pacientams, priskiriamiems didelės rizikos grupei.

Recidyvuojanti išsėtinė skleroze

Rebif saugumas ir veiksmingumas buvo įvertintas pacientams, kuriems recidyvuojanti išsėtinė skleroze buvo gydoma švirkščiant 11-44 mikrogramų (3-12 milijonų TV) Rebif dozę po oda tris kartus per savaitę. Įrodyta, kad tinkamai vartojant nustatytas Rebif 44 mikrogramai dozes, ligos recidyvų skaičius (per dvejus metus apytikriai 30 %) bei sunkumas sumažėjo pacientams, kuriems stiprūs paūmėjimai pasireiškė ne mažiau kaip du kartus per paskutiniuosius dvejus metus ir kuriems pagal išplėstinę negalios vertinimo skalę (INVS) neįgalumo progresavimas pradėdant stebėjamą buvo nuo 0 iki 5,0 balų. Pacientų dalis su progresuojančia negalia, kuriems po trijų gydymo mėnesių būklė pagal INVS pablogėjo bent vienu tašku, sumažėjo nuo 39 % (placebo grupėje) iki 27 % (vartojusių Rebif 44 mikrogramai). Per 4 metus vidutinis paūmėjimo dažnumas sumažėjo 22 % pacientų, gydytų Rebif 22 mikrogramai ir 29 % pacientų, gydytų Rebif 44 mikrogramai grupėse, lyginant su pacientų grupe, kuri 2 metus gavo placebo bei po to 2 metus arba Rebif 22 mikrogramai arba Rebif 44 mikrogramai.

Antrinė progresuojanti išsėtinė skleroze

Trejus metus trukusiame tyrime antrine progresuojančia išsėtine skleroze (INVS 3-6,5) sergančių ligonių, kuriems per pastaruosius dvejus metus liga akivaizdžiai progresavo bei per paskutiniuosius 8 savaites atkryčių nepasitaikė, žymaus Rebif poveikio neįgalumo progresavimui nenustatyta, tačiau atkryčių dažnumas sumažėjo apytikriai 30 %. Pacientų populiaciją padalijus į du pogrupius (su ir be atkryčių dvejų metų laikotarpyje prieš pradėdant dalyvauti klinikiniuose tyrimuose), poveikis neįgalumui pacientų, kuriems nebuvo atkryčių, nepastebėtas, bet tiems pacientams, kuriems buvo atkryčių, neįgalumo progresavimo proporcija tyrimo pabaigoje sumažėjo nuo 70 % (placebo grupėje) iki 57 % (grupėje, gydytoje Rebif 22 mikrogramai ir Rebif 44 mikrogramai deriniu). Šiuos rezultatus, gautus grupėje pacientų, kurie vėliau įsijungė į tyrimus, reikėtų vertinti atsargiai.

Pirminė progresuojanti išsėtinė sklerozė

Rebif veiksmingumas pacientams, sergantiems pirmine progresuojančia išsėtine skleroze, dar neištirtas, todėl šiems pacientams jo vartoti negalima.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Sveikiems savanoriams sušvirkštus vaisto į veną, pastebėtas staigus daugiaeksponentis interferono beta-1a mažėjimas. Vaisto kiekis serume buvo proporcingas dozei. Švirkščiant Rebif po oda ir į raumenis, ekspozicija buvo tokia pati, kaip ir vartojant interferoną beta.

Pasiskirstymas

Po kartotinių 22 mikrogramų ir 44 mikrogramų Rebif dozių injekcijų po oda maksimali koncentracija paprastai buvo nustatyta praėjus 8 valandoms, tačiau šis laikas labai skyrėsi.

Eliminacija

Sveikiems savanoriams po oda suleidus kartotines vaisto dozes, pagrindiniai FK rodikliai (AUC_{tau} ir C_{max}) didėjo proporcingai dozės padidinimui nuo 22 mikrogramų iki 44 mikrogramų. Apskaičiuotasis tariamasis pusinės eliminacijos laikas trunka 50–60 valandų; tai atitinka kaupimąsi, nustatytą po daugkartinių dozių skyrimo.

Metabolizmas

Daugiausia interferoną beta-1a metabolizuoja bei šalina kepenys ir inkstai.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Iprastų farmakologinio saugumo, kartotinių dozių toksiškumo ir genotoksiškumo ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

Kancerogeninis Rebif poveikis netirtas.

Atlikti toksinio poveikio embrionui ir (arba) vaisiui tyrimai su beždžionėmis parodė, kad reprodukcijos sutrikimų vaistas nesukėlė. Atliekant gyvūnų tyrimus, kurių metu buvo duodama kitų alfa ir beta interferonų, nustatyta padidėjusi persileidimų rizika. Nėra duomenų apie interferono beta-1a poveikį vyrų vaisingumui.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Manitolis
Poloksameras 188
L-metioninas
Benzilo alkoholis
Natrio acetatas
Acto rūgštis (pH koreguoti)
Natrio hidroksidas (pH koreguoti)
Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtinai.

6.3 Tinkamumo laikas

18 mėnesių.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C), atokiai nuo šaldymo elemento. Negalima užšaldyti. Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Ambulatoriniam naudojimui, pacientas gali išimti Rebif iš šaldytuvo ir laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje, vieną kartą, ne ilgiau, kaip 14 dienų. Vėliau Rebif būtinai reikia įdėti atgal į šaldytuvą ir jis bus tinkamas vartoti iki tinkamumo laiko pabaigos.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

1 ml talpos švirkštas (pagamintas iš I tipo stiklo) su nerūdijančio plieno adata, užpildytas 0,5 ml tirpalo.

Švirkštas hermetiškai įtaisytas vienkartiniam švirkštiklio injektoriuje, kuris vadinamas RebiDose.

Pakuotėje gali būti 1, 3 arba 12 užpildytų švirkštiklių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje yra paruoštas vartoti. Šioje dėžutėje yra pakuotės lapelis su išsamiais naudojimo ir tvarkymo nurodymais.

Vienkartiniam vartojimui. Naudoti tik skaidrų ar opalescuojantį tirpalą, kuriame nėra netirpių dalelių ir nėra matomų gedimo požymių.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 1998 m. gegužės 4 d.

Paskutinio perregistravimo data 2008 m. gegužės 4 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu/>.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Rebif 8,8 mikrogramai injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje

Rebif 22 mikrogramai injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename užpildytame švirkštiklyje 0,2 ml tirpalo yra 8,8 mikrogramai (2,4 mln. TV*) interferono beta-1a**.

* milijonai tarptautinių vienetų, nustatomi matuojant interferono beta-1a citopatinį poveikį, kuris lyginamas su gamintojo interferono beta-1a standartu, kalibruojamu pagal tarptautinį NIH (Nacionalinio sveikatos instituto) standartą (GB-23-902-531).

** gaminamas taikant rekombinantinės DNR technologiją kininio žiurkėno kiaušidžių (CHO-K1) ląstelėse.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas: vienoje 0,2 ml dozėje yra 1,0 mg benzilo alkoholio. Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

Kiekviename užpildytame švirkštiklyje 0,5 ml tirpalo yra 22 mikrogramai (6 mln. TV*) interferono beta-1a**.

* milijonai tarptautinių vienetų, nustatomi matuojant interferono beta-1a citopatinį poveikį, kuris lyginamas su gamintojo interferono beta-1a standartu, kalibruojamu pagal tarptautinį NIH (Nacionalinio sveikatos instituto) standartą (GB-23-902-531).

** gaminamas taikant rekombinantinės DNR technologiją kininio žiurkėno kiaušidžių (CHO-K1) ląstelėse.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas: vienoje 0,5 ml dozėje yra 2,5 mg benzilo alkoholio. Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje.

Skaidrus arba opalescuojantis tirpalas, kurio pH yra nuo 3,5 iki 4,5, o osmoliariškumas nuo 250 iki 450 mOsm/l.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Rebif skirtas gydyti:

- pacientams, kuriems pasireiškė vienas demielinizacijos epizodas su aktyviu uždegiminiu procesu, jeigu atmestos alternatyvios diagnozės ir jeigu vertinama, kad kliniškai aiškios išsėtinės sklerozės išsivystymo rizika pacientui yra didelė (žr. 5.1 skyrių);
- pacientams, sergantiems recidyvuojančia išsėtine skleroze. Klinikiniuose tyrimuose šiai ligai buvo būdingi stiprūs paūmėjimai, kurie pasireiškė du ar daugiau kartų per paskutinius dvejus metus (žr. 5.1 skyrių).

Vaisto veiksmingumas nebuvo įrodytas antrine progresuojančia išsėtine skleroze sergantiems ligoniams, kuriems nėra būdingi nuolatiniai atkryčiai (žr. 5.1 skyrių).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą galima pradėti tik prižiūrint gydytojui, kuris turi šios ligos gydymo patirties.

Dozavimas

Ši pakuotė turėtų patenkinti gydymo kursą pradedančių pacientų poreikius pirmojo gydymo mėnesio laikotarpiu. Siekiant, kad atsirastų tachifilaksija ir tokiu būdu sumažėtų šalutinių reiškinių, pradedant gydyti Rebif pirmą kartą, rekomenduojama skirti 8,8 mikrogramų dozę po oda, dozė iki tikslinės turi būti didinama per 4 savaitių laikotarpį taip, kaip nurodyta toliau pateiktame plane:

	Rekomenduojamas titravimas (% galutinės dozės)	Rebif 44 mikrogramų tris kartus per savaitę (tkps) titravimo dozė
1-2 savaitės	20 %	8,8 mikrogramai tkps
3-4 savaitės	50 %	22 mikrogramai tkps
5+ savaitės	100 %	44 mikrogramai tkps

Vaikų populiacija

Formalių klinikinių arba farmakokinetikos tyrimų su vaikais ar paaugliais nebuvo atlikta. Tačiau retrospektyviojo vaikų kohortos tyrimo metu buvo surinkti Rebif saugumo duomenys iš vaikų (n=52) ir paauglių (n=255) medicininių įrašų. Šio tyrimo rezultatai rodo, kad vaikams (nuo 2 iki 11 metų) ir paaugliams (nuo 12 iki 17 metų), kurie vartojo Rebif 22 mikrogramus arba 44 mikrogramus po oda tris kartus per savaitę, saugumo duomenys yra panašūs, kaip ir suaugusiųjų pacientų.

Rebif saugumas ir veiksmingumas vaikams iki 2 metų amžiaus dar neištirti. Rebif negalima vartoti šioje amžiaus grupėje.

Vartojimo metodas

RebiDose yra paruoštas vartoti užpildytas švirkštiklis, skirtas leisti po oda. Jis skirtas vienkartiniam naudojimui ir jį gali naudoti tik tinkamai apmokytas pacientas ir (arba) jo globėjas.

Vartojant Rebif su RebiDose reikia laikytis preparato pakuotės lapelyje išdėstytų nurodymų.

Prieš atliekant kiekvieną injekciją ir po jos praėjus 24 valandoms, kad sušvelnėtų su Rebif vartojimu susijusio tariamojo gripo simptomai, patartina paskirti antipiretiko analgetiko.

Dar nežinoma, kiek laiko šiuo vaistiniu preparatu reikia gydyti ligonius. Nenustatyta ar ilgiau kaip 4 metus trunkantis gydymas Rebif yra saugus ir veiksmingas. Todėl rekomenduojama, kad gydantis gydytojas įvertintų paciento būklę bent kas dvejus metus pirmųjų 4 metų laikotarpiu nuo gydymo pradžios, o apie ilgiau trunkantį gydymą šiuo vaistiniu preparatu kiekvienu atveju spęstų atskirai.

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas natūraliam arba rekombinantiniam interferonui beta arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.
- Esama sunki depresija ir (arba) mintys apie savižudybę (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Atsekamumas

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, reikia aiškiai užrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.

Bendrosios rekomendacijos

Pacientus reikia informuoti apie dažniausiai pasireiškiančius šalutinius reiškinius (taip pat ir į gripą panašų sindromą), kurie susiję su beta interferono vartojimu (žr. 4.8 skyrių). Šie reiškiniai turi tendenciją stipriausiai pasireikšti gydymo pradžioje, bet, tęsiant gydymą, jų būna rečiau ir lengvesni.

Trombozinė mikroangiopatija (TMA)

Vartojant interferono beta vaistinius preparatus, pranešta apie TMA atvejus, pasireiškiančius kaip trombozinė trombocitopeninė purpura (TTP) arba hemolizinis ureminis sindromas (HUS), įskaitant mirtinus atvejus. Šie atvejai buvo užregistruoti skirtingais gydymo laikotarpiais ir gali pasireikšti praėjus nuo kelių savaičių iki kelerių metų nuo gydymo interferonu beta pradžios. Ankstyvieji klinikiniai požymiai yra trombocitopenija, naujai pasireiškusi hipertenzija, karščiavimas, centrinės nervų sistemos sutrikimo simptomai (pvz., sumišimas, parėzė) ir sutrikusi inkstų funkcija. Laboratorinių tyrimų duomenys, leidžiantys įtarti TMA pasireiškimą, yra sumažėjęs trombocitų kiekis, padidėjęs laktatdehidrogenazės (LDH) aktyvumas serume dėl hemolizės ir sistocitai (eritrocitų fragmentacija) kraujo tepinėlyje. Todėl pastebėjus klinikinių TMA požymių patariama ištirti trombocitų kiekį kraujyje, LDH aktyvumą serume, kraujo tepinėlių ir inkstų funkciją. Jei diagnozuojama TMA, reikia skubiai pradėti ją gydyti (apsvarstant plazmaferezės galimybę) ir rekomenduojama nedelsiant nutraukti gydymą Rebif.

Depresija ir mintys apie savižudybę

Rebif su atsargumu skiriamas pacientams, kuriems praeityje arba einamuoju laikotarpiu pasireiškė depresija. Tai ypatingai aktualu apie savižudybę galvojusiems ligoniams (žr. 4.3 skyrių). Žinoma, kad depresija ir mintys apie savižudybę dažniau atsiranda pacientams, kurie serga išsėtine skleroze ir vartoja interferoną. Rebif vartojantys pacientai turi būti informuojami apie tai, kad nedelsiant praneštų šį vaistą paskyrusiam gydytojui apie bet kokius depresijos ir (arba) minčių apie savižudybę atsiradimo simptomus. Pacientai, kuriems diagnozuojama depresija, turi būti atidžiai stebimi gydymo Rebif metu ir, prireikus, jiems skiriamas atitinkamas gydymas. Reikia apsvarstyti, ar verta toliau gydyti Rebif vaistu (žr. 4.3 ir 4.8 skyrių).

Traukuliai

Rebif atsargiai skiriamas pacientams, kuriems anksčiau yra buvę traukulių, ligoniams kurie gydomi vaistais nuo epilepsijos, ypatingai tuo atveju, jeigu epilepsijos su minėtais vaistais nepavyksta veiksmingai kontroliuoti. (žr. 4.5 ir 4.8 skyrius).

Širdies liga

Pacientus, sergančius širdies liga, pvz.: krūtinės angina, staziniu širdies nepakankamumu arba aritmija, pradėjus gydyti interferonu beta-1a, reikia atidžiai stebėti dėl galimo būklės pablogėjimo. Į gripą panašaus sindromo simptomai, kuriuos sukelia interferonas beta-1a, gali sukelti daug sunkumų pacientams, kuriems yra sutrikusi širdies funkcija.

Nekrozė injekcijos vietoje

Pacientams, vartojusiems Rebif, buvo stebėta nekrozė injekcijos vietoje (žr. 4.8 skyrių). Norint sumažinti nekrozės pavojų injekcijos vietoje, pacientą reikia informuoti apie tai, kad:

- vaistą būtina švirkšti aseptinėmis sąlygomis;
- kiekvieną dozę švirkšti į kitą vietą.

Jeigu pacientas vaistą švirkščiasi pats, reikėtų periodiškai tikrinti, kaip jis atlieka šią procedūrą, ypač jeigu buvo reakcija injekcijos vietoje.

Pacientas, pastebėjęs kokių nors odos pažeidimų, dėl kurių gali atsirasti tinimas arba skysčio sekrecija injekcijos vietoje, prieš tęsdamas gydymą Rebif turi pasikonsultuoti su gydytoju. Jeigu yra daugybinių

pažeidimų, gydymas Rebif turėtų būti nutrauktas, kol jie neužgis. Jeigu yra pavienių pažeidimų, gydymą galima tęsti, manant, kad nekrozė nėra labai išplitusi.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Klinikiniuose Rebif tyrimuose buvo dažni besimptomiai kepenų transaminazių lygio padidėjimai (ypač alanino aminotransferazės (ALT)) ir 1-3 % ligonių kepenų transaminazių padaugėjo daugiau nei 5 kartus, lyginant su aukščiausia normos riba (ANR). Jei nėra klinikinių simptomų, ALT lygį kraujo serume reikėtų įvertinti prieš pradedant gydymą, pirmą, trečią ir šestą gydymo mėnesį, po to stebėti periodiškai. Rebif dozę reikėtų sumažinti, jei ALT koncentracija padidėjo daugiau nei 5 kartus lyginant su ANR, o vėliau, kuomet fermento lygis normalizavosi, laipsniškai vėl didinti iki buvusios. Atsargiai pradėti vartoti Rebif reikėtų tiems ligoniams, kurie sirgo sunkiomis kepenų ligomis, kuriems pasireiškia aktyvios kepenų ligos klinikiniai požymiai, piktnaudžiaujantiems alkoholiu ar padidėjus ALT kiekiui kraujo serume ($>2,5$ karto lyginant su ANR). Gydymą Rebif reikia nutraukti susirgus gelta ar pasireiškus kitų kepenų funkcijos sutrikimų klinikiniams simptomams.

Rebif, kaip ir kiti interferonai beta, gali sukelti sunkų kepenų pažeidimą, įskaitant ūmų kepenų nepakankamumą (žr. 4.8 skyrių). Dauguma sunkių kepenų pažeidimo atvejų pasireiškė per pirmuosius šešis gydymo mėnesius. Retų simptomatinių kepenų funkcijos sutrikimų mechanizmai nežinomi. Nebuvo nustatyti specifiniai rizikos faktoriai.

Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai

Nefrozinis sindromas

Gydant interferono beta preparatais, nustatyti nefrozinio sindromo dėl skirtingų jį sukeliančių nefropatijų atvejai, įskaitant kolapsinę židininę segmentinę glomerulosklerozę (ŽSGS), minimalių pakitimų nefropatiją (MPN), membranoproliferacinę glomerulonefritą (MPGN) ir membraninę glomerulopatiją (MGP). Šie reiškiniai nustatyti įvairiu gydymo metu ir jie gali pasireikšti po kelių gydymo interferonu beta metų. Rekomenduojama periodiškai stebėti ankstyvus požymius ar simptomus, pvz., edemą, proteinuriją ir inkstų funkcijos sutrikimą, ypač, jeigu pacientui yra padidėjusi inkstų ligų rizika. Reikia nedelsiant gydyti nefrozinį sindromą ir apsvarstyti gydymo Rebif nutraukimą.

Laboratorinių tyrimų rodiklių pokyčiai

Vartojant interferonus, pakinta laboratorinių tyrimų rodikliai. Todėl, be laboratorinių tyrimų, kurie paprastai atliekami gydant išsėtine skleroze sergantį pacientą, pradėjus gydymą Rebif vaistu rekomenduojama reguliariais intervalais (1,3 ir 6 mėnesį) ištirti kepenų fermentų lygį, nustatyti kraujo formulę, atlikti leukocitų diferencinį skaičiavimą bei nustatyti trombocitų skaičių. Vėliau šiuos tyrimus atlikti periodiškai, net jei nėra klinikinių simptomų.

Skyd liaukės sutrikimai

Pacientams, vartojusiems Rebif, retkarčiais gali sutrikti skyd liaukės veikla arba paūmėti jau esančios skyd liaukės ligos. Gydymo pradžioje rekomenduojama ištirti skyd liaukės funkciją ir, jei pastebėtas funkcijos sutrikimas, tyrimus atlikti kas 6-12 mėnesių nuo gydymo pradžios. Jei, prieš pradedant gydymą, testų rezultatai yra normalūs, rutininis patikrinimas nėra būtinas, bet jį reikia atlikti, jei atsirado klinikiniai skyd liaukės funkcijos sutrikimai (žr. 4.8 skyrių).

Sunkus inkstų arba kepenų funkcijos nepakankamumas ir sunki mielosupresija

Pacientai, kuriems yra sunkus inkstų, kepenų funkcijos nepakankamumas arba sunki mielosupresija, interferoną beta-1a turi vartoti atsargiai. Šie ligoniai turi būti atidžiai kontroliuojami.

Neutralizuojantys antikūnai

Serume gali atsirasti interferoną beta-1a neutralizuojančių antikūnų. Tikslus šių antikūnų atsiradimo dažnis kol kas nežinomas. Klinikiniai tyrimai rodo, kad po 24-48 mėnesių gydymo Rebif 22 mikrogramai apytikriai 24 % pacientų nuolat susidaro serumo antikūnai prieš interferoną beta-1a. Įrodyta, kad antikūnai susilpnina farmakodinaminį atsaką į interferoną beta-1a (veikia į beta-2 mikroglobuliną ir neopteriną). Nors klinikinė antikūnų susidarymo reikšmė nėra visiškai aiški, neutralizuojančių antikūnų atsiradimas susijęs su sumažėjusiu veiksmingumu, kurį įrodo klinikinių rodiklių ir magnetinio rezonanso skenavimu gautų vaizdų pokyčiai. Jei paciento atsakas į gydymą Rebif yra prastas ir susidarė neutralizuojančių antikūnų, gydytojas turėtų dar kartą apsvarstyti naudos/rizikos santykį ir nuspręsti, ar vėliau tęsti gydymą Rebif.

Antikūnai serume nustatomi įvairiais metodais ir jų rezultatai vertinami skirtingai, ir tai apriboja galimybę palyginti įvairių preparatų antigeniškumą.

Kitos išsėtinės sklerozės formos

Tik pavieniai saugumo ir veiksmingumo duomenys buvo gauti iš ligonių, sergančių išsėtine skleroze bei gydomų neambulatorinėmis sąlygomis. Pirminė progresuojančiąja išsėtine skleroze sergantiems pacientams Rebif vartojimas dar netirtas; todėl šiems pacientams vaistinio preparato vartoti negalima.

Pagalbinės medžiagos

Natrio kiekis

Šio vaistinio preparato dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

Benzilo alkoholis

Šio vaistinio preparato dozėje yra benzilo alkoholio. Benzilo alkoholis gali sukelti alerginių reakcijų.

Jaunesnius kaip 3 metų pacientus reikia stebėti, ar jiems neatsiranda kvėpavimo sutrikimo simptomų.

Nėščioms arba kūdikį žindančioms pacientėms reikia pasakyti apie galimą riziką dėl pagalbinės medžiagos benzilo alkoholio, kuris laikui bėgant gali kauptis organizme ir sukelti metabolinę acidozę. Vaistinį preparatą reikia atsargiai skirti pacientams, kuriems yra kepenų arba inkstų pažeidimas, nes yra galima rizika dėl pagalbinės medžiagos benzilo alkoholio, kuris laikui bėgant gali kauptis organizme ir sukelti metabolinę acidozę.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Interferono beta-1a sąveikos tyrimų žmonėms neatlikta.

Pastebėta, kad žmogui ir gyvūnams interferonai mažina kepenų nuo citochromo P 450 priklausančios fermentinės sistemos aktyvumą. Atsargiai Rebif reikėtų skirti kartu su vaistais (nuo epilepsijos, kai kuriais antidepresantais), kurių terapinis indeksas yra mažas, o klirensas didžia dalimi priklauso nuo kepenų citochromo P 450 sistemos.

Rebif sąveika su kortikosteroidais arba adrenokortikotropiniu hormonu (AKTH) nėra sistemingai ištirta. Klinikiniai tyrimai rodo, kad išsėtine skleroze sergantys pacientai recidyvų metu gali vartoti Rebif ir kortikosteroidus arba adrenokortikotropinį hormoną.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Daug iš registru gautų duomenų (duomenys daugiau nei apie 1 000 nėštumų baigčių) ir po vaistinio preparato registracijos gauti duomenys padidėjusios sunkių apsigimimų rizikos, vartojus interferono beta prieš pastojant arba nėštumo pirmojo trimestro metu, nerodo. Tačiau vartojimo pirmojo trimestro metu trukmė neaiški, nes duomenys buvo renkami, kai interferono beta nebuvo galima vartoti nėštumo metu, ir tikėtina, kad gydymas buvo nutrauktas, įtarus ir (arba) patvirtinus nėštumą. Duomenų apie vartojimą antrojo ir trečiojo trimestro metu yra labai mažai.

Remiantis gyvūnų tyrimų duomenimis (žr. 5.3 skyrių), gali būti padidėjusi spontaninio persileidimo rizika. Spontaninių persileidimų rizikos interferono beta vartojusioms nėščioms moterims tinkamai įvertinti remiantis šiuo metu turimais duomenimis negalima, tačiau kol kas duomenys padidėjusios rizikos nerodo.

Jei kliniškai reikalinga, Rebif vartojimas nėštumo metu gali būti svarstomas.

Žindymas

Turimi riboti duomenys apie interferono beta-1a prasiskverbimą į motinos pieną bei interferono beta cheminės ir fiziologinės savybės rodo, kad į motinos pieną išsiskiriantis interferono beta-1a kiekis yra nereikšmingas. Kenksmingo poveikio žindomiems naujagimiams / kūdikiams nesitikima.

Rebif gali būti vartojamas žindymo metu.

Vaisingumas

Rebif poveikio vaisingumui tyrimų neatlikta.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Neigiamas poveikis centrinei nervų sistemai (pvz., galvos svaigimas), susijęs su interferono beta vartojimu, gali paveikti paciento gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus (žr. 4.8 skyrių).

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Dažniausiai pasireiškiantis nepageidaujamas preparato poveikis yra susijęs su tariamo gripo sindromu. Tariamo gripo simptomai dažniausiai stebimi pradėjus gydymą, o jį tęsiant pasireiškia vis rečiau. Maždaug 70 % pacientų, gydytų Rebif, per pirmuosius šešis gydymo mėnesius patyrė interferonams būdingą tariamo gripo sindromą. Apytikriai 30 % pacientų taip pat pasireiškė reakcijos (dažniausiai – silpnas uždegimas arba eritema) injekcijos vietoje. Besimptomis kepenų funkcijos laboratorinių parametrų padidėjimas bei baltųjų kraujo kūnelių skaičiaus sumažėjimas taip pat yra dažni reiškiniai.

Dauguma interferono beta-1a sukeltų nepageidaujamų reakcijų yra silpnos ir grįžtamos, jos sėkmingai koreguojamos mažinant preparato dozes. Jei pasireiškia sunkus ir ilgalaikis nepageidaujamas poveikis, gydytojo nuožiūra Rebif dozę galima laikinai sumažinti arba gydymą laikinai nutraukti.

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas

Pateikiamos nepageidaujamos reakcijos buvo nustatytos klinikinių tyrimų metu bei po vaisto pateikimo į rinką (*žvaigždute [*] pažymėtos nepageidaujamos reakcijos buvo nustatytos poregistracinės priežiūros metu*). Toliau pateikiamas dažnio apibūdinimas: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki

<1/1 000), labai retas (<1/10 000), dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai

Labai dažni: Neutropenija, limfopenija, leukopenija, trombocitopenija, anemija.
Reti: Trombozinė mikroangiopatija, įskaitant trombozinę trombocitopeninę purpurą ir (arba) hemolizinį ureminį sindromą* (interferono beta preparatų klasei būdinga reakcija; žr. 4.4 skyrių), pancitopenija*.

Endokrininiai sutrikimai

Nedažni: Sutrikusi skydliaukės funkcija, dažniausiai pasireiškianti hipotirodizmu arba hipertirodizmu.

Imuninės sistemos sutrikimai

Reti: Anafilaksinės reakcijos*.

Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai

Labai dažni: Besimptomis transaminazės aktyvumo padidėjimas.
Dažni: Didelis transaminazės aktyvumo padidėjimas.
Nedažni: Hepatitas su gelta ar be jos*.
Reti: Kepenų nepakankamumas* (žr. 4.4 skyrių), autoimuninis hepatitas*.

Psichikos sutrikimai

Dažni: Depresija, nemiga.
Reti: Bandydas nusižudyti*.

Nervų sistemos sutrikimai

Labai dažni: Galvos skausmas.
Nedažni: Traukuliai*.
Dažnis nežinomas: Laikini neurologiniai simptomai (t.y. hipoestezija, raumenų spazmai, paraestezija, sunkumas vaikstant, raumenų ir skeleto sustingimas), kurie gali priminti išsėtinės sklerozės paūmėjimą*.

Akių sutrikimai

Nedažni: Tinklainės kraujagyslių sutrikimai (t. y., retinopatija, vatos pavidalo dėmės ir tinklainės arterijos arba venos nepraeinamumas)*.

Kraujagyslių sutrikimai

Nedažni: Tromboembolijos reiškiniai*.

Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai

Nedažni: Dusulys*.
Dažnis nežinomas: Plautinė arterinė hipertenzija* (interferono preparatų klasės ženklą žr. toliau skyriuje „Plautinė arterinė hipertenzija“).

Virškinimo trakto sutrikimai

Dažni: Viduriavimas, vėmimas, pykinimas.

Odos ir poodinio audinio sutrikimai

Dažni: Niežulys, bėrimas, eriteminis ir makulopapulinis bėrimas, alopecija*.
Nedažni: Dilgėlinė*.
Reti: Kvinkės edema (angioedema)*, daugiaformė raudonė (*erythema multiforme*)*, į daugiaformę raudonę panašios odos reakcijos*, *Stevens-Johnson* sindromas*.

Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai

Dažni: Raumenų skausmas, sąnarių skausmas.
Reti: Vaistų sukelta raudonoji vilkligė*.

Inksty ir šlapimo takų sutrikimai

Reti: Nefrozinis sindromas*, glomerulosklerozė* (žr. 4.4 skyrių).

Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai

Labai dažni: Uždegimas injekcijos vietoje, reakcija injekcijos vietoje, tariamo gripo simptomai.

Dažni: Skausmas injekcijos vietoje, nuovargis, sustingimas, karščiavimas.

Nedažni: Nekrozė injekcijos vietoje, patinimas injekcijos vietoje, abscesas injekcijos vietoje, infekcija injekcijos vietoje*, padidėjęs prakaitavimas*.

Reti: Celiulitas injekcijos vietoje*.

Dažnis nežinomas: Panikulitas (pasireiškė injekcijos vietoje).

Vaikų populiacija

Formalių klinikinių arba farmakokinetikos tyrimų su vaikais ar paaugliais nebuvo atlikta. Nedidelis kiekis saugumo duomenų rodo, kad vaikams ir paaugliams (nuo 2 iki 17 metų), kurie vartojo Rebif 22 mikrogramus arba 44 mikrogramus tris kartus per savaitę, saugumo duomenys yra panašūs, kaip ir suaugusiųjų pacientų.

Vaistų grupės poveikis

Interferonų vartojimas dažnai buvo susijęs su anoreksijos, galvos svaigimo, nerimo, aritmijos, kraujagyslių išsiplėtimo, palpitacijos, menoragijos ir metroragijos atsiradimu.

Gydant interferonu beta gali padaugėti autoantikūnų.

Plautinė arterinė hipertenzija

Plautinės arterinės hipertenzijos (PAH) atvejų nustatyta vartojant preparatų, kurių sudėtyje yra interferono beta. Šio nepageidaujamo reiškinio atvejų nustatyta įvairiais laiko momentais, pvz., net praėjus keliems metams nuo gydymo interferonu beta pradžios.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Perdozavus šio vaisto, pacientas turi būti stebimas ligoninėje ir, prireikus, jam skiriamas atitinkamas palaikomasis gydymas.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – imunostimuliatoriai, interferonas, ATC kodas – L03AB07

Interferonai priklauso endogeninių glikoproteinų grupei, kuriems būdingos imunomoduliacinės, antivirusinės bei antiproliferacinės savybės.

Rebif (interferonui beta-1a) būdinga tokia pati amino rūgščių seka kaip ir žmogaus endogeniniam interferonui beta. Jis gaminamas žinduolių (kiniškojo žiurkėno kiaušidžių) ląstelėse, todėl glikozilinamas kaip natūralus baltymas.

Rebif sukelia gana stiprius farmakodinamikos pokyčius, kurie nepriklauso nuo vartojimo būdo. Pavartojus vienkartinę vaisto dozę, per 24 valandas ląstelėse bei serume padidėjo 2-5 A sintetazės aktyvumas bei beta-2 mikroglobulino ir neopterino koncentracija; 2 dienų laikotarpyje šie rodikliai pradėjo mažėti. Sušvirkštas į raumenis arba po oda vaistas sukelia visiškai tolygius atsakus. Kartotinai švirkščiant vaisto po oda kas 48 valandas (iš viso keturias dozes), šie biologiniai rodikliai išlieka padidinti, o pripratimo požymių neatsiranda.

Interferonas beta-1a, suleistas po oda sveikiems savanoriams tiriamiesiems, veikia kaip biologinio atsako žymenų (pvz., 2',5' oligoadenilato sintetazės (OAS) aktyvumo, neopterino ir beta 2 mikroglobulino) induktorių. Po vienos injekcijos po oda neopterino, beta 2 mikroglobulino ir 2',5' OAS koncentracija pasiekė didžiausiąją vertę per 24-48 valandas, MX1 – per 12 valandų, o OAS1 ir OAS2 genų raiška – per 24 valandas. Po pirmojo ir šeštojo vaisto skyrimo daugumos šių žymenų didžiausiosios vertės dydis ir laikas buvo panašūs.

Tikslus Rebif veikimo mechanizmas, gydant išsėtinę sklerozę, dar tiriamas.

Vienas klinikinis epizodas, leidžiantis įtarti išsėtinę sklerozę

Atliktas vienas 2 metų trukmės kontroliuojamasis klinikinis Rebif tyrimas su pacientais, kuriems pasireiškė vienas klinikinis epizodas, leidžiantis įtarti demielinizaciją dėl išsėtinės sklerozės. Tyrime dalyvavo pacientai su atliekant MRT tyrimą T2 režimu aptiktais mažiausiai 2 ne mažesniais kaip 3 mm besimptomiais pažeidimais, mažiausiai vienas iš kurių buvo kiaušinio pavidalo, periventrikulinis arba infratentorinis. Turėjo būti atmesta bet kuri kita liga, išskyrus išsėtinę sklerozę, kuri galėtų geriau paaiškinti paciento patiriamus požymius ir simptomus.

Tiriamieji atsitiktinės atrankos būdu dvigubai koduotu metodu buvo atrinkti vartoti Rebif 44 mikrogramų tris kartus per savaitę, Rebif 44 mikrogramų kartą per savaitę arba placebo. Pasireiškus antram klinikiniam demielinizacijos epizodui, patvirtinančiam aiškia išsėtinę sklerozę, pacientams buvo atviruoju būdu skiriama rekomenduojama Rebif 44 mikrogramų dozė, vartojama tris kartus per savaitę, tačiau pirminė atranka išliko koduota.

Veiksmingumo rezultatai, šio tyrimo metu skiriant Rebif 44 mikrogramų tris kartus per savaitę, lyginant su placebo, pateikti toliau:

Rodiklis Statistika	Gydymas		Gydymo palyginimas Rebif 44 mkg tkps, plg. placebas		
	Placebas (n=171)	Rebif 44 mkg tkps (n=171)	Rizikos mažinimas	Cox proporcingasis rizikos santykis [95 % PI]	Logaritmi nio rango p vertė
McDonald (2005) konversija					
Epizodų skaičius	144	106	51 %	0,49 [0,38;0,64]	< 0,001
KM įvertis	85,8 %	62,5 %			
Kliniškai aiškios išsėtinės sklerozės (ang. CDMS) konversija					
Epizodų skaičius	60	33	52 %	0,48 [0,31;0,73]	< 0,001
KM įvertis	37,5 %	20,6 %			
Vidutinis bendrų unikalių aktyvių pažeidimų skaičius vienam tiriamajam vieno tyrimo metu dvigubai koduotu laikotarpiu					
Vidutinės mažiausiųjų kvadratų vertės (SE)	2,59 (0,30)	0,50 (0,06)	81 %	0,19 [0,14;0,26]*	<0,001

tkps: tris kartus per savaitę, PI: pasikliautinasis intervalas

* Vidutinių mažiausiųjų kvadratų verčių koeficientas [95 % PI]

Šiuo metu nėra plačiai pripažinto paciento, kuriam yra padidėjusi rizika išsivystyti išsėtinei sklerozei, apibrėžimo, nors yra konservatyvesnis siūlymas įskaityti mažiausiai devynis T2 režime hiperintensinius pažeidimus pradinio tyrimo metu ir mažiausiai vieną naują pažeidimą T2 režime arba vieną naują Gd išryškintą pažeidimą atliekant kontrolinį tyrimą praėjus mažiausiai 1 mėnesiui po

pradinio tyrimo. Bet kokių atvejų gydymas turi būti svarstomas tik pacientams, priskiriamiems didelės rizikos grupei.

Recidyvuojanti išsėtinė sklerozė

Rebif saugumas ir veiksmingumas buvo įvertintas pacientams, kuriems recidyvuojanti išsėtinė sklerozė buvo gydoma švirkščiant 11–44 mikrogramų (3–12 milijonų TV) Rebif dozę po oda tris kartus per savaitę. Įrodyta, kad tinkamai vartojant nustatytas Rebif 22 mikrogramai dozes, ligos recidyvų skaičius (per dvejus metus apytikriai 30 %) bei sunkumas sumažėjo pacientams, kuriems stiprūs paūmėjimai pasireiškė ne mažiau kaip du kartus per paskutiniuosius dvejus metus ir kuriems pagal išplėstinę negalios vertinimo skalę (INVS) neįgalumo progresavimas pradedant stebėjimą buvo nuo 0 iki 5,0 balų. Pacientų dalis su progresuojančia negalia, kuriems po trijų gydymo mėnesių būklė pagal INVS pablogėjo bent vienu tašku, sumažėjo nuo 39 % (placebo grupėje) iki 30 % (vartojusių Rebif 22 mikrogramai). Per 4 metus vidutinis paūmėjimo dažnumas sumažėjo 22 % pacientų, gydytų Rebif 22 mikrogramai ir 29 % pacientų, gydytų Rebif 44 mikrogramai grupėse, lyginant su pacientų grupe, kuri 2 metus gavo placebo bei po to 2 metus arba Rebif 22 mikrogramai arba Rebif 44 mikrogramai.

Antrinė progresuojanti išsėtinė sklerozė

Trejus metus trukusiame tyrime antrine progresuojančia išsėtine skleroze (INVS 3-6,5) sergančių ligonių, kuriems per pastaruosius dvejus metus liga akivaizdžiai progresavo bei per paskutiniąsias 8 savaites atkryčių nepasitaikė, žymaus Rebif poveikio neįgalumo progresavimui nenustatyta, tačiau atkryčių dažnumas sumažėjo apytikriai 30 %. Pacientų populiaciją padalijus į du pogrupius (su ir be atkryčių dvejų metų laikotarpyje prieš pradedant dalyvauti klinikiniuose tyrimuose), poveikis neįgalumui pacientų, kuriems nebuvo atkryčių, nepastebėtas, bet tiems pacientams, kuriems buvo atkryčių, neįgalumo progresavimo proporcija tyrimo pabaigoje sumažėjo nuo 70 % (placebo grupėje) iki 57 % (grupėje, gydytoje Rebif 22 mikrogramai ir Rebif 44 mikrogramai deriniu). Šiuos rezultatus, gautus grupėje pacientų, kurie vėliau įsijungė į tyrimus, reikėtų vertinti atsargiai.

Pirminė progresuojanti išsėtinė sklerozė

Rebif veiksmingumas pacientams, sergantiems pirmine progresuojančia išsėtine skleroze, dar neištirtas, todėl šiems pacientams jo vartoti negalima.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Sveikiems savanoriams sušvirkštus vaisto į veną, pastebėtas staigus daugiaekspontinis interferono beta-1a mažėjimas. Vaisto kiekis serume buvo proporcingas dozei. Švirkščiant Rebif po oda ir į raumenis, ekspozicija buvo tokia pati, kaip ir vartojant interferoną beta.

Pasiskirstymas

Po kartotinių 22 mikrogramų ir 44 mikrogramų Rebif dozių injekcijų po oda maksimali koncentracija paprastai buvo nustatyta praėjus 8 valandoms, tačiau šis laikas labai skyrėsi.

Eliminacija

Sveikiems savanoriams po oda suleidus kartotines vaisto dozes, pagrindiniai FK rodikliai (AUC_{0-24} ir C_{max}) didėjo proporcingai dozės padidimui nuo 22 mikrogramų iki 44 mikrogramų. Apskaičiuotasis tariamasis pusinės eliminacijos laikas trunka 50–60 valandų; tai atitinka kaupimąsi, nustatytą po daugkartinių dozių skyrimo.

Metabolizmas

Daugiausia interferoną beta-1a metabolizuoja bei šalina kepenys ir inkstai.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Įprastų farmakologinio saugumo, kartotinių dozių toksiškumo ir genotoksiškumo ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo.

Kancerogeninis Rebif poveikis netirtas.

Atlikti toksinio poveikio embrionui ir (arba) vaisiui tyrimai su beždžionėmis parodė, kad reprodukcijos sutrikimų vaistas nesukėlė. Atliekant gyvūnų tyrimus, kurių metu buvo duodama kitų alfa ir beta interferonų, nustatyta padidėjusi persileidimų rizika. Nėra duomenų apie interferono beta-1a poveikį vyrų vaisingumui.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Manitolis
Poloksameras 188
L-metioninas
Benzilo alkoholis
Natrio acetatas
Acto rūgštis (pH koreguoti)
Natrio hidroksidas (pH koreguoti)
Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtinai.

6.3 Tinkamumo laikas

18 mėnesių.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C), atokiai nuo šaldymo elemento. Negalima užšaldyti. Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Ambulatoriniam naudojimui, pacientas gali išimti Rebif iš šaldytuvo ir laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje, vieną kartą, ne ilgiau, kaip 14 dienų. Vėliau Rebif būtinai reikia įdėti atgal į šaldytuvą ir jis bus tinkamas vartoti iki tinkamumo laiko pabaigos.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Gydymo kursą Rebif vaistiniu preparatu pradedantiems pacientams yra tiekama Rebif 8,8 mikrogramai ir Rebif 22 mikrogramai pradinė pakuotė. Pakuotėje yra 6 pavienės Rebif 8,8 mikrogramų 0,2 ml injekcinio tirpalo dozės 1 ml talpos švirkšte, pagamintame iš I tipo stiklo, su nerūdijančio plieno adata ir 6 pavienės Rebif 22 mikrogramų 0,5 ml injekcinio tirpalo dozės 1 ml talpos švirkšte, pagamintame iš I tipo stiklo, su nerūdijančio plieno adata. Švirkštai hermetiškai įtaisyti vienkartinį švirkštiklių injektoriuose, kurie vadinami RebiDose.

Ši pakuotė turėtų patenkinti gydymo kursą pradedančių pacientų poreikius pirmojo gydymo mėnesio laikotarpiu.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje yra paruoštas vartoti. Šioje dėžutėje yra pakuotės lapelis su išsamiais naudojimo ir tvarkymo nurodymais.

Vienkartiniam vartojimui. Naudoti tik skaidrų ar opalescuojantį tirpalą, kuriame nėra netirpių dalelių ir nėra matomų gedimo požymių.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/98/063/017

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 1998 m. gegužės 4 d.
Paskutinio perregistravimo data 2008 m. gegužės 4 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu/>.

II PRIEDAS

- A. BIOLOGINĖS (-IŲ) VEIKLIOSIOS (-IŲJŲ) MEDŽIAGOS (-Ų) GAMINTOJAS (-AI) IR GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. BIOLOGINĖS (-IŲ) VEIKLIOSIOS (-IŲJŲ) MEDŽIAGOS (-Ų) GAMINTOJAS (-AI) IR GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Biologinės (-ių) veikliosios (-iųjų) medžiagos (-ų) gamintojo (-ų) pavadinimas (-ai) ir adresas –(ai)

Merck Serono S.A. –Corsier-sur-Vevey
Route de Fenil – Z.I.B.
CH-1804 Corsier-sur-Vevey
Šveicarija

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytaime Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, ŠKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

• **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS
1, 3, 12 IR 36 ŠVIRKŠTŲ DĖŽUTĖ**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Rebif 22 mikrogramai injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte
interferonas beta-1a

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename užpildytame švirkšte (0,5 ml) yra 22 mikrogramai (6 mln. TV) interferono beta-1a.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Manitolis, poloksameras 188, L-metioninas, benzilo alkoholis, natrio acetatas, acto rūgštis bei natrio hidroksidas pH koregavimui ir injekcinis vanduo.
Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas.

1 užpildytas švirkštas.
3 užpildyti švirkštai.
12 užpildytų švirkštų.
36 užpildyti švirkštai.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Leisti po oda.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Tik vienai injekcijai.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.

Negalima užšaldyti.

Švirkštą laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos. Pacientas gali laikyti Rebif ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje, vieną kartą, ne ilgiau, kaip 14 dienų. Vėliau Rebif būtinai reikia įdėti atgal į šaldytuvą ir jis bus tinkamas vartoti iki tinkamumo laiko pabaigos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Merck Europe B.V.

Gustav Mahlerplein 102

1082 MA Amsterdam

Nyderlandai

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/98/063/001 1 užpildytas švirkštas

EU/1/98/063/002 3 užpildyti švirkštai

EU/1/98/063/003 12 užpildytų švirkštų

EU/1/98/063/020 36 užpildyti švirkštai

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

rebif 22

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS
--

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ
UŽPILDYTAS ŠVIRKŠTAS**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Rebif 22 mikrogramai injekcinis tirpalas

interferonas beta-1a
Leisti s.c.

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

4. SERIJOS NUMERIS

Serija

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

22 mikrogramai (6 milijonai TV)/0,5 ml.

6. KITA

Merck Europe B.V.

**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS
1, 3, 12 IR 36 ŠVIRKŠTŲ DĖŽUTĖ**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Rebif 44 mikrogramai injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte
interferonas beta-1a

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename užpildytame švirkšte (0,5 ml) yra 44 mikrogramai (12 mln. TV) interferono beta-1a.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Manitolis, poloksameras 188, L-metioninas, benzilo alkoholis, natrio acetatas, acto rūgštis bei natrio hidroksidas pH koregavimui ir injekcinis vanduo.
Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas.

1 užpildytas švirkštas.
3 užpildyti švirkštai.
12 užpildytų švirkštų.
36 užpildyti švirkštai.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Leisti po oda.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Tik vienai injekcijai.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.

Negalima užšaldyti.

Švirkštą laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos. Pacientas gali laikyti Rebif ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje, vieną kartą, ne ilgiau, kaip 14 dienų. Vėliau Rebif būtinai reikia įdėti atgal į šaldytuvą ir jis bus tinkamas vartoti iki tinkamumo laiko pabaigos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Merck Europe B.V.

Gustav Mahlerplein 102

1082 MA Amsterdam

Nyderlandai

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/98/063/004 1 užpildytas švirkštas

EU/1/98/063/005 3 užpildyti švirkštai

EU/1/98/063/006 12 užpildytų švirkštų

EU/1/98/063/021 36 užpildyti švirkštai

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

rebif 44

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS
--

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ
UŽPILDYTAS ŠVIRKŠTAS**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Rebif 44 mikrogramai injekcinis tirpalas.

interferonas beta-1a
Leisti s.c.

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

4. SERIJOS NUMERIS

Serijs

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

44 mikrogramai (12 milijonai TV)/0,5 ml.

6. KITA

Merck Europe B.V.

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS
6-IŲ ŠVIRKŠTŲ PO 8,8 MIKROGRAMUS + 6-IŲ ŠVIRKŠTŲ PO 22 MIKROGRAMUS
DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Rebif 8,8 mikrogramai injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

Rebif 22 mikrogramai injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte

interferonas beta-1a

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename Rebif 8,8 mikrogramai užpildytame švirkšte (0,2 ml) yra 8,8 mikrogramai (2,4 mln. TV) interferono beta-1a.

Kiekviename Rebif 22 mikrogramai užpildytame švirkšte (0,5 ml) yra 22 mikrogramai (6 mln. TV) interferono beta-1a.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Manitolis, poloksameras 188, L-metioninas, benzilo alkoholis, natrio acetatas, acto rūgštis bei natrio hidroksidas pH koregavimui ir injekcinis vanduo.

Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas.

Pradinė pakuotė.

Rebif 8,8 mikrogramai tirpalu užpildyti 6 švirkštai ir Rebif 22 mikrogramai tirpalu užpildyti 6 švirkštai

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Leisti po oda.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Tik vienai injekcijai.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.

Negalima užšaldyti.

Švirkštą laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos. Pacientas gali laikyti Rebif ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje, vieną kartą, ne ilgiau, kaip 14 dienų. Vėliau Rebif būtinai reikia įdėti atgal į šaldytuvą ir jis bus tinkamas vartoti iki tinkamumo laiko pabaigos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/98/063/007

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

rebif 8,8
rebif 22

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS
--

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ
UŽPILDYTAS ŠVIRKŠTAS**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Rebif 8,8 mikrogramai injekcinis tirpalas.

interferonas beta-1a
Leisti s.c.

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

4. SERIJOS NUMERIS

Serija

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

8,8 mikrogramai (2,4 milijonai TV)/0,2 ml.

6. KITA

Merck Europe B.V.

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ
UŽPILDYTAS ŠVIRKŠTAS**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Rebif 22 mikrogramai injekcinis tirpalas.

interferonas beta-1a
Leisti s.c.

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

4. SERIJOS NUMERIS

Serija

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

22 mikrogramai (6 milijonai TV)/0,5 ml.

6. KITA

Merck Europe B.V.

INFORMACIJA ANT SLUOKSNIŲ SKIRTUVŲ PRADINEI PAKUOTEI

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)
--

(VIRŠUTINIS ATLANKAS)

Rebif 8,8 mikrogramai injekcinis tirpalas
interferonas beta-1a

Leisti po oda

BRAILIO RAŠTU: rebif 8,8

(APATINIS ATLANKAS)

Rebif 22 mikrogramai injekcinis tirpalas
interferonas beta-1a

Leisti po oda

BRAILIO RAŠTU: rebif 22

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

4. SERIJOS NUMERIS

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)
--

6. KITA

(VIRŠUTINIS ATLANKAS)

Rebif 8,8 mikrogramai tirpalu užpildyti 6 švirkštai

(APATINIS ATLANKAS)

Rebif 22 mikrogramai tirpalu užpildyti 6 švirkštai

**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS
4 IR 12 UŽTAISŲ DĖŽUTĖ**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Rebif 22 mikrogramai/0,5 ml injekcinis tirpalas užtaise
interferonas beta-1a

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename užtaise 1,5 ml tirpalo yra 66 mikrogramai (18 mln. TV) interferono beta-1a.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Manitolis, poloksameras 188, L-metioninas, benzilo alkoholis, natrio acetatas, acto rūgštis bei natrio hidroksidas pH koregavimui ir injekcinis vanduo.
Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas.

4 užtaisai.
12 užtaisų.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Leisti po oda.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Daugkartinėms injekcijoms.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki
Po pirmosios injekcijos suvartoti per 28 paras

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.

Negalima užšaldyti.

Užtaisą laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Prietaisą su Rebif užtaisų laikykite prietaiso dėžutėje šaldytuve (2°C – 8°C). Pacientas gali laikyti Rebif ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje, vieną kartą, ne ilgiau, kaip 14 dienų. Vėliau Rebif būtinai reikia įdėti atgal į šaldytuvą ir jis bus tinkamas vartoti iki tinkamumo laiko pabaigos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Merck Europe B.V.

Gustav Mahlerplein 102

1082 MA Amsterdam

Nyderlandai

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/98/063/008 4 užtaisai

EU/1/98/063/018 12 užtaisų

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

rebif 22/0,5

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS
--

PC
SN
NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ UŽTAISAS
--

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)
--

Rebif 22 mikrogramai/0,5 ml injekcinis tirpalas

interferonas beta-1a
Leisti s.c.

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

4. SERIJOS NUMERIS

Serija

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)
--

66 mikrogramai (18 milijonai TV)/1,5 ml.

6. KITA

Merck Europe B.V.

**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS
4 IR 12 UŽTAISŲ DĖŽUTĖ**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Rebif 44 mikrogramai/0,5 ml injekcinis tirpalas užtaise
interferonas beta-1a

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Sudėtis: kiekviename užtaise 1,5 ml tirpalo yra 132 mikrogramai (36 mln. TV) interferono beta-1a.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Manitolis, poloksameras 188, L-metioninas, benzilo alkoholis, natrio acetatas, acto rūgštis bei natrio hidroksidas pH koregavimui ir injekcinis vanduo.
Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas.

4 užtaisai.
12 užtaisų.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Leisti po oda.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Daugkartinėms injekcijoms.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki
Po pirmosios injekcijos suvartoti per 28 paras

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.

Negalima užšaldyti.

Užtaisą laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Prietaisą su Rebif užtaisų laikykite prietaiso dėžutėje šaldytuve (2°C – 8°C). Pacientas gali laikyti Rebif ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje, vieną kartą, ne ilgiau, kaip 14 dienų. Vėliau Rebif būtinai reikia įdėti atgal į šaldytuvą ir jis bus tinkamas vartoti iki tinkamumo laiko pabaigos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Merck Europe B.V.

Gustav Mahlerplein 102

1082 MA Amsterdam

Nyderlandai

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/98/063/009 4 užtaisai

EU/1/98/063/019 12 užtaisų

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

rebif 44/0,5

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS
--

PC
SN
NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ UŽTAISAS
--

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)
--

Rebif 44 mikrogramai/0,5 ml injekcinis tirpalas

interferonas beta-1a
Leisti s.c.

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

4. SERIJOS NUMERIS

Serijs

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)
--

132 mikrogramai (36 milijonai TV)/1,5 ml.

6. KITA

Merck Europe B.V.

**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS
2 UŽTAISŲ DĖŽUTĖ**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Rebif 8,8 mikrogramai/0,1 ml injekcinis tirpalas užtaise
Rebif 22 mikrogramai/0,25 ml injekcinis tirpalas užtaise

interferonas beta-1a

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename užtaise 1,5 ml tirpalo yra 132 mikrogramai (36 mln. TV) interferono beta-1a.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Manitolis, poloksameras 188, L-metioninas, benzilo alkoholis, natrio acetatas, acto rūgštis bei natrio hidroksidas pH koregavimui ir injekcinis vanduo.
Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas.

Pradinė pakuotė.
2 užtaisai

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Leisti po oda.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Daugkartinėms injekcijoms.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki
Po pirmosios injekcijos suvartoti per 28 paras

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.

Negalima užšaldyti.

Užtaisą laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Prietaisą su Rebif užtaisų laikykite prietaiso dėžutėje šaldytuve (2°C – 8°C). Pacientas gali laikyti Rebif ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje, vieną kartą, ne ilgiau, kaip 14 dienų. Vėliau Rebif būtinai reikia įdėti atgal į šaldytuvą ir jis bus tinkamas vartoti iki tinkamumo laiko pabaigos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Merck Europe B.V.

Gustav Mahlerplein 102

1082 MA Amsterdam

Nyderlandai

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/98/063/010

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

rebif 8,8/0,1 / 22/0,25

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC

SN

NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ UŽTAISAS
--

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)
--

Rebif 8,8 mikrogramai/0,1 ml
Rebif 22 mikrogramai/0,25 ml
Injekcinis tirpalas.

interferonas beta-1a
Leisti s.c.

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

4. SERIJOS NUMERIS

Serijs

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)
--

132 mikrogramai (36 milijonai TV)/1,5 ml.

6. KITA

Merck Europe B.V.

**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS
1, 3 IR 12 UŽPILDYTŲ ŠVIRKŠTIKLIŲ DĖŽUTĖ**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Rebif 22 mikrogramai injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje

interferonas beta-1a

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename užpildytame švirkštiklyje 0,5 ml tirpalo yra 22 mikrogramai (6 mln. TV) interferono beta-1a.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Manitolis, poloksameras 188, L-metioninas, benzilo alkoholis, natrio acetatas, acto rūgštis bei natrio hidroksidas pH koregavimui ir injekcinis vanduo.
Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas.

1 užpildytas švirkštiklis. RebiDose.
3 užpildyti švirkštikliai. RebiDose.
12 užpildytų švirkštiklių. RebiDose.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Leisti po oda.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Tik vienai injekcijai.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.

Negalima užšaldyti.

Užpildytą švirkštiklį laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos. Pacientas gali laikyti Rebif ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje, vieną kartą, ne ilgiau, kaip 14 dienų. Vėliau Rebif būtinai reikia įdėti atgal į šaldytuvą ir jis bus tinkamas vartoti iki tinkamumo laiko pabaigos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Merck Europe B.V.

Gustav Mahlerplein 102

1082 MA Amsterdam

Nyderlandai

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/98/063/011 1 užpildytas švirkštiklis

EU/1/98/063/012 3 užpildyti švirkštikliai

EU/1/98/063/013 12 užpildytų švirkštiklių

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

rebif 22

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS
--

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ
UŽPILDYTAS ŠVIRKŠTIKLIS**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Rebif 22 mikrogramai injekcinis tirpalas

interferonas beta-1a

Leisti po oda.

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

4. SERIJOS NUMERIS

Serijs

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

22 mikrogramai (6 milijonai TV)/0,5 ml.

6. KITA

Merck Europe B.V.

**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS
1, 3 IR 12 UŽPILDYTŲ ŠVIRKŠTIKLIŲ DĖŽUTĖ**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Rebif 44 mikrogramai injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje

interferonas beta-1a

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename užpildytame švirkštiklyje 0,5 ml tirpalo yra 44 mikrogramai (12 mln. TV) interferono beta-1a.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Manitolis, poloksameras 188, L-metioninas, benzilo alkoholis, natrio acetatas, acto rūgštis bei natrio hidroksidas pH koregavimui ir injekcinis vanduo.
Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas.

1 užpildytas švirkštiklis. RebiDose.

3 užpildyti švirkštikliai. RebiDose.

12 užpildytų švirkštiklių. RebiDose.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Leisti po oda.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Tik vienai injekcijai.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.

Negalima užšaldyti.

Užpildytą švirkštiklį laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos. Pacientas gali laikyti Rebif ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje, vieną kartą, ne ilgiau, kaip 14 dienų. Vėliau Rebif būtinai reikia įdėti atgal į šaldytuvą ir jis bus tinkamas vartoti iki tinkamumo laiko pabaigos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Merck Europe B.V.

Gustav Mahlerplein 102

1082 MA Amsterdam

Nyderlandai

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/98/063/014 1 užpildytas švirkštiklis

EU/1/98/063/015 3 užpildyti švirkštikliai

EU/1/98/063/016 12 užpildytų švirkštiklių

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

rebif 44

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS
--

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ
UŽPILDYTAS ŠVIRKŠTIKLIS**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Rebif 44 mikrogramai injekcinis tirpalas.

interferonas beta-1a

Leisti po oda.

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

4. SERIJOS NUMERIS

Serija

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

44 mikrogramai (12 milijonai TV)/0,5 ml.

6. KITA

Merck Europe B.V.

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS
6-IŲ UŽPILDYTŲ ŠVIRKŠTIKLIŲ PO 8,8 MIKROGRAMUS + 6-IŲ UŽPILDYTŲ
ŠVIRKŠTIKLIŲ PO 22 MIKROGRAMUS DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Rebif 8,8 mikrogramai injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje

Rebif 22 mikrogramai injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje

interferonas beta-1a

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename Rebif 8,8 mikrogramai užpildytame švirkštiklyje 0,2 ml tirpalo yra 8,8 mikrogramai (2,4 mln. TV) interferono beta-1a.

Kiekviename Rebif 22 mikrogramai užpildytame švirkštiklyje 0,5 ml tirpalo yra 22 mikrogramai (6 mln. TV) interferono beta-1a.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Manitolis, poloksameras 188, L-metioninas, benzilo alkoholis, natrio acetatas, acto rūgštis bei natrio hidroksidas pH koregavimui ir injekcinis vanduo.

Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis tirpalas.

Pradinė pakuotė.

8,8 mikrogramai 6 užpildyti švirkštikliai ir Rebif 22 mikrogramai 6 užpildyti švirkštikliai. RebiDose.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Leisti po oda.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Tik vienai injekcijai.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.

Negalima užšaldyti.

Užpildytą švirkštiklį laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos. Pacientas gali laikyti Rebif ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje, vieną kartą, ne ilgiau, kaip 14 dienų. Vėliau Rebif būtinai reikia įdėti atgal į šaldytuvą ir jis bus tinkamas vartoti iki tinkamumo laiko pabaigos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/98/063/017

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistas.

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

rebif 8,8
rebif 22

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS
--

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ
UŽPILDYTAS ŠVIRKŠTIKLIS**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Rebif 8,8 mikrogramai injekcinis tirpalas.

interferonas beta-1a
Leisti po oda.

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

4. SERIJOS NUMERIS

Serija

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

8,8 mikrogramai (2,4 milijonai TV)/0,2 ml.

6. KITA

Merck Europe B.V.

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ
UŽPILDYTAS ŠVIRKŠTIKLIS**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Rebif 22 mikrogramai injekcinis tirpalas.

interferonas beta-1a

Leisti po oda.

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

4. SERIJOS NUMERIS

Serijs

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

22 mikrogramai (6 milijonai TV)/0,5 ml.

6. KITA

Merck Europe B.V.

INFORMACIJA ANT SLUOKSNIŲ SKIRTUVŲ PRADINEI PAKUOTEI

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)
--

(VIRŠUTINIS ATLANKAS)

Rebif 8,8 mikrogramai injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje
interferonas beta-1a

Leisti po oda

BRAILIO RAŠTU: rebif 8,8

(APATINIS ATLANKAS)

Rebif 22 mikrogramai injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje
interferonas beta-1a

Leisti po oda

BRAILIO RAŠTU: rebif 22

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

4. SERIJOS NUMERIS

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)
--

6. KITA

(VIRŠUTINIS ATLANKAS)

6 užpildyti švirkštikliai

RebiDose

(APATINIS ATLANKAS)

6 užpildyti švirkštikliai

RebiDose

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Rebif 22 mikrogramai injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte interferonas beta-1a

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Rebif ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Rebif
3. Kaip vartoti Rebif
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Rebif
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Rebif ir kam jis vartojamas

Rebif priklauso vaistų, vadinamųjų interferonais, grupei. Tai yra natūralios medžiagos, kurios perduoda signalus tarp ląstelių. Interferonai gaminasi organizme ir yra labai svarbūs imuninei sistemai. Dėl veikimo mechanizmo, kuris yra ne visiškai aiškus, interferonai padeda apsaugoti centrinę nervų sistemą nuo pažeidimų, kurių būna ligoniams, sergantiems išsėtine skleroze.

Rebif yra labai išgrynintas tirpus baltymas, kuris panašus į žmogaus organizme gaminamą natūralų interferoną beta.

Rebif vartojamas išsėtinei sklerozei gydyti. Pastebėta, kad šis vaistas sumažina ligos atkryčių dažnumą bei sunkumą ir sulėtina neįgalumo progresavimą.

2. Kas žinotina prieš vartojant Rebif

Rebif vartoti negalima:

- jeigu yra alergija natūraliam arba rekombinantiniam interferonui beta arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu Jūs šiuo metu sergate sunkia depresija.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju, prieš pradėdami vartoti Rebif.

- Rebif galima vartoti tik prižiūrint gydytojui.
- Prieš pradėdami gydymą Rebif, atidžiai perskaitykite skyrelį „Kaip vartoti Rebif“ ir laikykitės jame esančių nurodymų, kad sumažintumėte nekrozės injekcijos vietoje (odos ir kitų audinių pažeidimas) pavojų. Šis šalutinis poveikis pasireiškė Rebif vaistu gydytiems kai kuriems pacientams. Jeigu pasireiškia sunki vietinė reakcija, būtina pasitarti su gydytoju.
- Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Rebif, jeigu yra alergija (padidėjęs jautrumas) bet kokiems kitiems vaistams.

- Jums gydantis smulkiose kraujagyslėse gali susidaryti kraujo krešulių. Šie kraujo krešuliai gali paveikti Jūsų inkstus. Tai gali atsitikti praėjus nuo kelių savaičių iki kelerių metų nuo Rebif vartojimo pradžios. Jūsų gydytojui gali prireikti patikrinti Jūsų kraujospūdį, ištirti kraują (trombocitų kiekį) ir Jūsų inkstų funkciją.

Pasakykite gydytojui, jeigu sergate:

- kaulų čiulpų;
- inkstų;
- kepenų;
- širdies;
- skydliaukės ligomis;
- jeigu sirgote depresija;
- jeigu Jums buvo bet kokių epilepsinių traukulių;

kad jis atidžiai stebėtų Jūsų gydymo eigą ir išvardintų ligų pablogėjimą.

Kiti vaistai ir Rebif

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Ypač svarbu pasakyti gydytojui, jeigu vartojate vaistų nuo epilepsijos arba depresijos.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Kenksmingo poveikio žindomiems naujagimiams / kūdikiams nesitikima. Rebif gali būti vartojamas žindymo metu.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Ligos sukelti pokyčiai arba vartojami vaistai gali veikti gebėjimą vairuoti arba valdyti mechanizmus. Jeigu Jums tai aktualu, pasitarkite su savo gydytoju.

Rebif sudėtyje yra natrio ir benzilo alkoholio

Šio vaisto dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

Šio vaisto dozėje yra 2,5 mg benzilo alkoholio. Benzilo alkoholis gali sukelti alerginių reakcijų.

Mažiems vaikams benzilo alkoholis siejamas su sunkaus šalutinio poveikio, įskaitant kvėpavimo sutrikimą (vadinamąjį žiobčiojimo sindromą), rizika.

Nevartokite ilgiau nei savaitę mažiems vaikams (jaunesniems kaip 3 metų), nebent tai patarė gydytojas arba vaistininkas.

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, jeigu esate nėščia arba žindote kūdikį ar sergate kepenų arba inkstų ligomis, kadangi didelis benzilo alkoholio kiekis gali kauptis Jūsų organizme ir sukelti šalutinį poveikį (vadinamąjį metabolinę acidozę).

3. Kaip vartoti Rebif

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją.

Dozė

Įprasta dozė yra 44 mikrogramai (12 milijonų TV), skiriama tris kartus per savaitę. Gydytojas Jums skyrė mažesnę 22 mikrogramų (6 milijonų TV) dozę, vartojamą tris kartus per savaitę. Ši mažesnė dozė rekomenduojama tiems pacientams, kurie netoleruoja didesnių dozių.

Rebif reikėtų vartoti tris kartus per savaitę ir, jei įmanoma:

- tomis pačiomis trimis dienomis kiekvieną savaitę (mažiausiai kas 48 valandas, pvz., pirmadienį, trečiadienį, penktadienį);
- tuo pačiu paros metu (geriau vakare).

Vartojimas vaikams ir paaugliams (nuo 2 iki 17 metų)

Formalių klinikinių tyrimų su vaikais ar paaugliais nebuvo atlikta. Tačiau nedidelis kiekis klinikinių duomenų rodo, kad vaikams ir paaugliams, kurie vartojo Rebif 22 mikrogramus arba Rebif 44 mikrogramus tris kartus per savaitę, saugumo duomenys yra panašūs, kaip ir suaugusiųjų pacientų.

Vartojimas vaikams (jaunesniems nei 2 metų)

Rebif nerekomenduojama vartoti jaunesniems nei 2 metų vaikams.

Vartojimo metodas

Rebif švirkščiamas po oda.

Pirmą kartą švirkščiant vaisto, procedūrą privalo stebėti kvalifikuotas medicinos darbuotojas. Po tinkamo apmokymo, Jūs pats, šeimos narys, draugas ar globėjas gali naudoti Rebif švirkštus tam, kad sušvirkštų vaisto namuose. Vaistą taip pat galima susišvirkšti autoinjektoriumi.

Prieš vartodami Rebif, atidžiai perskaitykite šią instrukciją:

Šis vaistas skirtas vienkartiniam naudojimui.

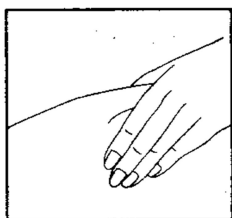
Naudoti tik skaidrų opalescencinio atspalvio tirpalą, kuriame nėra netirpių dalelių ir nėra matomų gedimo požymių.

Kaip švirkšti Rebif

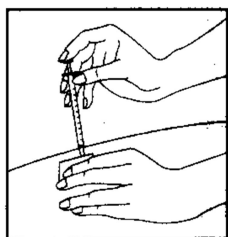


- Pasirinkite injekcijos vietą. Gydytojas Jums patars, kokia vieta tinka injekcijai (tinka viršutinė šlaunų ir apatinė pilvo dalis). Švirkštą laikykite kaip pieštuką arba smigę. Rekomenduojama, kad Jūs sektumėte injekcijų vietas ir jas keistumėte. Nereikėtų dažnai švirkšti vaisto į tą pačią vietą, kad būtų sumažintas nekrozės injekcijos vietoje pavojus. PASTABA: vaisto nešvirkšti ten, kur yra patinimas, sukietyjimas arba juntamas skausmas; jeigu pastebima kokių nors pokyčių, apie tai reikia pasakyti gydytojui ar kitiems medikams.

- Rankas kruopščiai nusiplaukite muilu ir vandeniu.
- Nuėmę plastmasinį dangalą, išimkite Rebif švirkštą iš pakelio.
- Prieš švirkšdami spiritu suvilgytu tamponu nuvalykite odą injekcijos vietoje ir leiskite jai nudžiūti. Jeigu truputis spirito lieka ant odos, gali atsirasti deginimo pojūtis.



- Švelniai suimkite injekcijos vietos odą ir šiek tiek ją pakelkite.
- Riešą padėkite ant odos netoli injekcijos vietos. Staigiu ir tvirtu judesiu įbeskite adatą tinkamu kampu į odą.



- Vaistą švirkškite lėtai ir tolygiai spausdami stūmoklį (tol, kol švirkštas ištuštėja).
- Ant injekcijos vietos uždėkite tamponą ir ištraukite adatą.

- Injekcijos vietą švelniai pamasažuokite sausu medvilniniu tamponu arba marle.
- Išmeskite visus panaudotus daiktus: baigę injekciją, švirkštą nedelsiant išmeskite į tam skirtą konteinerį.

Ką daryti pavartojus per didelę Rebif dozę?

Perdozavus vaisto būtina nedelsiant kreiptis į gydytoją.

Pamiršus pavartoti Rebif

Jeigu pamiršote susišvirkšti šio vaisto dozę, toliau jį vartokite pagal schemą nuo kitos paskirtosios dozės. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Nustojus vartoti Rebif

Rebif poveikis pastebimas ne iš karto, todėl, norint pasiekti pageidaujamą rezultatą, reikia toliau reguliariai jį vartoti. Jeigu Jūs nesate tikras dėl vaisto sukeliama poveikio, turite pasitarti su gydytoju.

Nenutraukite gydymo, prieš tai nepasitarę su savo gydytoju.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Nedelsdami pasakykite gydytojui ir nustokite vartoti Rebif, jeigu pasireiškė žemiau išvardytas sunkus šalutinis poveikis:

- **Sunkios alerginės (padidėjusio jautrumo) reakcijos.** Jei pavartojus Rebif Jums staiga darosi sunku kvėpuoti (kartu gali patinti veidas, lūpos, liežuvis arba gerklė, prasidėti dilgėlinė, niežtėti visą kūną, atsirasti silpnumo arba alpimo pojūtis), tuojau pat kreipkitės į gydytoją arba išsikvieskite greitąją medicininę pagalbą. Šios reakcijos yra *retos* (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 1 000 žmonių).
- Nedelsdami pasakykite gydytojui, jeigu pajaučiate bet kokius galimus **kepenų sutrikimo** simptomus: geltą (pageltusi oda arba akių obuolių baltymai), išplitusį niežėjimą, apetito praradimą, lydimą kitų simptomų, tokių kaip pykinimas, vėmimas ar gelta, ir neryškių mėlynių ant odos. Sunkūs kepenų veiklos sutrikimai gali būti susiję su papildomais požymiais, pvz., pasunkėjusiu dėmesio sutelkimu, mieguistumu ir sumišimu.
- **Depresija** pasireiškia *dažnai* (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 žmonių) pacientams, kurie gydomi nuo išsėtinės sklerozės. Jeigu jaučiatės **prisilėgti arba atsirado minčių apie savižudybę**, nedelsdami praneškite gydytojui.

Jeigu pasireiškė bet koks toliau nurodytas šalutinis poveikis, pasakykite gydytojui:

- **Tariamo gripo simptomai**, tokie kaip galvos skausmas, karščiavimas, šaltkrėtis, raumenų bei sąnarių skausmas, nuovargis ir pykinimas yra *labai dažni* (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių). Minėti simptomai paprastai būna silpni, dažnesni pradėjus gydymą, bet, toliau vartojant vaistą, susilpnėja. Prieš atliekant kiekvieną Rebif dozės injekciją ir po jos praėjus 24 valandoms, siekdamas susilpninti nepageidaujamą vaisto poveikį, gydytojas gali Jums patarti pavartoti karščiavimą ir skausmą malšinančių vaistų.

- **Reakcija injekcijos vietoje**, taip pat ir paraudimas, patinimas, pakitusi spalva, uždegimas, skausmas ir odos pažeidimas pasireiškia *labai dažnai*.
Paprastai po tam tikro laiko reakcijos injekcijos vietoje retėja.
Audinių irimas (nekrozė) ir nespecifinės reakcijos pasireiškia *nedažnai* (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 100 žmonių).
Patarimai kaip sumažinti reakcijų injekcijos vietoje pavojų pateikti skyriuje „Išpėjimai ir atsargumo priemonės“.
Injekcijos vietoje galima infekcija (*nedažnai*); oda gali patinti, sudirgti, sukietėti ir visa sritis gali būti labai skausminga. Jeigu šie simptomai pasireiškia kreipkitės į gydytoją patarimo.
- Gali pakisti kai kurių **laboratorinių tyrimų** rezultatai. Pacientas šių pokyčių paprastai nepastebi (simptomų nebūna), jie būna silpni, laikini ir dažniausiai jų gydyti nereikia.
Gali sumažėti leukocitų bei trombocitų skaičius arba atskirai (*labai dažnai*), arba visų vienu metu (*retai*). Tarp galimų simptomų atsiradusių dėl šių pakitimų yra nuovargis, susilpnėjęs atsparumas infekcijoms, kraujosruvos arba nepaaiškinamas kraujavimas. Gali pakisti kepenų funkcijos tyrimų rodikliai (*labai dažnai*). Taip pat pranešta apie kepenų uždegimą (*nedažnai*). Jei jums atsiranda kepenų funkcijos sutrikimo simptomų, tokių kaip apetito praradimas, kurį lydi kiti simptomai, tokie kaip pykinimas, vėmimas ar gelta, nedelsiant kreipkitės į gydytoją (žr. anksčiau „Nedelsdami pasakykite gydytojui“).
- **Skyd liaukės funkcijos sutrikimai** *nedažni*. Skyd liaukės funkcija gali perdėtai sustiprėti arba susilpnėti. Paprastai, pacientas nejaučia skyd liaukės veiklos pakitimų simptomų. Tačiau gydytojas gali Jums rekomenduoti išsitiirti.
- **Tariamas išsėtinės sklerozės atkrytis** (*dažnis nežinomas*). Gali būti, kad gydymosi Rebif pradžioje patirsite simptomus, kurie primena išsėtinės sklerozės atkrytį. Pavyzdžiui, raumenys gali labai įsitempti arba suglebti ir trukdyti Jums laisvai judėti. Kai kuriais atvejais šie simptomai susiję su aukščiau aprašytais karščiavimo arba tariamo gripo simptomais. Jeigu pajutote bet kurį iš šių šalutinių poveikių, pasakykite savo gydytojui.

Kitas galimas šalutinis poveikis:

Labai dažni (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių):

- galvos skausmas.

Dažni (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 žmonių):

- nemiga (sutrikęs miegas);
- viduriavimas, pykinimas, vėmimas;
- niežtėjimas, bėrimas (odos erupcijos);
- raumenų ir sąnarių skausmas;
- nuovargis, karščiavimas, šaltkrėtis;
- plaukų slinkimas.

Nedažni (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 100 žmonių):

- dilgėlinė;
- epilepsijos priepuoliai;
- kepenų uždegimas (hepatitas);
- kvėpavimo pasunkėjimas;
- kraujų krešuliai, pavyzdžiui, giluminių venų trombozė;
- tinklainės (akies nugarinės dalies) sutrikimai, pavyzdžiui, uždegimas arba kraujų krešulys, sutrikęs regėjimas (regėjimo sutrikimai, regėjimo praradimas);
- padidėjęs prakaitavimas.

Reti (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 1 000 žmonių):

- bandymas nusižudyti;
- sunkios odos reakcijos – kai kurios su gleivinės pažeidimais;
- Kraujo krešuliai smulkiose kraujagyslėse, galintys paveikti Jūsų inkstus (trombozinė trombocitopeninė purpura arba hemolizinis ureminis sindromas). Dėl to gali pasireikšti šių simptomų: padidėjęs mėlynių susidarymas, kraujavimas, karščiavimas, didelis silpnumas, galvos skausmas, svaigulys arba svaigimas. Jūsų gydytojas gali aptikti Jūsų kraujo tyrimo ir inkstų funkcijos pokyčių.
- vaistų sukelta raudonoji vilkligė: ilgalaikio Rebif vartojimo šalutinis poveikis. Simptomai gali apimti raumenų, sąnarių skausmą ir patinimą bei bėrimą. Jums taip pat gali pasireikšti kiti požymiai, pvz., karščiavimas, svorio netekimas ir nuovargis. Paprastai simptomai praeina per vieną ar dvi savaites nutraukus gydymą.
- inkstų sutrikimai, įskaitant randėjimą, dėl kurių gali susilpnėti Jūsų inkstų veikla. Jeigu pasireiškė kai kurie arba visi iš šių simptomų:
 - putojantis šlapimas;
 - nuovargis;
 - patinimas, ypač kulkšnių ir akių vokų, bei kūno svorio padidėjimas;pasakykite gydytojui, nes tai gali būti galimo inkstų sutrikimo požymis.

Pranešta apie toliau išvardytus interferono beta šalutinius poveikius (dažnis nežinomas):

- galvos svaigimą;
- nervingumą;
- sumažėjusį apetitą;
- išsiplėtusias kraujagysles ir palpitaciją,
- menstruacinio ciklo sutrikimus ar pokyčius.
- plautinė arterinė hipertenzija – tai liga, dėl kurios smarkiai susiaurėja plaučių kraujagyslės, todėl padidėja kraujospūdis kraujagyslėse, kuriomis kraujas teka iš širdies į plaučius. Pacientams plautinė arterinė hipertenzija išsivystydavo įvairiais gydymo laikotarpio momentais, pvz., praėjus keliems metams nuo gydymo Rebif pradžios.
- riebalinio audinio po oda uždegimas (panikulitas), dėl kurio oda gali atrodyti kieta ir gali atsirasti skausmingų raudonų gumbų arba dėmių.

Nenustokite vartoti vaisto arba nekeiskite gydymo be gydytojo nurodymo.

Vaikams ir paaugliams

Vaikams ir paaugliams gali pasireikšti panašus šalutinis poveikis kaip suaugusiesiems.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Rebif

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant etiketės po „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima.

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Negalima užšaldyti (nelaikyti šalia šaldymo elemento, kad tirpalas atsitiktinai neužšaltų).

Ambulatoriniam naudojimui, Jūs galite išimti Rebif iš šaldytuvo ir laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje, vieną kartą, ne ilgiau, kaip 14 dienų. Vėliau Rebif būtinai reikia įdėti atgal į šaldytuvą ir jis bus tinkamas vartoti iki tinkamumo laiko pabaigos.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Pastebėjus kokių nors matomų gedimo požymių, pvz., jeigu tirpalas jau neskaidrus arba jame yra dalelių, šio vaisto vartoti negalima.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Rebif sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra interferonas beta-1a. Kiekviename švirkšte yra 22 mikrogramai, t. y., 6 milijonai tarptautinių vienetų (TV) interferono beta-1a.
- Pagalbinės medžiagos yra manitolis, poloksameras 188, L-metioninas, benzilo alkoholis, natrio acetatas, acto rūgštis, natrio hidroksidas, injekcinis vanduo.

Rebif išvaizda ir kiekis pakuotėje

Rebif injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte su pritvirtinta adata skirtas savarankiškam vartojimui. Rebif tirpalas yra skaidrus ar opalescuojančio atspalvio. Užpildytas švirkštas yra paruoštas vartoti ir jame yra 0,5 ml tirpalo.

Rebif supakuotas po 1, 3, 12 ir 36 užpildytus švirkštus. Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

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

Gamintojas

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu/>.

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Rebif 44 mikrogramai injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte interferonas beta-1a

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Rebif ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Rebif
3. Kaip vartoti Rebif
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Rebif
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Rebif ir kam jis vartojamas

Rebif priklauso vaistų, vadinamųjų interferonais, grupei. Tai yra natūralios medžiagos, kurios perduoda signalus tarp ląstelių. Interferonai gaminasi organizme ir yra labai svarbūs imuninei sistemai. Dėl veikimo mechanizmo, kuris yra ne visiškai aiškus, interferonai padeda apsaugoti centrinę nervų sistemą nuo pažeidimų, kurių būna ligoniams, sergantiems išsėtine skleroze.

Rebif yra labai išgrynintas tirpus baltymas, kuris panašus į žmogaus organizme gaminamą natūralų interferoną beta.

Rebif vartojamas išsėtinei sklerozei gydyti. Pastebėta, kad šis vaistas sumažina ligos atkryčių dažnumą bei sunkumą ir sulėtina neįgalumo progresavimą. Taip pat patvirtintas jo vartojimas pacientams, patyrusiems vieną klinikinį epizodą, kuris tikėtina buvo pirmasis išsėtinės sklerozės požymis.

2. Kas žinotina prieš vartojant Rebif

Rebif vartoti negalima:

- jeigu yra alergija natūraliam arba rekombinantiniam interferonui beta arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu Jūs šiuo metu sergate sunkia depresija.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju, prieš pradėdami vartoti Rebif.

- Rebif galima vartoti tik prižiūrint gydytojui.
- Prieš pradėdami gydymą Rebif, atidžiai perskaitykite skyrelį „Kaip vartoti Rebif“ ir laikykitės jame esančių nurodymų, kad sumažintumėte nekrozės injekcijos vietoje (odos ir kitų audinių pažeidimas) pavojų. Šis šalutinis poveikis pasireiškė Rebif vaistu gydytiems kai kuriems pacientams. Jeigu pasireiškia sunki vietinė reakcija, būtina pasitarti su gydytoju.
- Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Rebif, jeigu yra alergija (padidėjęs jautrumas) bet kokiems kitiems vaistams.

- Jums gydantis smulkiose kraujagyslėse gali susidaryti kraujo krešulių. Šie kraujo krešuliai gali paveikti Jūsų inkstus. Tai gali atsitikti praėjus nuo kelių savaičių iki kelerių metų nuo Rebif vartojimo pradžios. Jūsų gydytojui gali prireikti patikrinti Jūsų kraujospūdį, ištirti kraują (trombocitų kiekį) ir Jūsų inkstų funkciją.

Pasakykite gydytojui, jeigu sergate:

- kaulų čiulpų;
- inkstų;
- kepenų;
- širdies;
- skydliaukės ligomis;
- jeigu sirgote depresija;
- jeigu Jums buvo bet kokių epilepsinių traukulių;

kad jis atidžiai stebėtų Jūsų gydymo eigą ir išvardintų ligų pablogėjimą.

Kiti vaistai ir Rebif

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Ypač svarbu pasakyti gydytojui, jeigu vartojate vaistų nuo epilepsijos arba depresijos.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Kenksmingo poveikio žindomiems naujagimiams / kūdikiams nesitikima. Rebif gali būti vartojamas žindymo metu.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Ligos sukelti pokyčiai arba vartojami vaistai gali veikti gebėjimą vairuoti arba valdyti mechanizmus. Jeigu Jums tai aktualu, pasitarkite su savo gydytoju.

Rebif sudėtyje yra natrio ir benzilo alkoholio

Šio vaisto dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

Šio vaisto dozėje yra 2,5 mg benzilo alkoholio. Benzilo alkoholis gali sukelti alerginių reakcijų.

Mažiems vaikams benzilo alkoholis siejamas su sunkaus šalutinio poveikio, įskaitant kvėpavimo sutrikimą (vadinamąjį žiobčiojimo sindromą), rizika.

Nevartokite ilgiau nei savaitę mažiems vaikams (jaunesniems kaip 3 metų), nebent tai patarė gydytojas arba vaistininkas.

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, jeigu esate nėščia arba žindote kūdikį ar sergate kepenų arba inkstų ligomis, kadangi didelis benzilo alkoholio kiekis gali kauptis Jūsų organizme ir sukelti šalutinį poveikį (vadinamąjį metabolinę acidozę).

3. Kaip vartoti Rebif

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją.

Dozė

Pacientai, patyrę vieną klinikinį epizodą

Įprasta dozė yra 44 mikrogramai (12 milijonų TV), skiriama tris kartus per savaitę.

Išsėtine skleroze sergantys pacientai

Įprasta dozė yra 44 mikrogramai (12 milijonų TV), skiriama tris kartus per savaitę.

Mažesnė 22 mikrogramų (6 milijonų TV) dozė, vartojama tris kartus per savaitę, rekomenduojama tiems pacientams, kurie netoleruoja didesnių dozių.

Rebif reikėtų vartoti tris kartus per savaitę ir, jei įmanoma:

- tomis pačiomis trimis dienomis kiekvieną savaitę (mažiausiai kas 48 valandas, pvz., pirmadienį, trečiadienį, penktadienį);
- tuo pačiu paros metu (geriau vakare).

Vartojimas vaikams ir paaugliams (nuo 2 iki 17 metų)

Formalių klinikinių tyrimų su vaikais ar paaugliais nebuvo atlikta. Tačiau nedidelis kiekis klinikinių duomenų rodo, kad vaikams ir paaugliams, kurie vartojo Rebif 22 mikrogramus arba Rebif 44 mikrogramus tris kartus per savaitę, saugumo duomenys yra panašūs, kaip ir suaugusiųjų pacientų.

Vartojimas vaikams (jaunesniems nei 2 metų)

Rebif nerekomenduojama vartoti jaunesniems nei 2 metų vaikams.

Vartojimo metodas

Rebif švirkščiamas po oda.

Pirmą kartą švirkščiant vaisto, procedūrą privalo stebėti kvalifikuotas medicinos darbuotojas. Po tinkamo apmokymo, Jūs pats, šeimos narys, draugas ar globėjas gali naudoti Rebif švirkštus tam, kad sušvirkštų vaisto namuose. Vaistą taip pat galima susišvirkšti autoinjektoriumi.

Prieš vartodami Rebif, atidžiai perskaitykite šią instrukciją:

Šis vaistas skirtas vienkartiniam naudojimui.

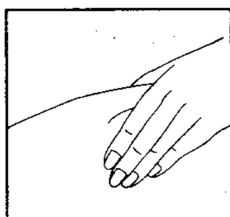
Naudoti tik skaidrų opalescencinio atspalvio tirpalą, kuriame nėra netirpių dalelių ir nėra matomų gedimo požymių.

Kaip švirkšti Rebif

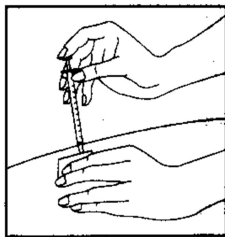


- Pasirinkite injekcijos vietą. Gydytojas Jums patars, kokia vieta tinka injekcijai (tinka viršutinė šlaunų ir apatinė pilvo dalis). Švirkštą laikykite kaip pieštuką arba smigę. Rekomenduojama, kad Jūs sektumėte injekcijų vietas ir jas keistumėte. Nereikėtų dažnai švirkšti vaisto į tą pačią vietą, kad būtų sumažintas nekrozės injekcijos vietoje pavojus. PASTABA: vaisto nešvirkšti ten, kur yra patinimas, sukietėjimas arba juntamas skausmas; jeigu pastebima kokių nors pokyčių, apie tai reikia pasakyti gydytojui ar kitiems medikams.

- Rankas kruopščiai nusiplaukite muilu ir vandeniu.
- Nuėmę plastmasinį dangalą, išimkite Rebif švirkštą iš pakelio.
- Prieš švirkšdami spiritu suvilgytu tamponu nuvalykite odą injekcijos vietoje ir leiskite jai nudžiūti. Jeigu truputis spirito lieka ant odos, gali atsirasti deginimo pojūtis.



- Švelniai suimkite injekcijos vietos odą ir šiek tiek ją pakelkite.
- Riešą padėkite ant odos netoli injekcijos vietos. Staigiu ir tvirtu judesiu įbeskite adatą tinkamu kampu į odą.



- Vaistą švirkškite lėtai ir tolygiai spausdami stūmoklį (tol, kol švirkštas ištuštėja).
- Ant injekcijos vietos uždėkite tamponą ir ištraukite adatą.

- Injekcijos vietą švelniai pamasazuokite sausu medvilniniu tamponu arba marle.
- Išmeskite visus panaudotus daiktus: baigę injekciją, švirkštą nedelsiant išmeskite į tam skirtą konteinerį.

Ką daryti pavartojus per didelę Rebif dozę?

Perdozavus vaisto būtina nedelsiant kreiptis į gydytoją.

Pamiršus pavartoti Rebif

Jeigu pamiršote susišvirkšti šio vaisto dozę, toliau jį vartokite pagal schemą nuo kitos paskirtosios dozės. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Nustojus vartoti Rebif

Rebif poveikis pastebimas ne iš karto, todėl, norint pasiekti pageidaujamą rezultatą, reikia toliau reguliariai jį vartoti. Jeigu Jūs nesate tikras dėl vaisto sukeliama poveikio, turite pasitarti su gydytoju.

Nenutraukite gydymo, prieš tai nepasitarę su savo gydytoju.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Nedelsdami pasakykite gydytojui ir nustokite vartoti Rebif, jeigu pasireiškė žemiau išvardytas sunkus šalutinis poveikis:

- **Sunkios alerginės (padidėjusio jautrumo) reakcijos.** Jei pavartojus Rebif Jums staiga darosi sunku kvėpuoti (kartu gali patinti veidas, lūpos, liežuvis arba gerklė, prasidėti dilgėlinė, niežtėti visą kūną, atsirasti silpnumo arba alpimo pojūtis), tuojau pat kreipkitės į gydytoją arba išsikvieskite greitąją medicininę pagalbą. Šios reakcijos yra *retos* (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 1 000 žmonių).
- Nedelsdami pasakykite gydytojui, jeigu pajaučiate bet kokius **kepenų sutrikimo** simptomus: gelta (pageltusi oda arba akių obuolių baltymai), išplitusį niežėjimą, apetito praradimą, lydimą kitų simptomų, tokių kaip pykinimas, vėmimas ar gelta, ir neryškių mėlynių ant odos. Sunkūs kepenų veiklos sutrikimai gali būti susiję su papildomais požymiais, pvz., pasunkėjusiu dėmesio sutelkimu, mieguistumu ir sumišimu.
- **Depresija** pasireiškia *dažnai* (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 žmonių) pacientams, kurie gydomi nuo išsėtinės sklerozės. Jeigu jaučiatės **prisilėgti arba atsirado minčių apie savižudybę**, nedelsdami praneškite gydytojui.

Jeigu pasireiškė bet koks toliau nurodytas šalutinis poveikis, pasakykite gydytojui:

- **Tariamo gripo simptomai**, tokie kaip galvos skausmas, karščiavimas, šaltkrėtis, raumenų bei sąnarių skausmas, nuovargis ir pykinimas yra *labai dažni* (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių).
Minėti simptomai paprastai būna silpni, dažnesni pradėjus gydymą, bet, toliau vartojant vaistą, susilpnėja.
Prieš atliekant kiekvieną Rebif dozės injekciją ir po jos praėjus 24 valandoms, siekdamas susilpninti nepageidaujamą vaisto poveikį, gydytojas gali Jums patarti pavartoti karščiavimą ir skausmą malšinančių vaistų.
- **Reakcija injekcijos vietoje**, taip pat ir paraudimas, patinimas, pakitusi spalva, uždegimas, skausmas ir odos pažeidimas pasireiškia *labai dažnai*.
Paprastai po tam tikro laiko reakcijos injekcijos vietoje retėja.
Audinių irimas (nekrozė) ir nespecifinės reakcijos pasireiškia *nedažnai* (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 100 žmonių).
Patarimai kaip sumažinti reakcijų injekcijos vietoje pavojų pateikti skyriuje „Išpėjimai ir atsargumo priemonės“.
Injekcijos vietoje galima infekcija (*nedažnai*); oda gali patinti, sudirgti, sukietėti ir visa sritis gali būti labai skausminga. Jeigu šie simptomai pasireiškia kreipkitės į gydytoją patarimo.
- Gali pakisti kai kurių **laboratorinių tyrimų** rezultatai. Pacientas šių pokyčių paprastai nepastebi (simptomų nebūna), jie būna silpni, laikini ir dažniausiai jų gydyti nereikia.
Gali sumažėti leukocitų bei trombocitų skaičius arba atskirai (*labai dažnai*), arba visų vienu metu (*retai*). Tarp galimų simptomų atsiradusių dėl šių pakitimų yra nuovargis, susilpnėjęs atsparumas infekcijoms, kraujosruvos arba nepaaiškinamas kraujavimas. Gali pakisti kepenų funkcijos tyrimų rodikliai (*labai dažnai*). Taip pat pranešta apie kepenų uždegimą (*nedažnai*).
Jei jums atsiranda kepenų funkcijos sutrikimo simptomų, tokių kaip apetito praradimas, kurį lydi kiti simptomai, tokie kaip pykinimas, vėmimas ar gelta, nedelsiant kreipkitės į gydytoją (žr. anksčiau „Nedelsdami pasakykite gydytojui“).
- **Skydliaukės funkcijos sutrikimai** *nedažni*. Skydliaukės funkcija gali perdėtai sustiprėti arba susilpnėti. Paprastai, pacientas nejaučia skydliaukės veiklos pakitimų simptomų. Tačiau gydytojas gali Jums rekomenduoti išsitiirti.
- **Tiriamas išsėtinės sklerozės atkrytis** (*dažnis nežinomas*). Gali būti, kad gydymosi Rebif pradžioje patirsite simptomus, kurie primena išsėtinės sklerozės atkrytį. Pavyzdžiui, raumenys gali labai įsitempti arba suglebti ir trukdyti Jums laisvai judėti. Kai kuriais atvejais šie simptomai susiję su aukščiau aprašytais karščiavimo arba tariamo gripo simptomais. Jeigu pajutote bet kurį iš šių šalutinių poveikių, pasakykite savo gydytojui.

Kitas galimas šalutinis poveikis:

Labai dažni (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių):

- galvos skausmas.

Dažni (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 žmonių):

- nemiga (sutrikęs miegas);
- viduriavimas, pykinimas, vėmimas;
- niežtėjimas, bėrimas (odos erupcijos);
- raumenų ir sąnarių skausmas;
- nuovargis, karščiavimas, šaltkrėtis;
- plaukų slinkimas.

Nedažni (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 100 žmonių):

- dilgėlinė;
- epilepsijos priepuoliai;
- kepenų uždegimas (hepatitas);
- kvėpavimo pasunkėjimas;
- kraujo krešuliai, pavyzdžiui, giluminių venų trombozė;
- tinklainės (akies nugarinės dalies) sutrikimai, pavyzdžiui, uždegimas arba kraujo krešulys, sutrikdęs regėjimą (regėjimo sutrikimai, regėjimo praradimas);
- padidėjęs prakaitavimas.

Reti (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 1 000 žmonių):

- bandymas nusižudyti;
- sunkios odos reakcijos – kai kurios su gleivinės pažeidimais;
- Kraujo krešuliai smulkiose kraujagyslėse, galintys paveikti Jūsų inkstus (trombozinė trombocitopeninė purpura arba hemolizinis ureminis sindromas). Dėl to gali pasireikšti šių simptomų: padidėjęs mėlynių susidarymas, kraujavimas, karščiavimas, didelis silpnumas, galvos skausmas, svaigulys arba svaigimas. Jūsų gydytojas gali aptikti Jūsų kraujo tyrimo ir inkstų funkcijos pokyčių.
- vaistų sukelta raudonoji vilkligė: ilgalaikio Rebif vartojimo šalutinis poveikis. Simptomai gali apimti raumenų, sąnarių skausmą ir patinimą bei bėrimą. Jums taip pat gali pasireikšti kiti požymiai, pvz., karščiavimas, svorio netekimas ir nuovargis. Paprastai simptomai praeina per vieną ar dvi savaites nutraukus gydymą.
- inkstų sutrikimai, įskaitant randėjimą, dėl kurių gali susilpnėti Jūsų inkstų veikla. Jeigu pasireiškė kai kurie arba visi iš šių simptomų:
 - putojantis šlapimas;
 - nuovargis;
 - patinimas, ypač kulkšnių ir akių vokų, bei kūno svorio padidėjimas;pasakykite gydytojui, nes tai gali būti galimo inkstų sutrikimo požymis.

Pranešta apie toliau išvardytus interferono beta šalutinius poveikius (dažnis nežinomas):

- galvos svaigimą;
- nervingumą;
- sumažėjusį apetitą;
- išsiplėtusias kraujagysles ir palpitaciją,
- menstruacinio ciklo sutrikimus ar pokyčius.
- plautinė arterinė hipertenzija – tai liga, dėl kurios smarkiai susiaurėja plaučių kraujagyslės, todėl padidėja kraujospūdis kraujagyslėse, kuriomis kraujas teka iš širdies į plaučius. Pacientams plautinė arterinė hipertenzija išsivystydavo įvairiais gydymo laikotarpio momentais, pvz., praėjus keliems metams nuo gydymo Rebif pradžios.
- riebalinio audinio po oda uždegimas (panikulitas), dėl kurio oda gali atrodyti kieta ir gali atsirasti skausmingų raudonų gumbų arba dėmių.

Nenustokite vartoti vaisto arba nekeiskite gydymo be gydytojo nurodymo.

Vaikams ir paaugliams

Vaikams ir paaugliams gali pasireikšti panašus šalutinis poveikis kaip suaugusiesiems.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Rebif

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant etiketės po „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima.

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Negalima užšaldyti (nelaikyti šalia šaldymo elemento, kad tirpalas atsitiktinai neužšaltų).

Ambulatoriniam naudojimui, Jūs galite išimti Rebif iš šaldytuvo ir laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje, vieną kartą, ne ilgiau, kaip 14 dienų. Vėliau Rebif būtinai reikia įdėti atgal į šaldytuvą ir jis bus tinkamas vartoti iki tinkamumo laiko pabaigos.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Pastebėjus kokių nors matomų gedimo požymių, pvz., jeigu tirpalas jau neskaidrus arba jame yra dalelių, šio vaisto vartoti negalima.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Rebif sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra interferonas beta-1a. Kiekviename švirkšte yra 44 mikrogramai, t. y., 12 milijonų tarptautinių vienetų (TV) interferono beta-1a.
- Pagalbinės medžiagos yra manitolis, poloksameras 188, L-metioninas, benzilo alkoholis, natrio acetatas, acto rūgštis, natrio hidroksidas, injekcinis vanduo.

Rebif išvaizda ir kiekis pakuotėje

Rebif yra injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte su pritvirtinta adata ir skirtas savarankiškam vartojimui. Rebif tirpalas yra skaidrus ar opalescuojančio atspalvio. Užpildytas švirkštas yra paruoštas vartoti ir jame yra 0,5 ml tirpalo.

Rebif supakuotas po 1, 3, 12 ir 36 užpildytus švirkštus. Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

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

Gamintojas

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu/>.

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Rebif 8,8 mikrogramai injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte Rebif 22 mikrogramai injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte interferonas beta-1a Pradinė pakuotė

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Rebif ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Rebif
3. Kaip vartoti Rebif
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Rebif
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Rebif ir kam jis vartojamas

Rebif priklauso vaistų, vadinamųjų interferonais, grupei. Tai yra natūralios medžiagos, kurios perduoda signalus tarp ląstelių. Interferonai gaminasi organizme ir yra labai svarbūs imuninei sistemai. Dėl veikimo mechanizmo, kuris yra ne visiškai aiškus, interferonai padeda apsaugoti centrinę nervų sistemą nuo pažeidimų, kurių būna ligoniams, sergantiems išsėtine skleroze.

Rebif yra labai išgrynintas tirpus baltymas, kuris panašus į žmogaus organizme gaminamą natūralų interferoną beta.

Rebif vartojamas išsėtinei sklerozei gydyti. Pastebėta, kad šis vaistas sumažina ligos atkryčių dažnumą bei sunkumą ir sulėtina neįgalumo progresavimą. Taip pat patvirtintas jo vartojimas pacientams, patyrusiems vieną klinikinį epizodą, kuris tikėtina buvo pirmasis išsėtinės sklerozės požymis.

2. Kas žinotina prieš vartojant Rebif

Rebif vartoti negalima:

- jeigu yra alergija natūraliam arba rekombinantiniam interferonui beta arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu Jūs šiuo metu sergate sunkia depresija.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju, prieš pradėdami vartoti Rebif.

- Rebif galima vartoti tik prižiūrint gydytojui.
- Prieš pradėdami gydymą Rebif, atidžiai perskaitykite skyrelį „Kaip vartoti Rebif“ ir laikykitės jame esančių nurodymų, kad sumažintumėte nekrozės injekcijos vietoje (odos ir kitų audinių pažeidimas) pavojų. Šis šalutinis poveikis pasireiškė Rebif vaistu gydytiems kai kuriems pacientams. Jeigu pasireiškia sunki vietinė reakcija, būtina pasitarti su gydytoju.

- Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Rebif, jeigu yra alergija (padidėjęs jautrumas) bet kokiems kitiems vaistams.
- Jums gydantis smulkiose kraujagyslėse gali susidaryti kraujo krešulių. Šie kraujo krešuliai gali paveikti Jūsų inkstus. Tai gali atsitikti praėjus nuo kelių savaičių iki kelerių metų nuo Rebif vartojimo pradžios. Jūsų gydytojui gali prireikti patikrinti Jūsų kraujospūdį, ištirti kraują (trombocitų kiekį) ir Jūsų inkstų funkciją.

Pasakykite gydytojui, jeigu sergate:

- kaulų čiulpų;
- inkstų;
- kepenų;
- širdies;
- skydliaukės ligomis;
- jeigu sirgote depresija;
- jeigu Jums buvo bet kokių epilepsinių traukulių;

kad jis atidžiai stebėtų Jūsų gydymo eigą ir išvardintų ligų pablogėjimą.

Kiti vaistai ir Rebif

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Ypač svarbu pasakyti gydytojui, jeigu vartojate vaistų nuo epilepsijos arba depresijos.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Kenksmingo poveikio žindomiems naujagimiams / kūdikiams nesitikima. Rebif gali būti vartojamas žindymo metu.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Ligos sukelti pokyčiai arba vartojami vaistai gali veikti gebėjimą vairuoti arba valdyti mechanizmus. Jeigu Jums tai aktualu, pasitarkite su savo gydytoju.

Rebif sudėtyje yra natrio ir benzilo alkoholio

Šio vaisto dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

Vienoje 0,2 ml dozėje yra 1,0 mg benzilo alkoholio, vienoje 0,5 ml šio vaisto dozėje yra 2,5 mg benzilo alkoholio. Benzilo alkoholis gali sukelti alerginių reakcijų.

Mažiems vaikams benzilo alkoholis siejamas su sunkaus šalutinio poveikio, įskaitant kvėpavimo sutrikimą (vadinamąjį žiobčiojimo sindromą), rizika.

Nevartokite ilgiau nei savaitę mažiems vaikams (jaunesniems kaip 3 metų), nebent tai patarė gydytojas arba vaistininkas.

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, jeigu esate nėščia arba žindote kūdikį ar sergate kepenų arba inkstų ligomis, kadangi didelis benzilo alkoholio kiekis gali kauptis Jūsų organizme ir sukelti šalutinį poveikį (vadinamąjį metabolinę acidozę).

3. Kaip vartoti Rebif

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją.

Pradedant gydymą

Gydymo kursas Rebif vaistu pradedamas 4 savaitių laikotarpiu pamažu didinant dozę (taip vadinamas „dozės titravimas“); tam kad sumažintumėte jo šalutinį poveikį, rekomenduojama:

- Pirmąją ir antrąją gydymo savaitėmis Rebif 8,8 mikrogramus švirkšti tris kartus per savaitę.
- Trečiąją ir ketvirtąją savaitėmis Rebif 22 mikrogramus švirkšti tris kartus per savaitę.

Pradedant nuo penktosios gydymo savaitės ir visą likusį gydymo laiką po to, kai pabaigėte pradinį laikotarpį, bus taikomas įprastinis dozavimo režimas, kurį skyrė gydytojas.

Dozė

Įprasta dozė yra 44 mikrogramai (12 milijonų TV), skiriama tris kartus per savaitę.

Mažesnė 22 mikrogramų (6 milijonų TV) dozė, vartojama tris kartus per savaitę, rekomenduojama išsėtine skleroze sergantiems pacientams, kurie netoleruoja didesnių dozių.

Rebif reikėtų vartoti tris kartus per savaitę ir, jei įmanoma:

- tomis pačiomis trimis dienomis kiekvieną savaitę (mažiausiai kas 48 valandas, pvz., pirmadienį, trečiadienį, penktadienį);
- tuo pačiu paros metu (geriau vakare).

Vartojimas vaikams ir paaugliams (nuo 2 iki 17 metų)

Formalių klinikinių tyrimų su vaikais ar paaugliais nebuvo atlikta. Tačiau nedidelis kiekis klinikinių duomenų rodo, kad vaikams ir paaugliams, kurie vartojo Rebif 22 mikrogramus arba Rebif 44 mikrogramus tris kartus per savaitę, saugumo duomenys yra panašūs, kaip ir suaugusiųjų pacientų.

Vartojimas vaikams (jaunesniems nei 2 metų)

Rebif nerekomenduojama vartoti jaunesniems nei 2 metų vaikams.

Vartojimo metodas

Rebif švirkščiamas po oda.

Pirmą kartą švirkščiant vaisto, procedūrą privalo stebėti kvalifikuotas medicinos darbuotojas. Po tinkamo apmokymo, Jūs pats, šeimos narys, draugas ar globėjas gali naudoti Rebif švirkštus tam, kad sušvirkštų vaisto namuose. Vaistą taip pat galima susišvirkšti autoinjektoriumi.

Prieš vartodami Rebif, atidžiai perskaitykite šią instrukciją:

Šis vaistas skirtas vienkartiniam naudojimui.

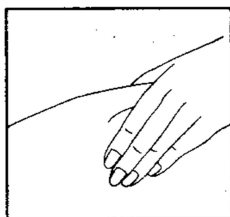
Naudoti tik skaidrų opalescencinio atspalvio tirpalą, kuriame nėra netirpių dalelių ir nėra matomų gedimo požymių.

Kaip švirkšti Rebif

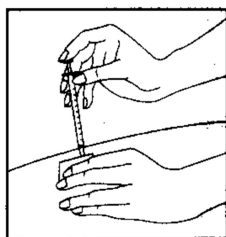


- Pasirinkite injekcijos vietą. Gydytojas Jums patars, kokia vieta tinka injekcijai (tinka viršutinė šlaunų ir apatinė pilvo dalis). Švirkštą laikykite kaip pieštuką arba smigę. Rekomenduojama, kad Jūs sektumėte injekcijų vietas ir jas keistumėte. Nereikėtų dažnai švirkšti vaisto į tą pačią vietą, kad būtų sumažintas nekrozės injekcijos vietoje pavojus. PASTABA: vaisto nešvirkšti ten, kur yra patinimas, sukietėjimas arba juntamas skausmas; jeigu pastebima kokių nors pokyčių, apie tai reikia pasakyti gydytojui ar kitiems medikams.

- Rankas kruopščiai nusiplaukite muilu ir vandeniu.
- Nuėmę plastmasinį dangalą, išimkite Rebif švirkštą iš pakelio.
- Prieš švirkšdami spiritu suvilgytu tamponu nuvalykite odą injekcijos vietoje ir leiskite jai nudžiūti. Jeigu truputis spirito lieka ant odos, gali atsirasti deginimo pojūtis.



- Švelniai suimkite injekcijos vietos odą ir šiek tiek ją pakelkite.
- Riešą padėkite ant odos netoli injekcijos vietos. Staigiu ir tvirtu judesiu įbeskite adatą tinkamu kampu į odą.



- Vaistą švirkškite lėtai ir tolygiai spausdami stūmoklį (tol, kol švirkštas ištuštėja).
- Ant injekcijos vietos uždėkite tamponą ir ištraukite adatą.

- Injekcijos vietą švelniai pamasažuokite sausu medvilniniu tamponu arba marle.
- Išmeskite visus panaudotus daiktus: baigę injekciją, švirkštą nedelsiant išmeskite į tam skirtą konteinerį.

Ką daryti pavartojus per didelę Rebif dozę?

Perdozavus vaisto būtina nedelsiant kreiptis į gydytoją.

Pamiršus pavartoti Rebif

Jeigu pamiršote susišvirkšti šio vaisto dozę, toliau jį vartokite pagal schemą nuo kitos paskirtosios dozės. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Nustojus vartoti Rebif

Rebif poveikis pastebimas ne iš karto, todėl, norint pasiekti pageidaujamą rezultatą, reikia toliau reguliariai jį vartoti. Jeigu Jūs nesate tikras dėl vaisto sukeliama poveikio, turite pasitarti su gydytoju.

Nenutraukite gydymo, prieš tai nepasitarę su savo gydytoju.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Nedelsdami pasakykite gydytojui ir nustokite vartoti Rebif, jeigu pasireiškė žemiau išvardytas sunkus šalutinis poveikis:

- **Sunkios alerginės (padidėjusio jautrumo) reakcijos.** Jei pavartojus Rebif Jums staiga darosi sunku kvėpuoti (kartu gali patinti veidas, lūpos, liežuvis arba gerklė, prasidėti dilgėlinė, niežtėti visą kūną, atsirasti silpnumo arba alpimo pojūtis), tuojau pat kreipkitės į gydytoją arba išsikvieskite greitąją medicininę pagalbą. Šios reakcijos yra *retos* (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 1 000 žmonių).

- Nedelsdami pasakykite gydytojui, jeigu pajaučiate bet kokius galimus **kepenų sutrikimo** simptomus: geltą (pageltusi oda arba akių obuolių baltymai), išplitusį niežėjimą, apetito praradimą, lydimą kitų simptomų, tokių kaip pykinimas, vėmimas ar gelta, ir neryškių mėlynių ant odos. Sunkūs kepenų veiklos sutrikimai gali būti susiję su papildomais požymiais, pvz., pasunkėjusiu dėmesio sutelkimu, mieguistumu ir sumišimu.
- **Depresija** pasireiškia *dažnai* (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 žmonių) pacientams, kurie gydomi nuo išsėtinės sklerozės. Jeigu jaučiatės **prislėgti arba atsirado minčių apie savižudybę**, nedelsdami praneškite gydytojui.

Jeigu pasireiškė bet koks toliau nurodytas šalutinis poveikis, pasakykite gydytojui:

- **Tariamo gripo simptomai**, tokie kaip galvos skausmas, karščiavimas, šaltkrėtis, raumenų bei sąnarių skausmas, nuovargis ir pykinimas yra *labai dažni* (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių).
Minėti simptomai paprastai būna silpni, dažnesni pradėjus gydymą, bet, toliau vartojant vaistą, susilpnėja.
Prieš atliekant kiekvieną Rebif dozės injekciją ir po jos praėjus 24 valandoms, siekdamas susilpninti nepageidaujamą vaisto poveikį, gydytojas gali Jums patarti pavartoti karščiavimą ir skausmą malšinančių vaistų.
- **Reakcija injekcijos vietoje**, taip pat ir paraudimas, patinimas, pakitusi spalva, uždegimas, skausmas ir odos pažeidimas pasireiškia *labai dažnai*.
Paprastai po tam tikro laiko reakcijos injekcijos vietoje retėja.
Audinių irimas (nekrozė) ir nespecifinės reakcijos pasireiškia *nedažnai* (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 100 žmonių).
Patarimai kaip sumažinti reakcijų injekcijos vietoje pavojų pateikti skyriuje „Išspėjimai ir atsargumo priemonės“.
Injekcijos vietoje galima infekcija (*nedažnai*); oda gali patinti, sudirgti, sukietėti ir visa sritis gali būti labai skausminga. Jeigu šie simptomai pasireiškia kreipkitės į gydytoją patarimo.
- Gali pakisti kai kurių **laboratorinių tyrimų** rezultatai. Pacientas šių pokyčių paprastai nepastebi (simptomų nebūna), jie būna silpni, laikini ir dažniausiai jų gydyti nereikia.
Gali sumažėti leukocitų bei trombocitų skaičius arba atskirai (*labai dažnai*), arba visų vienu metu (*retai*). Tarp galimų simptomų atsiradusių dėl šių pakitimų yra nuovargis, susilpnėjęs atsparumas infekcijoms, kraujosruvos arba nepaaiškinamas kraujavimas. Gali pakisti kepenų funkcijos tyrimų rodikliai (*labai dažnai*). Taip pat pranešta apie kepenų uždegimą (*nedažnai*).
Jei jums atsiranda kepenų funkcijos sutrikimo simptomų, tokių kaip apetito praradimas, kurį lydi kiti simptomai, tokie kaip pykinimas, vėmimas ar gelta, nedelsiant kreipkitės į gydytoją (žr. anksčiau „Nedelsdami pasakykite gydytojui“).
- **Skydliaukės funkcijos sutrikimai** *nedažni*. Skydliaukės funkcija gali perdėtai sustiprėti arba susilpnėti. Paprastai, pacientas nejaučia skydliaukės veiklos pakitimų simptomų. Tačiau gydytojas gali Jums rekomenduoti išsirti.
- **Tariamasis išsėtinės sklerozės atkrytis** (*dažnis nežinomas*). Gali būti, kad gydymosi Rebif pradžioje patirsite simptomus, kurie primena išsėtinės sklerozės atkrytį. Pavyzdžiui, raumenys gali labai įsitempti arba suglebti ir trukdyti Jums laisvai judėti. Kai kuriais atvejais šie simptomai susiję su aukščiau aprašytais karščiavimo arba tariamo gripo simptomais. Jeigu pajutote bet kurį iš šių šalutinių poveikių, pasakykite savo gydytojui.

Kitas galimas šalutinis poveikis:

Labai dažni (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių):

- galvos skausmas.

Dažni (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 žmonių):

- nemiga (sutrikęs miegas);
- viduriavimas, pykinimas, vėmimas;
- niežtėjimas, bėrimas (odos erupcijos);
- raumenų ir sąnarių skausmas;
- nuovargis, karščiavimas, šaltkrėtis;
- plaukų slinkimas.

Nedažni (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 100 žmonių):

- dilgėlinė;
- epilepsijos priepuoliai;
- kepenų uždegimas (hepatitas);
- kvėpavimo pasunkėjimas;
- kraujo krešuliai, pavyzdžiui, giluminių venų trombozė;
- tinklainės (akies nugarinės dalies) sutrikimai, pavyzdžiui, uždegimas arba kraujo krešulys, sutrikęs regėjimą (regėjimo sutrikimai, regėjimo praradimas);
- padidėjęs prakaitavimas.

Reti (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 1 000 žmonių):

- bandymas nusižudyti;
- sunkios odos reakcijos – kai kurios su gleivinės pažeidimais;
- Kraujo krešuliai smulkiose kraujagyslėse, galintys paveikti Jūsų inkstus (trombozinė trombocitopeninė purpura arba hemolizinis ureminis sindromas). Dėl to gali pasireikšti šių simptomų: padidėjęs mėlynių susidarymas, kraujavimas, karščiavimas, didelis silpnumas, galvos skausmas, svaigulys arba svaigimas. Jūsų gydytojas gali aptikti Jūsų kraujo tyrimo ir inkstų funkcijos pokyčių.
- vaistų sukelta raudonoji vilkligė: ilgalaikio Rebif vartojimo šalutinis poveikis. Simptomai gali apimti raumenų, sąnarių skausmą ir patinimą bei bėrimą. Jums taip pat gali pasireikšti kiti požymiai, pvz., karščiavimas, svorio netekimas ir nuovargis. Paprastai simptomai praeina per vieną ar dvi savaites nutraukus gydymą.
- inkstų sutrikimai, įskaitant randėjimą, dėl kurių gali susilpnėti Jūsų inkstų veikla. Jeigu pasireiškė kai kurie arba visi iš šių simptomų:
 - putojantis šlapimas;
 - nuovargis;
 - patinimas, ypač kulkšnių ir akių vokų, bei kūno svorio padidėjimas;pasakykite gydytojui, nes tai gali būti galimo inkstų sutrikimo požymis.

Pranešta apie toliau išvardytus interferono beta šalutinius poveikius (dažnis nežinomas):

- galvos svaigimą;
- nervingumą;
- sumažėjusį apetitą;
- išsiplėtusias kraujagysles ir palpitaciją,
- menstruacinio ciklo sutrikimus ar pokyčius.
- plautinė arterinė hipertenzija – tai liga, dėl kurios smarkiai susiaurėja plaučių kraujagyslės, todėl padidėja kraujospūdis kraujagyslėse, kuriomis kraujas teka iš širdies į plaučius. Pacientams plautinė arterinė hipertenzija išsivystydavo įvairiais gydymo laikotarpio momentais, pvz., praėjus keliems metams nuo gydymo Rebif pradžios.
- riebalinio audinio po oda uždegimas (panikulitas), dėl kurio oda gali atrodyti kieta ir gali atsirasti skausmingų raudonų gumbų arba dėmių.

Nenustokite vartoti vaisto arba nekeiskite gydymo be gydytojo nurodymo.

Vaikams ir paaugliams

Vaikams ir paaugliams gali pasireikšti panašus šalutinis poveikis kaip suaugusiesiems.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Rebif

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant etiketės po „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima.

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Negalima užšaldyti (nelaikyti šalia šaldymo elemento, kad tirpalas atsitiktinai neužšaltų).

Ambulatoriniam naudojimui, Jūs galite išimti Rebif iš šaldytuvo ir laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje, vieną kartą, ne ilgiau, kaip 14 dienų. Vėliau Rebif būtinai reikia įdėti atgal į šaldytuvą ir jis bus tinkamas vartoti iki tinkamumo laiko pabaigos.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Pastebėjus kokių nors matomų gedimo požymių, pvz., jeigu tirpalas jau neskaidrus arba jame yra dalelių, šio vaisto vartoti negalima.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Rebif sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra interferonas beta-1a.
 - Kiekviename 8,8 mikrogramų užpildytame švirkšte yra 8,8 mikrogramai interferono beta 1-a (2,4 milijonai TV).
 - Kiekviename 22 mikrogramų užpildytame švirkšte yra 22 mikrogramai interferono beta 1-a (6 milijonai TV).
- Pagalbinės medžiagos yra manitolis, poloksameras 188, L-metioninas, benzilo alkoholis, natrio acetatas, acto rūgštis, natrio hidroksidas, injekcinis vanduo.

Rebif išvaizda ir kiekis pakuotėje

Rebif 8,8 mikrogramai yra injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte su pritvirtinta adata ir skirtas savarankiškam vartojimui. Užpildytas švirkštas yra paruoštas vartoti ir jame yra 0,2 ml tirpalo.

Rebif 22 mikrogramai yra injekcinis tirpalas užpildytame švirkšte su pritvirtinta adata ir skirtas savarankiškam vartojimui. Užpildytas švirkštas yra paruoštas vartoti ir jame yra 0,5 ml tirpalo.

Rebif tirpalas yra skaidrus ar opalescuojančio atspalvio.

Rebif 8,8 mikrogramai ir Rebif 22 mikrogramai tiekiami pradinėje pakuotėje, kuri skiriama pirmųjų keturių savaičių gydymo laikotarpiui. Per pirmąsias 4 gydymo savaites Rebif dozę rekomenduojama didinti palaipsniui.

Pradinėje pakuotėje vienam mėnesiui yra 6 Rebif 8,8 mikrogramai injekciniu tirpalu užpildyti švirkštai ir 6 Rebif 22 mikrogramai injekciniu tirpalu užpildyti švirkštai.

Registruotojas

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

Gamintojas

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu/>.

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Rebif 22 mikrogramai/0,5 ml injekcinis tirpalas užtaise interferonas beta-1a

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Rebif ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Rebif
3. Kaip vartoti Rebif
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Rebif
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Rebif ir kam jis vartojamas

Rebif priklauso vaistų, vadinamųjų interferonais, grupei. Tai yra natūralios medžiagos, kurios perduoda signalus tarp ląstelių. Interferonai gaminasi organizme ir yra labai svarbūs imuninei sistemai. Dėl veikimo mechanizmo, kuris yra ne visiškai aiškus, interferonai padeda apsaugoti centrinę nervų sistemą nuo pažeidimų, kurių būna ligoniams, sergantiems išsėtine skleroze.

Rebif yra labai išgrynintas tirpus baltymas, kuris panašus į žmogaus organizme gaminamą natūralų interferoną beta.

Rebif vartojamas išsėtinei sklerozei gydyti. Pastebėta, kad šis vaistas sumažina ligos atkryčių dažnumą bei sunkumą ir sulėtina neįgalumo progresavimą.

2. Kas žinotina prieš vartojant Rebif

Rebif vartoti negalima:

- jeigu yra alergija natūraliam arba rekombinantiniam interferonui beta arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu Jūs šiuo metu sergate sunkia depresija.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju, prieš pradėdami vartoti Rebif.

- Rebif galima vartoti tik prižiūrint gydytojui.
- Prieš pradėdami gydymą Rebif, atidžiai perskaitykite skyrelį „Kaip vartoti Rebif“ ir laikykitės jame esančių nurodymų, kad sumažintumėte nekrozės injekcijos vietoje (odos ir kitų audinių pažeidimas) pavojų. Šis šalutinis poveikis pasireiškė Rebif vaistu gydytiems kai kuriems pacientams. Jeigu pasireiškia sunki vietinė reakcija, būtina pasitarti su gydytoju.
- Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Rebif, jeigu yra alergija (padidėjęs jautrumas) bet kokiems kitiems vaistams.
- Jums gydantis smulkiose kraujagyslėse gali susidaryti kraujų krešulių. Šie kraujų krešuliai gali paveikti Jūsų inkstus. Tai gali atsitikti praėjus nuo kelių savaičių iki kelerių metų nuo Rebif

vartojimo pradžios. Jūsų gydytojui gali prireikti patikrinti Jūsų kraujospūdį, iširti kraują (trombocitų kiekį) ir Jūsų inkstų funkciją.

Pasakykite gydytojui, jeigu sergate:

- kaulų čiulpų;
 - inkstų;
 - kepenų;
 - širdies;
 - skydliaukės ligomis;
 - jeigu sirgote depresija;
 - jeigu Jums buvo bet kokių epilepsinių traukulių;
- kad jis atidžiai stebėtų Jūsų gydymo eigą ir išvardintų ligų pablogėjimą.

Kiti vaistai ir Rebif

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Ypač svarbu pasakyti gydytojui, jeigu vartojate vaistų nuo epilepsijos arba depresijos.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Kenksmingo poveikio žindomiems naujagimiams / kūdikiams nesitikima. Rebif gali būti vartojamas žindymo metu.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Ligos sukelti pokyčiai arba vartojami vaistai gali veikti gebėjimą vairuoti arba valdyti mechanizmus. Jeigu Jums tai aktualu, pasitarkite su savo gydytoju.

Rebif sudėtyje yra natrio ir benzilo alkoholio

Šio vaisto dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

Šio vaisto dozėje yra 2,5 mg benzilo alkoholio. Benzilo alkoholis gali sukelti alerginių reakcijų.

Mažiems vaikams benzilo alkoholis siejamas su sunkaus šalutinio poveikio, įskaitant kvėpavimo sutrikimą (vadinamąjį žiobčiojimo sindromą), rizika.

Nevartokite ilgiau nei savaitę mažiems vaikams (jaunesniems kaip 3 metų), nebent tai patarė gydytojas arba vaistininkas.

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, jeigu esate nėščia arba žindote kūdikį ar sergate kepenų arba inkstų ligomis, kadangi didelis benzilo alkoholio kiekis gali kauptis Jūsų organizme ir sukelti šalutinį poveikį (vadinamąjį metabolinę acidozę).

3. Kaip vartoti Rebif

Šis vaistas skirtas daugiakartiniam vartojimui.

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją.

Dozė

Įprasta dozė yra 44 mikrogramai (12 milijonų TV), skiriama tris kartus per savaitę. Gydytojas Jums skyrė mažesnę 22 mikrogramų (6 milijonų TV) dozę, vartojamą tris kartus per savaitę. Ši mažesnė dozė rekomenduojama tiems pacientams, kurie netoleruoja didesnių dozių.

Rebif reikėtų vartoti tris kartus per savaitę ir, jei įmanoma:

- tomis pačiomis trimis dienomis kiekvieną savaitę (mažiausiai kas 48 valandas, pvz., pirmadienį, trečiadienį, penktadienį);
- tuo pačiu paros metu (geriau vakare).

Vartojimas vaikams ir paaugliams (nuo 2 iki 17 metų)

Formalių klinikinių tyrimų su vaikais ar paaugliais nebuvo atlikta. Tačiau nedidelis kiekis klinikinių duomenų rodo, kad vaikams ir paaugliams, kurie vartojo Rebif 22 mikrogramus arba Rebif 44 mikrogramus tris kartus per savaitę, saugumo duomenys yra panašūs, kaip ir suaugusiųjų pacientų.

Vartojimas vaikams (jaunesniems nei 2 metų)

Rebif nerekomenduojama vartoti jaunesniems nei 2 metų vaikams.

Vartojimo metodas

- Rebif švirkščiamas po oda.
- Pirmą kartą švirkščiant vaisto, procedūrą privalo stebėti kvalifikuotas medicinos darbuotojas. Tinkamai apmokius, Jūs pats, šeimos narys, draugas ar globėjas gali naudoti Rebif užtaisus su Jūsų prietaisu, kad saugiai sušvirkštų vaistą namuose.
- Užtaisas turi būti naudojamas su RebiSmart elektroniniu švirkštimo prietaisu.
- Išsami naudojimo instrukcija pateikiama su Jūsų prietaisu. Atidžiai jos laikykitės.
- Trumpa instrukcija, kaip naudoti Rebif užtaisus, pateikta toliau.

Prieš pradėdami

- Rankas kruopščiai nusiplaukite muilu ir vandeniu.
- Nuėmę plastmasinį dangalą, išimkite Rebif užtaisą iš pakuotės.
- Prieš pat išimdami iš šaldytuvo įsitikinkite, kad užtaisas pakuotėje arba prietaiso viduje nėra atsitiktinai užšaldytas. Naudokite tik skaidrų ar opalescuojantį tirpalą, kuriame nėra netirpių dalelių ir nėra matomų gedimo požymių.
- Dėdami užtaisą į prietaisą ir švirkšdami laikykitės Jūsų prietaiso naudojimo instrukcijoje išdėstytų nurodymų.

Kur švirkšti Rebif



- Pasirinkite injekcijos vietą. Gydytojas Jums patars, kokia vieta tinka injekcijai (tinka viršutinė šlaunų ir apatinė pilvo dalis). Švirkštą laikykite kaip pieštuką arba smigę. Rekomenduojama, kad Jūs sektumėte injekcijų vietas ir jas keistumėte. Nereikėtų dažnai švirkšti vaisto į tą pačią vietą, kad būtų sumažintas nekrozės injekcijos vietoje pavojus.
- PASTABA: vaisto nešvirkšti ten, kur yra patinimas, sukietėjimas arba juntamas skausmas; jeigu pastebima kokių nors pokyčių, apie tai reikia pasakyti gydytojui ar kitiems medikams.
- Prieš švirkšdami spiritu suvilgytu tamponu nuvalykite odą injekcijos vietoje ir leiskite jai nudžiūti. Jeigu truputis spirito lieka ant odos, gali atsirasti deginimo pojūtis.

Kaip švirkšti Rebif

- Kaip teisingai parinkti 22 mikrogramų dozę, Jums pasakys gydytojas. Taip pat perskaitykite su Jūsų prietaisu (RebiSmart) pateiktoje naudojimo instrukcijoje esančius nurodymus.

<i>RebiSmart</i>	• Prieš švirkšdami įsitikinkite, kad prietaiso ekranėlyje rodoma dozė atitinka paskirtąją 22 mikrogramų dozę. • Laikykite RebiSmart tinkamu kampu (90 °) odos atžvilgiu. • Paspauskite švirkštimo mygtuką. Švirkštimo metu mirkčios mygtukas. • Palaukite, kol lemputė išsijungs. Tai rodo, kad baigta švirkšti. • Atitraukite RebiSmart nuo švirkštimo vietos.
------------------	---

Sušvirkštę Rebif naudodami RebiSmart

- Adatą nuimkite ir pašalinkite laikydamiesi su Jūsų prietaisu pateiktos naudojimo instrukcijos nurodymų.
- Injekcijos vietą švelniai pamasažuokite sausu medvilniniu tamponu arba marle.
- Prietaisą su Rebif užtaisais laikykite, kaip nurodyta 5 skyriuje „Kaip laikyti Rebif“.

Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, slaugytoją arba vaistininką.

Ką daryti pavartojus per didelę Rebif dozę?

Perdozavus vaisto būtina nedelsiant kreiptis į gydytoją.

Pamiršus pavartoti Rebif

Jeigu pamiršote susišvirkšti šio vaisto dozę, toliau jį vartokite pagal schemą nuo kitos paskirtosios dozės. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Nustojus vartoti Rebif

Rebif poveikis pastebimas ne iš karto, todėl, norint pasiekti pageidaujamą rezultatą, reikia toliau reguliariai jį vartoti. Jeigu Jūs nesate tikras dėl vaisto sukeliama poveikio, turite pasitarti su gydytoju.

Nenutraukite gydymo, prieš tai nepasitarę su savo gydytoju.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Nedelsdami pasakykite gydytojui ir nustokite vartoti Rebif, jeigu pasireiškė žemiau išvardytas sunkus šalutinis poveikis:

- **Sunkios alerginės (padidėjusio jautrumo) reakcijos.** Jei pavartojus Rebif Jums staiga darosi sunku kvėpuoti (kartu gali patinti veidas, lūpos, liežuvis arba gerklė, prasidėti dilgėlinė, niežtėti visą kūną, atsirasti silpnumo arba alpimo pojūtis), tuojau pat kreipkitės į gydytoją arba išsikvieskite greitąją medicininę pagalbą. Šios reakcijos yra *retos* (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 1 000 žmonių).
- Nedelsdami pasakykite gydytojui, jeigu pajaučiate bet kokius galimus **kepenų sutrikimo** simptomus: gelta (pageltusi oda arba akių obuolių baltymai), išplitusį niežėjimą, apetito praradimą, lydimą kitų simptomų, tokių kaip pykinimas, vėmimas ar gelta, ir neryškių mėlynių ant odos. Sunkūs kepenų veiklos sutrikimai gali būti susiję su papildomais požymiais, pvz., pasunkėjusiu dėmesio sutelkimu, mieguistumu ir sumišimu.
- **Depresija** pasireiškia *dažnai* (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 žmonių) pacientams, kurie gydomi nuo išsėtinės sklerozės. Jeigu jaučiatės **prisilėgti arba atsirado minčių apie savižudybę**, nedelsdami praneškite gydytojui.

Jeigu pasireiškė bet koks toliau nurodytas šalutinis poveikis, pasakykite gydytojui:

- **Tariamo gripo simptomai**, tokie kaip galvos skausmas, karščiavimas, šaltkrėtis, raumenų bei sąnarių skausmas, nuovargis ir pykinimas yra *labai dažni* (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių).
Minėti simptomai paprastai būna silpni, dažnesni pradėjus gydymą, bet, toliau vartojant vaistą, susilpnėja.
Prieš atliekant kiekvieną Rebif dozės injekciją ir po jos praėjus 24 valandoms, siekdamas susilpninti nepageidaujamą vaisto poveikį, gydytojas gali Jums patarti pavartoti karščiavimą ir skausmą malšinančių vaistų.
- **Reakcija injekcijos vietoje**, taip pat ir paraudimas, patinimas, pakitusi spalva, uždegimas, skausmas ir odos pažeidimas pasireiškia *labai dažnai*.
Paprastai po tam tikro laiko reakcijos injekcijos vietoje retėja.
Audinių irimas (nekrozė) ir nespecifinės reakcijos pasireiškia *nedažnai* (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 100 žmonių).
Patarimai kaip sumažinti reakcijų injekcijos vietoje pavojų pateikti skyriuje „Išpėjimai ir atsargumo priemonės“.
Injekcijos vietoje galima infekcija (*nedažnai*); oda gali patinti, sudirgti, sukietėti ir visa sritis gali būti labai skausminga. Jeigu šie simptomai pasireiškia kreipkitės į gydytoją patarimo.
- Gali pakisti kai kurių **laboratorinių tyrimų** rezultatai. Pacientas šių pokyčių paprastai nepastebi (simptomų nebūna), jie būna silpni, laikini ir dažniausiai jų gydyti nereikia.
Gali sumažėti leukocitų bei trombocitų skaičius arba atskirai (*labai dažnai*), arba visų vienu metu (*retai*). Tarp galimų simptomų atsiradusių dėl šių pakitimų yra nuovargis, susilpnėjęs atsparumas infekcijoms, kraujosruvos arba nepaaiškinamas kraujavimas. Gali pakisti kepenų funkcijos tyrimų rodikliai (*labai dažnai*). Taip pat pranešta apie kepenų uždegimą (*nedažnai*).
Jei jums atsiranda kepenų funkcijos sutrikimo simptomų, tokių kaip apetito praradimas, kurį lydi kiti simptomai, tokie kaip pykinimas, vėmimas ar gelta, nedelsiant kreipkitės į gydytoją (žr. anksčiau „Nedelsdami pasakykite gydytojui“).
- **Skydliaukės funkcijos sutrikimai** *nedažni*. Skydliaukės funkcija gali perdėtai sustiprėti arba susilpnėti. Paprastai, pacientas nejaučia skydliaukės veiklos pakitimų simptomų. Tačiau gydytojas gali Jums rekomenduoti išsitiirti.
- **Tiriamas išsėtinės sklerozės atkrytis** (*dažnis nežinomas*). Gali būti, kad gydymosi Rebif pradžioje patirsite simptomus, kurie primena išsėtinės sklerozės atkrytį. Pavyzdžiui, raumenys gali labai įsitempti arba suglebti ir trukdyti Jums laisvai judėti. Kai kuriais atvejais šie simptomai susiję su aukščiau aprašytais karščiavimo arba tariamo gripo simptomais. Jeigu pajutote bet kurį iš šių šalutinių poveikių, pasakykite savo gydytojui.

Kitas galimas šalutinis poveikis:

Labai dažni (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių):

- galvos skausmas.

Dažni (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 žmonių):

- nemiga (sutrikęs miegas);
- viduriavimas, pykinimas, vėmimas;
- niežtėjimas, bėrimas (odos erupcijos);
- raumenų ir sąnarių skausmas;
- nuovargis, karščiavimas, šaltkrėtis;
- plaukų slinkimas.

Nedažni (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 100 žmonių):

- dilgėlinė;
- epilepsijos priepuoliai;
- kepenų uždegimas (hepatitas);
- kvėpavimo pasunkėjimas;
- kraujo krešuliai, pavyzdžiui, giluminių venų trombozė;
- tinklainės (akies nugarinės dalies) sutrikimai, pavyzdžiui, uždegimas arba kraujo krešulys, sutrikęs regėjimas (regėjimo sutrikimai, regėjimo praradimas);
- padidėjęs prakaitavimas.

Reti (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 1 000 žmonių):

- bandymas nusižudyti;
- sunkios odos reakcijos – kai kurios su gleivinės pažeidimais;
- Kraujo krešuliai smulkiose kraujagyslėse, galintys paveikti Jūsų inkstus (trombozinė trombocitopeninė purpura arba hemolizinis ureminis sindromas). Dėl to gali pasireikšti šių simptomų: padidėjęs mėlynių susidarymas, kraujavimas, karščiavimas, didelis silpnumas, galvos skausmas, svaigulys arba svaigimas. Jūsų gydytojas gali aptikti Jūsų kraujo tyrimo ir inkstų funkcijos pokyčių.
- vaistų sukelta raudonoji vilkligė: ilgalaikio Rebif vartojimo šalutinis poveikis. Simptomai gali apimti raumenų, sąnarių skausmą ir patinimą bei bėrimą. Jums taip pat gali pasireikšti kiti požymiai, pvz., karščiavimas, svorio netekimas ir nuovargis. Paprastai simptomai praeina per vieną ar dvi savaites nutraukus gydymą.
- inkstų sutrikimai, įskaitant randėjimą, dėl kurių gali susilpnėti Jūsų inkstų veikla. Jeigu pasireiškė kai kurie arba visi iš šių simptomų:
 - putojantis šlapimas;
 - nuovargis;
 - patinimas, ypač kulkšnių ir akių vokų, bei kūno svorio padidėjimas;pasakykite gydytojui, nes tai gali būti galimo inkstų sutrikimo požymis.

Pranešta apie toliau išvardytus interferono beta šalutinius poveikius (dažnis nežinomas):

- galvos svaigimą;
- nervingumą;
- sumažėjusį apetitą;
- išsiplėtusias kraujagysles ir palpitaciją,
- menstruacinio ciklo sutrikimus ar pokyčius.
- plautinė arterinė hipertenzija – tai liga, dėl kurios smarkiai susiaurėja plaučių kraujagyslės, todėl padidėja kraujospūdis kraujagyslėse, kuriomis kraujas teka iš širdies į plaučius. Pacientams plautinė arterinė hipertenzija išsivystydavo įvairiais gydymo laikotarpio momentais, pvz., praėjus keliems metams nuo gydymo Rebif pradžios.
- riebalinio audinio po oda uždegimas (panikulitas), dėl kurio oda gali atrodyti kieta ir gali atsirasti skausmingų raudonų gumbų arba dėmių.

Nenustokite vartoti vaisto arba nekeiskite gydymo be gydytojo nurodymo.

Vaikams ir paaugliams

Vaikams ir paaugliams gali pasireikšti panašus šalutinis poveikis kaip suaugusiesiems.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Rebif

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant etiketės po „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima.

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Negalima užšaldyti (nelaikyti šalia šaldymo elemento, kad tirpalas atsitiktinai neužšaltų).

Po pirmosios injekcijos suvartoti per 28 paras.

Prietaisas (RebiSmart) su užpildytu Rebif užtaisu turi būti laikomas jo laikymo dėžutėje, šaldytuve (2°C – 8°C). Ambulatoriniam naudojimui, Jūs galite išimti Rebif iš šaldytuvo ir laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje, vieną kartą, ne ilgiau, kaip 14 dienų. Vėliau Rebif būtinai reikia įdėti atgal į šaldytuvą ir jis bus tinkamas vartoti iki tinkamumo laiko pabaigos.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Pastebėjus kokių nors matomų gedimo požymių, pvz., jeigu tirpalas jau neskaidrus arba jame yra dalelių, šio vaisto vartoti negalima.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Rebif sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra interferonas beta-1a. Kiekviename užtaise yra 66 mikrogramai, t. y., 18 milijonai tarptautinių vienetų (TV) interferono beta-1a.
- Pagalbinės medžiagos yra manitolis, poloksameras 188, L-metioninas, benzilo alkoholis, natrio acetatas, acto rūgštis, natrio hidroksidas, injekcinis vanduo.

Rebif išvaizda ir kiekis pakuotėje

Užpildytas užtaisas (1 tipo stiklo) su stūmoklio kamščiu (guminiu) ir gofruotu (aliuminio ir halobutilo gumos) dangteliu, užpildytas 1,5 ml tirpalu. Pakuotėje yra 4 arba 12 užtaisų. Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Užtaisą reikia naudoti su RebiSmart elektroniniu švirkštimo prietaisu. Šis prietaisas tiekiamas atskirai.

Registruotojas

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

Gamintojas

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Rebif 44 mikrogramai/0,5 ml injekcinis tirpalas užtaise interferonas beta-1a

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Rebif ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Rebif
3. Kaip vartoti Rebif
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Rebif
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Rebif ir kam jis vartojamas

Rebif priklauso vaistų, vadinamųjų interferonais, grupei. Tai yra natūralios medžiagos, kurios perduoda signalus tarp ląstelių. Interferonai gaminasi organizme ir yra labai svarbūs imuninei sistemai. Dėl veikimo mechanizmo, kuris yra ne visiškai aiškus, interferonai padeda apsaugoti centrinę nervų sistemą nuo pažeidimų, kurių būna ligoniams, sergantiems išsėtine skleroze.

Rebif yra labai išgrynintas tirpus baltymas, kuris panašus į žmogaus organizme gaminamą natūralų interferoną beta.

Rebif vartojamas išsėtinei sklerozei gydyti. Pastebėta, kad šis vaistas sumažina ligos atkryčių dažnumą bei sunkumą ir sulėtina neįgalumo progresavimą. Taip pat patvirtintas jo vartojimas pacientams, patyrusiems vieną klinikinį epizodą, kuris tikėtina buvo pirmasis išsėtinės sklerozės požymis.

2. Kas žinotina prieš vartojant Rebif

Rebif vartoti negalima:

- jeigu yra alergija natūraliam arba rekombinantiniam interferonui beta arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu Jūs šiuo metu sergate sunkia depresija.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju, prieš pradėdami vartoti Rebif.

- Rebif galima vartoti tik prižiūrint gydytojui.
- Prieš pradėdami gydymą Rebif, atidžiai perskaitykite skyrelį „Kaip vartoti Rebif“ ir laikykitės jame esančių nurodymų, kad sumažintumėte nekrozės injekcijos vietoje (odos ir kitų audinių pažeidimas) pavojų. Šis šalutinis poveikis pasireiškė Rebif vaistu gydytiems kai kuriems pacientams. Jeigu pasireiškia sunki vietinė reakcija, būtina pasitarti su gydytoju.
- Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Rebif, jeigu yra alergija (padidėjęs jautrumas) bet kokiems kitiems vaistams.

- Jums gydantis smulkiose kraujagyslėse gali susidaryti kraujo krešuliai. Šie kraujo krešuliai gali paveikti Jūsų inkstus. Tai gali atsitikti praėjus nuo kelių savaikių iki kelerių metų nuo Rebif vartojimo pradžios. Jūsų gydytojui gali prireikti patikrinti Jūsų kraujospūdį, ištirti kraują (trombocitų kiekį) ir Jūsų inkstų funkciją.

Pasakykite gydytojui, jeigu sergate:

- kaulų čiulpų;
- inkstų;
- kepenų;
- širdies;
- skydliaukės ligomis;
- jeigu sirgote depresija;
- jeigu Jums buvo bet kokių epilepsinių traukulių;

kad jis atidžiai stebėtų Jūsų gydymo eigą ir išvardintų ligų pablogėjimą.

Kiti vaistai ir Rebif

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Ypač svarbu pasakyti gydytojui, jeigu vartojate vaistų nuo epilepsijos arba depresijos.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Kenksmingo poveikio žindomiems naujagimiams / kūdikiams nesitikima. Rebif gali būti vartojamas žindymo metu.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Ligos sukelti pokyčiai arba vartojami vaistai gali veikti gebėjimą vairuoti arba valdyti mechanizmus. Jeigu Jums tai aktualu, pasitarkite su savo gydytoju.

Rebif sudėtyje yra natrio ir benzilo alkoholio

Šio vaisto dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

Šio vaisto dozėje yra 2,5 mg benzilo alkoholio. Benzilo alkoholis gali sukelti alerginių reakcijų.

Mažiems vaikams benzilo alkoholis siejamas su sunkaus šalutinio poveikio, įskaitant kvėpavimo sutrikimą (vadinamąjį žiobčiojimo sindromą), rizika.

Nevartokite ilgiau nei savaitę mažiems vaikams (jaunesniems kaip 3 metų), nebent tai patarė gydytojas arba vaistininkas.

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, jeigu esate nėščia arba žindote kūdikį ar sergate kepenų arba inkstų ligomis, kadangi didelis benzilo alkoholio kiekis gali kauptis Jūsų organizme ir sukelti šalutinį poveikį (vadinamąjį metabolinę acidozę).

3. Kaip vartoti Rebif

Šis vaistas skirtas daugiakartiniam vartojimui.

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją.

Dozė

Pacientai, patyrę vieną klinikinį epizodą

Iprasta dozė yra 44 mikrogramai (12 milijonų TV), skiriama tris kartus per savaitę.

Išsėtine skleroze sergantys pacientai

Įprasta dozė yra 44 mikrogramai (12 milijonų TV), skiriama tris kartus per savaitę.

Mažesnė 22 mikrogramų (6 milijonų TV) dozė, vartojama tris kartus per savaitę, rekomenduojama tiems pacientams, kurie netoleruoja didesnių dozių.

Rebif reikėtų vartoti tris kartus per savaitę ir, jei įmanoma:

- tomis pačiomis trimis dienomis kiekvieną savaitę (mažiausiai kas 48 valandas, pvz., pirmadienį, trečiadienį, penktadienį);
- tuo pačiu paros metu (geriau vakare).

Vartojimas vaikams ir paaugliams (nuo 2 iki 17 metų)

Formalių klinikinių tyrimų su vaikais ar paaugliais nebuvo atlikta. Tačiau nedidelis kiekis klinikinių duomenų rodo, kad vaikams ir paaugliams, kurie vartojo Rebif 22 mikrogramus arba Rebif 44 mikrogramus tris kartus per savaitę, saugumo duomenys yra panašūs, kaip ir suaugusiųjų pacientų.

Vartojimas vaikams (jaunesniems nei 2 metų)

Rebif nerekomenduojama vartoti jaunesniems nei 2 metų vaikams.

Vartojimo metodas

- Rebif švirkščiamas po oda.
- Pirmą kartą švirkščiant vaisto, procedūrą privalo stebėti kvalifikuotas medicinos darbuotojas. Tinkamai apmokius, Jūs pats, šeimos narys, draugas ar globėjas gali naudoti Rebif užtaisus su Jūsų prietaisu, kad saugiai sušvirkštų vaistą namuose.
- Užtaisas turi būti naudojamas su RebiSmart elektroniniu švirkštimo prietaisu.
- Išsami naudojimo instrukcija pateikiama su Jūsų prietaisu. Atidžiai jos laikykitės.
- Trumpa instrukcija, kaip naudoti Rebif užtaisus, pateikta toliau.

Prieš pradėdami

- Rankas kruopščiai nusiplaukite muilu ir vandeniu.
- Nuėmę plastmasinį dangalą, išimkite Rebif užtaisą iš pakuotės.
- Prieš pat išimdami iš šaldytuvo įsitikinkite, kad užtaisas pakuotėje arba prietaiso viduje nėra atsitiktinai užšaldytas. Naudokite tik skaidrų ar opalescuojantį tirpalą, kuriame nėra netirpių dalelių ir nėra matomų gedimo požymių.
- Dėdami užtaisą į prietaisą ir švirkšdami laikykitės Jūsų prietaiso naudojimo instrukcijoje išdėstytų nurodymų.

Kur švirkšti Rebif



- Pasirinkite injekcijos vietą. Gydytojas Jums patars, kokia vieta tinka injekcijai (tinka viršutinė šlaunų ir apatinė pilvo dalis). Švirkštą laikykite kaip pieštuką arba smigę. Rekomenduojama, kad Jūs sektumėte injekcijų vietas ir jas keistumėte. Nereikėtų dažnai švirkšti vaisto į tą pačią vietą, kad būtų sumažintas nekrozės injekcijos vietoje pavojus.
- PASTABA: vaisto nešvirkšti ten, kur yra patinimas, sukietėjimas arba juntamas skausmas; jeigu pastebima kokių nors pokyčių, apie tai reikia pasakyti gydytojui ar kitiems medikams.
- Prieš švirkšdami spiritu suvilgytu tamponu nuvalykite odą injekcijos vietoje ir leiskite jai nudžiūti. Jeigu truputis spirito lieka ant odos, gali atsirasti deginimo pojūtis.

Kaip švirkšti Rebif

- Kaip teisingai parinkti 44 mikrogramų dozę, Jums pasakys gydytojas. Taip pat perskaitykite su Jūsų prietaisu (RebiSmart) pateiktoje naudojimo instrukcijoje esančius nurodymus.

<i>RebiSmart</i>	• Prieš švirkšdami įsitikinkite, kad prietaiso ekranėlyje rodoma dozė atitinka paskirtąją 44 mikrogramų dozę. • Laikykite RebiSmart tinkamu kampu (90 °) odos atžvilgiu. • Paspauskite švirkštimo mygtuką. Švirkštimo metu mirkčios mygtukas. • Palaukite, kol lemputė išsijungs. Tai rodo, kad baigta švirkšti. • Atitraukite RebiSmart nuo švirkštimo vietos.
------------------	---

Sušvirkštę Rebif naudodami RebiSmart

- Adata nuimkite ir pašalinkite laikydamiesi su Jūsų prietaisu pateiktos naudojimo instrukcijos nurodymų.
- Injekcijos vietą švelniai pamasažuokite sausu medvilniniu tamponu arba marle.
- Prietaisą su Rebif užtaisais laikykite, kaip nurodyta 5 skyriuje „Kaip laikyti Rebif“.

Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, slaugytoją arba vaistininką.

Ką daryti pavartojus per didelę Rebif dozę?

Perdozavus vaisto būtina nedelsiant kreiptis į gydytoją.

Pamiršus pavartoti Rebif

Jeigu pamiršote susišvirkšti šio vaisto dozę, toliau jį vartokite pagal schemą nuo kitos paskirtosios dozės. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Nustojus vartoti Rebif

Rebif poveikis pastebimas ne iš karto, todėl, norint pasiekti pageidaujamą rezultatą, reikia toliau reguliariai jį vartoti. Jeigu Jūs nesate tikras dėl vaisto sukeliama poveikio, turite pasitarti su gydytoju.

Nenutraukite gydymo, prieš tai nepasitarę su savo gydytoju.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Nedelsdami pasakykite gydytojui ir nustokite vartoti Rebif, jeigu pasireiškė žemiau išvardytas sunkus šalutinis poveikis:

- **Sunkios alerginės (padidėjusio jautrumo) reakcijos.** Jei pavartojus Rebif Jums staiga darosi sunku kvėpuoti (kartu gali patinti veidas, lūpos, liežuvis arba gerklė, prasidėti dilgėlinė, niežtėti visą kūną, atsirasti silpnumo arba alpimo pojūtis), tuojau pat kreipkitės į gydytoją arba išsikvieskite greitąją medicininę pagalbą. Šios reakcijos yra *retos* (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 1 000 žmonių).
- Nedelsdami pasakykite gydytojui, jeigu pajaučiate bet kokius galimus **kepenų sutrikimo** simptomus: geltą (pageltusi oda arba akių obuolių baltymai), išplitusį niežėjimą, apetito praradimą, lydimą kitų simptomų, tokių kaip pykinimas, vėmimas ar gelta, ir neryškių mėlynių ant odos. Sunkūs kepenų veiklos sutrikimai gali būti susiję su papildomais požymiais, pvz., pasunkėjusiu dėmesio sutelkimu, mieguistumu ir sumišimu.

- **Depresija** pasireiškia *dažnai* (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 žmonių) pacientams, kurie gydomi nuo išsėtinės sklerozės. Jeigu jaučiatės **prisilėgti arba atsirado minčių apie savižudybę**, nedelsdami praneškite gydytojui.

Jeigu pasireiškė bet koks toliau nurodytas šalutinis poveikis, pasakykite gydytojui:

- **Tariamo gripo simptomai**, tokie kaip galvos skausmas, karščiavimas, šaltkrėtis, raumenų bei sąnarių skausmas, nuovargis ir pykinimas yra *labai dažni* (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių).
Minėti simptomai paprastai būna silpni, dažnesni pradėjus gydymą, bet, toliau vartojant vaistą, susilpnėja.
Prieš atliekant kiekvieną Rebif dozės injekciją ir po jos praėjus 24 valandoms, siekdamas susilpninti nepageidaujamą vaisto poveikį, gydytojas gali Jums patarti pavartoti karščiavimą ir skausmą malšinančių vaistų.
- **Reakcija injekcijos vietoje**, taip pat ir paraudimas, patinimas, pakitusi spalva, uždegimas, skausmas ir odos pažeidimas pasireiškia *labai dažnai*.
Paprastai po tam tikro laiko reakcijos injekcijos vietoje retėja.
Audinių irimas (nekrozė) ir nespecifinės reakcijos pasireiškia *nedažnai* (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 100 žmonių).
Patarimai kaip sumažinti reakcijų injekcijos vietoje pavojų pateikti skyriuje „Išpėjimai ir atsargumo priemonės“.
Injekcijos vietoje galima infekcija (*nedažnai*); oda gali patinti, sudirgti, sukietėti ir visa sritis gali būti labai skausminga. Jeigu šie simptomai pasireiškia kreipkitės į gydytoją patarimo.
- Gali pakisti kai kurių **laboratorinių tyrimų** rezultatai. Pacientas šių pokyčių paprastai nepastebi (simptomų nebūna), jie būna silpni, laikini ir dažniausiai jų gydyti nereikia.
Gali sumažėti leukocitų bei trombocitų skaičius arba atskirai (*labai dažnai*), arba visų vienu metu (*retai*). Tarp galimų simptomų atsiradusių dėl šių pakitimų yra nuovargis, susilpnėjęs atsparumas infekcijoms, kraujosruvos arba nepaaiškinamas kraujavimas. Gali pakisti kepenų funkcijos tyrimų rodikliai (*labai dažnai*). Taip pat pranešta apie kepenų uždegimą (*nedažnai*).
Jei jums atsiranda kepenų funkcijos sutrikimo simptomų, tokių kaip apetito praradimas, kurį lydi kiti simptomai, tokie kaip pykinimas, vėmimas ar gelta, nedelsiant kreipkitės į gydytoją (žr. anksčiau „Nedelsdami pasakykite gydytojui“).
- **Skydliaukės funkcijos sutrikimai** *nedažni*. Skydliaukės funkcija gali perdėtai sustiprėti arba susilpnėti. Paprastai, pacientas nejaučia skydliaukės veiklos pakitimų simptomų. Tačiau gydytojas gali Jums rekomenduoti išsitiirti.
- **Tariamasis išsėtinės sklerozės atkrytis** (*dažnis nežinomas*). Gali būti, kad gydymosi Rebif pradžioje patirsite simptomus, kurie primena išsėtinės sklerozės atkrytį. Pavyzdžiui, raumenys gali labai įsitempti arba suglebti ir trukdyti Jums laisvai judėti. Kai kuriais atvejais šie simptomai susiję su aukščiau aprašytais karščiavimo arba tariamo gripo simptomais. Jeigu pajutote bet kurį iš šių šalutinių poveikių, pasakykite savo gydytojui.

Kitas galimas šalutinis poveikis:

Labai dažni (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių):

- galvos skausmas.

Dažni (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 žmonių):

- nemiga (sutrikęs miegas);
- viduriavimas, pykinimas, vėmimas;
- niežtėjimas, bėrimas (odos erupcijos);
- raumenų ir sąnarių skausmas;
- nuovargis, karščiavimas, šaltkrėtis;

- plaukų slinkimas.

Nedažni (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 100 žmonių):

- dilgėlinė;
- epilepsijos priepuoliai;
- kepenų uždegimas (hepatitas);
- kvėpavimo pasunkėjimas;
- kraujo krešuliai, pavyzdžiui, giluminių venų trombozė;
- tinklainės (akies nugarinės dalies) sutrikimai, pavyzdžiui, uždegimas arba kraujo krešulys, sutrikęs regėjimas (regėjimo sutrikimai, regėjimo praradimas);
- padidėjęs prakaitavimas.

Reti (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 1 000 žmonių):

- bandymas nusižudyti;
- sunkios odos reakcijos – kai kurios su gleivinės pažeidimais;
- Kraujo krešuliai smulkiuose kraujagyslėse, galintys paveikti Jūsų inkstus (trombozinė trombocitopeninė purpura arba hemolizinis ureminis sindromas). Dėl to gali pasireikšti šių simptomų: padidėjęs mėlynių susidarymas, kraujavimas, karščiavimas, didelis silpnumas, galvos skausmas, svaigulys arba svaigimas. Jūsų gydytojas gali aptikti Jūsų kraujo tyrimo ir inkstų funkcijos pokyčių.
- vaistų sukelta raudonoji vilkligė: ilgalaikio Rebif vartojimo šalutinis poveikis. Simptomai gali apimti raumenų, sąnarių skausmą ir patinimą bei bėrimą. Jums taip pat gali pasireikšti kiti požymiai, pvz., karščiavimas, svorio netekimas ir nuovargis. Paprastai simptomai praeina per vieną ar dvi savaites nutraukus gydymą.
- inkstų sutrikimai, įskaitant randėjimą, dėl kurių gali susilpnėti Jūsų inkstų veikla. Jeigu pasireiškė kai kurie arba visi iš šių simptomų:
 - putojantis šlapimas;
 - nuovargis;
 - patinimas, ypač kulkšnių ir akių vokų, bei kūno svorio padidėjimas;
 pasakykite gydytojui, nes tai gali būti galimo inkstų sutrikimo požymis.

Pranešta apie toliau išvardytus interferono beta šalutinius poveikius (dažnis nežinomas):

- galvos svaigimą;
- nervingumą;
- sumažėjusį apetitą;
- išsiplėtusias kraujagysles ir palpitaciją,
- menstruacinio ciklo sutrikimus ar pokyčius.
- plautinė arterinė hipertenzija – tai liga, dėl kurios smarkiai susiaurėja plaučių kraujagyslės, todėl padidėja kraujospūdis kraujagyslėse, kuriomis kraujas teka iš širdies į plaučius. Pacientams plautinė arterinė hipertenzija išsivystydavo įvairiais gydymo laikotarpio momentais, pvz., praėjus keliems metams nuo gydymo Rebif pradžios.
- riebalinio audinio po oda uždegimas (panikulitas), dėl kurio oda gali atrodyti kieta ir gali atsirasti skausmingų raudonų gumbų arba dėmių.

Nenustokite vartoti vaisto arba nekeiskite gydymo be gydytojo nurodymo.

Vaikams ir paaugliams

Vaikams ir paaugliams gali pasireikšti panašus šalutinis poveikis kaip suaugusiesiems.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Rebif

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant etiketės po „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima.

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Negalima užšaldyti (nelaikyti šalia šaldymo elemento, kad tirpalas atsitiktinai neužšaltų).

Po pirmosios injekcijos suvartoti per 28 paras.

Prietaisas (RebiSmart) su užpildytu Rebif užtaisu turi būti laikomas jo laikymo dėžutėje, šaldytuve (2°C – 8°C). Ambulatoriniam naudojimui, Jūs galite išimti Rebif iš šaldytuvo ir laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje, vieną kartą, ne ilgiau, kaip 14 dienų. Vėliau Rebif būtinai reikia įdėti atgal į šaldytuvą ir jis bus tinkamas vartoti iki tinkamumo laiko pabaigos.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Pastebėjus kokių nors matomų gedimo požymių, pvz., jeigu tirpalas jau neskaidrus arba jame yra dalelių, šio vaisto vartoti negalima.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Rebif sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra interferonas beta-1a. Kiekviename užtaise yra 132 mikrogramai, t. y., 36 milijonai tarptautinių vienetų (TV) interferono beta-1a.
- Pagalbinės medžiagos yra manitolis, poloksameras 188, L-metioninas, benzilo alkoholis, natrio acetatas, acto rūgštis, natrio hidroksidas, injekcinis vanduo.

Rebif išvaizda ir kiekis pakuotėje

Užpildytas užtaisas (1 tipo stiklo) su stūmoklio kamščiu (guminiu) ir gofruotu (aliuminio ir halobutilo gumos) dangteliu, užpildytas 1,5 ml tirpalu. Pakuotėje yra 4 arba 12 užtaisų. Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Užtaisą reikia naudoti su RebiSmart elektroniniu švirkštimo prietaisu. Šis prietaisas tiekiamas atskirai.

Registruotojas

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

Gamintojas

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Rebif 8,8 mikrogramai/0,1 ml injekcinis tirpalas užtaise
Rebif 22 mikrogramai/0,25 ml injekcinis tirpalas užtaise
interferonas beta-1a
Pradinė pakuotė

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Rebif ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Rebif
3. Kaip vartoti Rebif
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Rebif
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Rebif ir kam jis vartojamas

Rebif priklauso vaistų, vadinamųjų interferonais, grupei. Tai yra natūralios medžiagos, kurios perduoda signalus tarp ląstelių. Interferonai gaminasi organizme ir yra labai svarbūs imuninei sistemai. Dėl veikimo mechanizmo, kuris yra ne visiškai aiškus, interferonai padeda apsaugoti centrinę nervų sistemą nuo pažeidimų, kurių būna ligoniams, sergantiems išsėtine skleroze.

Rebif yra labai išgrynintas tirpus baltymas, kuris panašus į žmogaus organizme gaminamą natūralų interferoną beta.

Rebif vartojamas išsėtinei sklerozei gydyti. Pastebėta, kad šis vaistas sumažina ligos atkryčių dažnumą bei sunkumą ir sulėtina neįgalumo progresavimą. Taip pat patvirtintas jo vartojimas pacientams, patyrusiems vieną klinikinį epizodą, kuris tikėtina buvo pirmasis išsėtinės sklerozės požymis.

2. Kas žinotina prieš vartojant Rebif

Rebif vartoti negalima:

- jeigu yra alergija natūraliam arba rekombinantiniam interferonui beta arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu Jūs šiuo metu sergate sunkia depresija.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju, prieš pradėdami vartoti Rebif.

- Rebif galima vartoti tik prižiūrint gydytojui.
- Prieš pradėdami gydymą Rebif, atidžiai perskaitykite skyrelį „Kaip vartoti Rebif“ ir laikykitės jame esančių nurodymų, kad sumažintumėte nekrozės injekcijos vietoje (odos ir kitų audinių pažeidimas) pavojų. Šis šalutinis poveikis pasireiškė Rebif vaistu gydytiems kai kuriems pacientams. Jeigu pasireiškia sunki vietinė reakcija, būtina pasitarti su gydytoju.

- Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Rebif, jeigu yra alergija (padidėjęs jautrumas) bet kokiems kitiems vaistams.
- Jums gydantis smulkiose kraujagyslėse gali susidaryti kraujo krešulių. Šie kraujo krešuliai gali paveikti Jūsų inkstus. Tai gali atsitikti praėjus nuo kelių savaikių iki kelerių metų nuo Rebif vartojimo pradžios. Jūsų gydytoji gali prireikti patikrinti Jūsų kraujospūdį, ištirti kraują (trombocitų kiekį) ir Jūsų inkstų funkciją.

Pasakykite gydytoji, jeigu sergate:

- kaulų čiulpų;
- inkstų;
- kepenų;
- širdies;
- skydliaukės ligomis;
- jeigu sirgote depresija;
- jeigu Jums buvo bet kokių epilepsinių traukulių;

kad jis atidžiai stebėtų Jūsų gydymo eigą ir išvardintų ligų pablogėjimą.

Kiti vaistai ir Rebif

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytoji arba vaistininkui.

Ypač svarbu pasakyti gydytoji, jeigu vartojate vaistų nuo epilepsijos arba depresijos.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Kenksmingo poveikio žindomiems naujagimiams / kūdikiams nesitikima. Rebif gali būti vartojamas žindymo metu.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Ligos sukelti pokyčiai arba vartojami vaistai gali veikti gebėjimą vairuoti arba valdyti mechanizmus. Jeigu Jums tai aktualu, pasitarkite su savo gydytoju.

Rebif sudėtyje yra natrio ir benzilo alkoholio

Šio vaisto dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

Vienoje šio vaisto 0,1 ml dozėje yra 0,5 mg benzilo alkoholio, vienoje 0,25 ml šio vaisto dozėje yra 1,25 mg benzilo alkoholio. Benzilo alkoholis gali sukelti alerginių reakcijų.

Mažiems vaikams benzilo alkoholis siejamas su sunkaus šalutinio poveikio, įskaitant kvėpavimo sutrikimą (vadinamąjį žiobčiojimo sindromą), rizika.

Nevartokite ilgiau nei savaitę mažiems vaikams (jaunesniems kaip 3 metų), nebent tai patarė gydytojas arba vaistininkas.

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, jeigu esate nėščia arba žindote kūdikį ar sergate kepenų arba inkstų ligomis, kadangi didelis benzilo alkoholio kiekis gali kauptis Jūsų organizme ir sukelti šalutinį poveikį (vadinamąjį metabolinę acidozę).

3. Kaip vartoti Rebif

Šis vaistas skirtas daugiakartiniam vartojimui.

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją.

Pradedant gydymą

Gydymas yra pradedamas 4 savaitių laikotarpiu dozę didinant palaipsniui (taip vadinamas „dozės titravimas“) tam, kad sumažėtų kai kurie šalutiniai poveikiai, rekomenduojama:

- pirmąją ir antrąją savaitėmis Rebif 8,8 mikrogramai būtų švirkščiami tris kartus per savaitę.
- trečiąją ir ketvirtąją savaitėmis Rebif 22 mikrogramai būtų švirkščiami tris kartus per savaitę.

Nuo penktosios savaitės ir visą likusį gydymo laiką po to kai pabaigėte pradinį laikotarpį, bus taikomas įprastinis dozavimo režimas, kurį skyrė gydytojas.

Dozė

Įprasta dozė yra 44 mikrogramai (12 milijonų TV), skiriama tris kartus per savaitę.

Mažesnė 22 mikrogramų (6 milijonų TV) dozė, vartojama tris kartus per savaitę, rekomenduojama išsėtine skleroze sergantiems pacientams, kurie netoleruoja didesnių dozių.

Rebif reikėtų vartoti tris kartus per savaitę ir, jei įmanoma:

- tomis pačiomis trimis dienomis kiekvieną savaitę (mažiausiai kas 48 valandas, pvz., pirmadienį, trečiadienį, penktadienį);
- tuo pačiu paros metu (geriau vakare).

Vartojimas vaikams ir paaugliams (nuo 2 iki 17 metų)

Formalių klinikinių tyrimų su vaikais ar paaugliais nebuvo atlikta. Tačiau nedidelis kiekis klinikinių duomenų rodo, kad vaikams ir paaugliams, kurie vartojo Rebif 22 mikrogramus arba Rebif 44 mikrogramus tris kartus per savaitę, saugumo duomenys yra panašūs, kaip ir suaugusiųjų pacientų.

Vartojimas vaikams (jaunesniems nei 2 metų)

Rebif nerekomenduojama vartoti jaunesniems nei 2 metų vaikams.

Vartojimo metodas

- Rebif švirkščiamas po oda.
- Pirmą kartą švirkščiant vaisto, procedūrą privalo stebėti kvalifikuotas medicinos darbuotojas. Tinkamai apmokius, Jūs pats, šeimos narys, draugas ar globėjas gali naudoti Rebif užtaisus su Jūsų prietaisu, kad saugiai sušvirkštų vaistą namuose.
- Pradinę pakuotę sudaro du vienodi Rebif užtaisai, Jūs galite pradėti gydymą naudodami bet kurį užtaisą.
- Užtaisas turi būti naudojamas su RebiSmart elektroniniu švirkštimo prietaisu.
- Išsami naudojimo instrukcija pateikiama su Jūsų prietaisu. Atidžiai jos laikykitės.
- Trumpa instrukcija, kaip naudoti Rebif užtaisus, pateikta toliau.

Prieš pradėdami

- Rankas kruopščiai nusiplaukite muilu ir vandeniu.
- Nuėmę plastmasinį dangalą, išimkite Rebif užtaisą iš pakuotės.
- Prieš pat išimdami iš šaldytuvo įsitikinkite, kad užtaisas pakuotėje arba prietaiso viduje nėra atsitiktinai užšaldytas. Naudokite tik skaidrų ar opalescuojantį tirpalą, kuriame nėra netirpių dalelių ir nėra matomų gedimo požymių.
- Dėdami užtaisą į prietaisą ir švirkšdami laikykitės Jūsų prietaiso naudojimo instrukcijoje išdėstytų nurodymų.

Kur švirkšti Rebif



- Pasirinkite injekcijos vietą. Gydytojas Jums patars, kokia vieta tinka injekcijai (tinka viršutinė šlaunų ir apatinė pilvo dalis). Švirkštą laikykite kaip pieštuką arba smigę. Rekomenduojama, kad Jūs sektumėte injekcijų vietas ir jas keistumėte. Nereikėtų dažnai švirkšti vaisto į tą pačią vietą, kad būtų sumažintas nekrozės injekcijos vietoje pavojus.
- PASTABA: vaisto nešvirkšti ten, kur yra patinimas, sukietėjimas arba juntamas skausmas; jeigu pastebima kokių nors pokyčių, apie tai reikia pasakyti gydytojui ar kitiems medikams.
- Prieš švirkšdami spiritu suvilgytu tamponu nuvalykite odą injekcijos vietoje ir leiskite jai nudžiūti. Jeigu truputis spirito lieka ant odos, gali atsirasti deginimo pojūtis.

Kaip švirkšti Rebif

- Kaip teisingai parinkti dozę, Jums pasakys gydytojas. Taip pat perskaitykite su Jūsų prietaisu (RebiSmart) pateiktoje naudojimo instrukcijoje esančius nurodymus.

RebiSmart	• RebiSmart yra suprogramuotas taip, kad padėtų Jums pradinio gydymo metu ir automatiškai didintų dozę šiuo laikotarpiu. Jis taip pat išpės Jus, kai reikės pakeisti užtaisą. • Tam, kad būtų užtikrintas teisingas dozės užregistravimas, Jūs arba Jūsų gydytojas turėsite RebiSmart „menu“ pasirinkti paskirtą dozę. • Kad aktyvuotumėte „pradžios/titravimo“ („initiation/titration“) menu, Jums arba Jūsų gydytojui reikia pasirinkti 44 mikrogramus, po to pasirinkus „pradžia/titravimas“ („initiation/titration“), pasirinkti „įjungti“ („on“) ir patvirtinti „pradžia/titravimas įjungtas“ („initiation/titration on“) paspaudus „gerai“ („ok“).
	• Prietaisas užtikrina, kad: – pirmąją ir antrąją savaitę 8,8 mikrogramai Rebif būtų švirkščiami tris kartus per savaitę. – trečiąją ir ketvirtąją savaitę 22 mikrogramai Rebif būtų švirkščiami tris kartus per savaitę. – Nuo penktosios savaitės ir visą likusį gydymo laiką po to, kai pabaigėte pradinį laikotarpį, RebiSmart automatiškai persijungs į įprastinį dozavimo režimą. • Laikykite RebiSmart tinkamu kampu (90 °) odos atžvilgiu. • Paspauskite švirkštimo mygtuką. Švirkštimo metu mirkčios mygtukas. • Palaukite, kol lemputė išsijungs. Tai rodo, kad baigta švirkšti. • Atitraukite RebiSmart nuo švirkštimo vietos.

Sušvirkštę Rebif naudodami RebiSmart

- Adatą nuimkite ir pašalinkite laikydamiesi su Jūsų prietaisu pateiktos naudojimo instrukcijos nurodymų.
- Injekcijos vietą švelniai pamasazuokite sausu medvilniniu tamponu arba marle.
- Prietaisą su Rebif užtaisais laikykite, kaip nurodyta 5 skyriuje „Kaip laikyti Rebif“.

Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, slaugytoją arba vaistininką.

Ką daryti pavartojus per didelę Rebif dozę?

Perdozavus vaisto būtina nedelsiant kreiptis į gydytoją.

Pamiršus pavartoti Rebif

Jeigu pamiršote susišvirkšti šio vaisto dozę, toliau jį vartokite pagal schemą nuo kitos paskirtosios dozės. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Nustojus vartoti Rebif

Rebif poveikis pastebimas ne iš karto, todėl, norint pasiekti pageidaujamą rezultatą, reikia toliau reguliariai jį vartoti. Jeigu Jūs nesate tikras dėl vaisto sukeliama poveikio, turite pasitarti su gydytoju.

Nenutraukite gydymo, prieš tai nepasitarę su savo gydytoju.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Nedelsdami pasakykite gydytojui ir nustokite vartoti Rebif, jeigu pasireiškė žemiau išvardytas sunkus šalutinis poveikis:

- **Sunkios alerginės (padidėjusio jautrumo) reakcijos.** Jei pavartojus Rebif Jums staiga darosi sunku kvėpuoti (kartu gali patinti veidas, lūpos, liežuvis arba gerklė, prasidėti dilgėlinė, niežtėti visą kūną, atsirasti silpnumo arba alpimo pojūtis), tuojau pat kreipkitės į gydytoją arba išsikvieskite greitąją medicininę pagalbą. Šios reakcijos yra *retos* (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 1 000 žmonių).
- Nedelsdami pasakykite gydytojui, jeigu pajaučiate bet kokius galimus **kepenų sutrikimo** simptomus: gelta (pageltusi oda arba akių obuolių baltymai), išplitusį niežėjimą, apetito praradimą, lydimą kitų simptomų, tokių kaip pykinimas, vėmimas ar gelta, ir neryškių mėlynių ant odos. Sunkūs kepenų veiklos sutrikimai gali būti susiję su papildomais požymiais, pvz., pasunkėjusiu dėmesio sutelkimu, mieguistumu ir sumišimu.
- **Depresija** pasireiškia *dažnai* (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 žmonių) pacientams, kurie gydomi nuo išsėtinės sklerozės. Jeigu jaučiatės **prislėgti arba atsirado minčių apie savijudybę**, nedelsdami praneškite gydytojui.

Jeigu pasireiškė bet koks toliau nurodytas šalutinis poveikis, pasakykite gydytojui:

- **Tariamo gripo simptomai**, tokie kaip galvos skausmas, karščiavimas, šaltkrėtis, raumenų bei sąnarių skausmas, nuovargis ir pykinimas yra *labai dažni* (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių).
Minėti simptomai paprastai būna silpni, dažnesni pradėjus gydymą, bet, toliau vartojant vaistą, susilpnėja.
Prieš atliekant kiekvieną Rebif dozės injekciją ir po jos praėjus 24 valandoms, siekdamas susilpninti nepageidaujamą vaisto poveikį, gydytojas gali Jums patarti pavartoti karščiavimą ir skausmą malšinančių vaistų.
- **Reakcija injekcijos vietoje**, taip pat ir paraudimas, patinimas, pakitusi spalva, uždegimas, skausmas ir odos pažeidimas pasireiškia *labai dažnai*.
Paprastai po tam tikro laiko reakcijos injekcijos vietoje retėja.
Audinių irimas (nekrozė) ir nespecifinės reakcijos pasireiškia *nedažnai* (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 100 žmonių).
Patarimai kaip sumažinti reakcijų injekcijos vietoje pavojų pateikti skyriuje „Įspėjimai ir atsargumo priemonės“.
Injekcijos vietoje galima infekcija (*nedažnai*); oda gali patinti, sudirgti, sukiutėti ir visa sritis gali būti labai skausminga. Jeigu šie simptomai pasireiškia kreipkitės į gydytoją patarimo.
- Gali pakisti kai kurių **laboratorinių tyrimų** rezultatai. Pacientas šių pokyčių paprastai nepastebi (simptomų nebūna), jie būna silpni, laikini ir dažniausiai jų gydyti nereikia.

Gali sumažėti leukocitų bei trombocitų skaičius arba atskirai (*labai dažnai*), arba visų vienu metu (*retai*). Tarp galimų simptomų atsiradusių dėl šių pakitimų yra nuovargis, susilpnėjęs atsparumas infekcijoms, kraujosruvos arba nepaaiškinamas kraujavimas. Gali pakisti kepenų funkcijos tyrimų rodikliai (*labai dažnai*). Taip pat pranešta apie kepenų uždegimą (*nedažnai*). Jei jums atsiranda kepenų funkcijos sutrikimo simptomų, tokių kaip apetito praradimas, kurį lydi kiti simptomai, tokie kaip pykinimas, vėmimas ar gelta, nedelsiant kreipkitės į gydytoją (žr. anksčiau „Nedelsdami pasakykite gydytojui“).

- **Skydliaukės funkcijos sutrikimai** *nedažni*. Skydliaukės funkcija gali perdėtai sustiprėti arba susilpnėti. Paprastai, pacientas nejaučia skydliaukės veiklos pakitimų simptomų. Tačiau gydytojas gali Jums rekomenduoti išsitiirti.
- **Tariamasis išsėtinės sklerozės atkrytis** (*dažnis nežinomas*). Gali būti, kad gydymosi Rebif pradžioje patirsite simptomus, kurie primena išsėtinės sklerozės atkrytį. Pavyzdžiui, raumenys gali labai įsitempti arba suglebti ir trukdyti Jums laisvai judėti. Kai kuriais atvejais šie simptomai susiję su aukščiau aprašytais karščiavimo arba tariamo gripo simptomais. Jeigu pajutote bet kurį iš šių šalutinių poveikių, pasakykite savo gydytojui.

Kitas galimas šalutinis poveikis:

Labai dažni (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių):

- galvos skausmas.

Dažni (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 žmonių):

- nemiga (sutrikęs miegas);
- viduriavimas, pykinimas, vėmimas;
- niežtėjimas, bėrimas (odos erupcijos);
- raumenų ir sąnarių skausmas;
- nuovargis, karščiavimas, šaltkrėtis;
- plaukų slinkimas.

Nedažni (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 100 žmonių):

- dilgėlinė;
- epilepsijos priepuoliai;
- kepenų uždegimas (hepatitas);
- kvėpavimo pasunkėjimas;
- kraujo krešuliai, pavyzdžiui, giluminių venų trombozė;
- tinklainės (akies nugarinės dalies) sutrikimai, pavyzdžiui, uždegimas arba kraujo krešulys, sutrikdęs regėjimą (regėjimo sutrikimai, regėjimo praradimas);
- padidėjęs prakaitavimas.

Reti (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 1 000 žmonių):

- bandymas nusižudyti;
- sunkios odos reakcijos – kai kurios su gleivinės pažeidimais;
- Kraujo krešuliai smulkiose kraujagyslėse, galintys paveikti Jūsų inkstus (trombozinė trombocitopeninė purpura arba hemolizinis ureminis sindromas). Dėl to gali pasireikšti šių simptomų: padidėjęs mėlynių susidarymas, kraujavimas, karščiavimas, didelis silpnumas, galvos skausmas, svaigulys arba svaigimas. Jūsų gydytojas gali aptikti Jūsų kraujo tyrimo ir inkstų funkcijos pokyčių.
- vaistų sukelta raudonoji vilkligė: ilgalaikio Rebif vartojimo šalutinis poveikis. Simptomai gali apimti raumenų, sąnarių skausmą ir patinimą bei bėrimą. Jums taip pat gali pasireikšti kiti požymiai, pvz., karščiavimas, svorio netekimas ir nuovargis. Paprastai simptomai praeina per vieną ar dvi savaites nutraukus gydymą.

- inkstų sutrikimai, įskaitant randėjimą, dėl kurių gali susilpnėti Jūsų inkstų veikla. Jeigu pasireiškė kai kurie arba visi iš šių simptomų:
 - putojantis šlapimas;
 - nuovargis;
 - patinimas, ypač kulkšnių ir akių vokų, bei kūno svorio padidėjimas;
 pasakykite gydytojui, nes tai gali būti galimo inkstų sutrikimo požymis.

Pranešta apie toliau išvardytus interferono beta šalutinius poveikius (dažnis nežinomas):

- galvos svaigimą;
- nervingumą;
- sumažėjusį apetitą;
- išsiplėtusias kraujagysles ir palpitaciją,
- menstruacinio ciklo sutrikimus ar pokyčius.
- plautinė arterinė hipertenzija – tai liga, dėl kurios smarkiai susiaurėja plaučių kraujagyslės, todėl padidėja kraujospūdis kraujagyslėse, kuriomis kraujas teka iš širdies į plaučius. Pacientams plautinė arterinė hipertenzija išsivystydavo įvairiais gydymo laikotarpio momentais, pvz., praėjus keliems metams nuo gydymo Rebif pradžios.
- riebalinio audinio po oda uždegimas (panikulitas), dėl kurio oda gali atrodyti kieta ir gali atsirasti skausmingų raudonų gumbų arba dėmių.

Nenustokite vartoti vaisto arba nekeiskite gydymo be gydytojo nurodymo.

Vaikams ir paaugliams

Vaikams ir paaugliams gali pasireikšti panašus šalutinis poveikis kaip suaugusiesiems.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Rebif

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant etiketės po „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima.

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Negalima užšaldyti (nelaikyti šalia šaldymo elemento, kad tirpalas atsitiktinai neužšaltų).

Po pirmosios injekcijos suvartoti per 28 paras.

Prietaisas (RebiSmart) su užpildytu Rebif užtaisu turi būti laikomas jo laikymo dėžutėje, šaldytuve (2°C – 8°C). Ambulatoriniam naudojimui, Jūs galite išimti Rebif iš šaldytuvo ir laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje, vieną kartą, ne ilgiau, kaip 14 dienų. Vėliau Rebif būtinai reikia įdėti atgal į šaldytuvą ir jis bus tinkamas vartoti iki tinkamumo laiko pabaigos.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Pastebėjus kokių nors matomų gedimo požymių, pvz., jeigu tirpalas jau neskaidrus arba jame yra dalelių, šio vaisto vartoti negalima.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Rebif sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra interferonas beta-1a. Kiekviename užtaise yra 132 mikrogramai, t. y., 36 milijonai tarptautinių vienetų (TV) interferono beta 1-a.
- Pagalbinės medžiagos yra manitolis, poloksameras 188, L-metioninas, benzilo alkoholis, natrio acetatas, acto rūgštis, natrio hidroksidas, injekcinis vanduo.

Rebif išvaizda ir kiekis pakuotėje

Užpildytas užtaisas (1 tipo stiklo) su stūmoklio kamščiu (guminiu) ir gofruotu (aliuminio ir halobutilo gumos) dangteliu, užpildytas 1,5 ml tirpalu. Pakuotėje yra 2 užtaisai.

Užtaisą reikia naudoti su RebiSmart elektroniniu švirkštimo prietaisu. Šis prietaisas tiekiamas atskirai.

Registruotojas

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

Gamintojas

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Rebif 22 mikrogramai injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje interferonas beta-1a

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Rebif ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Rebif
3. Kaip vartoti Rebif
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Rebif
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Rebif ir kam jis vartojamas

Rebif priklauso vaistų, vadinamųjų interferonais, grupei. Tai yra natūralios medžiagos, kurios perduoda signalus tarp ląstelių. Interferonai gaminasi organizme ir yra labai svarbūs imuninei sistemai. Dėl veikimo mechanizmo, kuris yra ne visiškai aiškus, interferonai padeda apsaugoti centrinę nervų sistemą nuo pažeidimų, kurių būna ligoniams, sergantiems išsėtine skleroze.

Rebif yra labai išgrynintas tirpus baltymas, kuris panašus į žmogaus organizme gaminamą natūralų interferoną beta.

Rebif vartojamas išsėtinei sklerozei gydyti. Pastebėta, kad šis vaistas sumažina ligos atkryčių dažnumą bei sunkumą ir sulėtina neįgalumo progresavimą.

2. Kas žinotina prieš vartojant Rebif

Rebif vartoti negalima:

- jeigu yra alergija natūraliam arba rekombinantiniam interferonui beta arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu Jūs šiuo metu sergate sunkia depresija.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju, prieš pradėdami vartoti Rebif.

- Rebif galima vartoti tik prižiūrint gydytojui.
- Prieš pradėdami gydymą Rebif, atidžiai perskaitykite skyrelį „Kaip vartoti Rebif“ ir laikykitės jame esančių nurodymų, kad sumažintumėte nekrozės injekcijos vietoje (odos ir kitų audinių pažeidimas) pavojų. Šis šalutinis poveikis pasireiškė Rebif vaistu gydytiems kai kuriems pacientams. Jeigu pasireiškia sunki vietinė reakcija, būtina pasitarti su gydytoju.
- Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Rebif, jeigu yra alergija (padidėjęs jautrumas) bet kokiems kitiems vaistams.
- Jums gydantis smulkiose kraujagyslėse gali susidaryti kraujų krešulių. Šie kraujų krešuliai gali paveikti Jūsų inkstus. Tai gali atsitikti praėjus nuo kelių savaičių iki kelerių metų nuo Rebif

vartojimo pradžios. Jūsų gydytojui gali prireikti patikrinti Jūsų kraujospūdį, ištirti kraują (trombocitų kiekį) ir Jūsų inkstų funkciją.

Pasakykite gydytojui, jeigu sergate:

- kaulų čiulpų;
 - inkstų;
 - kepenų;
 - širdies;
 - skydliaukės ligomis;
 - jeigu sirgote depresija;
 - jeigu Jums buvo bet kokių epilepsinių traukulių;
- kad jis atidžiai stebėtų Jūsų gydymo eigą ir išvardintų ligų pablogėjimą.

Kiti vaistai ir Rebif

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Ypač svarbu pasakyti gydytojui, jeigu vartojate vaistų nuo epilepsijos arba depresijos.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Kenksmingo poveikio žindomiems naujagimiams / kūdikiams nesitikima. Rebif gali būti vartojamas žindymo metu.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Ligos sukelti pokyčiai arba vartojami vaistai gali veikti gebėjimą vairuoti arba valdyti mechanizmus. Jeigu Jums tai aktualu, pasitarkite su savo gydytoju.

Rebif sudėtyje yra natrio ir benzilo alkoholio

Šio vaisto dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

Šio vaisto dozėje yra 2,5 mg benzilo alkoholio. Benzilo alkoholis gali sukelti alerginių reakcijų.

Mažiems vaikams benzilo alkoholis siejamas su sunkaus šalutinio poveikio, įskaitant kvėpavimo sutrikimą (vadinamąjį žiobčiojimo sindromą), rizika.

Nevartokite ilgiau nei savaitę mažiems vaikams (jaunesniems kaip 3 metų), nebent tai patarė gydytojas arba vaistininkas.

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, jeigu esate nėščia arba žindote kūdikį ar sergate kepenų arba inkstų ligomis, kadangi didelis benzilo alkoholio kiekis gali kauptis Jūsų organizme ir sukelti šalutinį poveikį (vadinamąjį metabolinę acidozę).

3. Kaip vartoti Rebif

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją.

Dozė

Įprasta dozė yra 44 mikrogramai (12 milijonų TV), skiriama tris kartus per savaitę. Gydytojas Jums skyrė mažesnę 22 mikrogramų (6 milijonų TV) dozę, vartojamą tris kartus per savaitę. Ši mažesnė dozė rekomenduojama tiems pacientams, kurie netoleruoja didesnių dozių.

Rebif reikėtų vartoti tris kartus per savaitę ir, jei įmanoma:

- tomis pačiomis trimis dienomis kiekvieną savaitę (mažiausiai kas 48 valandas, pvz., pirmadienį, trečiadienį, penktadienį);
- tuo pačiu paros metu (geriau vakare).

Vartojimas vaikams ir paaugliams (nuo 2 iki 17 metų)

Formalių klinikinių tyrimų su vaikais ar paaugliais nebuvo atlikta. Tačiau nedidelis kiekis klinikinių duomenų rodo, kad vaikams ir paaugliams, kurie vartojo Rebif 22 mikrogramus arba Rebif 44 mikrogramus tris kartus per savaitę, saugumo duomenys yra panašūs, kaip ir suaugusiųjų pacientų.

Vartojimas vaikams (jaunesniems nei 2 metų)

Rebif nerekomenduojama vartoti jaunesniems nei 2 metų vaikams.

Vartojimo metodas

- Rebif švirkščiamas po oda, naudojant užpildytą švirkštiklį, vadinamą „RebiDose“.
- Kiekvieną RebiDose naudokite tik vienai injekcijai.
- Pirmą kartą švirkščiant vaisto, procedūrą privalo stebėti kvalifikuotas medicinos darbuotojas. Po tinkamo apmokymo, Jūs pats, šeimos narys, draugas ar globėjas gali naudoti Rebif užpildytą švirkštiklį tam, kad sušvirkštų vaisto namuose.
- Kai tai atliksite pats, prašome, atidžiai perskaityti ir vadovautis „*RebiDose naudojimo instrukcija*“. Ji yra lankstuke, pateiktame atskirai.

Naudoti tik skaidrų opalescencinio atspalvio tirpalą, kuriame nėra netirpių dalelių ir nėra matomų gedimo požymių.

Ką daryti pavartojus per didelę Rebif dozę?

Perdozavus vaisto būtina nedelsiant kreiptis į gydytoją.

Pamiršus pavartoti Rebif

Jeigu pamiršote susišvirkšti šio vaisto dozę, toliau jį vartokite pagal schemą nuo kitos paskirtosios dozės. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Nustojus vartoti Rebif

Rebif poveikis pastebimas ne iš karto, todėl, norint pasiekti pageidaujamą rezultatą, reikia toliau reguliariai jį vartoti. Jeigu Jūs nesate tikras dėl vaisto sukeliama poveikio, turite pasitarti su gydytoju.

Nenutraukite gydymo, prieš tai nepasitarę su savo gydytoju.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Nedelsdami pasakykite gydytojui ir nustokite vartoti Rebif, jeigu pasireiškė žemiau išvardytas sunkus šalutinis poveikis:

- **Sunkios alerginės (padidėjusio jautrumo) reakcijos.** Jei pavartojus Rebif Jums staiga darosi sunku kvėpuoti (kartu gali patinti veidas, lūpos, liežuvis arba gerklė, prasidėti dilgėlinė, niežtėti visą kūną, atsirasti silpnumo arba alpimo pojūtis), tuojau pat kreipkitės į gydytoją arba išsikvieskite greitąją medicininę pagalbą. Šios reakcijos yra *retos* (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 1 000 žmonių).
- Nedelsdami pasakykite gydytojui, jeigu pajaučiate bet kokius galimus **kepenų sutrikimo** simptomus: geltą (pageltusi oda arba akių obuolių baltymai), išplitusį niežėjimą, apetito praradimą, lydimą kitų simptomų, tokių kaip pykinimas, vėmimas ar gelta, ir neryškių mėlynių ant odos. Sunkūs kepenų veiklos sutrikimai gali būti susiję su papildomais požymiais, pvz., pasunkėjusiu dėmesio sutelkimu, mieguistumu ir sumišimu.

- **Depresija** pasireiškia *dažnai* (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 žmonių) pacientams, kurie gydomi nuo išsėtinės sklerozės. Jeigu jaučiatės **prisilėgti arba atsirado minčių apie savižudybę**, nedelsdami praneškite gydytojui.

Jeigu pasireiškė bet koks toliau nurodytas šalutinis poveikis, pasakykite gydytojui:

- **Tariamo gripo simptomai**, tokie kaip galvos skausmas, karščiavimas, šaltkrėtis, raumenų bei sąnarių skausmas, nuovargis ir pykinimas yra *labai dažni* (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių).
Minėti simptomai paprastai būna silpni, dažnesni pradėjus gydymą, bet, toliau vartojant vaistą, susilpnėja.
Prieš atliekant kiekvieną Rebif dozės injekciją ir po jos praėjus 24 valandoms, siekdamas susilpninti nepageidaujamą vaisto poveikį, gydytojas gali Jums patarti pavartoti karščiavimą ir skausmą malšinančių vaistų.
- **Reakcija injekcijos vietoje**, taip pat ir paraudimas, patinimas, pakitusi spalva, uždegimas, skausmas ir odos pažeidimas pasireiškia *labai dažnai*.
Paprastai po tam tikro laiko reakcijos injekcijos vietoje retėja.
Audinių irimas (nekrozė) ir nespecifinės reakcijos pasireiškia *nedažnai* (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 100 žmonių).
Patarimai kaip sumažinti reakcijų injekcijos vietoje pavojų pateikti skyriuje „Išpėjimai ir atsargumo priemonės“.
Injekcijos vietoje galima infekcija (*nedažnai*); oda gali patinti, sudirgti, sukietėti ir visa sritis gali būti labai skausminga. Jeigu šie simptomai pasireiškia kreipkitės į gydytoją patarimo.
- Gali pakisti kai kurių **laboratorinių tyrimų** rezultatai. Pacientas šių pokyčių paprastai nepastebi (simptomų nebūna), jie būna silpni, laikini ir dažniausiai jų gydyti nereikia.
Gali sumažėti leukocitų bei trombocitų skaičius arba atskirai (*labai dažnai*), arba visų vienu metu (*retai*). Tarp galimų simptomų atsiradusių dėl šių pakitimų yra nuovargis, susilpnėjęs atsparumas infekcijoms, kraujosruvos arba nepaaiškinamas kraujavimas. Gali pakisti kepenų funkcijos tyrimų rodikliai (*labai dažnai*). Taip pat pranešta apie kepenų uždegimą (*nedažnai*).
Jei jums atsiranda kepenų funkcijos sutrikimo simptomų, tokių kaip apetito praradimas, kurį lydi kiti simptomai, tokie kaip pykinimas, vėmimas ar gelta, nedelsiant kreipkitės į gydytoją (žr. anksčiau „Nedelsdami pasakykite gydytojui“).
- **Skydliaukės funkcijos sutrikimai** *nedažni*. Skydliaukės funkcija gali perdėtai sustiprėti arba susilpnėti. Paprastai, pacientas nejaučia skydliaukės veiklos pakitimų simptomų. Tačiau gydytojas gali Jums rekomenduoti išsitiirti.
- **Tariamasis išsėtinės sklerozės atkrytis** (*dažnis nežinomas*). Gali būti, kad gydymosi Rebif pradžioje patirsite simptomus, kurie primena išsėtinės sklerozės atkrytį. Pavyzdžiui, raumenys gali labai įsitempti arba suglebti ir trukdyti Jums laisvai judėti. Kai kuriais atvejais šie simptomai susiję su aukščiau aprašytais karščiavimo arba tariamo gripo simptomais. Jeigu pajutote bet kurį iš šių šalutinių poveikių, pasakykite savo gydytojui.

Kitas galimas šalutinis poveikis:

Labai dažni (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių):

- galvos skausmas.

Dažni (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 žmonių):

- nemiga (sutrikęs miegas);
- viduriavimas, pykinimas, vėmimas;
- niežtėjimas, bėrimas (odos erupcijos);
- raumenų ir sąnarių skausmas;
- nuovargis, karščiavimas, šaltkrėtis;

- plaukų slinkimas.

Nedažni (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 100 žmonių):

- dilgėlinė;
- epilepsijos priepuoliai;
- kepenų uždegimas (hepatitas);
- kvėpavimo pasunkėjimas;
- kraujo krešuliai, pavyzdžiui, giluminių venų trombozė;
- tinklainės (akies nugarinės dalies) sutrikimai, pavyzdžiui, uždegimas arba kraujo krešulys, sutrikęs regėjimas (regėjimo sutrikimai, regėjimo praradimas);
- padidėjęs prakaitavimas.

Reti (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 1 000 žmonių):

- bandymas nusižudyti;
- sunkios odos reakcijos – kai kurios su gleivinės pažeidimais;
- Kraujo krešuliai smulkiuose kraujagyslėse, galintys paveikti Jūsų inkstus (trombozinė trombocitopeninė purpura arba hemolizinis ureminis sindromas). Dėl to gali pasireikšti šių simptomų: padidėjęs mėlynių susidarymas, kraujavimas, karščiavimas, didelis silpnumas, galvos skausmas, svaigulys arba svaigimas. Jūsų gydytojas gali aptikti Jūsų kraujo tyrimo ir inkstų funkcijos pokyčių.
- vaistų sukelta raudonoji vilkligė: ilgalaikio Rebif vartojimo šalutinis poveikis. Simptomai gali apimti raumenų, sąnarių skausmą ir patinimą bei bėrimą. Jums taip pat gali pasireikšti kiti požymiai, pvz., karščiavimas, svorio netekimas ir nuovargis. Paprastai simptomai praeina per vieną ar dvi savaites nutraukus gydymą.
- inkstų sutrikimai, įskaitant randėjimą, dėl kurių gali susilpnėti Jūsų inkstų veikla. Jeigu pasireiškė kai kurie arba visi iš šių simptomų:
 - putojantis šlapimas;
 - nuovargis;
 - patinimas, ypač kulkšnių ir akių vokų, bei kūno svorio padidėjimas;
 pasakykite gydytojui, nes tai gali būti galimo inkstų sutrikimo požymis.

Pranešta apie toliau išvardytus interferono beta šalutinius poveikius (dažnis nežinomas):

- galvos svaigimą;
- nervingumą;
- sumažėjusį apetitą;
- išsiplėtusias kraujagysles ir palpitaciją,
- menstruacinio ciklo sutrikimus ar pokyčius.
- plautinė arterinė hipertenzija – tai liga, dėl kurios smarkiai susiaurėja plaučių kraujagyslės, todėl padidėja kraujospūdis kraujagyslėse, kuriomis kraujas teka iš širdies į plaučius. Pacientams plautinė arterinė hipertenzija išsivystydavo įvairiais gydymo laikotarpio momentais, pvz., praėjus keliems metams nuo gydymo Rebif pradžios.
- riebalinio audinio po oda uždegimas (panikulitas), dėl kurio oda gali atrodyti kieta ir gali atsirasti skausmingų raudonų gumbų arba dėmių.

Nenustokite vartoti vaisto arba nekeiskite gydymo be gydytojo nurodymo.

Vaikams ir paaugliams

Vaikams ir paaugliams gali pasireikšti panašus šalutinis poveikis kaip suaugusiesiems.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Rebif

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant etiketės po „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima.

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Negalima užšaldyti (nelaikyti šalia šaldymo elemento, kad tirpalas atsitiktinai neužšaltų).

Ambulatoriniam naudojimui, Jūs galite išimti Rebif iš šaldytuvo ir laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje, vieną kartą, ne ilgiau, kaip 14 dienų. Vėliau Rebif būtinai reikia įdėti atgal į šaldytuvą ir jis bus tinkamas vartoti iki tinkamumo laiko pabaigos.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Pastebėjus kokių nors matomų gedimo požymių, pvz., jeigu tirpalas jau neskaidrus arba jame yra dalelių, šio vaisto vartoti negalima.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Rebif sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra interferonas beta-1a. Kiekviename užpildytame švirkštiklyje yra 22 mikrogramai, t. y., 6 milijonai tarptautinių vienetų (TV) interferono beta-1a.
- Pagalbinės medžiagos yra manitolis, poloksameras 188, L-metioninas, benzilo alkoholis, natrio acetatas, acto rūgštis, natrio hidroksidas, injekcinis vanduo.

Rebif išvaizda ir kiekis pakuotėje

Rebif injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje su pritvirtinta adata skirtas savarankiškam vartojimui. Rebif tirpalas yra skaidrus ar opalescuojančio atspalvio. Užpildytas švirkštiklis yra paruoštas vartoti ir jame yra 0,5 ml tirpalo.

Rebif supakuotas po 1, 3 arba 12 užpildytų švirkštiklių (RebiDose). Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

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

Gamintojas

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

RebiDose naudojimo instrukcija

KAIP NAUDOTI REBIF UŽPILDYTĄ ŠVIRKŠTIKLĮ (RebiDose)

- Šiame skyriuje aprašoma, kaip naudoti RebiDose.
- Rebif švirkščiamas po oda.
- Kiekvieną RebiDose naudokite tik vienai injekcijai. Pirmą kartą švirkščiant vaisto, procedūrą privalo stebėti kvalifikuotas medicinos darbuotojas. Po tinkamo apmokymo, Jūs pats, šeimos narys, draugas ar globėjas gali naudoti RebiDose tam, kad sušvirkštų vaisto namuose. Jeigu kiltų klausimų, kaip švirkšti, kreipkitės pagalbos į gydytoją, slaugytoją arba vaistininką.
- **Prieš naudodami RebiDose atidžiai perskaitykite toliau pateiktus nurodymus.**

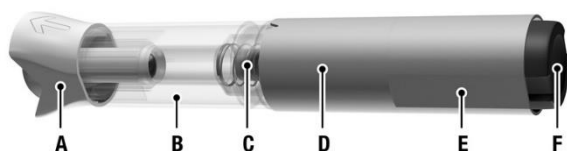
Priemonės

Kad susišvirkštumėte vaisto, Jums reikės:

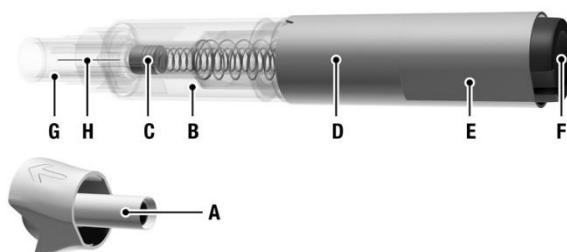
- naujos RebiDose ir
- alkoholiu suvilgytų tamponų.
- sauso vatos rutuliuko arba marlės

Toliau paveikslėlyje pavaizduota, kaip atrodo RebiDose.

Prieš injekciją



Po injekcijos



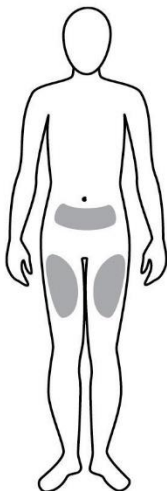
- A. Dangtelis
- B. Permatomas langelis
- C. Stūmoklis
- D. Etiketė
- E. Korpusas
- F. Mygtukas
- G. Apsauginis įtaisas
- H. Adata

Prieš švirkščiantis

- Rankas kruopščiai nusiplaukite muilu ir vandeniu.
- Nuėmę plastmasinį dangalą, išimkite RebiDose iš lizdinės pakuotės.
- Per permatomą langelį patikrinkite, kaip atrodo Rebif. Tirpalas turi būti skaidrus, opalescencinio atspalvio, be netirpių dalelių ir matomų gedimo požymių. Jei yra dalelių arba kitų matomų gedimo požymių, tirpalo nenaudokite; kreipkitės pagalbos į gydytoją, į slaugytoją arba vaistininką.

- Patikrinkite ant RebiDose etiketės arba išorinės dėžutės nurodytą tinkamumo laiką („Tinka iki“). Pasibaigus RebiDose tinkamumo laikui, jos naudoti negalima.

Kur švirkšti naudojant RebiDose?



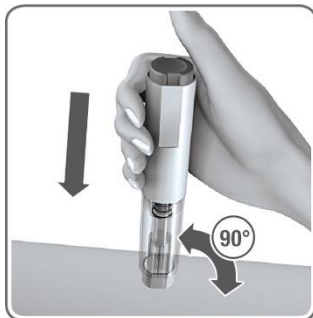
- Pasirinkite injekcijos vietą. Gydytojas Jums patars, kokia vieta tinka injekcijai (tinka viršutinė šlaunų ir apatinė pilvo dalis).
- Atsiminkite injekcijų vietas ir jas keiskite, nes nereikėtų per dažnai švirkšti vaisto į tą pačią vietą. Taip būtų sumažintas odos pažeidimo (nekrozės) pavojus.
- PASTABA: vaisto nešvirkšti ten, kur yra patinimas, sukietėjimas arba juntamas skausmas; jeigu pastebima kokių nors pokyčių, apie tai reikia pasakyti gydytojui ar kitiems medikams.

Kaip švirkšti naudojant RebiDose?

- **Negalima** nuimti dangtelio, kol nebūsime pasiruošę švirkšti.
- Prieš švirkšdami spiritu suvilgytu tamponu nuvalykite odą injekcijos vietoje. Leiskite odai nudžiūti. Jeigu truputis spirito lieka ant odos, gali atsirasti deginimo pojūtis.



- Suimkite RebiDose korpuso srityje ir kita ranka nuimkite dangtelį.



- RebiDose laikykite statmenai (90 laipsnių kamp) injekcijos vietai. Stumkite švirkštiklį į odą, kol pajusite pasipriešinimą. Šiuo veiksmu atrakinamas mygtukas.



- Pakankamai spausdami odą, nykščiu paspauskite mygtuką. Pasigirs spragtelėjimas, reiškiantis švirkštimo pradžią ir stūmoklis pradės slinkti. Laikykite RebiDose prispaustą prie odos ne mažiau kaip 10 sekundžių, kad būtų sušvirkštas visas vaistas. Prasidėjus švirkštimui, nykščiu spausti mygtuko nebūtina.



- Atitraukite RebiDose nuo injekcijos vietos. Apsauginis įtaisas automatiškai apgaubia adatą ir užsifiksuoja, kad saugotų Jus nuo adatos.

Po sušvirkštimo



- Žiūrėdami per permatomą langelį, įsitikinkite, kad stūmoklis nustumtas iki apačios, kaip pavaizduota paveikslėlyje.
- Apžiūrėkite, ar neliko skysčio. Jei liko skysčio, ne visas vaistas buvo sušvirkštas, tada turite kreiptis pagalbos į gydytoją arba slaugytoją.

- Injekcijos vietą švelniai pamasažuokite sausu medvilniniu tamponu arba marle.
- Negalima vėl dėti adatos dangtelio ant naudotos RebiDose, nes dabar adatą gaubia apsauginis įtaisas. **Ant apsauginio įtaiso pirštų laikyti negalima.**
- RebiDose skirta vienkartiniam naudojimui, todėl **negalima** jos naudoti pakartotinai.
- Baigę injekciją, RebiDose nedelsdami išmeskite. Kaip saugiai tvarkyti RebiDose, klauskite vaistininko.

Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, slaugytoją arba vaistininką.

Ši naudojimo instrukcija paskutinį kartą peržiūrėta:

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Rebif 44 mikrogramai injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje interferonas beta-1a

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Rebif ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Rebif
3. Kaip vartoti Rebif
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Rebif
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Rebif ir kam jis vartojamas

Rebif priklauso vaistų, vadinamųjų interferonais, grupei. Tai yra natūralios medžiagos, kurios perduoda signalus tarp ląstelių. Interferonai gaminasi organizme ir yra labai svarbūs imuninei sistemai. Dėl veikimo mechanizmo, kuris yra ne visiškai aiškus, interferonai padeda apsaugoti centrinę nervų sistemą nuo pažeidimų, kurių būna ligoniams, sergantiems išsėtine skleroze.

Rebif yra labai išgrynintas tirpus baltymas, kuris panašus į žmogaus organizme gaminamą natūralų interferoną beta.

Rebif vartojamas išsėtinei sklerozei gydyti. Pastebėta, kad šis vaistas sumažina ligos atkryčių dažnumą bei sunkumą ir sulėtina neįgalumo progresavimą. Taip pat patvirtintas jo vartojimas pacientams, patyrusiems vieną klinikinį epizodą, kuris tikėtina buvo pirmasis išsėtinės sklerozės požymis.

2. Kas žinotina prieš vartojant Rebif

Rebif vartoti negalima:

- jeigu yra alergija natūraliam arba rekombinantiniam interferonui beta arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu Jūs šiuo metu sergate sunkia depresija.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju, prieš pradėdami vartoti Rebif.

- Rebif galima vartoti tik prižiūrint gydytojui.
- Prieš pradėdami gydymą Rebif, atidžiai perskaitykite skyrelį „Kaip vartoti Rebif“ ir laikykitės jame esančių nurodymų, kad sumažintumėte nekrozės injekcijos vietoje (odos ir kitų audinių pažeidimas) pavojų. Šis šalutinis poveikis pasireiškė Rebif vaistu gydytiems kai kuriems pacientams. Jeigu pasireiškia sunki vietinė reakcija, būtina pasitarti su gydytoju.
- Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Rebif, jeigu yra alergija (padidėjęs jautrumas) bet kokiems kitiems vaistams.

- Jums gydantis smulkiose kraujagyslėse gali susidaryti kraujo krešulių. Šie kraujo krešuliai gali paveikti Jūsų inkstus. Tai gali atsitikti praėjus nuo kelių savaičių iki kelerių metų nuo Rebif vartojimo pradžios. Jūsų gydytojui gali prireikti patikrinti Jūsų kraujospūdį, ištirti kraują (trombocitų kiekį) ir Jūsų inkstų funkciją.

Pasakykite gydytojui, jeigu sergate:

- kaulų čiulpų;
- inkstų;
- kepenų;
- širdies;
- skydliaukės ligomis;
- jeigu sirgote depresija;
- jeigu Jums buvo bet kokių epilepsinių traukulių;

kad jis atidžiai stebėtų Jūsų gydymo eigą ir išvardintų ligų pablogėjimą.

Kiti vaistai ir Rebif

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Ypač svarbu pasakyti gydytojui, jeigu vartojate vaistų nuo epilepsijos arba depresijos.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Kenksmingo poveikio žindomiems naujagimiams / kūdikiams nesitikima. Rebif gali būti vartojamas žindymo metu.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Ligos sukelti pokyčiai arba vartojami vaistai gali veikti gebėjimą vairuoti arba valdyti mechanizmus. Jeigu Jums tai aktualu, pasitarkite su savo gydytoju.

Rebif sudėtyje yra natrio ir benzilo alkoholio

Šio vaisto dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

Šio vaisto dozėje yra 2,5 mg benzilo alkoholio. Benzilo alkoholis gali sukelti alerginių reakcijų.

Mažiems vaikams benzilo alkoholis siejamas su sunkaus šalutinio poveikio, įskaitant kvėpavimo sutrikimą (vadinamąjį žiobčiojimo sindromą), rizika.

Nevartokite ilgiau nei savaitę mažiems vaikams (jaunesniems kaip 3 metų), nebent tai patarė gydytojas arba vaistininkas.

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, jeigu esate nėščia arba žindote kūdikį ar sergate kepenų arba inkstų ligomis, kadangi didelis benzilo alkoholio kiekis gali kauptis Jūsų organizme ir sukelti šalutinį poveikį (vadinamąjį metabolinę acidozę).

3. Kaip vartoti Rebif

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją.

Dozė

Pacientai, patyrę vieną klinikinį epizodą

Įprasta dozė yra 44 mikrogramai (12 milijonų TV), skiriama tris kartus per savaitę.

Išsėtine skleroze sergantys pacientai

Įprasta dozė yra 44 mikrogramai (12 milijonų TV), skiriama tris kartus per savaitę.

Mažesnė 22 mikrogramų (6 milijonų TV) dozė, vartojama tris kartus per savaitę, rekomenduojama tiems pacientams, kurie netoleruoja didesnių dozių.

Rebif reikėtų vartoti tris kartus per savaitę ir, jei įmanoma:

- tomis pačiomis trimis dienomis kiekvieną savaitę (mažiausiai kas 48 valandas, pvz., pirmadienį, trečiadienį, penktadienį);
- tuo pačiu paros metu (geriau vakare).

Vartojimas vaikams ir paaugliams (nuo 2 iki 17 metų)

Formalių klinikinių tyrimų su vaikais ar paaugliais nebuvo atlikta. Tačiau nedidelis kiekis klinikinių duomenų rodo, kad vaikams ir paaugliams, kurie vartojo Rebif 22 mikrogramus arba Rebif 44 mikrogramus tris kartus per savaitę, saugumo duomenys yra panašūs, kaip ir suaugusiųjų pacientų.

Vartojimas vaikams (jaunesniems nei 2 metų)

Rebif nerekomenduojama vartoti jaunesniems nei 2 metų vaikams.

Vartojimo metodas

- Rebif švirkščiamas po oda, naudojant užpildytą švirkštiklį, vadinamą „RebiDose“.
- Kiekvieną RebiDose naudokite tik vienai injekcijai.
- Pirmą kartą švirkščiant vaisto, procedūrą privalo stebėti kvalifikuotas medicinos darbuotojas. Po tinkamo apmokymo, Jūs pats, šeimos narys, draugas ar globėjas gali naudoti Rebif užpildytą švirkštiklį tam, kad sušvirkštų vaisto namuose.
- Kai tai atliksite pats, prašome, atidžiai perskaityti ir vadovautis „*RebiDose naudojimo instrukcija*“. Ji yra lankstuke, pateiktame atskirai.

Naudoti tik skaidrų opalescencinio atspalvio tirpalą, kuriame nėra netirpių dalelių ir nėra matomų gedimo požymių.

Ką daryti pavartojus per didelę Rebif dozę?

Perdozavus vaisto būtina nedelsiant kreiptis į gydytoją.

Pamiršus pavartoti Rebif

Jeigu pamiršote susišvirkšti šio vaisto dozę, toliau jį vartokite pagal schemą nuo kitos paskirtosios dozės. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Nustojus vartoti Rebif

Rebif poveikis pastebimas ne iš karto, todėl, norint pasiekti pageidaujamą rezultatą, reikia toliau reguliariai jį vartoti. Jeigu Jūs nesate tikras dėl vaisto sukeliama poveikio, turite pasitarti su gydytoju.

Nenutraukite gydymo, prieš tai nepasitarę su savo gydytoju.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Nedelsdami pasakykite gydytojui ir nustokite vartoti Rebif, jeigu pasireiškė žemiau išvardytas sunkus šalutinis poveikis:

- **Sunkios alerginės (padidėjusio jautrumo) reakcijos.** Jei pavartojus Rebif Jums staiga darosi sunku kvėpuoti (kartu gali patinti veidas, lūpos, liežuvis arba gerklė, prasidėti dilgėlinė, niežtėti visą kūną, atsirasti silpnumo arba alpimo pojūtis), tuojau pat kreipkitės į gydytoją arba išsikvieskite greitąją medicininę pagalbą. Šios reakcijos yra *retos* (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 1 000 žmonių).

- Nedelsdami pasakykite gydytojui, jeigu pajaučiate bet kokius galimus **kepenų sutrikimo** simptomus: geltą (pageltusi oda arba akių obuolių baltymai), išplitusį niežėjimą, apetito praradimą, lydimą kitų simptomų, tokių kaip pykinimas, vėmimas ar gelta, ir neryškių mėlynių ant odos. Sunkūs kepenų veiklos sutrikimai gali būti susiję su papildomais požymiais, pvz., pasunkėjusiu dėmesio sutelkimu, mieguistumu ir sumišimu.
- **Depresija** pasireiškia *dažnai* (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 žmonių) pacientams, kurie gydomi nuo išsėtinės sklerozės. Jeigu jaučiatės **prislėgti arba atsirado minčių apie savižudybę**, nedelsdami praneškite gydytojui.

Jeigu pasireiškė bet koks toliau nurodytas šalutinis poveikis, pasakykite gydytojui:

- **Tariamo gripo simptomai**, tokie kaip galvos skausmas, karščiavimas, šaltkrėtis, raumenų bei sąnarių skausmas, nuovargis ir pykinimas yra *labai dažni* (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių).
Minėti simptomai paprastai būna silpni, dažnesni pradėjus gydymą, bet, toliau vartojant vaistą, susilpnėja.
Prieš atliekant kiekvieną Rebif dozės injekciją ir po jos praėjus 24 valandoms, siekdamas susilpninti nepageidaujamą vaisto poveikį, gydytojas gali Jums patarti pavartoti karščiavimą ir skausmą malšinančių vaistų.
- **Reakcija injekcijos vietoje**, taip pat ir paraudimas, patinimas, pakitusi spalva, uždegimas, skausmas ir odos pažeidimas pasireiškia *labai dažnai*.
Paprastai po tam tikro laiko reakcijos injekcijos vietoje retėja.
Audinių irimas (nekrozė) ir nespecifinės reakcijos pasireiškia *nedažnai* (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 100 žmonių).
Patarimai kaip sumažinti reakcijų injekcijos vietoje pavojų pateikti skyriuje „Išspėjimai ir atsargumo priemonės“.
Injekcijos vietoje galima infekcija (*nedažnai*); oda gali patinti, sudirgti, sukietėti ir visa sritis gali būti labai skausminga. Jeigu šie simptomai pasireiškia kreipkitės į gydytoją patarimo.
- Gali pakisti kai kurių **laboratorinių tyrimų** rezultatai. Pacientas šių pokyčių paprastai nepastebi (simptomų nebūna), jie būna silpni, laikini ir dažniausiai jų gydyti nereikia.
Gali sumažėti leukocitų bei trombocitų skaičius arba atskirai (*labai dažnai*), arba visų vienu metu (*retai*). Tarp galimų simptomų atsiradusių dėl šių pakitimų yra nuovargis, susilpnėjęs atsparumas infekcijoms, kraujosruvos arba nepaaiškinamas kraujavimas. Gali pakisti kepenų funkcijos tyrimų rodikliai (*labai dažnai*). Taip pat pranešta apie kepenų uždegimą (*nedažnai*).
Jei jums atsiranda kepenų funkcijos sutrikimo simptomų, tokių kaip apetito praradimas, kurį lydi kiti simptomai, tokie kaip pykinimas, vėmimas ar gelta, nedelsiant kreipkitės į gydytoją (žr. anksčiau „Nedelsdami pasakykite gydytojui“).
- **Skydliaukės funkcijos sutrikimai** *nedažni*. Skydliaukės funkcija gali perdėtai sustiprėti arba susilpnėti. Paprastai, pacientas nejaučia skydliaukės veiklos pakitimų simptomų. Tačiau gydytojas gali Jums rekomenduoti išsitiirti.
- **Tariamasis išsėtinės sklerozės atkrytis** (*dažnis nežinomas*). Gali būti, kad gydymosi Rebif pradžioje patirsite simptomus, kurie primena išsėtinės sklerozės atkrytį. Pavyzdžiui, raumenys gali labai įsitempti arba suglebti ir trukdyti Jums laisvai judėti. Kai kuriais atvejais šie simptomai susiję su aukščiau aprašytais karščiavimo arba tariamo gripo simptomais. Jeigu pajutote bet kurį iš šių šalutinių poveikių, pasakykite savo gydytojui.

Kitas galimas šalutinis poveikis:

Labai dažni (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių):

- galvos skausmas.

Dažni (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 žmonių):

- nemiga (sutrikęs miegas);
- viduriavimas, pykinimas, vėmimas;
- niežtėjimas, bėrimas (odos erupcijos);
- raumenų ir sąnarių skausmas;
- nuovargis, karščiavimas, šaltkrėtis;
- plaukų slinkimas.

Nedažni (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 100 žmonių):

- dilgėlinė;
- epilepsijos priepuoliai;
- kepenų uždegimas (hepatitas);
- kvėpavimo pasunkėjimas;
- kraujo krešuliai, pavyzdžiui, giluminių venų trombozė;
- tinklainės (akies nugarinės dalies) sutrikimai, pavyzdžiui, uždegimas arba kraujo krešulys, sutrikęs regėjimą (regėjimo sutrikimai, regėjimo praradimas);
- padidėjęs prakaitavimas.

Reti (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 1 000 žmonių):

- bandymas nusižudyti;
- sunkios odos reakcijos – kai kurios su gleivinės pažeidimais;
- Kraujo krešuliai smulkiose kraujagyslėse, galintys paveikti Jūsų inkstus (trombozinė trombocitopeninė purpura arba hemolizinis ureminis sindromas). Dėl to gali pasireikšti šių simptomų: padidėjęs mėlynių susidarymas, kraujavimas, karščiavimas, didelis silpnumas, galvos skausmas, svaigulys arba svaigimas. Jūsų gydytojas gali aptikti Jūsų kraujo tyrimo ir inkstų funkcijos pokyčių.
- vaistų sukelta raudonoji vilkligė: ilgalaikio Rebif vartojimo šalutinis poveikis. Simptomai gali apimti raumenų, sąnarių skausmą ir patinimą bei bėrimą. Jums taip pat gali pasireikšti kiti požymiai, pvz., karščiavimas, svorio netekimas ir nuovargis. Paprastai simptomai praeina per vieną ar dvi savaites nutraukus gydymą.
- inkstų sutrikimai, įskaitant randėjimą, dėl kurių gali susilpnėti Jūsų inkstų veikla. Jeigu pasireiškė kai kurie arba visi iš šių simptomų:
 - putojantis šlapimas;
 - nuovargis;
 - patinimas, ypač kulkšnių ir akių vokų, bei kūno svorio padidėjimas;pasakykite gydytojui, nes tai gali būti galimo inkstų sutrikimo požymis.

Pranešta apie toliau išvardytus interferono beta šalutinius poveikius (dažnis nežinomas):

- galvos svaigimą;
- nervingumą;
- sumažėjusį apetitą;
- išsiplėtusias kraujagysles ir palpitaciją,
- menstruacinio ciklo sutrikimus ar pokyčius.
- plautinė arterinė hipertenzija – tai liga, dėl kurios smarkiai susiaurėja plaučių kraujagyslės, todėl padidėja kraujospūdis kraujagyslėse, kuriomis kraujas teka iš širdies į plaučius. Pacientams plautinė arterinė hipertenzija išsivystydavo įvairiais gydymo laikotarpio momentais, pvz., praėjus keliems metams nuo gydymo Rebif pradžios.
- riebalinio audinio po oda uždegimas (panikulitas), dėl kurio oda gali atrodyti kieta ir gali atsirasti skausmingų raudonų gumbų arba dėmių.

Nenustokite vartoti vaisto arba nekeiskite gydymo be gydytojo nurodymo.

Vaikams ir paaugliams

Vaikams ir paaugliams gali pasireikšti panašus šalutinis poveikis kaip suaugusiesiems.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Rebif

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant etiketės po „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima.

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Negalima užšaldyti (nelaikyti šalia šaldymo elemento, kad tirpalas atsitiktinai neužšaltų).

Ambulatoriniam naudojimui, Jūs galite išimti Rebif iš šaldytuvo ir laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje, vieną kartą, ne ilgiau, kaip 14 dienų. Vėliau Rebif būtinai reikia įdėti atgal į šaldytuvą ir jis bus tinkamas vartoti iki tinkamumo laiko pabaigos.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Pastebėjus kokių nors matomų gedimo požymių, pvz., jeigu tirpalas jau neskaidrus arba jame yra dalelių, šio vaisto vartoti negalima.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Rebif sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra interferonas beta-1a. Kiekviename užpildytame švirkštiklyje yra 44 mikrogramai, t. y., 12 milijonų tarptautinių vienetų (TV) interferono beta-1a.
- Pagalbinės medžiagos yra manitolis, poloksameras 188, L-metioninas, benzilo alkoholis, natrio acetatas, acto rūgštis, natrio hidroksidas, injekcinis vanduo.

Rebif išvaizda ir kiekis pakuotėje

Rebif yra injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje su pritvirtinta adata ir skirtas savarankiškam vartojimui. Rebif tirpalas yra skaidrus ar opalescuojančio atspalvio. Užpildytas švirkštiklis yra paruoštas vartoti ir jame yra 0,5 ml tirpalo.

Rebif supakuotas po 1, 3 arba 12 užpildytų švirkštiklių (RebiDose). Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

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

Gamintojas

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

RebiDose naudojimo instrukcija

KAIP NAUDOTI REBIF UŽPILDYTĄ ŠVIRKŠTIKLĮ (RebiDose)

- Šiame skyriuje aprašoma, kaip naudoti RebiDose.
- Rebif švirkščiamas po oda.
- Kiekvieną RebiDose naudokite tik vienai injekcijai. Pirmą kartą švirkščiant vaisto, procedūrą privalo stebėti kvalifikuotas medicinos darbuotojas. Po tinkamo apmokymo, Jūs pats, šeimos narys, draugas ar globėjas gali naudoti RebiDose tam, kad sušvirkštų vaisto namuose. Jeigu kiltų klausimų, kaip švirkšti, kreipkitės pagalbos į gydytoją, slaugytoją arba vaistininką.
- **Prieš naudodami RebiDose atidžiai perskaitykite toliau pateiktus nurodymus.**

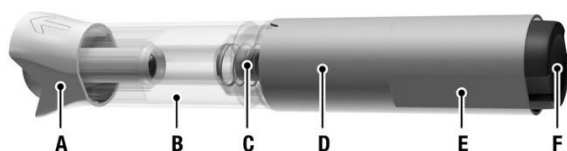
Priemonės

Kad susišvirkštumėte vaisto, Jums reikės:

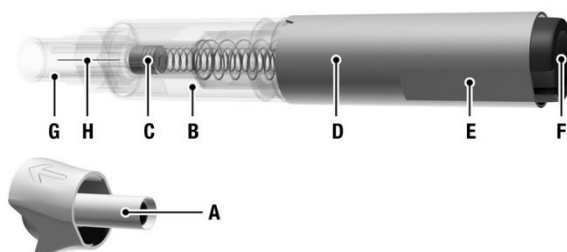
- naujos RebiDose ir
- alkoholiu suvilgytų tamponų.
- sauso vatos rutuliuko arba marlės

Toliau paveikslėlyje pavaizduota, kaip atrodo RebiDose.

Prieš injekciją



Po injekcijos



- A. Dangtelis
- B. Permatomas langelis
- C. Stūmoklis
- D. Etiketė
- E. Korpusas
- F. Mygtukas
- G. Apsauginis įtaisas
- H. Adata

Prieš švirkščiantis

- Rankas kruopščiai nusiplaukite muilu ir vandeniu.
- Nuėmę plastmasinį dangalą, išimkite RebiDose iš lizdinės pakuotės.
- Per permatomą langelį patikrinkite, kaip atrodo Rebif. Tirpalas turi būti skaidrus, opalescencinio atspalvio, be netirpių dalelių ir matomų gedimo požymių. Jei yra dalelių arba kitų matomų gedimo požymių, tirpalo nenaudokite; kreipkitės pagalbos į gydytoją, į slaugytoją arba vaistininką.

- Patikrinkite ant RebiDose etiketės arba išorinės dėžutės nurodytą tinkamumo laiką („Tinka iki“). Pasibaigus RebiDose tinkamumo laikui, jos naudoti negalima.

Kur švirkšti naudojant RebiDose?



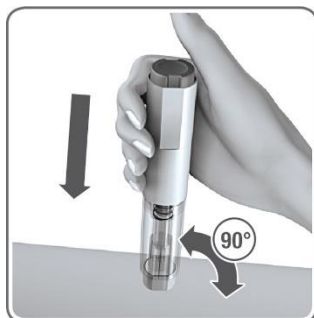
- Pasirinkite injekcijos vietą. Gydytojas Jums patars, kokia vieta tinka injekcijai (tinka viršutinė šlaunų ir apatinė pilvo dalis).
- Atsiminkite injekcijų vietas ir jas keiskite, nes nereikėtų per dažnai švirkšti vaisto į tą pačią vietą. Taip būtų sumažintas odos pažeidimo (nekrozės) pavojus.
- PASTABA: vaisto nešvirkšti ten, kur yra patinimas, sukietėjimas arba juntamas skausmas; jeigu pastebima kokių nors pokyčių, apie tai reikia pasakyti gydytojui ar kitiems medikams.

Kaip švirkšti naudojant RebiDose?

- **Negalima** nuimti dangtelio, kol nebūsime pasiruošę švirkšti.
- Prieš švirkšdami spiritu suvilgytu tamponu nuvalykite odą injekcijos vietoje. Leiskite odai nudžiūti. Jeigu truputis spirito lieka ant odos, gali atsirasti deginimo pojūtis.



- Suimkite RebiDose korpuso srityje ir kita ranka nuimkite dangtelį.



- RebiDose laikykite statmenai (90 laipsnių kampu) injekcijos vietai. Stumkite švirkštiklį į odą, kol pajusite pasipriešinimą. Šiuo veiksmu atrakinamas mygtukas.



- Pakankamai spausdami odą, nykščiu paspauskite mygtuką. Pasigirs spragtelėjimas, reiškiantis švirkštimo pradžią ir stūmoklis pradės slinkti. Laikykite RebiDose prispaustą prie odos ne mažiau kaip 10 sekundžių, kad būtų sušvirkštas visas vaistas. Prasidėjus švirkštimui, nykščiu spausti mygtuko nebūtina.



- Atitraukite RebiDose nuo injekcijos vietos. Apsauginis įtaisas automatiškai apgaubia adatą ir užsifiksuoja, kad saugotų Jus nuo adatos.

Po sušvirkštimo



- Žiūrėdami per permatomą langelį, įsitikinkite, kad stūmoklis nustumtas iki apačios, kaip pavaizduota paveikslėlyje.
- Apžiūrėkite, ar neliko skysčio. Jei liko skysčio, ne visas vaistas buvo sušvirkštas, tada turite kreiptis pagalbos į gydytoją arba slaugytoją.

- Injekcijos vietą švelniai pamasažuokite sausu medvilniniu tamponu arba marle.
- Negalima vėl dėti adatos dangtelio ant naudotos RebiDose, nes dabar adatą gaubia apsauginis įtaisas. **Ant apsauginio įtaiso pirštų laikyti negalima.**
- RebiDose skirta vienkartiniam naudojimui, todėl **negalima** jos naudoti pakartotinai.
- Baigę injekciją, RebiDose nedelsdami išmeskite. Kaip saugiai tvarkyti RebiDose, klauskite vaistininko.

Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, slaugytoją arba vaistininką.

Ši naudojimo instrukcija paskutinį kartą peržiūrėta:

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Rebif 8,8 mikrogramai injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje
Rebif 22 mikrogramai injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje
interferonas beta-1a
Pradinė pakuotė

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Rebif ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Rebif
3. Kaip vartoti Rebif
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Rebif
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Rebif ir kam jis vartojamas

Rebif priklauso vaistų, vadinamųjų interferonais, grupei. Tai yra natūralios medžiagos, kurios perduoda signalus tarp ląstelių. Interferonai gaminasi organizme ir yra labai svarbūs imuninei sistemai. Dėl veikimo mechanizmo, kuris yra ne visiškai aiškus, interferonai padeda apsaugoti centrinę nervų sistemą nuo pažeidimų, kurių būna ligoniams, sergantiems išsėtine skleroze.

Rebif yra labai išgrynintas tirpus baltymas, kuris panašus į žmogaus organizme gaminamą natūralų interferoną beta.

Rebif vartojamas išsėtinei sklerozei gydyti. Pastebėta, kad šis vaistas sumažina ligos atkryčių dažnumą bei sunkumą ir sulėtina neįgalumo progresavimą. Taip pat patvirtintas jo vartojimas pacientams, patyrusiems vieną klinikinį epizodą, kuris tikėtina buvo pirmasis išsėtinės sklerozės požymis.

2. Kas žinotina prieš vartojant Rebif

Rebif vartoti negalima:

- jeigu yra alergija natūraliam arba rekombinantiniam interferonui beta arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu Jūs šiuo metu sergate sunkia depresija.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju, prieš pradėdami vartoti Rebif.

- Rebif galima vartoti tik prižiūrint gydytojui.
- Prieš pradėdami gydymą Rebif, atidžiai perskaitykite skyrelį „Kaip vartoti Rebif“ ir laikykitės jame esančių nurodymų, kad sumažintumėte nekrozės injekcijos vietoje (odos ir kitų audinių pažeidimas) pavojų. Šis šalutinis poveikis pasireiškė Rebif vaistu gydytiems kai kuriems pacientams. Jeigu pasireiškia sunki vietinė reakcija, būtina pasitarti su gydytoju.

- Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Rebif, jeigu yra alergija (padidėjęs jautrumas) bet kokiems kitiems vaistams.
- Jums gydantis smulkiose kraujagyslėse gali susidaryti kraujo krešulių. Šie kraujo krešuliai gali paveikti Jūsų inkstus. Tai gali atsitikti praėjus nuo kelių savaičių iki kelerių metų nuo Rebif vartojimo pradžios. Jūsų gydytoji gali prireikti patikrinti Jūsų kraujospūdį, ištirti kraują (trombocitų kiekį) ir Jūsų inkstų funkciją.

Pasakykite gydytoji, jeigu sergate:

- kaulų čiulpų;
- inkstų;
- kepenų;
- širdies;
- skydliaukės ligomis;
- jeigu sirgote depresija;
- jeigu Jums buvo bet kokių epilepsinių traukulių;

kad jis atidžiai stebėtų Jūsų gydymo eigą ir išvardintų ligų pablogėjimą.

Kiti vaistai ir Rebif

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytoji arba vaistininkui.

Ypač svarbu pasakyti gydytoji, jeigu vartojate vaistų nuo epilepsijos arba depresijos.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Kenksmingo poveikio žindomiems naujagimiams / kūdikiams nesitikima. Rebif gali būti vartojamas žindymo metu.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Ligos sukelti pokyčiai arba vartojami vaistai gali veikti gebėjimą vairuoti arba valdyti mechanizmus. Jeigu Jums tai aktualu, pasitarkite su savo gydytoju.

Rebif sudėtyje yra natrio ir benzilo alkoholio

Šio vaisto dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

Šio vaisto Rebif 0,2 ml dozėje yra 1,0 mg benzilo alkoholio, vienoje 0,5 ml šio vaisto dozėje yra 2,5 mg benzilo alkoholio. Benzilo alkoholis gali sukelti alerginių reakcijų.

Mažiems vaikams benzilo alkoholis siejamas su sunkaus šalutinio poveikio, įskaitant kvėpavimo sutrikimą (vadinamąjį žiobčiojimo sindromą), rizika.

Nevartokite ilgiau nei savaitę mažiems vaikams (jaunesniems kaip 3 metų), nebent tai patarė gydytojas arba vaistininkas.

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, jeigu esate nėščia arba žindote kūdikį ar sergate kepenų arba inkstų ligomis, kadangi didelis benzilo alkoholio kiekis gali kauptis Jūsų organizme ir sukelti šalutinį poveikį (vadinamąjį metabolinę acidozę).

3. Kaip vartoti Rebif

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją.

Pradedant gydymą

Gydymo kursas Rebif vaistu pradedamas 4 savaitių laikotarpiu pamažu didinant dozę (taip vadinamas „dozės titravimas“); tam kad sumažintumėte jo šalutinį poveikį, rekomenduojama:

- Pirmąją ir antrąją gydymo savaitėmis Rebif 8,8 mikrogramus švirkšti tris kartus per savaitę.
- Trečiąją ir ketvirtąją savaitėmis Rebif 22 mikrogramus švirkšti tris kartus per savaitę.

Pradedant nuo penktos gydymo savaitės ir visą likusį gydymo laiką po to, kai pabaigėte pradinį laikotarpį, bus taikomas įprastinis dozavimo režimas, kurį skyrė gydytojas.

Dozė

Įprasta dozė yra 44 mikrogramai (12 milijonų TV), skiriama tris kartus per savaitę.

Mažesnė 22 mikrogramų (6 milijonų TV) dozė, vartojama tris kartus per savaitę, rekomenduojama išsėtine skleroze sergantiems pacientams, kurie netoleruoja didesnių dozių.

Rebif reikėtų vartoti tris kartus per savaitę ir, jei įmanoma:

- tomis pačiomis trimis dienomis kiekvieną savaitę (mažiausiai kas 48 valandas, pvz., pirmadienį, trečiadienį, penktadienį);
- tuo pačiu paros metu (geriau vakare).

Vartojimas vaikams ir paaugliams (nuo 2 iki 17 metų)

Formalių klinikinių tyrimų su vaikais ar paaugliais nebuvo atlikta. Tačiau nedidelis kiekis klinikinių duomenų rodo, kad vaikams ir paaugliams, kurie vartojo Rebif 22 mikrogramus arba Rebif 44 mikrogramus tris kartus per savaitę, saugumo duomenys yra panašūs, kaip ir suaugusiųjų pacientų.

Vartojimas vaikams (jaunesniems nei 2 metų)

Rebif nerekomenduojama vartoti jaunesniems nei 2 metų vaikams.

Vartojimo metodas

- Rebif švirkščiamas po oda, naudojant užpildytą švirkštiklį, vadinamą „RebiDose“.
- Kiekvieną RebiDose naudokite tik vienai injekcijai.
- Pirmą kartą švirkščiant vaisto, procedūrą privalo stebėti kvalifikuotas medicinos darbuotojas. Po tinkamo apmokymo, Jūs pats, šeimos narys, draugas ar globėjas gali naudoti Rebif užpildytą švirkštiklį tam, kad sušvirkštų vaisto namuose.
- Kai tai atliksite pats, prašome, atidžiai perskaityti ir vadovautis „*RebiDose naudojimo instrukcija*“. Ji yra lankstuke, pateiktame atskirai.

Naudoti tik skaidrų opalescencinio atspalvio tirpalą, kuriame nėra netirpių dalelių ir nėra matomų gedimo požymių.

Ką daryti pavartojus per didelę Rebif dozę?

Perdozavus vaisto būtina nedelsiant kreiptis į gydytoją.

Pamiršus pavartoti Rebif

Jeigu pamiršote susišvirkšti šio vaisto dozę, toliau jį vartokite pagal schemą nuo kitos paskirtosios dozės. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Nustojus vartoti Rebif

Rebif poveikis pastebimas ne iš karto, todėl, norint pasiekti pageidaujamą rezultatą, reikia toliau reguliariai jį vartoti. Jeigu Jūs nesate tikras dėl vaisto sukeliama poveikio, turite pasitarti su gydytoju.

Nenutraukite gydymo, prieš tai nepasitarę su savo gydytoju.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Nedelsdami pasakykite gydytojui ir nustokite vartoti Rebif, jeigu pasireiškė žemiau išvardytas sunkus šalutinis poveikis:

- **Sunkios alerginės (padidėjusio jautrumo) reakcijos.** Jei pavartojus Rebif Jums staiga darosi sunku kvėpuoti (kartu gali patinti veidas, lūpos, liežuvis arba gerklė, prasidėti dilgėlinė, niežtėti visą kūną, atsirasti silpnumo arba alpimo pojūtis), tuojau pat kreipkitės į gydytoją arba išsikvieskite greitąją medicininę pagalbą. Šios reakcijos yra *retos* (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 1 000 žmonių).
- Nedelsdami pasakykite gydytojui, jeigu pajaučiate bet kokius galimus **kepenų sutrikimo** simptomus: geltą (pageltusi oda arba akių obuolių baltymai), išplitusį niežėjimą, apetito praradimą, lydimą kitų simptomų, tokių kaip pykinimas, vėmimas ar gelta, ir neryškių mėlynių ant odos. Sunkūs kepenų veiklos sutrikimai gali būti susiję su papildomais požymiais, pvz., pasunkėjusiu dėmesio sutelkimu, mieguistumu ir sumišimu.
- **Depresija** pasireiškia *dažnai* (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 žmonių) pacientams, kurie gydomi nuo išsėtinės sklerozės. Jeigu jaučiatės **prislėgti arba atsirado minčių apie savižudybę**, nedelsdami praneškite gydytojui.

Jeigu pasireiškė bet koks toliau nurodytas šalutinis poveikis, pasakykite gydytojui:

- **Tariamo gripo simptomai**, tokie kaip galvos skausmas, karščiavimas, šaltkrėtis, raumenų bei sąnarių skausmas, nuovargis ir pykinimas yra *labai dažni* (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių). Minėti simptomai paprastai būna silpni, dažnesni pradėjus gydymą, bet, toliau vartojant vaistą, susilpnėja. Prieš atliekant kiekvieną Rebif dozės injekciją ir po jos praėjus 24 valandoms, siekdamas susilpninti nepageidaujamą vaisto poveikį, gydytojas gali Jums patarti pavartoti karščiavimą ir skausmą malšinančių vaistų.
- **Reakcija injekcijos vietoje**, taip pat ir paraudimas, patinimas, pakitusi spalva, uždegimas, skausmas ir odos pažeidimas pasireiškia *labai dažnai*. Paprastai po tam tikro laiko reakcijos injekcijos vietoje retėja. Audinių irimas (nekrozė) ir nespecifinės reakcijos pasireiškia *nedažnai* (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 100 žmonių). Patarimai kaip sumažinti reakcijų injekcijos vietoje pavojų pateikti skyriuje „Išpėjimai ir atsargumo priemonės“. Injekcijos vietoje galima infekcija (*nedažnai*); oda gali patinti, sudirgti, sukiestėti ir visa sritis gali būti labai skausminga. Jeigu šie simptomai pasireiškia kreipkitės į gydytoją patarimo.
- Gali pakisti kai kurių **laboratorinių tyrimų** rezultatai. Pacientas šių pokyčių paprastai nepastebi (simptomų nebūna), jie būna silpni, laikini ir dažniausiai jų gydyti nereikia. Gali sumažėti leukocitų bei trombocitų skaičius arba atskirai (*labai dažnai*), arba visų vienu metu (*retai*). Tarp galimų simptomų atsiradusių dėl šių pakitimų yra nuovargis, susilpnėjęs atsparumas infekcijoms, kraujosruvos arba nepaaiškinamas kraujavimas. Gali pakisti kepenų funkcijos tyrimų rodikliai (*labai dažnai*). Taip pat pranešta apie kepenų uždegimą (*nedažnai*). Jei jums atsiranda kepenų funkcijos sutrikimo simptomų, tokių kaip apetito praradimas, kurį lydi kiti simptomai, tokie kaip pykinimas, vėmimas ar gelta, nedelsiant kreipkitės į gydytoją (žr. anksčiau „Nedelsdami pasakykite gydytojui“).
- **Skydliaukės funkcijos sutrikimai** *nedažni*. Skydliaukės funkcija gali perdėtai sustiprėti arba susilpnėti. Paprastai, pacientas nejaučia skydliaukės veiklos pakitimų simptomų. Tačiau gydytojas gali Jums rekomenduoti išsitiirti.

- **Tariamas išsėtinės sklerozės atkrytis** (*dažnis nežinomas*). Gali būti, kad gydymosi Rebif pradžioje patirsite simptomus, kurie primena išsėtinės sklerozės atkrytį. Pavyzdžiui, raumenys gali labai įsitempti arba suglebti ir trukdyti Jums laisvai judėti. Kai kuriais atvejais šie simptomai susiję su aukščiau aprašytais karščiavimo arba tariamo gripo simptomais. Jeigu pajutote bet kurį iš šių šalutinių poveikių, pasakykite savo gydytojui.

Kitas galimas šalutinis poveikis:

Labai dažni (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 žmonių):

- galvos skausmas.

Dažni (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 žmonių):

- nemiga (sutrikęs miegas);
- viduriavimas, pykinimas, vėmimas;
- niežtėjimas, bėrimas (odos erupcijos);
- raumenų ir sąnarių skausmas;
- nuovargis, karščiavimas, šaltkrėtis;
- plaukų slinkimas.

Nedažni (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 100 žmonių):

- dilgėlinė;
- epilepsijos priepuoliai;
- kepenų uždegimas (hepatitas);
- kvėpavimo pasunkėjimas;
- kraujo krešuliai, pavyzdžiui, giluminių venų trombozė;
- tinklainės (akies nugarinės dalies) sutrikimai, pavyzdžiui, uždegimas arba kraujo krešulys, sutrikęs regėjimas (regėjimo sutrikimai, regėjimo praradimas);
- padidėjęs prakaitavimas.

Reti (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 1 000 žmonių):

- bandymas nusižudyti;
- sunkios odos reakcijos – kai kurios su gleivinės pažeidimais;
- Kraujo krešuliai smulkiose kraujagyslėse, galintys paveikti Jūsų inkstus (trombozinė trombocitopeninė purpura arba hemolizinis ureminis sindromas). Dėl to gali pasireikšti šių simptomų: padidėjęs mėlynių susidarymas, kraujavimas, karščiavimas, didelis silpnumas, galvos skausmas, svaigulys arba svaigimas. Jūsų gydytojas gali aptikti Jūsų kraujo tyrimo ir inkstų funkcijos pokyčių.
- vaistų sukelta raudonoji vilkligė: ilgalaikio Rebif vartojimo šalutinis poveikis. Simptomai gali apimti raumenų, sąnarių skausmą ir patinimą bei bėrimą. Jums taip pat gali pasireikšti kiti požymiai, pvz., karščiavimas, svorio netekimas ir nuovargis. Paprastai simptomai praeina per vieną ar dvi savaites nutraukus gydymą.
- inkstų sutrikimai, įskaitant randėjimą, dėl kurių gali susilpnėti Jūsų inkstų veikla. Jeigu pasireiškė kai kurie arba visi iš šių simptomų:
 - putojantis šlapimas;
 - nuovargis;
 - patinimas, ypač kulkšnių ir akių vokų, bei kūno svorio padidėjimas;
 pasakykite gydytojui, nes tai gali būti galimo inkstų sutrikimo požymis.

Pranešta apie toliau išvardytus interferono beta šalutinius poveikius (dažnis nežinomas):

- galvos svaigimą;
- nervingumą;
- sumažėjusį apetitą;
- išsiplėtusias kraujagysles ir palpitaciją,
- menstruacinio ciklo sutrikimus ar pokyčius.

- plautinė arterinė hipertenzija – tai liga, dėl kurios smarkiai susiaurėja plaučių kraujagyslės, todėl padidėja kraujospūdis kraujagyslėse, kuriomis kraujas teka iš širdies į plaučius. Pacientams plautinė arterinė hipertenzija išsivystydavo įvairiais gydymo laikotarpio momentais, pvz., praėjus keliems metams nuo gydymo Rebif pradžios.
- riebalinio audinio po oda uždegimas (panikulitas), dėl kurio oda gali atrodyti kieta ir gali atsirasti skausmingų raudonų gumbų arba dėmių.

Nenustokite vartoti vaisto arba nekeiskite gydymo be gydytojo nurodymo.

Vaikams ir paaugliams

Vaikams ir paaugliams gali pasireikšti panašus šalutinis poveikis kaip suaugusiesiems.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Rebif

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant etiketės po „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima.

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Negalima užšaldyti (nelaikyti šalia šaldymo elemento, kad tirpalas atsitiktinai neužšaltų).

Ambulatoriniam naudojimui, Jūs galite išimti Rebif iš šaldytuvo ir laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje, vieną kartą, ne ilgiau, kaip 14 dienų. Vėliau Rebif būtinai reikia įdėti atgal į šaldytuvą ir jis bus tinkamas vartoti iki tinkamumo laiko pabaigos.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Pastebėjus kokių nors matomų gedimo požymių, pvz., jeigu tirpalas jau neskaidrus arba jame yra dalelių, šio vaisto vartoti negalima.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Rebif sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra interferonas beta-1a.
 - Kiekviename 8,8 mikrogramų užpildytame švirkštiklyje yra 8,8 mikrogramai interferono beta 1-a (2,4 milijonai TV).
 - Kiekviename 22 mikrogramų užpildytame švirkštiklyje yra 22 mikrogramai interferono beta 1-a (6 milijonai TV).
- Pagalbinės medžiagos yra manitolis, poloksameras 188, L-metioninas, benzilo alkoholis, natrio acetatas, acto rūgštis, natrio hidroksidas, injekcinis vanduo.

Rebif išvaizda ir kiekis pakuotėje

Rebif 8,8 mikrogramai yra injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje su pritvirtinta adata ir skirtas savarankiškam vartojimui. Užpildytas švirkštiklis yra paruoštas vartoti ir jame yra 0,2 ml tirpalo.

Rebif 22 mikrogramai yra injekcinis tirpalas užpildytame švirkštiklyje su pritvirtinta adata ir skirtas savarankiškam vartojimui. Užpildytas švirkštiklis yra paruoštas vartoti ir jame yra 0,5 ml tirpalo.

Rebif tirpalas yra skaidrus ar opalescuojančio atspalvio.

Rebif 8,8 mikrogramai ir Rebif 22 mikrogramai tiekiami pradinėje pakuotėje, kuri skiriama pirmųjų keturių savaičių gydymo laikotarpiui. Per pirmąsias 4 gydymo savaites Rebif dozę rekomenduojama didinti palaipsniui.

Pradinėje pakuotėje vienam mėnesiui yra 6 Rebif 8,8 mikrogramai injekciniu tirpalu užpildyti švirkštikliai ir 6 Rebif 22 mikrogramai injekciniu tirpalu užpildyti švirkštikliai.

Registruotojas

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

Gamintojas

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

RebiDose naudojimo instrukcija

KAIP NAUDOTI REBIF UŽPILDYTĄ ŠVIRKŠTIKLĮ (RebiDose)

- Šiame skyriuje aprašoma, kaip naudoti RebiDose.
- Rebif švirkščiamas po oda.
- Kiekvieną RebiDose naudokite tik vienai injekcijai. Pirmą kartą švirkščiant vaisto, procedūrą privalo stebėti kvalifikuotas medicinos darbuotojas. Po tinkamo apmokymo, Jūs pats, šeimos narys, draugas ar globėjas gali naudoti RebiDose tam, kad sušvirkštų vaisto namuose. Jeigu kiltų klausimų, kaip švirkšti, kreipkitės pagalbos į gydytoją, slaugytoją arba vaistininką.
- **Prieš naudodami RebiDose atidžiai perskaitykite toliau pateiktus nurodymus.**

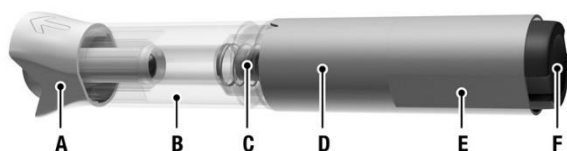
Priemonės

Kad susišvirkštumėte vaisto, Jums reikės:

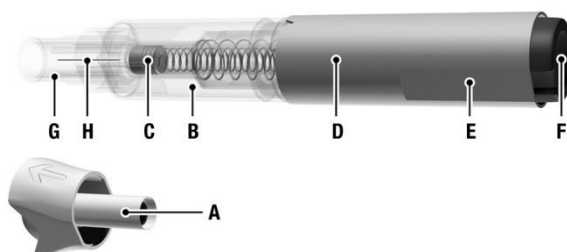
- naujos RebiDose ir
- alkoholiu suvilgytų tamponų.
- sauso vatos rutuliuko arba marlės

Toliau paveikslėlyje pavaizduota, kaip atrodo RebiDose.

Prieš injekciją



Po injekcijos



- A. Dangtelis
- B. Permatomas langelis
- C. Stūmoklis
- D. Etiketė
- E. Korpusas
- F. Mygtukas
- G. Apsauginis įtaisas
- H. Adata

Prieš švirkščiantis

- Rankas kruopščiai nusiplaukite muilu ir vandeniu.
- Nuėmę plastmasinį dangalą, išimkite RebiDose iš lizdinės pakuotės.
- Per permatomą langelį patikrinkite, kaip atrodo Rebif. Tirpalas turi būti skaidrus, opalescencinio atspalvio, be netirpių dalelių ir matomų gedimo požymių. Jei yra dalelių arba kitų matomų gedimo požymių, tirpalo nenaudokite; kreipkitės pagalbos į gydytoją, į slaugytoją arba vaistininką.

- Patikrinkite ant RebiDose etiketės arba išorinės dėžutės nurodytą tinkamumo laiką („Tinka iki“). Pasibaigus RebiDose tinkamumo laikui, jos naudoti negalima.

Kur švirkšti naudojant RebiDose?



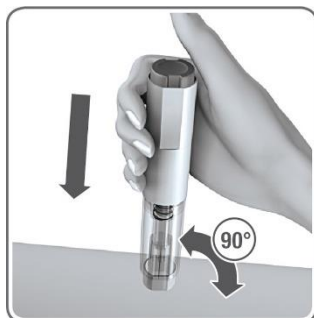
- Pasirinkite injekcijos vietą. Gydytojas Jums patars, kokia vieta tinka injekcijai (tinka viršutinė šlaunų ir apatinė pilvo dalis).
- Atsiminkite injekcijų vietas ir jas keiskite, nes nereikėtų per dažnai švirkšti vaisto į tą pačią vietą. Taip būtų sumažintas odos pažeidimo (nekrozės) pavojus.
- PASTABA: vaisto nešvirkšti ten, kur yra patinimas, sukietėjimas arba juntamas skausmas; jeigu pastebima kokių nors pokyčių, apie tai reikia pasakyti gydytojui ar kitiems medikams.

Kaip švirkšti naudojant RebiDose?

- **Negalima** nuimti dangtelio, kol nebūsime pasiruošę švirkšti.
- Prieš švirkšdami spiritu suvilgytu tamponu nuvalykite odą injekcijos vietoje. Leiskite odai nudžiūti. Jeigu truputis spirito lieka ant odos, gali atsirasti deginimo pojūtis.



- Suimkite RebiDose korpuso srityje ir kita ranka nuimkite dangtelį.



- RebiDose laikykite statmenai (90 laipsnių kamp) injekcijos vietai. Stumkite švirkštiklį į odą, kol pajusite pasipriešinimą. Šiuo veiksmu atrakinamas mygtukas.



- Pakankamai spausdami odą, nykščiu paspauskite mygtuką. Pasigirs spragtelėjimas, reiškiantis švirkštimo pradžią ir stūmoklis pradės slinkti. Laikykite RebiDose prispaustą prie odos ne mažiau kaip 10 sekundžių, kad būtų sušvirkštas visas vaistas. Prasidėjus švirkštimui, nykščiu spausti mygtuko nebūtina.



- Atitraukite RebiDose nuo injekcijos vietos. Apsauginis įtaisas automatiškai apgaubia adatą ir užsifiksuoja, kad saugotų Jus nuo adatos.

Po sušvirkštimo



- Žiūrėdami per permatomą langelį, įsitikinkite, kad stūmoklis nustumtas iki apačios, kaip pavaizduota paveikslėlyje.
- Apžiūrėkite, ar neliko skysčio. Jei liko skysčio, ne visas vaistas buvo sušvirkštas, tada turite kreiptis pagalbos į gydytoją arba slaugytoją.

- Injekcijos vietą švelniai pamasažuokite sausu medvilniniu tamponu arba marle.
- Negalima vėl dėti adatos dangtelio ant naudotos RebiDose, nes dabar adatą gaubia apsauginis įtaisas. **Ant apsauginio įtaiso pirštų laikyti negalima.**
- RebiDose skirta vienkartiniam naudojimui, todėl **negalima** jos naudoti pakartotinai.
- Baigę injekciją, RebiDose nedelsdami išmeskite. Kaip saugiai tvarkyti RebiDose, klauskite vaistininko.

Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, slaugytoją arba vaistininką.

Ši naudojimo instrukcija paskutinį kartą peržiūrėta: