

**I PIELIKUMS**  
**ZĀĻU APRAKSTS**

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Rebif 22 mikrogrami šķīdums injekcijām pilnšīrcē

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra pilnšīrcē (0,5 ml) satur 22 mikrogramus (6 MSV\*) interferona beta-1a\*\*

\* Miljons starptautisko vienību, noteiktas pēc citopātiskā efekta (CPE) pārbaudes pret vietējo interferona beta-1a standartu, kas kalibrēts pret pastāvošo starptautisko NIH standartu (GB-23-902-531).

\*\* Iegūts no Ķīnas kāmjū olnīcu šūnām (ĶKO-K1), izmantojot rekombinanto DNS tehnoloģiju.

Palīgviela ar zināmu iedarbību: satur 2,5 mg benzilspirta katrā 0,5 ml devā.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām pilnšīrcē

Dzidrs vai viegli opalescējošs šķidrums ar pH 3,5 līdz 4,5 un osmolaritāti 250 līdz 450 mOsm/l.

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

Rebif ir paredzēts recidivējošas multiplās sklerozes (MS) ārstēšanai. Klīniskos pētījumos to raksturoja divi vai vairāki akūti paasinājumi pēdējo divu gadu laikā (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Rebif iedarbība vēl nav pētīta pacientiem ar sekundāru progresējošu multiplo sklerozi bez recidivējošas aktivitātes (skatīt 5.1. apakšpunktu).

### 4.2. Devas un lietošanas veids

Terapija jāuzsāk šīs slimības ārstēšanā pieredzējuša ārsta uzraudzībā.

Rebif ir pieejams divos stiprumos: 22 mikrogrami un 44 mikrogrami.

Pacientiem, kuriem tiek sākta ārstēšana ar Rebif, ir pieejami Rebif 22 mikrogramu un Rebif 44 mikrogramu šķīduma injekcijām kārtīdā iepakojumi lietošanai ar RebiSmart elektronisko injicēšanas ierīci, kas nodrošina automātisku devas titrēšanu, kura pielāgota pacientam nepieciešamajam daudzumam pirmajā ārstēšanas mēnesī.

### Devas

Ieteicamā Rebif lietošanas shēma ir 44 mikrogrami trīs reizes nedēļā subkutānas injekcijas veidā. Mazāka deva, 22 mikrogrami, ko arī lieto trīs reizes nedēļā subkutānas injekcijas veidā, ieteicama pacientiem, kuriem, pēc ārstējošā speciālista domām, ir lielākās devas nepanesamība.

Pirmo reizi sākot ārstēšanu ar Rebif, devu ir pakāpeniski jāpalielina, lai atļautu attīstīties tahifilaksei un tādējādi mazinātu nevēlamās blakusparādības.

### Pediātriskā populācija

Bērniem vai pusaudžiem nav veikti oficiāli klīniskie pētījumi vai farmakokinētikas pētījumi. Tomēr pediātriskā retrospektīvā kohortu pētījumā tika apkopoti dati par Rebif drošumu no bērnu (n=52) un pusaudžu (n=255) medicīniskajiem ierakstiem. Šī pētījuma rezultāti liecina, ka bērniem (vecumā no 2 līdz 11 gadiem) un pusaudžiem (vecumā no 12 līdz 17 gadiem), kuri trīs reizes nedēļā subkutāni lieto 22 mikrogramus vai 44 mikrogramus Rebif, novēro līdzīgu drošuma profilu kā pieaugušajiem.

Rebif drošums un efektivitāte, lietojot bērniem līdz 2 gadiem, līdz šim nav pierādīta. Rebif nedrīkst lietot šajā vecuma grupā.

### Lietošanas veids

Rebif ievada subkutānas injekcijas veidā. Lai samazinātu ar Rebif ievadīšanu saistītos gripai līdzīgos simptomus, pirms injekcijas un papildus vēl 24 stundas pēc katras injekcijas ieteicams lietot pretdrudža un pretsāpju līdzekli.

Pašlaik nav zināms, cik ilgi pacienti jāārstē. Rebif lietošanas drošums un efektivitāte pierādīta tikai 4 gadu ārstēšanas periodā. Pacientu stāvokli ieteicams novērtēt vismaz katru otro gadu 4 gadu periodā no ārstēšanas sākuma. Lēmums par terapijas turpināšanu jāpieņem ārstējošam ārstam individuāli katrā gadījumā.

### **4.3. Kontrindikācijas**

- Paaugstināta jutība pret dabisko vai rekombinanto interferonu beta vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
- Smaga depresija un/vai pašnāvības tieksmes (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

### **4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

#### Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

#### Vispārēji ieteikumi

Pacienti jāinformē par biežāk novērotajām ar interferona beta lietošanu saistītām nevēlamām blakusparādībām, to vidū par gripai līdzīgo sindromu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Šie simptomi parasti izteiktāki ir ārstēšanas sākumā, ārstēšanas gaitā tie rodas retāk un ir vājāk izteikti.

#### Trombotiskā mikroangiopātija (TMA)

Saistībā ar beta interferonu saturošu preparātu lietošanu ir saņemti ziņojumi par trombotiskās mikroangiopātijas gadījumiem, tostarp ar letālu iznākumu, kas izpaudušies kā trombotiska trombocitopēniska purpura (TTP) vai hemolītiski urēmiskais sindroms (HUS). Par šīm blakusparādībām tika ziņots dažādos ārstēšanas laika posmos, un tās var rasties vairākas nedēļas vai pat tikai vairākus gadus pēc beta interferona terapijas uzsākšanas. Agrīnas klīniskās izpausmes ir, piemēram, trombocitopēnija, pirmo reizi konstatēta hipertensija, drudzis, centrālās nervu sistēmas simptomi (piemēram, apjukums un parēze) un traucēta nieru funkcija. Laboratorisko izmeklējumu rezultāti, kas norāda uz TMA, ir arī samazināts trombocītu skaits, hemolīzes izraisīts paaugstināts laktātdehidrogenāzes (LDH) līmenis serumā un šistocīti (eritrocītu fragmentus) asins uztriepē. Tāpēc, ja tiek novērotas klīniskās TMA pazīmes, ir ieteicams veikt papildu analīzes trombocītu līmeņa, LDH līmeņa serumā, asins uztriepju un nieru darbības noteikšanai. Ja tiek diagnosticēta TMA, nekavējoties jāuzsāk terapija (apsverot plazmaferēzes izmantošanu) un ir ieteicams nekavējoties pārtraukt Rebif lietošanu.

## Depresija un pašnāvības tieksmes

Rebif uzmanīgi jānozīmē pacientiem ar jau esošu vai iepriekš bijušu depresiju, īpaši tiem, kuri ir domājuši par pašnāvību (skatīt 4.3. apakšpunktu). Zināms, ka depresija un pašnāvības tieksme pacientiem ar multiplo sklerozi, kuri vienlaicīgi lieto interferonu, novērojama biežāk. Ar Rebif ārstētiem pacientiem jāiesaka nekavējoties ziņot ārstam par depresijas simptomiem un/vai pašnāvības tieksmi. Pacienti, kuriem rodas depresija, terapijas laikā ar Rebif rūpīgi jānovēro un atbilstoši jāārstē. Jāapsver Rebif terapijas pārtraukšanas nepieciešamība (skatīt 4.3. un 4.8. apakšpunktu).

## Epileptiskas lēkmes

Rebif uzmanīgi jānozīmē pacientiem ar krampjiem anamnēzē, tiem, kuri saņem pretkrampju terapiju (pretepilepsijas līdzekļus), īpaši, ja epilepsija netiek pietiekami kontrolēta ar pretepilepsijas līdzekļiem (skatīt 4.5. un 4.8. apakšpunktu).

## Sirds slimība

Pacienti ar sirds slimību, piemēram, stenokardiju, sastrēguma sirds mazspēju vai aritmiju, rūpīgi jānovēro, vai interferona beta-1a terapijas sākumā nepasliktinās klīniskais stāvoklis. Ar interferona beta-1a terapiju saistītā gripai līdzīgā sindroma simptomi pacientiem ar sirds slimību var pasliktināt stāvokli.

## Nekroze injekcijas vietā

Pacientiem, kuri saņem Rebif, novērota nekroze injekcijas vietā (IVN) (skatīt 4.8. apakšpunktu). Lai mazinātu injekcijas vietas nekrozes risku, pacientam jāiesaka

- ievērot aseptikas noteikumus injekcijas laikā,
- mainīt injekcijas vietu pēc katras devas.

Periodiski jāpārbauda pacienta injicēšanas iemaņas, īpaši, ja rodas reakcijas injekcijas vietā.

Ja pacientam rodas ādas bojājums, kas varētu būt saistīts ar pietūkumu vai šķidruma noplūdi no injekcijas vietas, pacientam jāiesaka pirms Rebif injekciju turpināšanas konsultēties ar ārstu. Ja pacientam ir daudzi ādas bojājumi, Rebif lietošana jāpārtrauc, līdz brūces sadzijušas. Atsevišķa ādas bojājuma gadījumā terapiju var turpināt, ja vien nekroze nav pārāk plaša.

## Aknu disfunkcija

Klīniskajos pētījumos ar Rebif bieži tika novērota asimptomātiska aknu transamināžu (īpaši ALAT) un 1 – 3% pacientu aknu transamināžu paaugstināšanās, 5 reizes pārsniedzot normas augšējo robežu (NAR). Ja nav klīnisko simptomu, seruma ALAT līmenis jānosaka pirms uzsākt terapiju, terapijas 1, 3 un 6 mēnesī un tāpat arī periodiski pēc tam. Rebif deva būtu jāsamazina, ja ALAT pieaug vairāk kā 5 reizes virs NAR un pakāpeniski atkal jāpalielina pēc tam, kad enzīmu līmenis ir normalizējies. Rebif uzmanīgi jānozīmē pacientiem, kuriem anamnēzē ir nopietnas aknu slimības, aktīvas aknu slimības klīniskas izpausmes, pārmērīga alkohola lietošana vai palielināts seruma ALAT (>2,5 reizes virs NAR). Ārstēšana ar Rebif jāpārtrauc, ja parādās dzelte vai arī kādi citi aknu darbības traucējumu simptomi.

Rebif, līdzīgi citiem beta interferoniem, var izraisīt nopietnus aknu bojājumus, ieskaitot akūtu aknu mazspēju (skatīt 4.8. apakšpunktu). Vairums smago aknu bojājumu gadījumu novēroti pirmajos sešos ārstēšanas mēnešos. Reti novērotās simptomātiskās aknu disfunkcijas attīstības mehānisms nav zināms. Specifiski riska faktori nav zināmi.

## Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi

### *Nefrotiskais sindroms*

Beta interferona terapijas laikā ziņots par nefrotiskā sindroma gadījumiem, kuriem pamatā ir dažādas nefropātijas, ieskaitot sabrūkošu fokālu segmentāru glomerulosklerozi (FSGS), minimālo pārmaiņu glomerulonefrītu (MPG), membranoproliferatīvo glomerulonefrītu (MPGN) un membranozo glomerulopātiju (MGN). Par šiem notikumiem ziņots dažādos ārstēšanas laika punktos, un tie var rasties pēc vairāku gadu ilgas beta interferona terapijas. Ieteicama periodiska agrīno pazīmju un simptomu, piemēram, tūskas, proteīnūrijas un nieru darbības traucējumu, uzraudzība, īpaši pacientiem ar paaugstinātu nieru slimības risku. Nepieciešama nefrotiskā sindroma tūlītēja ārstēšana, kā arī jāapsver Rebif terapijas pārtraukšana.

### Laboratorisko raksturlielumu novirzes

Interferonu lietošanas gadījumā novērotas laboratorisko raksturlielumu novirzes. Tāpēc, papildus šīm laboratoriskajām pārbaudēm, kas parasti nepieciešamas pacientiem ar multiplo sklerozi, ieteicams regulāri terapijas 1, 3 un 6 mēnesī, atbilstoši instrukcijai, un, ja nav klīnisko simptomu, arī periodiski pēc tam veikt aknu enzīmu kontroli, kā arī pārbaudīt pilnu un diferencētu leukocītu formulu un trombocītu skaitu.

### Vairogdziedzera darbības traucējumi

Pacientiem, kuri tiek ārstēti ar Rebif retos gadījumos var attīstīties jaunas vairogdziedzera pataloģijas, kā arī pasliktināties jau esošās. Vēlams pārbaudīt vairogdziedzera funkcionālos rādītājus sākumā, kā arī noviržu gadījumā katrus 6 – 12 mēnešus pēc terapijas uzsākšanas. Ja testi sākumā ir normāli, tad atkārtota pārbaude nav nepieciešama, bet tos nepieciešams veikt, ja parādās kādas vairogdziedzera funkcionālo traucējumu klīniskas izpausmes (skatīt 4.8. apakšpunktu).

### Smaga nieru vai aknu mazspēja un smaga mielosupresija

Ārstējot ar interferonu beta-1a pacientus ar smagu nieru un aknu mazspēju, kā arī pacientus ar smagu mielosupresiju, jāievēro piesardzība un pacienti rūpīgi jānovēro.

### Neitralizējošās antivielas

Serumā var izveidoties neitralizējošas antivielas pret interferonu beta-1a. Vēl nav noskaidrots precīzs antivienu rašanās biežums. Klīniskie dati liecina, ka pēc 24 – 48 Rebif 22 mikrogrami terapijas mēnešiem aptuveni 24% pacientu rodas pastāvīgas seruma antivielas pret interferonu beta-1a. Konstatēts, ka antivienu klātbūtnē pavājinās farmakodinamiskā atbildes reakcija pret interferonu beta-1a (beta-2 mikroglobulīnu un neoptērīnu). Lai gan antivienu indukcijas klīniskā nozīme vēl nav pilnībā noskaidrota, neitralizējošo antivienu veidošanās saistīta ar samazinātu ietekmi uz klīniskiem un MRI raksturlielumiem. Ja pacientam ir vāja atbildes reakcija pret Rebif terapiju un konstatētas neitralizējošas antivielas, ārstējošam ārstam jāizvērtē Rebif terapijas turpināšanas ieguvumu un riska attiecība.

Dažādu metožu izmantošana, lai noteiktu seruma antivielas, un atšķirīgas antivienu pozitivitātes definīcijas ierobežo iespēju salīdzināt dažādu preparātu antigenitāti.

### Citas multiplās sklerozes formas

Ir pieejami tikai reti ziņojumi par drošumu un efektivitāti no ne-ambulatoriem pacientiem ar multiplo sklerozi. Rebif vēl nav ticis pētīts pacientiem ar primāru progresējošu multiplo sklerozi un to nedrīkst lietot šiem pacientiem.

## Palīgvielas

### *Nātrijs*

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrijs (23 mg) katrā devā, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

### *Benzilspirts*

Šīs zāles satur benzilspirtu. Benzilspirts var izraisīt alerģiskas reakcijas.

Uzraugiet pacientus, kuri ir jaunāki par 3 gadiem, vai tiem nerodas elpošanas traucējumu simptomi.

Pastāstiet pacientēm, kuras ir grūtnieces vai baro bērnu ar krūti, par iespējamo risku, ko rada palīgviela - benzilspirts, kas laika gaitā var uzkrāties un izraisīt metabolisko acidozi. Lietojiet piesardzīgi pacientiem ar aknu vai nieru darbības traucējumiem iespējamā palīgvielas – benzilspirta radītā riska dēļ, kas laika gaitā var uzkrāties un izraisīt metabolisko acidozi.

## **4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

Mijiedarbības pētījumi cilvēkam ar interferonu beta-1a nav veikti.

Zināts, ka interferoni pavājina aknu citohroma P450 atkarīgo enzīmu aktivitāti cilvēkam un dzīvniekiem. Jāuzmanās, lietojot Rebif kombinācijā ar preparātiem, kam ir šaurs terapeitiskās darbības platums un kuru klīrenss lielā mērā atkarīgs no citohroma P450 sistēmas, piemēram, ar pretepilepsijas līdzekļiem un dažām antidepresantu grupas zālēm.

Rebif mijiedarbība ar kortikosteroīdiem vai adrenokortikotropo hormonu (AKTH) nav sistemātiski pētīta. Klīniskie pētījumi liecina, ka pacienti ar multiplo sklerozi recidīva laikā var lietot Rebif un kortikosteroīdus vai AKTH.

## **4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

### Grūtniecība

Dati par lielu skaitu (vairāk nekā 1 000 grūtniecības iznākumu) sieviešu no reģistriem un pēcreģistrācijas pieredze neuzrāda paaugstinātu iedzimtu būtisku anomāliju risku pēc interferona beta iedarbības apaugļošanās vai grūtniecības pirmā trimestra laikā. Tomēr iedarbības ilgums pirmā trimestra laikā nav skaidri zināms, jo dati tika apkopoti, kad interferons beta bija kontraindicēts grūtniecības laikā, un ārstēšana, iespējams, tika pārtraukta, kad tika atklāta un/vai apstiprināta grūtniecība. Pieredze par iedarbību otrā un trešā trimestra laikā ir ļoti ierobežota.

Pamatojoties uz datiem par dzīvniekiem (skatīt 5.3. apakšpunktu), iespējams paaugstināts spontānā aborta risks. Pamatojoties uz pašlaik pieejamajiem datiem, nav iespējams pilnībā novērtēt spontānā aborta risku saistībā ar interferona beta lietošanu sievietēm grūtniecības laikā, tomēr pagaidām dati par paaugstinātu risku nelielina.

Ja klīniski nepieciešams, var apsvērt Rebif lietošanu grūtniecības laikā.

### Barošana ar krūti

Ierobežotā informācija, kas pieejama par interferona beta-1a izdalīšanos pienā, kā arī interferona beta ķīmiskās/fizioloģiskās īpašības liecina, ka interferona beta-1a izdalīšanās cilvēka pienā ir niecīga. Nav sagaidāma kaitīga ietekme uz jaundzimušo/zīdaiņi, kurš tiek barots ar krūti.

Rebif drīkst lietot barošanas ar krūti laikā.

## Fertilitāte

Rebif ietekme uz fertilitāti nav pētīta.

### **4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Ar centrālās nervu sistēmas darbības traucējumiem saistītās nevēlamās blakusparādības (piemēram, reibonis) interferonu lietošanas gadījumā var ietekmēt pacienta spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus (skatīt 4.8. apakšpunktu).

### **4.8. Nevēlamās blakusparādības**

#### Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežāk sastopamās nevēlamās reakcijas Rebif ārstēšanās laikā ir saistītas ar gripai līdzīgo sindromu. Gripai līdzīgiem simptomiem ir tendence būt vairāk izteiktiem terapijas sākumā, un terapiju turpinot to sastopamība samazinās. Apmēram 70% pacientu, kuri ir ārstēti ar Rebif, pirmajos sešos ārstēšanas mēnešos var izpausties tipiskais ar interferonu lietošanu saistītais gripai līdzīgais sindroms. Apmēram 30% pacientu novēro reakcijas injekcijas vietā, kas parasti izpaužas kā viegls iekaisums vai eritēma. Bieži novērota asimptomātiska aknu funkciju laboratorisko rādītāju palielināšanās, kā arī balto asinsķermenīšu samazināšanās.

Lielākā daļa nevēlamo blakusparādību, kas novērotas, lietojot interferonu beta-1a, pārsvarā ir viegli izteiktas un pārejošas, un izzūd līdz ar devas samazināšanu. Gadījumā, ja blakusparādības ir smagas vai nepāriet, Rebif deva, pēc ārsta ieskatiem, uz laiku ir jāsamazina vai arī lietošana jāpārtrauc.

#### Nevēlamo blakusparādību saraksts

Par turpmāk minētajām nevēlamām blakusparādībām ziņots klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas ziņojumos (*ar zvaigznīti [\*] apzīmētas nevēlamās blakusparādības, kas novērotas pēcreģistrācijas uzraudzības periodā*). Turpmāk lietotajai sastopamības biežuma terminoloģijai izmantoti šādi iedalījumi: ļoti bieži ( $\geq 1/10$ ), bieži ( $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ ), retāk ( $\geq 1/1\,000$  līdz  $< 1/100$ ), reti ( $\geq 1/10\,000$  līdz  $< 1/1\,000$ ), ļoti reti ( $< 1/10\,000$ ), biežums nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

#### Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi

|             |                                                                                                                                                                                                       |
|-------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Ļoti bieži: | neitropēnija, limfopēnija, leikopēnija, trombocitopēnija, anēmija                                                                                                                                     |
| Reti:       | Trombotiskā mikroangiopātija, tostarp trombotiska trombocitopēniska purpura/hemolītiski urēmiskais sindroms* (interferona beta preparātu grupas apzīmējums; skatīt 4.4. apakšpunktu), pancitopēnija*. |

#### Endokrīnās sistēmas traucējumi

|        |                                                                                     |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| Retāk: | vairogdziedzera disfunkcija, kas visbiežāk izpaužas kā hipotireoze vai hipertireoze |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|

#### Imūnās sistēmas traucējumi

|       |                           |
|-------|---------------------------|
| Reti: | anafilaktiskas reakcijas* |
|-------|---------------------------|

#### Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi

|             |                                                               |
|-------------|---------------------------------------------------------------|
| Ļoti bieži: | asimptomātiska transamināžu koncentrācijas paaugstināšanās    |
| Bieži:      | smaga transamināžu koncentrācijas paaugstināšanās             |
| Retāk:      | hepatīts ar dzelti vai bez tās*                               |
| Reti:       | aknu mazspēja* (skatīt 4.4. apakšpunktu), autoimūns hepatīts* |

#### Psihiskie traucējumi

|        |                        |
|--------|------------------------|
| Bieži: | depresija, bezmiegs    |
| Reti:  | pašnāvības mēģinājums* |

#### Nervu sistēmas traucējumi

Ļoti bieži: galvassāpes  
Retāk: epileptiskas lēkmes\*  
Biežums nav zināms: pārejoši neiroloģiskie simptomi (t.i., hipestēzija, muskuļu spazmas, parestēzijas, apgrūtināta staigāšana, muskuļu-skeleta stīvums), kas var imitēt multiplās sklerozes paasinājumus\*

#### Acu bojājumi

Retāk: tīklenes asinsvadu bojājumi (t.i., retinopātija, vates plankumi un tīklenes artēriju vai vēnu nosprostošanās)\*

#### Asinsvadu sistēmas traucējumi

Retāk: trombembolijas notikumi\*

#### Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības

Retāk: aizdusa\*  
Biežums nav zināms: plaušu arteriālā hipertensija\* (klases apzīmējums interferonu saturošām zālēm, skatīt turpmāk Plaušu arteriālā hipertensija)

#### Kuņģa-zarnu trakta traucējumi

Bieži: caureja, vemšana, slikta dūša

#### Ādas un zemādas audu bojājumi

Bieži: nieze, izsitumi, eritematozi izsitumi, makulo-papulozi izsitumi, alopēcija\*  
Retāk: nātrene\*  
Reti: Kvinkes tūska (angioneirotiskā tūska)\*, *erythema multiforme*\*, *erythema multiforme* -līdzīgas ādas reakcijas\*, Stīvensa–Džonsona sindroms\*

#### Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi

Bieži: mialģija, artralģija  
Reti: zāļu izraisīts *lupus erythematosus*\*

#### Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi

Reti: Nefrotiskais sindroms\*, glomeruloskleroze\* (skatīt 4.4. apakšpunktu)

#### Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā

Ļoti bieži: iekaisums injekcijas vietā, reakcija injekcijas vietā, gripai līdzīgi simptomi  
Bieži: sāpes injekcijas vietā, nogurums, drebuļi, drudzis  
Retāk: injekcijas vietas nekroze, palpējama masa injekcijas vietā, abscess injekcijas vietā, infekcija injekcijas vietā\*, pastiprināta svīšana\*  
Reti: celulīts injekcijas vietā\*  
Biežums nav zināms: panikulīts (radās injekcijas vietā)

#### Pediatriskā populācija

Bērniem vai pusaudžiem nav veikti oficiāli klīniskie pētījumi vai farmakokinētikas pētījumi. Ierobežotie dati par drošumu liecina, ka bērniem un pusaudžiem (vecumā no 2 līdz 17 gadiem), kuri trīs reizes nedēļā lieto 22 mikrogramus vai 44 mikrogramus Rebif, novēro līdzīgu drošuma profilu kā pieaugušajiem.

#### Zāļu grupai raksturīgā iedarbība

Ar interferonu lietošanu tiek saistīta anoreksija, reibonis, trauksme, aritmijas, vazodilatācija un sirdsklauves, menorāģija, metrorāģija. Ārstēšanas laikā ar beta interferonu var pastiprināties autoantivielu veidošanās.



## Plaušu arteriālā hipertensija

Lietojot interferonu beta saturošas zāles, ziņots par plaušu arteriālas hipertensijas (PAH) gadījumiem. Par notikumiem ziņoja dažādos laika punktos, tajā skaitā vairākus gadus pēc ārstēšanas ar interferonu beta uzsākšanas.

## Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

## **4.9. Pārdozēšana**

Pārdozēšanas gadījumā pacients jāhospitalizē novērošanai un jāveic nepieciešamā uzturošā terapija.

# **5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**

## **5.1. Farmakodinamiskās īpašības**

Farmakoterapeitiskā grupa: imūnstimulatori, interferoni, ATĶ kods: L03AB07

Interferoni ir endogēnu glikoproteīnu grupa, kam piemīt imūnmodulējošas, pretvīrusu un antiproliferatīvas īpašības.

Rebif (interferons beta-1a) ir tāda pati aminoskābju secība kā endogēnajam cilvēka interferonam beta. To producē zīdītāju šūnas (Ķīnas kāmju olnīcas), tādēļ tas ir glikolizēts tāpat kā dabiskais olbaltums.

Neatkarīgi no ievadīšanas veida Rebif lietošana saistīta ar izteiktām farmakodinamiskām pārmaiņām. Pēc vienreizējas devas 24 stundu laikā palielinās intracelulārā un seruma 2-5A sintēzes aktivitāte un beta-2 mikroglobulīna un neoptērīna koncentrācija serumā, kas sāk pazemināties pēc 2 dienām. Intramuskulāra un subkutāna ievadīšana izraisa pilnvērtīgu atbildes reakciju. Pēc atkārtotas subkutānas ievadīšanas ik pēc 48 stundām (4 devas) šie bioloģiskās atbildes reakcijas raksturlielumi saglabājas paaugstināti, neattīstoties tolerances pazīmēm.

Pēc subkutānas devu ievadīšanas veseliem brīvprātīgajiem interferons beta-1a ierosina bioloģiskās atbildes reakcijas marķieru (piem., 2',5'-OAS aktivitāti, neoptērīna un beta 2-mikroglobulīna) veidošanos. Laiks līdz maksimālās koncentrācijas sasniegšanai pēc vienreizējas subkutānas injekcijas bija no 24 līdz 48 stundām neoptērīna, beta-2-mikroglobulīna un 2'5'OAS izdales gadījumā, 12 stundas MX1 gadījumā un 24 stundas OAS1 un OAS2 gēnu ekspresijas gadījumā. Lielākajai daļai šo marķieru pēc pirmās un sestās ievadīšanas reizes novēroja līdzīgu maksimālo koncentrāciju un laiku līdz tās sasniegšanai.

Precīzs Rebif darbības mehānisms multiplās sklerozes gadījumā vēl tiek pētīts.

## Recidivējoši-remitējoša multiplā skleroze

Rebif lietošanas drošums un efektivitāte pētīta pacientiem ar recidivējoši-remitējošu multiplo sklerozi 11 – 44 mikrogramu (3 – 12 miljoni SV) devās, kas ievadītas subkutāni trīs reizes nedēļā. Apstiprinātā lietošanas shēmā pierādīts, ka Rebif 22 mikrogrami mazina klīnisko recidīvu rašanās biežumu (aptuveni par 30% 2 gados) un smagumu pacientiem, kuriem divos iepriekšējos gados bijuši vismaz 2 paasinājumi un kuriem pēc EDSS sākumā bija 0-5,0 punkti. Pacientu daļa, kuriem progresēja invaliditāte, nosakot vismaz pēc viena punkta palielināšanās EDSS, kas apstiprināts pēc trim mēnešiem, samazinājās no 39% (placebo) līdz 30% (Rebif 22 mikrogrami). Četrus gadus laikā vidējais paasināšanās samazinājums bija 22% pacientiem, kuri ārstēti ar Rebif 22 mikrogrami, un 29%

pacientiem, kuri ārstēti ar Rebif 44 mikrogrami, salīdzinot ar pacientu grupu, kuri ārstēti ar placebo 2 gadus un tad vai nu ar Rebif 22, vai Rebif 44 mikrogrami 2 gadus.

#### Sekundāra progresējoša multiplā skleroze

Trīs gadu ilgā pētījumā pacientiem ar sekundāru progresējošu multiplo sklerozi (EDSS punktu skaits 3-6,5) ar liecībām par slimības progresēšanu pēdējo divu gadu laikā un kuriem nav bijuši paasinājumi pēdējās 8 nedēļās, Rebif nav uzrādījis vērā ņemamu invaliditātes progresēšanas samazināšanos, bet recidīvu rašanās biežums samazinājās apmēram par 30%. Pacienti tika sadalīti divās apakšgrupās (vieni, kuriem ir bijuši recidīvi pēdējo divu gadu laikā pirms pētījuma uzsākšanas un otri, kuriem recidīvu nav bijis) un pacientiem, kuriem nebija bijuši recidīvi, netika novērota ietekme uz invaliditāti, bet pacientiem ar recidīviem, attiecībā uz invaliditātes progresēšanu pētījuma beigās, tā samazinājās no 70% (placebo) līdz 57% (kombinējot Rebif 22 mikrogrami un 44 mikrogrami). Šie rezultāti ir iegūti pacientiem nezinot un retrospektīvi un tādēļ tie jāinterpretē uzmanīgi.

#### Primāra progresējoša multiplā skleroze

Rebif vēl nav ticis pētīts pacientiem ar primāru progresējošu multiplo sklerozi, tādēļ šajos gadījumos tas netiek lietots.

### **5.2. Farmakokinētiskās īpašības**

#### Uzsūkšanās

Veseliem brīvprātīgiem pēc intravenozas ievadīšanas interferona beta-1a seruma koncentrācijas eksponenciālā pieauguma līkne uzrādīja strauju pieaugumu proporcionāli devai. Rebif subkutāna un intramuskulāra ievadīšana rada ekvivalentu interferona beta ekspozīciju.

#### Izkliede

Pēc atkārtotām subkutāni ievadītām 22 un 44 mikrogramu Rebif devām maksimālo koncentrāciju parasti novēroja pēc 8 stundām, tomēr šis laiks varēja būt ļoti atšķirīgs.

#### Eliminācija

Pēc atkārtotām subkutāni ievadītām devām diapazonā no 22 mikrogramiem līdz 44 mikrogramiem galvenie FK rādītāji ( $AUC_{tau}$  un  $C_{max}$ ) veseliem brīvprātīgajiem palielinājās proporcionāli devas palielinājumam. Aprēķinātais šķietamais eliminācijas pusperiods ir no 50 līdz 60 stundām, kas atbilst akumulācijai pēc vairāku devu ievadīšanas.

#### Vielmaiņa

Interferonu beta-1a metabolizē, un tas tiek izvadīts galvenokārt caur aknām un nierēm.

### **5.3. Preklīniskie dati par drošumu**

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti un genotoksicitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Rebif kancerogenitāte nav pētīta.

Embriofetālās toksiskitātes pētījumos pērtiķiem netika novērotas reproduktīvo funkciju traucējumu pazīmes. Pētījumos ar dzīvniekiem, kuri lietoja citu alfa un beta interferonu, ziņots par paaugstinātu spontānā aborta risku. Nav pieejama informācija par interferona beta-1a ietekmi uz tēviņu auglību.

## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

### **6.1. Palīgvielu saraksts**

Mannīts  
Poloksamērs 188  
L-metionīns  
Benzilspirts  
Nātrija acetāts  
Etiķskābe pH regulēšanai  
Nātrija hidroksīds pH regulēšanai  
Ūdens injekcijām.

### **6.2. Nesaderība**

Nav piemērojama.

### **6.3. Uzglabāšanas laiks**

18 mēneši

### **6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C), nenovietot saldētavas tuvumā. Nesasaldēt. Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Lietojot ambulatori, pacients drīkst izņemt Rebif no ledusskapja un uzglabāt to temperatūrā līdz 25°C vienu reizi līdz 14 dienām. Pēc tam Rebif atkal ir jāuzglabā ledusskapī un jāizlieto līdz derīguma termiņa beigām.

### **6.5. Iepakojuma veids un saturs**

Viena ml I tipa stikla šļirce ar nerūsējošā tērauda adatu, satur 0,5 ml šķīduma.

Rebif 22 mikrogrami ir iesaiņojumā pa 1, 3, 12 vai 36 šļircēm.  
Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

### **6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos**

Šķīdums injekcijām pilnšļircē ir gatavs lietošanai. To var ievadīt arī izmantojot tam paredzēto autoinjicētāju.

Paredzēts tikai vienreizējai lietošanai. Drīkst lietot tikai dzidru vai viegli opalescējošu šķīdumu bez daļiņām un bez redzamām bojājuma pazīmēm.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

## **7. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

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

## **8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/98/063/001

EU/1/98/063/002

EU/1/98/063/003

EU/1/98/063/020

## **9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 1998. gada 4. maijs

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2008. gada 4. maijs

## **10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu>.

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Rebif 44 mikrogrami šķīdums injekcijām pilnšīrcē

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra pilnšīrcē (0,5 ml) satur 44 mikrogramus (12 MSV\*) interferona beta-1a\*\*

\* Miljons starptautisko vienību, noteiktas pēc citopātiskā efekta (CPE) pārbaudes pret vietējo interferona beta-1a standartu, kas kalibrēts pret pastāvošo starptautisko NIH standartu (GB-23-902-531).

\*\* Iegūts no Ķīnas kāmjū olnīcu šūnām (ĶKO-K1), izmantojot rekombinanto DNS tehnoloģiju.

Palīgviela ar zināmu iedarbību: satur 2,5 mg benzilspirta katrā 0,5 ml devā.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām pilnšīrcē

Dzidrs vai viegli opalescējošs šķidrums ar pH 3,5 līdz 4,5 un osmolaritāti 250 līdz 450 mOsm/l.

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

Rebif ir paredzēts ārstēšanai, ja:

- pacientiem ir viena demielinizējošas slimības epizode un aktīvs iekaisuma process, ja izslēgtas alternatīvas diagnozes un noteikts augsts klīniski definētas multiplās sklerozes risks (skatīt 5.1. apakšpunktu);
- pacientiem ir recidivējoša multiplā skleroze. Klīniskos pētījumos to raksturoja divi vai vairāki akūti paasinājumi pēdējo divu gadu laikā (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Rebif iedarbība vēl nav pētīta pacientiem ar sekundāru progresējošu multiplo sklerozi bez recidivējošas aktivitātes (skatīt 5.1. apakšpunktu).

### 4.2. Devas un lietošanas veids

Terapija jāuzsāk šīs slimības ārstēšanā pieredzējuša ārsta uzraudzībā.

Rebif ir pieejams divos stiprumos: 22 mikrogrami un 44 mikrogrami.

Pacientiem, kuriem tiek sākota ārstēšana ar Rebif, ir pieejami Rebif 22 mikrogramu un Rebif 44 mikrogramu šķīduma injekcijām kārtīdā iepakojumi lietošanai ar RebiSmart elektronisko injicēšanas ierīci, kas nodrošina automātisku devas titrēšanu, kura pielāgota pacientam nepieciešamajam daudzumam pirmajā ārstēšanas mēnesī.

### Devas

Pirmo reizi sākot ārstēšanu ar Rebif, lai atļautu attīstīties tahifilaksei un tādējādi mazinātu nevēlamās blakusparādības, kā sākuma devu ieteicams subkutāni ievadīt 8,8 mikrogramus un tad 4 nedēļu laikā palielināt devu līdz mērķa devai atbilstoši šai tabulai:

|              | Ieteicamā titrēšana<br>(% no pēdējās devas) | Rebif 44 mikrogramu<br>devas titrēšana trīs reizes<br>nedēļā (trn) |
|--------------|---------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|
| 1.-2. nedēļa | 20%                                         | 8,8 mikrogrami trn                                                 |
| 3.-4. nedēļa | 50%                                         | 22 mikrogrami trn                                                  |
| 5.+ nedēļa   | 100%                                        | 44 mikrogrami trn                                                  |

#### Pirmā demielinizējošas slimības epizode

Pēc pirmās demielinizējošas slimības epizodes nozīmētā deva pacientiem ir 44 mikrogrami Rebif trīs reizes nedēļā subkutānas injekcijas veidā.

#### Recidivējoša multiplā skleroze

Ieteicamā Rebif lietošanas shēma ir 44 mikrogrami trīs reizes nedēļā subkutānas injekcijas veidā. Mazāka deva, 22 mikrogrami, ko arī lieto trīs reizes nedēļā subkutānas injekcijas veidā, ieteicama pacientiem, kuriem, pēc ārstējošā speciālista domām, ir lielākas devas nepanesamība.

#### Pediātriskā populācija

Bērniem vai pusaudžiem nav veikti oficiāli klīniskie pētījumi vai farmakokinētikas pētījumi. Tomēr pediātriskā retrospektīvā kohortu pētījumā tika apkopoti dati par Rebif drošumu no bērnu (n=52) un pusaudžu (n=255) medicīniskajiem ierakstiem. Šī pētījuma rezultāti liecina, ka bērniem (vecumā no 2 līdz 11 gadiem) un pusaudžiem (vecumā no 12 līdz 17 gadiem), kuri trīs reizes nedēļā subkutāni lieto 22 mikrogramus vai 44 mikrogramus Rebif, novēro līdzīgu drošuma profilu kā pieaugušajiem.

Rebif drošums un efektivitāte, lietojot bērniem līdz 2 gadiem, līdz šim nav pierādīta. Rebif nedrīkst lietot šajā vecuma grupā.

#### Lietošanas veids

Rebif ievada subkutānas injekcijas veidā. Lai samazinātu ar Rebif ievadīšanu saistītos gripai līdzīgos simptomus, pirms injekcijas un papildus vēl 24 stundas pēc katras injekcijas ieteicams lietot pretdrudža un pretsāpju līdzekli.

Pašlaik nav zināms, cik ilgi pacienti jāārstē. Rebif lietošanas drošums un efektivitāte pierādīta tikai 4 gadu ārstēšanas periodā. Pacientu stāvokli ieteicams novērtēt vismaz katru otro gadu 4 gadu periodā no ārstēšanas sākuma. Lēmums par terapijas turpināšanu jāpieņem ārstējošam ārstam individuāli katrā gadījumā.

### **4.3. Kontrindikācijas**

- Paaugstināta jutība pret dabisko vai rekombinanto interferonu beta vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
- Smaga depresija un/vai pašnāvības tieksmes (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

### **4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

#### Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

#### Vispārēji ieteikumi

Pacienti jāinformē par biežāk novērotajām ar interferona beta lietošanu saistītām nevēlamām blakusparādībām, to vidū par gripai līdzīgo sindromu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Šie simptomi parasti izteiktāki ir ārstēšanas sākumā, ārstēšanas gaitā tie rodas retāk un ir vājāk izteikti.

### Trombotiskā mikroangiopātija (TMA)

Saistībā ar beta interferonu saturošo preparātu lietošanu ir saņemti ziņojumi par trombotiskās mikroangiopātijas gadījumiem, tostarp ar letālu iznākumu, kas izpaudušies kā trombotiska trombocitopēniska purpura (TTP) vai hemolītiski urēmiskais sindroms (HUS). Par šīm blakusparādībām tika ziņots dažādos ārstēšanas laika posmos, un tās var rasties vairākas nedēļas vai pat tikai vairākus gadus pēc beta interferona terapijas uzsākšanas. Agrīnas klīniskās izpausmes ir, piemēram, trombocitopēnija, pirmo reizi konstatēta hipertensija, drudzis, centrālās nervu sistēmas simptomi (piemēram, apjukums un parēze) un traucēta nieru funkcija. Laboratorisko izmeklējumu rezultāti, kas norāda uz TMA, ir arī samazināts trombocītu skaits, hemolīzes izraisīts paaugstināts laktātdehidrogenāzes (LDH) līmenis serumā un šistocīti (eritrocītu fragmentus) asins uztriepē. Tāpēc, ja tiek novērotas klīniskās TMA pazīmes, ir ieteicams veikt papildu analīzes trombocītu līmeņa, LDH līmeņa serumā, asins uztriepju un nieru darbības noteikšanai. Ja tiek diagnosticēta TMA, nekavējoties jāuzsāk terapija (apsverot plazmaferēzes izmantošanu) un ir ieteicams nekavējoties pārtraukt Rebif lietošanu.

### Depresija un pašnāvības tieksmes

Rebif uzmanīgi jānozīmē pacientiem ar jau esošu vai iepriekš bijušu depresiju, īpaši tiem, kuri ir domājuši par pašnāvību (skatīt 4.3. apakšpunktu). Zināms, ka depresija un pašnāvības tieksme pacientiem ar multiplo sklerozi, kuri vienlaicīgi lieto interferonu, novērojama biežāk. Ar Rebif ārstētiem pacientiem jāiesaka nekavējoties ziņot ārstam par depresijas simptomiem un/vai pašnāvības tieksmi. Pacienti, kuriem rodas depresija, terapijas laikā ar Rebif rūpīgi jānovēro un atbilstoši jāārstē. Jāapsver Rebif terapijas pārtraukšanas nepieciešamība (skatīt 4.3. un 4.8. apakšpunktu).

### Epileptiskas lēkmes

Rebif uzmanīgi jānozīmē pacientiem ar krampjiem anamnēzē, tiem, kuri saņem pretkrampju terapiju (pretepilepsijas līdzekļus), īpaši, ja epilepsija netiek pietiekami kontrolēta ar pretepilepsijas līdzekļiem (skatīt 4.5. un 4.8. apakšpunktu).

### Sirds slimība

Pacienti ar sirds slimību, piemēram, stenokardiju, sastrēguma sirds mazspēju vai aritmiju, rūpīgi jānovēro, vai interferona beta-1a terapijas sākumā nepasliktinās klīniskais stāvoklis. Ar interferona beta-1a terapiju saistītā gripai līdzīgā sindroma simptomi pacientiem ar sirds slimību var pasliktināt stāvokli.

### Nekroze injekcijas vietā

Pacientiem, kuri saņem Rebif, novērota nekroze injekcijas vietā (IVN) (skatīt 4.8. apakšpunktu). Lai mazinātu injekcijas vietas nekrozes risku, pacientam jāiesaka

- ievērot aseptikas noteikumus injekcijas laikā,
- mainīt injekcijas vietu pēc katras devas.

Periodiski jāpārbauda pacienta injicēšanas iemaņas, īpaši, ja rodas reakcijas injekcijas vietā.

Ja pacientam rodas ādas bojājums, kas varētu būt saistīts ar pietūkumu vai šķidruma noplūdi no injekcijas vietas, pacientam jāiesaka pirms Rebif injekciju turpināšanas konsultēties ar ārstu. Ja pacientam ir daudzi ādas bojājumi, Rebif lietošana jāpārtrauc, līdz brūces sadzijušas. Atsevišķa ādas bojājuma gadījumā terapiju var turpināt, ja vien nekroze nav pārāk plaša.

## Aknu disfunkcija

Klīniskajos pētījumos ar Rebif bieži tika novērota asimptomātiska aknu transamināžu (īpaši ALAT) un 1 – 3% pacientu aknu transamināžu paaugstināšanās, 5 reizes pārsniedzot normas augšējo robežu (NAR). Ja nav klīnisko simptomu, seruma ALAT līmenis jānosaka pirms uzsākt terapiju, terapijas 1, 3 un 6 mēnesī un tāpat arī periodiski pēc tam. Rebif deva būtu jāsamazina, ja ALAT pieaug vairāk kā 5 reizes virs NAR un pakāpeniski atkal jāpalielina pēc tam, kad enzīmu līmenis ir normalizējies. Rebif uzmanīgi jānozīmē pacientiem, kuriem anamnēzē ir nopietnas aknu slimības, aktīvas aknu slimības klīniskas izpausmes, pārmērīga alkohola lietošana vai palielināts seruma ALAT (>2,5 reizes virs NAR). Ārstēšana ar Rebif jāpārtrauc, ja parādās dzelte vai arī kādi citi aknu darbības traucējumu simptomi.

Rebif, līdzīgi citiem beta interferoniem, var izraisīt nopietnus aknu bojājumus, ieskaitot akūtu aknu mazspēju (skatīt 4.8. apakšpunktu). Vairums smago aknu bojājumu gadījumu novēroti pirmajos sešos ārstēšanas mēnešos. Reti novērotās simptomātiskās aknu disfunkcijas attīstības mehānisms nav zināms. Specifiski riska faktori nav zināmi.

## Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi

### *Nefrotiskais sindroms*

Beta interferona terapijas laikā ziņots par nefrotiskā sindroma gadījumiem, kuriem pamatā ir dažādas nefropātijas, ieskaitot sabrūkošu fokālu segmentāru glomerulosklerozi (FSGS), minimālo pārmaiņu glomerulonefrītu (MPG), membranoproliferatīvo glomerulonefrītu (MPGN) un membranozo glomerulopātiju (MGN). Par šiem notikumiem ziņots dažādos ārstēšanas laika punktos, un tie var rasties pēc vairāku gadu ilgas beta interferona terapijas. Ieteicama periodiska agrīno pazīmju un simptomu, piemēram, tūskas, proteīnūrijas un nieru darbības traucējumu, uzraudzība, īpaši pacientiem ar paaugstinātu nieru slimības risku. Nepieciešama nefrotiskā sindroma tūlītēja ārstēšana, kā arī jāapsver Rebif terapijas pārtraukšana.

## Laboratorisko raksturlielumu novirzes

Interferonu lietošanas gadījumā novērotas laboratorisko raksturlielumu novirzes. Kopumā šīs novirzes ir nedaudz biežāk sastopamas lietojot Rebif 44 nekā Rebif 22 mikrogrami. Tāpēc, papildus šīm laboratoriskajām pārbaudēm, kas parasti nepieciešamas pacientiem ar multiplo sklerozi, ieteicams regulāri terapijas 1, 3 un 6 mēnesī, atbilstoši instrukcijai, un, ja nav klīnisko simptomu, arī periodiski pēc tam veikt aknu enzīmu kontroli, kā arī pārbaudīt pilnu un diferencētu leukocītu formulu un trombocītu skaitu. Šīs pārbaudes jāveic biežāk, kad tiek uzsākta terapija ar Rebif 44 mikrogrami.

## Vairogdziedzera darbības traucējumi

Pacientiem, kuri tiek ārstēti ar Rebif retos gadījumos var attīstīties jaunas vairogdziedzera patoloģijas, kā arī pasliktināties jau esošās. Vēlams pārbaudīt vairogdziedzera funkcionālos rādītājus sākumā, kā arī noviržu gadījumā katrus 6 – 12 mēnešus pēc terapijas uzsākšanas. Ja testi sākumā ir normāli, tad atkārtota pārbaude nav nepieciešama, bet tos nepieciešams veikt, ja parādās kādas vairogdziedzera funkcionālo traucējumu klīniskas izpausmes (skatīt 4.8. apakšpunktu).

## Smaga nieru vai aknu mazspēja un smaga mielosupresija

Ārstējot ar interferonu beta-1a pacientus ar smagu nieru un aknu mazspēju, kā arī pacientus ar smagu mielosupresiju, jāievēro piesardzība un pacienti rūpīgi jānovēro.



### Neitralizējošās antivielas

Serumā var izveidoties neitralizējošās antivielas pret interferonu beta-1a. Vēl nav noskaidrots precīzs antivielu rašanās biežums. Klīniskie dati liecina, ka pēc 24 – 48 Rebif 44 mikrogrami terapijas mēnešiem aptuveni 13 līdz 14% pacientu rodas pastāvīgas seruma antivielas pret interferonu beta-1a. Konstatēts, ka antivielu klātbūtnē pavājinās farmakodinamiskā atbildes reakcija pret interferonu beta-1a (beta-2 mikroglobulīnu un neoptērīnu). Lai gan antivielu indukcijas klīniskā nozīme vēl nav pilnībā noskaidrota, neitralizējošo antivielu veidošanās saistīta ar samazinātu ietekmi uz klīniskiem un MRI raksturlielumiem. Ja pacientam ir vāja atbildes reakcija pret Rebif terapiju un konstatētas neitralizējošās antivielas, ārstējošam ārstam jāizvērtē Rebif terapijas turpināšanas ieguvumu un riska attiecība.

Dažādu metožu izmantošana, lai noteiktu seruma antivielas, un atšķirīgas antivielu pozitivitātes definīcijas ierobežo iespēju salīdzināt dažādu preparātu antigenitāti.

### Citas multiplās sklerozes formas

Ir pieejami tikai reti ziņojumi par drošumu un efektivitāti no ne-ambulatoriem pacientiem ar multiplo sklerozi. Rebif vēl nav ticis pētīts pacientiem ar primāru progresējošu multiplo sklerozi un to nedrīkst lietot šiem pacientiem.

### Palīgvielas

#### *Nātrija saturs*

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

#### *Benzilspirts*

Šīs zāles satur benzilspirtu. Benzilspirts var izraisīt alerģiskas reakcijas.

Uzraugiet pacientus, kuri ir jaunāki par 3 gadiem, vai tiem nerodas elpošanas traucējumu simptomi.

Pastāstiet pacientēm, kuras ir grūtnieces vai baro bērnu ar krūti, par iespējamo risku, ko rada palīgviela - benzilspirts, kas laika gaitā var uzkrāties un izraisīt metabolisko acidozi. Lietojiet piesardzīgi pacientiem ar aknu vai nieru darbības traucējumiem iespējamā palīgvielas – benzilspirta radītā riska dēļ, kas laika gaitā var uzkrāties un izraisīt metabolisko acidozi.

### **4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

Mijiedarbības pētījumi cilvēkam ar interferonu beta-1a nav veikti.

Ziņots, ka interferoni pavācina aknu citohroma P450 atkarīgo enzīmu aktivitāti cilvēkam un dzīvniekiem. Jāuzmanās, lietojot Rebif kombinācijā ar preparātiem, kam ir šaurs terapeitiskās darbības platums un kuru klīrenss lielā mērā atkarīgs no citohroma P450 sistēmas, piemēram, ar pretepilepsijas līdzekļiem un dažām antidepresantu grupas zālēm.

Rebif mijiedarbība ar kortikosteroīdiem vai adrenokortikotropo hormonu (AKTH) nav sistemātiski pētīta. Klīniskie pētījumi liecina, ka pacienti ar multiplo sklerozi recidīva laikā var lietot Rebif un kortikosteroīdus vai AKTH.

#### **4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

##### Grūtniecība

Dati par lielu skaitu (vairāk nekā 1 000 grūtniecības iznākumu) sieviešu no reģistriem un pēcreģistrācijas pieredze neuzrāda paaugstinātu iedzimtu būtisku anomāliju risku pēc interferona beta iedarbības apaugļošanās vai grūtniecības pirmā trimestra laikā. Tomēr iedarbības ilgums pirmā trimestra laikā nav skaidri zināms, jo dati tika apkopoti, kad interferons beta bija kontrindicēts grūtniecības laikā, un ārstēšana, iespējams, tika pārtraukta, kad tika atklāta un/vai apstiprināta grūtniecība. Pieredze par iedarbību otrā un trešā trimestra laikā ir ļoti ierobežota.

Pamatojoties uz datiem par dzīvniekiem (skatīt 5.3. apakšpunktu), iespējams paaugstināts spontānā aborta risks. Pamatojoties uz pašlaik pieejamajiem datiem, nav iespējams pilnībā novērtēt spontānā aborta risku saistībā ar interferona beta lietošanu sievietēm grūtniecības laikā, tomēr pagaidām dati par paaugstinātu risku neliecina.

Ja klīniski nepieciešams, var apsvērt Rebif lietošanu grūtniecības laikā.

##### Barošana ar krūti

Ierobežotā informācija, kas pieejama par interferona beta-1a izdalīšanos pienā, kā arī interferona beta ķīmiskās/fizioloģiskās īpašības liecina, ka interferona beta-1a izdalīšanās cilvēka pienā ir niecīga. Nav sagaidāma kaitīga ietekme uz jaundzimušo/zīdaiņi, kurš tiek barots ar krūti.

Rebif drīkst lietot barošanas ar krūti laikā.

##### Fertilitāte

Rebif ietekme uz fertilitāti nav pētīta.

#### **4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Ar centrālās nervu sistēmas darbības traucējumiem saistītās nevēlamās blakusparādības (piemēram, reibonis) interferonu lietošanas gadījumā var ietekmēt pacienta spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus (skatīt 4.8. apakšpunktu).

#### **4.8. Nevēlamās blakusparādības**

##### Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežāk sastopamās nevēlamās reakcijas Rebif ārstēšanās laikā ir saistītas ar gripai līdzīgo sindromu. Gripai līdzīgiem simptomiem ir tendence būt vairāk izteiktiem terapijas sākumā, un terapiju turpinot to sastopamība samazinās. Apmēram 70% pacientu, kuri ir ārstēti ar Rebif, pirmajos sešos ārstēšanas mēnešos var izpausties tipiskais ar interferonu lietošanu saistītais gripai līdzīgais sindroms. Apmēram 30% pacientu novēro reakcijas injekcijas vietā, kas parasti izpaužas kā viegls iekaisums vai eritēma. Bieži novērota asimptomātiska aknu funkciju laboratorisko rādītāju palielināšanās, kā arī balto asinsķermenīšu samazināšanās.

Lielākā daļa nevēlamo blakusparādību, kas novērotas, lietojot interferonu beta-1a, pārsvarā ir viegli izteiktas un pārejošas, un izzūd līdz ar devas samazināšanu. Gadījumā, ja blakusparādības ir smagas vai nepāriet, Rebif deva, pēc ārsta ieskatiem, uz laiku ir jāsamazina vai arī lietošana jāpārtrauc.

## Nevēlamo blakusparādību saraksts

Par turpmāk minētajām nevēlamām blakusparādībām ziņots klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas ziņojumos (*ar zvaigznīti [\*] apzīmētas nevēlamās blakusparādības, kas novērotas pēcreģistrācijas uzraudzības periodā*). Turpmāk lietotajai sastopamības biežuma terminoloģijai izmantoti šādi iedalījumi: ļoti bieži ( $\geq 1/10$ ), bieži ( $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ ), retāk ( $\geq 1/1\ 000$  līdz  $< 1/100$ ), reti ( $\geq 1/10\ 000$  līdz  $< 1/1\ 000$ ), ļoti reti ( $< 1/10\ 000$ ), biežums nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

### Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi

Ļoti bieži: neitropēnija, limfopēnija, leikopēnija, trombocitopēnija, anēmija  
Reti: Trombotiskā mikroangiopātija, tostarp trombotiska trombocitopēniska purpura/hemolītiski urēmiskais sindroms\* (interferona beta preparātu grupas apzīmējums; skatīt 4.4. apakšpunktu), pancitopēnija\*.

### Endokrīnās sistēmas traucējumi

Retāk: vairogdziedzera disfunkcija, kas visbiežāk izpaužas kā hipotireoze vai hipertireoze

### Imūnās sistēmas traucējumi

Reti: anafilaktiskas reakcijas\*

### Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi

Ļoti bieži: asimptomātiska transamināžu koncentrācijas paaugstināšanās  
Bieži: smaga transamināžu koncentrācijas paaugstināšanās  
Retāk: hepatīts ar dzelti vai bez tās\*  
Reti: aknu mazspēja\* (skatīt 4.4. apakšpunktu), autoimūns hepatīts\*

### Psihiskie traucējumi

Bieži: depresija, bezmiegs  
Reti: pašnāvības mēģinājums\*

### Nervu sistēmas traucējumi

Ļoti bieži: galvassāpes  
Retāk: epileptiskas lēkmes\*  
Biežums nav zināms: pārejoši neiroloģiskie simptomi (t.i., hipestēzija, muskuļu spazmas, parestēzijas, apgrūtināta staigāšana, muskuļu-skeleta stīvums), kas var imitēt multiplās sklerozes paasinājumus\*

### Acu bojājumi

Retāk: tīklenes asinsvadu bojājumi (t.i., retinopātija, vates plankumi un tīklenes artēriju vai vēnu nosprostojums)\*

### Asinsvadu sistēmas traucējumi

Retāk: trombembolijas notikumi\*

### Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības

Retāk: aizdusa\*  
Biežums nav zināms: plaušu arteriālā hipertensija\* (klases apzīmējums interferonu saturošām zālēm, skatīt turpmāk Plaušu arteriālā hipertensija)

### Kuņģa-zarnu trakta traucējumi

Bieži: caureja, vemšana, slikta dūša

#### Ādas un zemādas audu bojājumi

|        |                                                                                                                                                         |
|--------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Bieži: | nieze, izsitumi, eritematozi izsitumi, makulo-papulozi izsitumi, alopecija*                                                                             |
| Retāk: | nātrene*                                                                                                                                                |
| Reti:  | Kvinkes tūska (angioneirotiskā tūska)*, <i>erythema multiforme</i> *, <i>erythema multiforme</i> -līdzīgas ādas reakcijas*, Stīvensa–Džonsona sindroms* |

#### Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi

|        |                                             |
|--------|---------------------------------------------|
| Bieži: | mialģija, artralģija                        |
| Reti:  | zāļu izraisīts <i>lupus erythematosus</i> * |

#### Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi

|       |                                                                      |
|-------|----------------------------------------------------------------------|
| Reti: | Nefrotiskais sindroms*, glomeruloskleroze* (skatīt 4.4. apakšpunktu) |
|-------|----------------------------------------------------------------------|

#### Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā

|                     |                                                                                                                                          |
|---------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Ļoti bieži:         | iekaisums injekcijas vietā, reakcija injekcijas vietā, gripai līdzīgi simptomi                                                           |
| Bieži:              | sāpes injekcijas vietā, nogurums, drebuļi, drudzis                                                                                       |
| Retāk:              | injekcijas vietas nekroze, palpējama masa injekcijas vietā, abscess injekcijas vietā, infekcija injekcijas vietā*, pastiprināta svīšana* |
| Reti:               | celulīts injekcijas vietā*                                                                                                               |
| Biežums nav zināms: | panikulīts (radās injekcijas vietā)                                                                                                      |

#### Pediatriskā populācija

Bērniem vai pusaudžiem nav veikti oficiāli klīniskie pētījumi vai farmakokinētikas pētījumi. Ierobežotie dati par drošumu liecina, ka bērniem un pusaudžiem (vecumā no 2 līdz 17 gadiem), kuri trīs reizes nedēļā lieto 22 mikrogramus vai 44 mikrogramus Rebif, novēro līdzīgu drošuma profilu kā pieaugušajiem.

#### Zāļu grupai raksturīgā iedarbība

Ar interferonu lietošanu tiek saistīta anoreksija, reibonis, trauksme, aritmijas, vazodilatācija un sirdsklauves, menorāģija, metrorāģija.

Ārstēšanas laikā ar beta interferonu var pastiprināties autoantivielu veidošanās.

#### Plaušu arteriālā hipertensija

Lietojot interferonu beta saturošas zāles, ziņots par plaušu arteriālas hipertensijas (PAH) gadījumiem. Par notikumiem ziņoja dažādos laika punktos, tajā skaitā vairākus gadus pēc ārstēšanas ar interferonu beta uzsākšanas.

#### Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

### **4.9. Pārdozēšana**

Pārdozēšanas gadījumā pacients jāhospitalizē novērošanai un jāveic nepieciešamā uzturošā terapija.

## 5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

### 5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: imūnstimulatori, interferoni, ATĶ kods: L03AB07

Interferoni ir endogēnu glikoproteīnu grupa, kam piemīt imūnmodulējošas, pretvīrusu un antiproliferatīvas īpašības.

Rebif (interferons beta-1a) ir tāda pati aminoskābju secība kā endogēnajam cilvēka interferonam beta. To producē zīdītāju šūnas (Ķīnas kāmju olnīcas), tādēļ tas ir glikolizēts tāpat kā dabiskais olbaltums.

Neatkarīgi no ievadīšanas veida Rebif lietošana saistīta ar izteiktām farmakodinamiskām pārmaiņām. Pēc vienreizējas devas 24 stundu laikā palielinās intracelulārā un seruma 2-5A sintetāzes aktivitāte un beta-2 mikroglobulīna un neopterīna koncentrācija serumā, kas sāk pazemināties pēc 2 dienām. Intramuskulāra un subkutāna ievadīšana izraisa pilnvērtīgu atbildes reakciju. Pēc atkārtotas subkutānas ievadīšanas ik pēc 48 stundām (4 devas) šie bioloģiskās atbildes reakcijas raksturlielumi saglabājas paaugstināti, neatīstoties tolerances pazīmēm.

Pēc subkutānas devu ievadīšanas veseliem brīvprātīgajiem interferons beta-1a ierosina bioloģiskās atbildes reakcijas marķieru (piem., 2',5'-OAS aktivitāti, neopterīna un beta 2-mikroglobulīna) veidošanos. Laiks līdz maksimālās koncentrācijas sasniegšanai pēc vienreizējas subkutānas injekcijas bija no 24 līdz 48 stundām neopterīna, beta-2-mikroglobulīna un 2'5'OAS izdales gadījumā, 12 stundas MX1 gadījumā un 24 stundas OAS1 un OAS2 gēnu ekspresijas gadījumā. Lielākajai daļai šo marķieru pēc pirmās un sestās ievadīšanas reizes novēroja līdzīgu maksimālo koncentrāciju un laiku līdz tās sasniegšanai.

Precīzs Rebif darbības mehānisms multiplās sklerozes gadījumā vēl tiek pētīts.

#### Viena klīniskā epizode, kas liecina par multiplo sklerozi

Tika veikts kontrolēts 2 gadu Rebif klīniskais pētījums pacientiem ar vienu klīnisko epizodi, kas liecina par demielinizāciju multiplās sklerozes dēļ. Pētījumā reģistrētie pacienti bija ar vismaz diviem klīniski neizteiktiem T2 perēkļiem MR izmeklēšanā, vismaz 3 mm lieliem, vismaz viens no tiem ovoīds, periventrikulārs vai infratentoriāls. Nepieciešams izslēgt jebkuru slimību, izņemot multiplo sklerozi, kas varētu labāk izskaidrot pacientam novērotās pazīmes un simptomus.

Pēc randomizācijas principa un dubultklā veidā pacienti tika iedalīti šādās grupās: Rebif 44 mikrogrami trīs reizes nedēļā, Rebif 44 mikrogrami reizi nedēļā vai placebo. Ja tika konstatēta otra klīniskas demielinizējošas slimības epizode, apstiprinot pārliecību par multiplās sklerozes diagnozi, pacientiem nomainīja ārstēšanas režīmu uz ieteicamo devu Rebif 44 mikrogrami trīs reizes nedēļā atklātā veidā, saglabājot slepenību atbilstoši sākotnējai randomizācijai.

Pētījuma efektivitātes rezultāti, lietojot Rebif 44 mikrogramus trīs reizes nedēļā, salīdzinājumā ar placebo ir šādi:

| Rādītājs<br>Statistika                                                                                          | Ārstēšana          |                                | Ārstēšanas salīdzinājums<br>Rebif 44 mcg trn pret placebo |                                                           |                                |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|--------------------------------|-----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|--------------------------------|
|                                                                                                                 | Placebo<br>(n=171) | Rebif 44<br>mcg trn<br>(n=171) | Riska<br>samazinā-<br>jums                                | Koksa<br>proporcionālais<br>riska koeficients<br>[95% TI] | Log-rank<br>testa<br>p-vērtība |
| Konversija pēc Makdonalda kritērijiem (2005)                                                                    |                    |                                |                                                           |                                                           |                                |
| Epizožu skaits                                                                                                  | 144                | 106                            | 51%                                                       | 0,49 [0,38;0,64]                                          | <0,001                         |
| KM novērtējums                                                                                                  | 85,8%              | 62,5%                          |                                                           |                                                           |                                |
| Konversija uz klīniski definētu multiplo sklerozi                                                               |                    |                                |                                                           |                                                           |                                |
| Epizožu skaits                                                                                                  | 60                 | 33                             | 52%                                                       | 0,48 [0,31;0,73]                                          | <0,001                         |
| KM novērtējums                                                                                                  | 37,5%              | 20,6%                          |                                                           |                                                           |                                |
| Vidējais kombinētu, vienreizēju un aktīvu perēkļu skaits vienam pacientam skenēšanas reizē dubultaklajā periodā |                    |                                |                                                           |                                                           |                                |
| Vismazāko kvadrātu<br>vidējās vērtības (SK)                                                                     | 2,59 (0,30)        | 0,50 (0,06)                    | 81%                                                       | 0,19 [0,14;0,26]*                                         | <0,001                         |

trn: trīs reizes nedēļā, TI: ticamības intervāls

\* Vismazāko kvadrātu vidējā attiecība [95% TI]

Pagaidām augsta riska pacienta definīcija nav skaidri noteikta, tomēr pieņemts par augsta riska kritērijiem uzskatīt vismaz deviņus T2 hiperintensus perēkļus sākotnējā skenēšanā un vismaz vienu jaunu T2 vai Gd uzkrājošu perēkli apsekošanas skenēšanā vismaz 1 mēnesi pēc sākotnējās izmeklēšanas. Ārstēšana jāapsver tikai augsta riska pacientiem.

#### Recidivējoši-remitējoša multiplā skleroze

Rebif lietošanas drošums un efektivitāte pētīta pacientiem ar recidivējoši-remitējošu multiplo sklerozi 11 – 44 mikrogramu (3 – 12 miljoni SV) devās, kas ievadītas subkutāni trīs reizes nedēļā. Apstiprinātā lietošanas shēmā pierādīts, ka Rebif 44 mikrogrami mazina klīnisko recidīvu rašanās biežumu (aptuveni par 30% 2 gados) un smagumu pacientiem, kuriem divos iepriekšējos gados bijuši vismaz 2 paasinājumi un kuriem pēc EDSS sākumā bija 0-5,0 punkti. Pacientu daļa, kuriem progresēja invaliditāte, nosakot vismaz pēc viena punkta palielināšanās EDSS, kas apstiprināts pēc trim mēnešiem, samazinājās no 39% (placebo) līdz 27% (Rebif 44 mikrogrami). Četru gadu laikā vidējais paasināšanās samazinājums bija 22% pacientiem, kuri ārstēti ar Rebif 22 mikrogrami, un 29% pacientiem, kuri ārstēti ar Rebif 44 mikrogrami, salīdzinot ar pacientu grupu, kuri ārstēti ar placebo 2 gadus un tad vai nu ar Rebif 22, vai Rebif 44 mikrogrami 2 gadus.

#### Sekundāra progresējoša multiplā skleroze

Trīs gadu ilgā pētījumā pacientiem ar sekundāru progresējošu multiplo sklerozi (EDSS punktu skaits 3-6,5) ar liecībām par slimības progresēšanu pēdējo divu gadu laikā un kuriem nav bijuši paasinājumi pēdējās 8 nedēļās, Rebif nav uzrādījis vērā ņemamu invaliditātes progresēšanas samazināšanos, bet recidīvu rašanās biežums samazinājās apmēram par 30%. Pacienti tika sadalīti divās apakšgrupās (vieni, kuriem ir bijuši recidīvi pēdējo divu gadu laikā pirms pētījuma uzsākšanas un otri, kuriem recidīvu nav bijis) un pacientiem, kuriem nebija bijuši recidīvi, netika novērota ietekme uz invaliditāti, bet pacientiem ar recidīviem, attiecībā uz invaliditātes progresēšanu pētījuma beigās, tā samazinājās no 70% (placebo) līdz 57% (kombinējot Rebif 22 mikrogrami un 44 mikrogrami). Šie rezultāti ir iegūti pacientiem nezinot un retrospektīvi un tādēļ tie jāinterpretē uzmanīgi.

#### Primāra progresējoša multiplā skleroze

Rebif vēl nav ticis pētīts pacientiem ar primāru progresējošu multiplo sklerozi, tādēļ šajos gadījumos tas netiek lietots.

## 5.2. Farmakokinētiskās īpašības

### Uzsūkšanās

Veseliem brīvprātīgiem pēc intravenozas ievadīšanas interferona beta-1a seruma koncentrācijas eksponenciālā pieauguma līkne uzrādīja strauju pieaugumu proporcionāli devai. Rebif subkutāna un intramuskulāra ievadīšana rada ekvivalentu interferona beta ekspozīciju.

### Izkliede

Pēc atkārtotām subkutāni ievadītām 22 un 44 mikrogramu Rebif devām maksimālo koncentrāciju parasti novēroja pēc 8 stundām, tomēr šis laiks varēja būt ļoti atšķirīgs.

### Eliminācija

Pēc atkārtotām subkutāni ievadītām devām diapazonā no 22 mikrogramiem līdz 44 mikrogramiem galvenie FK rādītāji ( $AUC_{\text{tau}}$  un  $C_{\text{max}}$ ) veseliem brīvprātīgajiem palielinājās proporcionāli devas palielinājumam. Aprēķinātais šķietamais eliminācijas pusperiods ir no 50 līdz 60 stundām, kas atbilst akumulācijai pēc vairāku devu ievadīšanas.

### Vielmaiņa

Interferonu beta-1a metabolizē, un tas tiek izvadīts galvenokārt caur aknām un nierēm.

## 5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti un ģenotoksicitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Rebif kancerogenitāte nav pētīta.

Embriofetālās toksicitātes pētījumos pērtiķiem netika novērotas reproduktīvo funkciju traucējumu pazīmes. Pētījumos ar dzīvniekiem, kuri lietoja citu alfa un beta interferonu, ziņots par paaugstinātu spontānā aborta risku. Nav pieejama informācija par interferona beta-1a ietekmi uz tēviņu auglību.

## 6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

### 6.1. Palīgvielu saraksts

Mannīts  
Poloksamērs 188  
L-metionīns  
Benzilspirts  
Nātrija acetāts  
Etiķskābe pH regulēšanai  
Nātrija hidroksīds pH regulēšanai  
Ūdens injekcijām.

### 6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

### 6.3. Uzglabāšanas laiks

18 mēneši

#### **6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C), nenovietot saldētavas tuvumā. Nesasaldēt. Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Lietojot ambulatori, pacients drīkst izņemt Rebif no ledusskapja un uzglabāt to temperatūrā līdz 25°C vienu reizi līdz 14 dienām. Pēc tam Rebif atkal ir jāuzglabā ledusskapī un jāizlieto līdz derīguma termiņa beigām.

#### **6.5. Iepakojuma veids un saturs**

Viena ml I tipa stikla šļirce ar nerūsējošā tērauda adatu, satur 0,5 ml šķīduma.

Rebif 44 mikrogrami ir iesaiņojumā pa 1, 3, 12 vai 36 šļircēm.  
Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

#### **6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos**

Šķīdums injekcijām pilnšļircē ir gatavs lietošanai. To var ievadīt arī izmantojot tam paredzēto autoinjicētāju.

Paredzēts tikai vienreizējai lietošanai. Drīkst lietot tikai dzidru vai viegli opalescējošu šķīdumu bez daļiņām un bez redzamām bojājuma pazīmēm.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

### **7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

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

### **8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

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

### **9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 1998. gada 4. maijs  
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2008. gada 4. maijs

### **10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu>.



## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Rebif 22 mikrogrami/0,5 ml šķīdums injekcijām kārtidžā

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrs uzpildītais kārtidžs satur 66 mikrogramus (18 MSV\*) interferona beta-1a\*\* 1,5 ml šķīdumā, kas atbilst 44 mikrogramiem/ml.

\* Miljons starptautisko vienību, noteiktas pēc citopātiskā efekta (CPE) pārbaudes pret vietējo interferona beta-1a standartu, kas kalibrēts pret pastāvošo starptautisko NIH standartu (GB-23-902-531).

\*\* Iegūts no Ķīnas kāmjū olnīcu šūnām (ĶKO-K1), izmantojot rekombinanto DNS tehnoloģiju.

Palīgviela ar zināmu iedarbību: satur 2,5 mg benzilspirta katrā 0,5 ml devā.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām kārtidžā.

Dzidrs vai viegli opalescējošs šķidrums ar pH 3,7 līdz 4,1 un osmolaritāti 250 līdz 450 mOsm/l.

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

Rebif ir paredzēts recidivējošas multiplās sklerozes (MS) ārstēšanai. Klīniskos pētījumos to raksturoja divi vai vairāki akūti paasinājumi pēdējo divu gadu laikā (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Rebif iedarbība vēl nav pētīta pacientiem ar sekundāru progresējošu multiplo sklerozi bez recidivējošas aktivitātes (skatīt 5.1. apakšpunktu).

### 4.2. Devas un lietošanas veids

Terapija jāuzsāk šīs slimības ārstēšanā pieredzējuša ārsta uzraudzībā.

#### Devas

Ieteicamā Rebif lietošanas shēma ir 44 mikrogrami trīs reizes nedēļā subkutānas injekcijas veidā. Mazāka deva, 22 mikrogrami, ko arī lieto trīs reizes nedēļā subkutānas injekcijas veidā, ieteicama pacientiem, kuriem, pēc ārstējošā speciālista domām, ir lielākās devas nepanesamība.

Pirmo reizi sākot ārstēšanu ar Rebif, devu ir pakāpeniski jāpalielina, lai atļautu attīstīties tahifīlaksei un tādējādi mazinātu nevēlamās blakusparādības. Ir pieejami Rebif 22 mikrogramu un Rebif 44 mikrogramu šķīduma injekcijām kārtidžā iepakojumi lietošanai ar RebiSmart elektronisko injicēšanas ierīci, kas nodrošina automātisku devas titrēšanu, kura pielāgota pacientam nepieciešamajam daudzumam pirmajā ārstēšanas mēnesī.

### Pediatriskā populācija

Bērniem vai pusaudžiem nav veikti oficiāli klīniskie pētījumi vai farmakokinētikas pētījumi. Tomēr pediatriskā retrospektīvā kohortu pētījumā tika apkopoti dati par Rebif drošumu no bērnu (n=52) un pusaudžu (n=255) medicīniskajiem ierakstiem. Šī pētījuma rezultāti liecina, ka bērniem (vecumā no 2 līdz 11 gadiem) un pusaudžiem (vecumā no 12 līdz 17 gadiem), kuri trīs reizes nedēļā subkutāni lieto 22 mikrogramus vai 44 mikrogramus Rebif, novēro līdzīgu drošuma profilu kā pieaugušajiem.

Rebif drošums un efektivitāte, lietojot bērniem līdz 2 gadiem, līdz šim nav pierādīta. Rebif nedrīkst lietot šajā vecuma grupā.

### Lietošanas veids

Rebif šķīdums subkutānām injekcijām kārtīdā ir paredzēts vairākkārtējai lietošanai ar RebiSmart elektronisko injicēšanas ierīci pēc atbilstošas pacienta un/vai aprūpētāja apmācības.

Ievadot preparātu, jāievēro lietošanas instrukcijā un RebiSmart pievienotajā lietošanas pamācībā sniegtie norādījumi par ievadīšanu.

Lai samazinātu ar Rebif ievadīšanu saistītos gripai līdzīgos simptomus, pirms injekcijas un papildus vēl 24 stundas pēc katras injekcijas ieteicams lietot pretdrudža un pretšāpju līdzekli.

Pašlaik nav zināms, cik ilgi pacienti jāārstē. Rebif lietošanas drošums un efektivitāte pierādīta tikai 4 gadu ārstēšanas periodā. Pacientu stāvokli ieteicams novērtēt vismaz katru otro gadu 4 gadu periodā no ārstēšanas sākuma. Lēmums par terapijas turpināšanu jāpieņem ārstējošam ārstam individuāli katrā gadījumā.

### **4.3. Kontrindikācijas**

- Paaugstināta jutība pret dabisko vai rekombinanto interferonu beta vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
- Smaga depresija un/vai pašnāvības tieksmes (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

### **4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

#### Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

#### Vispārēji ieteikumi

Pacienti jāinformē par biežāk novērotajām ar interferona beta lietošanu saistītām nevēlamām blakusparādībām, to vidū par gripai līdzīgo sindromu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Šie simptomi parasti izteiktāki ir ārstēšanas sākumā, ārstēšanas gaitā tie rodas retāk un ir vājāk izteikti.

#### Trombotiskā mikroangiopātija (TMA)

Saistībā ar beta interferonu saturošo preparātu lietošanu ir saņemti ziņojumi par trombotiskās mikroangiopātijas gadījumiem, tostarp ar letālu iznākumu, kas izpaudušies kā trombotiska trombocitopēniska purpura (TTP) vai hemolītiski urēmiskais sindroms (HUS). Par šīm blakusparādībām tika ziņots dažādos ārstēšanas laika posmos, un tās var rasties vairākas nedēļas vai pat tikai vairākus gadus pēc beta interferona terapijas uzsākšanas. Agrīnas klīniskās izpausmes ir, piemēram, trombocitopēnija, pirmo reizi konstatēta hipertensija, drudzis, centrālās nervu sistēmas simptomi (piemēram, apjukums un parēze) un traucēta nieru funkcija. Laboratorisko izmeklējumu rezultāti, kas norāda uz TMA, ir arī samazināts trombocītu skaits, hemolīzes izraisīts paaugstināts laktātdehidrogenāzes (LDH) līmenis serumā un šistocīti (eritrocītu fragmentus) asins uztriepē. Tāpēc, ja tiek novērotas klīniskās TMA pazīmes, ir ieteicams veikt papildu analīzes trombocītu līmeņa, LDH

līmeņa serumā, asins uztriepju un nieru darbības noteikšanai. Ja tiek diagnosticēta TMA, nekavējoties jāuzsāk terapija (apsverot plazmaferēzes izmantošanu) un ir ieteicams nekavējoties pārtraukt Rebif lietošanu.

### Depresija un pašnāvības tieksmes

Rebif uzmanīgi jānozīmē pacientiem ar jau esošu vai iepriekš bijušu depresiju, īpaši tiem, kuri ir domājuši par pašnāvību (skatīt 4.3. apakšpunktu). Zināms, ka depresija un pašnāvības tieksme pacientiem ar multiplo sklerozi, kuri vienlaicīgi lieto interferonu, novērojama biežāk. Ar Rebif ārstētiem pacientiem jāiesaka nekavējoties ziņot ārstam par depresijas simptomiem un/vai pašnāvības tieksmi. Pacienti, kuriem rodas depresija, terapijas laikā ar Rebif rūpīgi jānovēro un atbilstoši jāārstē. Jāapsver Rebif terapijas pārtraukšanas nepieciešamība (skatīt 4.3. un 4.8. apakšpunktu).

### Epileptiskas lēkmes

Rebif uzmanīgi jānozīmē pacientiem ar krampjiem anamnēzē, tiem, kuri saņem pretekampju terapiju (pretepilepsijas līdzekļus), īpaši, ja epilepsija netiek pietiekami kontrolēta ar pretepilepsijas līdzekļiem (skatīt 4.5. un 4.8. apakšpunktu).

### Sirds slimība

Pacienti ar sirds slimību, piemēram, stenokardiju, sastrēguma sirds mazspēju vai aritmiju, rūpīgi jānovēro, vai interferona beta-1a terapijas sākumā nepasliktinās klīniskais stāvoklis. Ar interferona beta-1a terapiju saistītā gripai līdzīgā sindroma simptomi pacientiem ar sirds slimību var pasliktināt stāvokli.

### Nekroze injekcijas vietā

Pacientiem, kuri saņem Rebif, novērota nekroze injekcijas vietā (IVN) (skatīt 4.8. apakšpunktu). Lai mazinātu injekcijas vietas nekrozes risku, pacientam jāiesaka

- ievērot aseptikas noteikumus injekcijas laikā,
- mainīt injekcijas vietu pēc katras devas.

Periodiski jāpārbauda pacienta injicēšanas iemaņas, īpaši, ja rodas reakcijas injekcijas vietā.

Ja pacientam rodas ādas bojājums, kas varētu būt saistīts ar pietūkumu vai šķidruma noplūdi no injekcijas vietas, pacientam jāiesaka pirms Rebif injekciju turpināšanas konsultēties ar ārstu. Ja pacientam ir daudzi ādas bojājumi, Rebif lietošana jāpārtrauc, līdz brūces sadzijušas. Atsevišķa ādas bojājuma gadījumā terapiju var turpināt, ja vien nekroze nav pārāk plaša.

### Aknu disfunkcija

Klīniskajos pētījumos ar Rebif bieži tika novērota asimptomātiska aknu transamināžu (īpaši ALAT) un 1 – 3% pacientu aknu transamināžu paaugstināšanās, 5 reizes pārsniedzot normas augšējo robežu (NAR). Ja nav klīnisko simptomu, seruma ALAT līmenis jānosaka pirms uzsākt terapiju, terapijas 1, 3 un 6 mēnesī un tāpat arī periodiski pēc tam. Rebif deva būtu jāsamazina, ja ALAT pieaug vairāk kā 5 reizes virs NAR un pakāpeniski atkal jāpalielina pēc tam, kad enzīmu līmenis ir normalizējies. Rebif uzmanīgi jānozīmē pacientiem, kuriem anamnēzē ir nopietnas aknu slimības, aktīvas aknu slimības klīniskas izpausmes, pārmērīga alkohola lietošana vai palielināts seruma ALAT (>2,5 reizes virs NAR). Ārstēšana ar Rebif jāpārtrauc, ja parādās dzelte vai arī kādi citi aknu darbības traucējumu simptomi.

Rebif, līdzīgi citiem beta interferoniem, var izraisīt nopietnus aknu bojājumus, ieskaitot akūtu aknu mazspēju (skatīt 4.8. apakšpunktu). Vairums smago aknu bojājumu gadījumu novēroti pirmajos sešos ārstēšanas mēnešos. Reti novērotās simptomātiskās aknu disfunkcijas attīstības mehānisms nav zināms. Specifiski riska faktori nav zināmi.

## Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi

### *Nefrotiskais sindroms*

Beta interferona terapijas laikā ziņots par nefrotiskā sindroma gadījumiem, kuriem pamatā ir dažādas nefropātijas, ieskaitot sabrūkošu fokālu segmentāru glomerulosklerozi (FSGS), minimālo pārmaiņu glomerulonefrītu (MPG), membranoproliferatīvo glomerulonefrītu (MPGN) un membranozo glomerulopātiju (MGN). Par šiem notikumiem ziņots dažādos ārstēšanas laika punktos, un tie var rasties pēc vairāku gadu ilgas beta interferona terapijas. Ieteicama periodiska agrīno pazīmju un simptomu, piemēram, tūskas, proteīnūrijas un nieru darbības traucējumu, uzraudzība, īpaši pacientiem ar paaugstinātu nieru slimības risku. Nepieciešama nefrotiskā sindroma tūlītēja ārstēšana, kā arī jāapsver Rebif terapijas pārtraukšana.

### Laboratorisko raksturlielumu novirzes

Interferonu lietošanas gadījumā novērotas laboratorisko raksturlielumu novirzes. Tāpēc, papildus šīm laboratoriskajām pārbaudēm, kas parasti nepieciešamas pacientiem ar multiplo sklerozi, ieteicams regulāri terapijas 1, 3 un 6 mēnesī, atbilstoši instrukcijai, un, ja nav klīnisko simptomu, arī periodiski pēc tam, veikt aknu enzīmu kontroli, kā arī pārbaudīt pilnu un diferencētu leikocītu formulu un trombocītu skaitu.

### Vairogdziedzera darbības traucējumi

Pacientiem, kuri tiek ārstēti ar Rebif retos gadījumos var attīstīties jaunas vairogdziedzera pataloģijas, kā arī pasliktināties jau esošās. Vēlams pārbaudīt vairogdziedzera funkcionālos rādītājus sākumā, kā arī noviržu gadījumā katrus 6 – 12 mēnešus pēc terapijas uzsākšanas. Ja testi sākumā ir normāli, tad atkārtota pārbaude nav nepieciešama, bet tos nepieciešams veikt, ja parādās kādas vairogdziedzera funkcionālo traucējumu klīniskas izpausmes (skatīt 4.8. apakšpunktu).

### Smaga nieru vai aknu mazspēja un smaga mielosupresija

Ārstējot ar interferonu beta-1a pacientus ar smagu nieru un aknu mazspēju, kā arī pacientus ar smagu mielosupresiju, jāievēro piesardzība un pacienti rūpīgi jānovēro.

### Neitralizējošās antivielas

Serumā var izveidoties neitralizējošās antivielas pret interferonu beta-1a. Vēl nav noskaidrots precīzs antivienu rašanās biežums. Klīniskie dati liecina, ka pēc 24 – 48 Rebif 22 mikrogrami terapijas mēnešiem aptuveni 24% pacientu rodas pastāvīgas seruma antivielas pret interferonu beta-1a. Konstatēts, ka antivienu klātbūtnē pavājinās farmakodinamiskā atbildes reakcija pret interferonu beta-1a (beta-2 mikroglobulīnu un neoptērīnu). Lai gan antivienu indukcijas klīniskā nozīme vēl nav pilnībā noskaidrota, neitralizējošo antivienu veidošanās saistīta ar samazinātu ietekmi uz klīniskiem un MRI raksturlielumiem. Ja pacientam ir vāja atbildes reakcija pret Rebif terapiju un konstatētas neitralizējošās antivielas, ārstējošam ārstam jāizvērtē Rebif terapijas turpināšanas ieguvumu un riska attiecība.

Dažādu metožu izmantošana, lai noteiktu seruma antivielas, un atšķirīgas antivienu pozitivitātes definīcijas ierobežo iespēju salīdzināt dažādu preparātu antigenitāti.

### Citas multiplās sklerozes formas

Ir pieejami tikai reti ziņojumi par drošumu un efektivitāti no ne-ambulatoriem pacientiem ar multiplo sklerozi. Rebif vēl nav ticis pētīts pacientiem ar primāru progresējošu multiplo sklerozi un to nedrīkst lietot šiem pacientiem.

## Palīgvielas

### *Nātrijs*

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrijs (23 mg) katrā devā, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

### *Benzilspirts*

Šīs zāles satur benzilspirtu. Benzilspirts var izraisīt alerģiskas reakcijas.

Uzraugiet pacientus, kuri ir jaunāki par 3 gadiem, vai tiem nerodas elpošanas traucējumu simptomi.

Pastāstiet pacientēm, kuras ir grūtnieces vai baro bērnu ar krūti, par iespējamo risku, ko rada palīgviela - benzilspirts, kas laika gaitā var uzkrāties un izraisīt metabolisko acidozi. Lietojiet piesardzīgi pacientiem ar aknu vai nieru darbības traucējumiem iespējamā palīgvielas – benzilspirta radītā riska dēļ, kas laika gaitā var uzkrāties un izraisīt metabolisko acidozi.

## **4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

Mijiedarbības pētījumi cilvēkam ar interferonu beta-1a nav veikti.

Zināts, ka interferoni pavājina aknu citohroma P450 atkarīgo enzīmu aktivitāti cilvēkam un dzīvniekiem. Jāuzmanās, lietojot Rebif kombinācijā ar preparātiem, kam ir šaurs terapeitiskās darbības platums un kuru klīrenss lielā mērā atkarīgs no citohroma P450 sistēmas, piemēram, ar pretepilepsijas līdzekļiem un dažām antidepresantu grupas zālēm.

Rebif mijiedarbība ar kortikosteroīdiem vai adrenokortikotropo hormonu (AKTH) nav sistemātiski pētīta. Klīniskie pētījumi liecina, ka pacienti ar multiplo sklerozi recidīva laikā var lietot Rebif un kortikosteroīdus vai AKTH.

## **4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

### Grūtniecība

Dati par lielu skaitu (vairāk nekā 1 000 grūtniecības iznākumu) sieviešu no reģistriem un pēcreģistrācijas pieredze neuzrāda paaugstinātu iedzimtu būtisku anomāliju risku pēc interferona beta iedarbības apaugļošanās vai grūtniecības pirmā trimestra laikā. Tomēr iedarbības ilgums pirmā trimestra laikā nav skaidri zināms, jo dati tika apkopoti, kad interferons beta bija kontraindicēts grūtniecības laikā, un ārstēšana, iespējams, tika pārtraukta, kad tika atklāta un/vai apstiprināta grūtniecība. Pieredze par iedarbību otrā un trešā trimestra laikā ir ļoti ierobežota.

Pamatojoties uz datiem par dzīvniekiem (skatīt 5.3. apakšpunktu), iespējams paaugstināts spontānā aborta risks. Pamatojoties uz pašlaik pieejamajiem datiem, nav iespējams pilnībā novērtēt spontānā aborta risku saistībā ar interferona beta lietošanu sievietēm grūtniecības laikā, tomēr pagaidām dati par paaugstinātu risku nelielina.

Ja klīniski nepieciešams, var apsvērt Rebif lietošanu grūtniecības laikā.

### Barošana ar krūti

Ierobežotā informācija, kas pieejama par interferona beta-1a izdalīšanos pienā, kā arī interferona beta ķīmiskās/fizioloģiskās īpašības liecina, ka interferona beta-1a izdalīšanās cilvēka pienā ir niecīga. Nav sagaidāma kaitīga ietekme uz jaundzimušo/zīdaiņi, kurš tiek barots ar krūti.

Rebif drīkst lietot barošanas ar krūti laikā.

## Fertilitāte

Rebif ietekme uz fertilitāti nav pētīta.

### **4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Ar centrālās nervu sistēmas darbības traucējumiem saistītās nevēlamās blakusparādības (piemēram, reibonis) interferonu lietošanas gadījumā var ietekmēt pacienta spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus (skatīt 4.8. apakšpunktu).

### **4.8. Nevēlamās blakusparādības**

#### Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežāk sastopamās nevēlamās reakcijas Rebif ārstēšanās laikā ir saistītas ar gripai līdzīgo sindromu. Gripai līdzīgiem simptomiem ir tendence būt vairāk izteiktiem terapijas sākumā, un terapiju turpinot to sastopamība samazinās. Apmēram 70% pacientu, kuri ir ārstēti ar Rebif, pirmajos sešos ārstēšanas mēnešos var izpausties tipiskais ar interferonu lietošanu saistītais gripai līdzīgais sindroms. Apmēram 30% pacientu novēro reakcijas injekcijas vietā, kas parasti izpaužas kā viegls iekaisums vai eritēma. Bieži novērota asimptomātiska aknu funkciju laboratorisko rādītāju palielināšanās, kā arī balto asinsķermenīšu samazināšanās.

Lielākā daļa nevēlamo blakusparādību, kas novērotas, lietojot interferonu beta-1a, pārsvarā ir viegli izteiktas un pārejošas, un izzūd līdz ar devas samazināšanu. Gadījumā, ja blakusparādības ir smagas vai nepāriet, Rebif deva, pēc ārsta ieskatiem, uz laiku ir jāsamazina vai arī lietošana jāpārtrauc.

#### Nevēlamo blakusparādību saraksts

Par turpmāk minētajām nevēlamām blakusparādībām ziņots klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas ziņojumos (*ar zvaigznīti [\*] apzīmētas nevēlamās blakusparādības, kas novērotas pēcreģistrācijas uzraudzības periodā*). Turpmāk lietotajai sastopamības biežuma terminoloģijai izmantoti šādi iedalījumi: ļoti bieži ( $\geq 1/10$ ), bieži ( $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ ), retāk ( $\geq 1/1\,000$  līdz  $< 1/100$ ), reti ( $\geq 1/10\,000$  līdz  $< 1/1\,000$ ), ļoti reti ( $< 1/10\,000$ ), biežums nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

#### Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi

|             |                                                                                                                                                                                                        |
|-------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Ļoti bieži: | neitropēnija, limfopēnija, leikopēnija, trombocitopēnija, anēmija                                                                                                                                      |
| Reti:       | Trombotiskā mikroangiopātija, tostarp trombotiska trombocitopēniska purpura/hemolītiski urēmiskais sindroms* (interferona beta preparātu grupas apzīmējums; skatīt 4.4. apakšpunktu), pancitopēnija *. |

#### Endokrīnās sistēmas traucējumi

|        |                                                                                     |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| Retāk: | vairogdziedzera disfunkcija, kas visbiežāk izpaužas kā hipotireoze vai hipertireoze |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|

#### Imūnās sistēmas traucējumi

|       |                           |
|-------|---------------------------|
| Reti: | anafilaktiskas reakcijas* |
|-------|---------------------------|

#### Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi

|             |                                                               |
|-------------|---------------------------------------------------------------|
| Ļoti bieži: | asimptomātiska transamināžu koncentrācijas paaugstināšanās    |
| Bieži:      | smaga transamināžu koncentrācijas paaugstināšanās             |
| Retāk:      | hepatīts ar dzelti vai bez tās*                               |
| Reti:       | aknu mazspēja* (skatīt 4.4. apakšpunktu), autoimūns hepatīts* |

#### Psihiskie traucējumi

|        |                        |
|--------|------------------------|
| Bieži: | depresija, bezmiegs    |
| Reti:  | pašnāvības mēģinājums* |

#### Nervu sistēmas traucējumi

|                     |                                                                                                                                                                                       |
|---------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Ļoti bieži:         | galvassāpes                                                                                                                                                                           |
| Retāk:              | epileptiskas lēkmes*                                                                                                                                                                  |
| Biežums nav zināms: | pārejoši neiroloģiskie simptomi (t.i., hipestēzija, muskuļu spazmas, parestēzijas, apgrūtināta staigāšana, muskuļu-skeleta stīvums), kas var imitēt multiplās sklerozes paasinājumus* |

#### Acu bojājumi

|        |                                                                                                                |
|--------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Retāk: | tīklenes asinsvadu bojājumi (t.i., retinopātija, vates plankumi un tīklenes artēriju vai vēnu nosprostošanās)* |
|--------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

#### Asinsvadu sistēmas traucējumi

|        |                          |
|--------|--------------------------|
| Retāk: | trombembolijas notikumi* |
|--------|--------------------------|

#### Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības

|                     |                                                                                                                              |
|---------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Retāk:              | aizdusa*                                                                                                                     |
| Biežums nav zināms: | plaušu arteriālā hipertensija* (klases apzīmējums interferonu saturošām zālēm, skatīt turpmāk Plaušu arteriālā hipertensija) |

#### Kuņģa-zarnu trakta traucējumi

|        |                               |
|--------|-------------------------------|
| Bieži: | caureja, vemšana, slikta dūša |
|--------|-------------------------------|

#### Ādas un zemādas audu bojājumi

|        |                                                                                                                                                          |
|--------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Bieži: | nieze, izsitumi, eritematozi izsitumi, makulo-papulozi izsitumi, alopēcija*                                                                              |
| Retāk: | nātrene*                                                                                                                                                 |
| Reti:  | Kvinkes tūska (angioneirotiskā tūska)*, <i>erythema multiforme</i> *, <i>erythema multiforme</i> - līdzīgas ādas reakcijas*, Stīvensa–Džonsona sindroms* |

#### Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi

|        |                                             |
|--------|---------------------------------------------|
| Bieži: | mialģija, artralģija                        |
| Reti:  | zāļu izraisīts <i>lupus erythematosus</i> * |

#### Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi

|       |                                                                      |
|-------|----------------------------------------------------------------------|
| Reti: | Nefrotiskais sindroms*, glomeruloskleroze* (skatīt 4.4. apakšpunktu) |
|-------|----------------------------------------------------------------------|

#### Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā

|                     |                                                                                                                                          |
|---------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Ļoti bieži:         | iekaisums injekcijas vietā, reakcija injekcijas vietā, gripai līdzīgi simptomi                                                           |
| Bieži:              | sāpes injekcijas vietā, nogurums, drebuļi, drudzis                                                                                       |
| Retāk:              | injekcijas vietas nekroze, palpējama masa injekcijas vietā, abscess injekcijas vietā, infekcija injekcijas vietā*, pastiprināta svīšana* |
| Reti:               | celulīts injekcijas vietā*                                                                                                               |
| Biežums nav zināms: | panikulīts (radās injekcijas vietā)                                                                                                      |

#### Pediatriskā populācija

Bērniem vai pusaudžiem nav veikti oficiāli klīniskie pētījumi vai farmakokinētikas pētījumi. Ierobežotie dati par drošumu liecina, ka bērniem un pusaudžiem (vecumā no 2 līdz 17 gadiem), kuri trīs reizes nedēļā lieto 22 mikrogramus vai 44 mikrogramus Rebif, novēro līdzīgu drošuma profilu kā pieaugušajiem.

#### Zāļu grupai raksturīgā iedarbība

Ar interferonu lietošanu tiek saistīta anoreksija, reibonis, trauksme, aritmijas, vazodilatācija un sirdsklauves, menorāģija, metrorāģija. Ārstēšanas laikā ar beta interferonu var pastiprināties autoantivielu veidošanās.

## Plaušu arteriālā hipertensija

Lietojot interferonu beta saturošas zāles, ziņots par plaušu arteriālas hipertensijas (PAH) gadījumiem. Par notikumiem ziņoja dažādos laika punktos, tajā skaitā vairākus gadus pēc ārstēšanas ar interferonu beta uzsākšanas.

## Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

## **4.9. Pārdozēšana**

Pārdozēšanas gadījumā pacients jāhospitalizē novērošanai un jāveic nepieciešamā uzturošā terapija.

# **5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**

## **5.1. Farmakodinamiskās īpašības**

Farmakoterapeitiskā grupa: imūnstimulatori, interferoni, ATĶ kods: L03AB07

Interferoni ir endogēnu glikoproteīnu grupa, kam piemīt imūnmodulējošas, pretvīrusu un antiproliferatīvas īpašības.

Rebif (interferons beta-1a) ir tāda pati aminoskābju secība kā endogēnajam cilvēka interferonam beta. To producē zīdītāju šūnas (Ķīnas kāmju olnīcas), tādēļ tas ir glikolizēts tāpat kā dabiskais olbaltums.

Neatkarīgi no ievadīšanas veida Rebif lietošana saistīta ar izteiktām farmakodinamiskām pārmaiņām. Pēc vienreizējas devas 24 stundu laikā palielinās intracelulārā un seruma 2-5A sintetāzes aktivitāte un beta-2 mikroglobulīna un neopterīna koncentrācija serumā, kas sāk pazemināties pēc 2 dienām. Intramuskulāra un subkutāna ievadīšana izraisa pilnvērtīgu atbildes reakciju. Pēc atkārtotas subkutānas ievadīšanas ik pēc 48 stundām (4 devas) šie bioloģiskās atbildes reakcijas raksturlielumi saglabājas paaugstināti, neattīstoties tolerances pazīmēm.

Pēc subkutānas devu ievadīšanas veseliem brīvprātīgajiem interferons beta-1a ierosina bioloģiskās atbildes reakcijas marķieru (piem., 2',5'-OAS aktivitāti, neopterīna un beta 2-mikroglobulīna) veidošanos. Laiks līdz maksimālās koncentrācijas sasniegšanai pēc vienreizējas subkutānas injekcijas bija no 24 līdz 48 stundām neopterīna, beta-2-mikroglobulīna un 2'5'OAS izdales gadījumā, 12 stundas MX1 gadījumā un 24 stundas OAS1 un OAS2 gēnu ekspresijas gadījumā. Lielākajai daļai šo marķieru pēc pirmās un sestās ievadīšanas reizes novēroja līdzīgu maksimālo koncentrāciju un laiku līdz tās sasniegšanai.

Precīzs Rebif darbības mehānisms multiplās sklerozes gadījumā vēl tiek pētīts.

## Recidivējoši-remitējoša multiplā skleroze

Rebif lietošanas drošums un efektivitāte pētīta pacientiem ar recidivējoši-remitējošu multiplo sklerozi 11 – 44 mikrogramu (3 – 12 miljoni SV) devās, kas ievadītas subkutāni trīs reizes nedēļā. Apstiprinātā lietošanas shēmā pierādīts, ka Rebif 22 mikrogrami mazina klīnisko recidīvu rašanās biežumu (aptuveni par 30% 2 gados) un smagumu pacientiem, kuriem divos iepriekšējos gados bijuši vismaz 2 paasinājumi un kuriem pēc EDSS sākumā bija 0-5,0 punkti. Pacientu daļa, kuriem progresēja invaliditāte, nosakot vismaz pēc viena punkta palielināšanās EDSS, kas apstiprināts pēc trim mēnešiem, samazinājās no 39% (placebo) līdz 30% (Rebif 22 mikrogrami). Četru gadu laikā vidējais paasināšanās samazinājums bija 22% pacientiem, kuri ārstēti ar Rebif 22 mikrogrami, un 29%



pacientiem, kuri ārstēti ar Rebif 44 mikrogrami, salīdzinot ar pacientu grupu, kuri ārstēti ar placebo 2 gadus un tad vai nu ar Rebif 22, vai Rebif 44 mikrogrami 2 gadus.

#### Sekundāra progresējoša multiplā skleroze

Trīs gadu ilgā pētījumā pacientiem ar sekundāru progresējošu multiplo sklerozi (EDSS punktu skaits 3-6,5) ar liecībām par slimības progresēšanu pēdējo divu gadu laikā un kuriem nav bijuši paasinājumi pēdējās 8 nedēļās, Rebif nav uzrādījis vērā ņemamu invaliditātes progresēšanas samazināšanos, bet recidīvu rašanās biežums samazinājās apmēram par 30%. Pacienti tika sadalīti divās apakšgrupās (vieni, kuriem ir bijuši recidīvi pēdējo divu gadu laikā pirms pētījuma uzsākšanas un otri, kuriem recidīvu nav bijis) un pacientiem, kuriem nebija bijuši recidīvi, netika novērota ietekme uz invaliditāti, bet pacientiem ar recidīviem, attiecībā uz invaliditātes progresēšanu pētījuma beigās, tā samazinājās no 70% (placebo) līdz 57% (kombinējot Rebif 22 mikrogrami un 44 mikrogrami). Šie rezultāti ir iegūti pacientiem nezinot un retrospektīvi un tādēļ tie jāinterpretē uzmanīgi.

#### Primāra progresējoša multiplā skleroze

Rebif vēl nav ticis pētīts pacientiem ar primāru progresējošu multiplo sklerozi, tādēļ šajos gadījumos tas netiek lietots.

### **5.2. Farmakokinētiskās īpašības**

#### Uzsūkšanās

Veseliem brīvprātīgiem pēc intravenozas ievadīšanas interferona beta-1a seruma koncentrācijas eksponenciālā pieauguma līkne uzrādīja strauju pieaugumu proporcionāli devai. Rebif subkutāna un intramuskulāra ievadīšana rada ekvivalentu interferona beta ekspozīciju.

#### Izkliede

Pēc atkārtotām subkutāni ievadītām 22 un 44 mikrogramu Rebif devām maksimālo koncentrāciju parasti novēroja pēc 8 stundām, tomēr šis laiks varēja būt ļoti atšķirīgs.

#### Eliminācija

Pēc atkārtotām subkutāni ievadītām devām diapazonā no 22 mikrogramiem līdz 44 mikrogramiem galvenie FK rādītāji ( $AUC_{\tau}$  un  $C_{\max}$ ) veseliem brīvprātīgajiem palielinājās proporcionāli devas palielinājumam. Aprēķinātais šķietamais eliminācijas pusperiods ir no 50 līdz 60 stundām, kas atbilst akumulācijai pēc vairāku devu ievadīšanas.

#### Vielmaiņa

Interferonu beta-1a metabolizē, un tas tiek izvadīts galvenokārt caur aknām un nierēm.

### **5.3. Preklīniskie dati par drošumu**

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti un genotoksicitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Rebif kancerogenitāte nav pētīta.

Embriofetālās toksicitātes pētījumos pērtiķiem netika novērotas reproduktīvo funkciju traucējumu pazīmes. Pētījumos ar dzīvniekiem, kuri lietoja citu alfa un beta interferonu, ziņots par paaugstinātu spontānā aborta risku. Nav pieejama informācija par interferona beta-1a ietekmi uz tēviņu auglību.

## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

### **6.1. Palīgvielu saraksts**

Mannīts  
Poloksamērs 188  
L-metionīns  
Benzilspirts  
Nātrija acetāts  
Etiķskābe pH regulēšanai  
Nātrija hidroksīds pH regulēšanai  
Ūdens injekcijām.

### **6.2. Nesaderība**

Nav piemērojama.

### **6.3. Uzglabāšanas laiks**

18 mēneši  
Pēc pirmās injekcijas izlietot 28 dienās.

### **6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C), nenovietot saldētavas tuvumā. Nesasaldēt. Uzglabāt kārtidžu oriģinālā iepakojumā, la pasargātu no gaismas.

Ierīce (RebiSmart), kas satur ar Rebif pildītu kārtidžu, ir jāuzglabā ledusskapī (2°C – 8°C) ierīces kastītē.

Lietojot ambulatori, pacients drīkst izņemt Rebif no ledusskapja un uzglabāt to temperatūrā līdz 25°C vienu reizi līdz 14 dienām. Pēc tam Rebif atkal ir jāuzglabā ledusskapī un jāizlieto līdz derīguma termiņa beigām.

### **6.5. Iepakojuma veids un saturs**

Kārtidžs (I tipa stikla) ar aizbāzni (gumijas) un vāciņu (alumīnija ar halobutīla gumiju), kas satur 1,5 ml šķīduma injekcijām.

Iepakojumos pa 4 vai 12 kārtidžiem.  
Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

### **6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos**

Šķīdums injekcijām uzpildītā kārtidžā ir gatavs lietošanai ar RebiSmart elektronisko injicēšanas ierīci. Informāciju par ierīces uzglabāšanu kopā ar kārtidžu skatīt 6.4. apakšpunktā.

Paredzēts vairākkārtējai lietošanai. Drīkst lietot tikai dzidru vai viegli opalescējošu šķīdumu bez daļiņām un bez redzamām bojājuma pazīmēm.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

## **7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

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

## **8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

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

## **9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 1998. gada 4. maijs  
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2008. gada 4. maijs

## **10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu>.

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Rebif 44 mikrogrami/0,5 ml šķīdums injekcijām kārtidžā

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrs uzpildītais kārtidžs satur 132 mikrogramus (36 MSV\*) interferona beta-1a\*\* 1,5 ml šķīdumā, kas atbilst 88 mikrogramiem/ml.

\* Miljons starptautisko vienību, noteiktas pēc citopātiskā efekta (CPE) pārbaudes pret vietējo interferona beta-1a standartu, kas kalibrēts pret pastāvošo starptautisko NIH standartu (GB-23-902-531).

\*\* Iegūts no Ķīnas kāmjū olnīcu šūnām (ĶKO-K1), izmantojot rekombinanto DNS tehnoloģiju.

Palīgviela ar zināmu iedarbību: satur 2,5 mg benzilspirta katrā 0,5 ml devā.  
Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām kārtidžā.

Dzidrs vai viegli opalescējošs šķidrums ar pH 3,7 līdz 4,1 un osmolaritāti 250 līdz 450 mOsm/l.

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

Rebif ir paredzēts ārstēšanai, ja:

- pacientiem ir viena demielinizējošas slimības epizode un aktīvs iekaisuma process, ja izslēgtas alternatīvas diagnozes un noteikts augsts klīniski definētas multiplās sklerozes risks (skatīt 5.1. apakšpunktu);
- pacientiem ir recidivējoša multiplā skleroze. Klīniskos pētījumos to raksturoja divi vai vairāki akūti paasinājumi pēdējo divu gadu laikā (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Rebif iedarbība vēl nav pētīta pacientiem ar sekundāru progresējošu multiplo sklerozi bez recidivējošas aktivitātes (skatīt 5.1. apakšpunktu).

### 4.2. Devas un lietošanas veids

Terapija jāuzsāk šīs slimības ārstēšanā pieredzējuša ārsta uzraudzībā.

Pacientiem, kuriem tiek sākota ārstēšana ar Rebif, ir pieejami Rebif 22 mikrogramu un Rebif 44 mikrogramu šķīduma injekcijām kārtidžā iepakojumi lietošanai ar RebiSmart elektronisko injicēšanas ierīci, kas nodrošina automātisku devas titrēšanu, kura pielāgota pacientam nepieciešamajam daudzumam pirmajā ārstēšanas mēnesī.

#### Devas

Pirmo reizi sākot ārstēšanu ar Rebif, lai atļautu attīstīties tahifilaksei un tādējādi mazinātu nevēlamās blakusparādības, kā sākuma devu ieteicams subkutāni ievadīt 8,8 mikrogramus un tad 4 nedēļu laikā palielināt devu līdz mērķa devai atbilstoši šai tabulai:

|              | Ieteicamā titrēšana<br>(% no pēdējās devas) | Rebif 44 mikrogramu<br>devas titrēšana trīs reizes<br>nedēļā (trn) |
|--------------|---------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|
| 1.-2. nedēļa | 20%                                         | 8,8 mikrogrami trn                                                 |
| 3.-4. nedēļa | 50%                                         | 22 mikrogrami trn                                                  |
| 5.+ nedēļa   | 100%                                        | 44 mikrogrami trn                                                  |

#### Pirmā demielinizējošas slimības epizode

Pēc pirmās demielinizējošas slimības epizodes nozīmētā deva pacientiem ir 44 mikrogrami Rebif trīs reizes nedēļā subkutānas injekcijas veidā.

#### Recidivējoša multiplā skleroze

Ieteicamā Rebif lietošanas shēma ir 44 mikrogrami trīs reizes nedēļā subkutānas injekcijas veidā. Mazāka deva, 22 mikrogrami, ko arī lieto trīs reizes nedēļā subkutānas injekcijas veidā, ieteicama pacientiem, kuriem, pēc ārstējošā speciālista domām, ir lielākas devas nepanesamība.

#### Pediātriskā populācija

Bērniem vai pusaudžiem nav veikti oficiāli klīniskie pētījumi vai farmakokinētikas pētījumi. Tomēr pediātriskā retrospektīvā kohortu pētījumā tika apkopoti dati par Rebif drošumu no bērnu (n=52) un pusaudžu (n=255) medicīniskajiem ierakstiem. Šī pētījuma rezultāti liecina, ka bērniem (vecumā no 2 līdz 11 gadiem) un pusaudžiem (vecumā no 12 līdz 17 gadiem), kuri trīs reizes nedēļā subkutāni lieto 22 mikrogramus vai 44 mikrogramus Rebif, novēro līdzīgu drošuma profilu kā pieaugušajiem.

Rebif drošums un efektivitāte, lietojot bērniem līdz 2 gadiem, līdz šim nav pierādīta. Rebif nedrīkst lietot šajā vecuma grupā.

#### Lietošanas veids

Rebif šķīdums subkutānām injekcijām kārtidzā ir paredzēts vairākkārtējai lietošanai ar RebiSmart elektronisko injicēšanas ierīci pēc atbilstošas pacienta un/vai aprūpētāja apmācības.

Ievadot preparātu, jāievēro lietošanas instrukcijā un RebiSmart pievienotajā lietošanas pamācībā sniegtie norādījumi par ievadīšanu.

Lai samazinātu ar Rebif ievadīšanu saistītos gripai līdzīgus simptomus, pirms injekcijas un papildus vēl 24 stundas pēc katras injekcijas ieteicams lietot pretdrudža un pretšāpju līdzekli.

Pašlaik nav zināms, cik ilgi pacienti jāārstē. Rebif lietošanas drošums un efektivitāte pierādīta tikai 4 gadu ārstēšanas periodā. Pacientu stāvokli ieteicams novērtēt vismaz katru otro gadu 4 gadu periodā no ārstēšanas sākuma. Lēmums par terapijas turpināšanu jāpieņem ārstējošam ārstam individuāli katrā gadījumā.

### **4.3. Kontrindikācijas**

- Paaugstināta jutība pret dabisko vai rekombinanto interferonu beta vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
- Smaga depresija un/vai pašnāvības tieksmes (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

### **4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

#### Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

## Vispārēji ieteikumi

Pacienti jāinformē par biežāk novērotajām ar interferona beta lietošanu saistītām nevēlamām blakusparādībām, to vidū par gripai līdzīgo sindromu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Šie simptomi parasti izteiktāki ir ārstēšanas sākumā, ārstēšanas gaitā tie rodas retāk un ir vājāk izteikti.

## Trombotiskā mikroangiopātija (TMA)

Saistībā ar beta interferonu saturošo preparātu lietošanu ir saņemti ziņojumi par trombotiskās mikroangiopātijas gadījumiem, tostarp ar letālu iznākumu, kas izpaudušies kā trombotiska trombocitopēniska purpura (TTP) vai hemolītiski urēmiskais sindroms (HUS). Par šīm blakusparādībām tika ziņots dažādos ārstēšanas laika posmos, un tās var rasties vairākas nedēļas vai pat tikai vairākus gadus pēc beta interferona terapijas uzsākšanas. Agrīnas klīniskās izpausmes ir, piemēram, trombocitopēnija, pirmo reizi konstatēta hipertensija, drudzis, centrālās nervu sistēmas simptomi (piemēram, apjukums un parēze) un traucēta nieru funkcija. Laboratorisko izmeklējumu rezultāti, kas norāda uz TMA, ir arī samazināts trombocītu skaits, hemolīzes izraisīts paaugstināts laktātdehidrogenāzes (LDH) līmenis serumā un šistocīti (eritrocītu fragmentus) asins uztriepē. Tāpēc, ja tiek novērotas klīniskās TMA pazīmes, ir ieteicams veikt papildu analīzes trombocītu līmeņa, LDH līmeņa serumā, asins uztriepju un nieru darbības noteikšanai. Ja tiek diagnosticēta TMA, nekavējoties jāuzsāk terapija (apsverot plazmaferēzes izmantošanu) un ir ieteicams nekavējoties pārtraukt Rebif lietošanu.

## Depresija un pašnāvības tieksmes

Rebif uzmanīgi jānozīmē pacientiem ar jau esošu vai iepriekš bijušu depresiju, īpaši tiem, kuri ir domājuši par pašnāvību (skatīt 4.3. apakšpunktu). Zināms, ka depresija un pašnāvības tieksme pacientiem ar multiplo sklerozi, kuri vienlaicīgi lieto interferonu, novērojama biežāk. Ar Rebif ārstētiem pacientiem jāiesaka nekavējoties ziņot ārstam par depresijas simptomiem un/vai pašnāvības tieksmi. Pacienti, kuriem rodas depresija, terapijas laikā ar Rebif rūpīgi jānovēro un atbilstoši jāārstē. Jāapsver Rebif terapijas pārtraukšanas nepieciešamība (skatīt 4.3. un 4.8. apakšpunktu).

## Epileptiskas lēkmes

Rebif uzmanīgi jānozīmē pacientiem ar krampjiem anamnēzē, tiem, kuri saņem pretkrampju terapiju (pretepilepsijas līdzekļus), īpaši, ja epilepsija netiek pietiekami kontrolēta ar pretepilepsijas līdzekļiem (skatīt 4.5. un 4.8. apakšpunktu).

## Sirds slimība

Pacienti ar sirds slimību, piemēram, stenokardiju, sastrēguma sirds mazspēju vai aritmiju, rūpīgi jānovēro, vai interferona beta-1a terapijas sākumā nepasliktinās klīniskais stāvoklis. Ar interferona beta-1a terapiju saistītā gripai līdzīgā sindroma simptomi pacientiem ar sirds slimību var pasliktināt stāvokli.

## Nekroze injekcijas vietā

Pacientiem, kuri saņem Rebif, novērota nekroze injekcijas vietā (IVN) (skatīt 4.8. apakšpunktu). Lai mazinātu injekcijas vietas nekrozes risku, pacientam jāiesaka

- ievērot aseptikas noteikumus injekcijas laikā,
- mainīt injekcijas vietu pēc katras devas.

Periodiski jāpārbauda pacienta injicēšanas iemaņas, īpaši, ja rodas reakcijas injekcijas vietā.

Ja pacientam rodas ādas bojājums, kas varētu būt saistīts ar pietūkumu vai šķidruma noplūdi no injekcijas vietas, pacientam jāiesaka pirms Rebif injekciju turpināšanas konsultēties ar ārstu. Ja pacientam ir daudzi ādas bojājumi, Rebif lietošana jāpārtrauc, līdz brūces sadzijušas. Atsevišķa ādas bojājuma gadījumā terapiju var turpināt, ja vien nekroze nav pārāk plaša.

## Aknu disfunkcija

Klīniskajos pētījumos ar Rebif bieži tika novērota asimptomātiska aknu transamināžu (īpaši ALAT) un 1 – 3% pacientu aknu transamināžu paaugstināšanās, 5 reizes pārsniedzot normas augšējo robežu (NAR). Ja nav klīnisko simptomu, seruma ALAT līmenis jānosaka pirms uzsākt terapiju, terapijas 1, 3 un 6 mēnesī un tāpat arī periodiski pēc tam. Rebif deva būtu jāsamazina, ja ALAT pieaug vairāk kā 5 reizes virs NAR un pakāpeniski atkal jāpalielina pēc tam, kad enzīmu līmenis ir normalizējies. Rebif uzmanīgi jānozīmē pacientiem, kuriem anamnēzē ir nopietnas aknu slimības, aktīvas aknu slimības klīniskas izpausmes, pārmērīga alkohola lietošana vai palielināts seruma ALAT (>2,5 reizes virs NAR). Ārstēšana ar Rebif jāpārtrauc, ja parādās dzelte vai arī kādi citi aknu darbības traucējumu simptomi.

Rebif, līdzīgi citiem beta interferoniem, var izraisīt nopietnus aknu bojājumus, ieskaitot akūtu aknu mazspēju (skatīt 4.8. apakšpunktu). Vairums smago aknu bojājumu gadījumu novēroti pirmajos sešos ārstēšanas mēnešos. Reti novērotās simptomātiskās aknu disfunkcijas attīstības mehānisms nav zināms. Specifiski riska faktori nav zināmi.

## Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi

### *Nefrotiskais sindroms*

Beta interferona terapijas laikā ziņots par nefrotiskā sindroma gadījumiem, kuriem pamatā ir dažādas nefropātijas, ieskaitot sabrūkošu fokālu segmentāru glomerulosklerozi (FSGS), minimālo pārmaiņu glomerulonefrītu (MPG), membranoproliferatīvo glomerulonefrītu (MPGN) un membranozo glomerulopātiju (MGN). Par šiem notikumiem ziņots dažādos ārstēšanas laika punktos, un tie var rasties pēc vairāku gadu ilgas beta interferona terapijas. Ieteicama periodiska agrīno pazīmju un simptomu, piemēram, tūskas, proteīnūrijas un nieru darbības traucējumu, uzraudzība, īpaši pacientiem ar paaugstinātu nieru slimības risku. Nepieciešama nefrotiskā sindroma tūlītēja ārstēšana, kā arī jāapsver Rebif terapijas pārtraukšana.

## Laboratorisko raksturlielumu novirzes

Interferonu lietošanas gadījumā novērotas laboratorisko raksturlielumu novirzes. Kopumā šīs novirzes ir nedaudz biežāk sastopamas lietojot Rebif 44 nekā Rebif 22 mikrogrami. Tāpēc, papildus šīm laboratoriskajām pārbaudēm, kas parasti nepieciešamas pacientiem ar multiplo sklerozi, ieteicams regulāri terapijas 1, 3 un 6 mēnesī, atbilstoši instrukcijai, un, ja nav klīnisko simptomu, arī periodiski pēc tam veikt aknu enzīmu kontroli, kā arī pārbaudīt pilnu un diferencētu leukocītu formulu un trombocītu skaitu. Šīs pārbaudes jāveic biežāk, kad tiek uzsākta terapija ar Rebif 44 mikrogrami.

## Vairogdziedzera darbības traucējumi

Pacientiem, kuri tiek ārstēti ar Rebif retos gadījumos var attīstīties jaunas vairogdziedzera pataloģijas, kā arī pasliktināties jau esošās. Vēlams pārbaudīt vairogdziedzera funkcionālos rādītājus sākumā, kā arī noviržu gadījumā katrus 6 – 12 mēnešus pēc terapijas uzsākšanas. Ja testi sākumā ir normāli, tad atkārtota pārbaude nav nepieciešama, bet tos nepieciešams veikt, ja parādās kādas vairogdziedzera funkcionālo traucējumu klīniskas izpausmes (skatīt 4.8. apakšpunktu).

## Smaga nieru vai aknu mazspēja un smaga mielosupresija

Ārstējot ar interferonu beta-1a pacientus ar smagu nieru un aknu mazspēju, kā arī pacientus ar smagu mielosupresiju, jāievēro piesardzība un pacienti rūpīgi jānovēro.

### Neitralizējošās antivielas

Serumā var izveidoties neitralizējošās antivielas pret interferonu beta-1a. Vēl nav noskaidrots precīzs antivielu rašanās biežums. Klīniskie dati liecina, ka pēc 24 – 48 Rebif 44 mikrogrami terapijas mēnešiem aptuveni 13 līdz 14% pacientu rodas pastāvīgas seruma antivielas pret interferonu beta-1a. Konstatēts, ka antivielu klātbūtnē pavājinās farmakodinamiskā atbildes reakcija pret interferonu beta-1a (beta-2 mikroglobulīnu un neoptērīnu). Lai gan antivielu indukcijas klīniskā nozīme vēl nav pilnībā noskaidrota, neitralizējošo antivielu veidošanās saistīta ar samazinātu ietekmi uz klīniskiem un MRI raksturlielumiem. Ja pacientam ir vāja atbildes reakcija pret Rebif terapiju un konstatētas neitralizējošās antivielas, ārstējošam ārstam jāizvērtē Rebif terapijas turpināšanas ieguvumu un riska attiecība.

Dažādu metožu izmantošana, lai noteiktu seruma antivielas, un atšķirīgas antivielu pozitivitātes definīcijas ierobežo iespēju salīdzināt dažādu preparātu antigenitāti.

### Citas multiplās sklerozes formas

Ir pieejami tikai reti ziņojumi par drošumu un efektivitāti no ne-ambulatoriem pacientiem ar multiplo sklerozi. Rebif vēl nav ticis pētīts pacientiem ar primāru progresējošu multiplo sklerozi un to nedrīkst lietot šiem pacientiem.

### Palīgvielas

#### *Nātrija saturs*

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

#### *Benzilspirts*

Šīs zāles satur benzilspirtu. Benzilspirts var izraisīt alerģiskas reakcijas.

Uzraugiet pacientus, kuri ir jaunāki par 3 gadiem, vai tiem nerodas elpošanas traucējumu simptomi.

Pastāstiet pacientēm, kuras ir grūtnieces vai baro bērnu ar krūti, par iespējamo risku, ko rada palīgviela - benzilspirts, kas laika gaitā var uzkrāties un izraisīt metabolisko acidozi. Lietojiet piesardzīgi pacientiem ar aknu vai nieru darbības traucējumiem iespējamā palīgvielas – benzilspirta radītā riska dēļ, kas laika gaitā var uzkrāties un izraisīt metabolisko acidozi.

### **4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

Mijiedarbības pētījumi cilvēkam ar interferonu beta-1a nav veikti.

Ziņots, ka interferoni pavācina aknu citohroma P450 atkarīgo enzīmu aktivitāti cilvēkam un dzīvniekiem. Jāuzmanās, lietojot Rebif kombinācijā ar preparātiem, kam ir šaurs terapeitiskās darbības platums un kuru klīrenss lielā mērā atkarīgs no citohroma P450 sistēmas, piemēram, ar pretepilepsijas līdzekļiem un dažām antidepresantu grupas zālēm.

Rebif mijiedarbība ar kortikosteroīdiem vai adrenokortikotropo hormonu (AKTH) nav sistemātiski pētīta. Klīniskie pētījumi liecina, ka pacienti ar multiplo sklerozi recidīva laikā var lietot Rebif un kortikosteroīdus vai AKTH.



#### **4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

##### Grūtniecība

Dati par lielu skaitu (vairāk nekā 1 000 grūtniecības iznākumu) sieviešu no reģistriem un pēcreģistrācijas pieredze neuzrāda paaugstinātu iedzimtu būtisku anomāliju risku pēc interferona beta iedarbības apaugļošanās vai grūtniecības pirmā trimestra laikā. Tomēr iedarbības ilgums pirmā trimestra laikā nav skaidri zināms, jo dati tika apkopoti, kad interferons beta bija kontrindicēts grūtniecības laikā, un ārstēšana, iespējams, tika pārtraukta, kad tika atklāta un/vai apstiprināta grūtniecība. Pieredze par iedarbību otrā un trešā trimestra laikā ir ļoti ierobežota.

Pamatojoties uz datiem par dzīvniekiem (skatīt 5.3. apakšpunktu), iespējams paaugstināts spontānā aborta risks. Pamatojoties uz pašlaik pieejamajiem datiem, nav iespējams pilnībā novērtēt spontānā aborta risku saistībā ar interferona beta lietošanu sievietēm grūtniecības laikā, tomēr pagaidām dati par paaugstinātu risku neliecina.

Ja klīniski nepieciešams, var apsvērt Rebif lietošanu grūtniecības laikā.

##### Barošana ar krūti

Ierobežotā informācija, kas pieejama par interferona beta-1a izdalīšanos pienā, kā arī interferona beta ķīmiskās/fizioloģiskās īpašības liecina, ka interferona beta-1a izdalīšanās cilvēka pienā ir niecīga. Nav sagaidāma kaitīga ietekme uz jaundzimušo/zīdaiņi, kurš tiek barots ar krūti.

Rebif drīkst lietot barošanas ar krūti laikā.

##### Fertilitāte

Rebif ietekme uz fertilitāti nav pētīta.

#### **4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Ar centrālās nervu sistēmas darbības traucējumiem saistītās nevēlamās blakusparādības (piemēram, reibonis) interferonu lietošanas gadījumā var ietekmēt pacienta spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus (skatīt 4.8. apakšpunktu).

#### **4.8. Nevēlamās blakusparādības**

##### Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežāk sastopamās nevēlamās reakcijas Rebif ārstēšanās laikā ir saistītas ar gripai līdzīgo sindromu. Gripai līdzīgiem simptomiem ir tendence būt vairāk izteiktiem terapijas sākumā, un terapiju turpinot to sastopamība samazinās. Apmēram 70% pacientu, kuri ir ārstēti ar Rebif, pirmajos sešos ārstēšanas mēnešos var izpausties tipiskais ar interferonu lietošanu saistītais gripai līdzīgais sindroms. Apmēram 30% pacientu novēro reakcijas injekcijas vietā, kas parasti izpaužas kā viegls iekaisums vai eritēma. Bieži novērota asimptomātiska aknu funkciju laboratorisko rādītāju palielināšanās, kā arī balto asinsķermenīšu samazināšanās.

Lielākā daļa nevēlamo blakusparādību, kas novērotas, lietojot interferonu beta-1a, pārsvarā ir viegli izteiktas un pārejošas, un izzūd līdz ar devas samazināšanu. Gadījumā, ja blakusparādības ir smagas vai nepāriet, Rebif deva, pēc ārsta ieskatiem, uz laiku ir jāsamazina vai arī lietošana jāpārtrauc.

## Nevēlamo blakusparādību saraksts

Par turpmāk minētajām nevēlamām blakusparādībām ziņots klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas ziņojumos (*ar zvaigznīti [\*] apzīmētas nevēlamās blakusparādības, kas novērotas pēcreģistrācijas uzraudzības periodā*). Turpmāk lietotajai sastopamības biežuma terminoloģijai izmantoti šādi iedalījumi: ļoti bieži ( $\geq 1/10$ ), bieži ( $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ ), retāk ( $\geq 1/1\ 000$  līdz  $< 1/100$ ), reti ( $\geq 1/10\ 000$  līdz  $< 1/1\ 000$ ), ļoti reti ( $< 1/10\ 000$ ), biežums nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

### Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi

Ļoti bieži: neitropēnija, limfopēnija, leikopēnija, trombocitopēnija, anēmija  
Reti: Trombotiskā mikroangiopātija, tostarp trombotiska trombocitopēniska purpura/hemolītiski urēmiskais sindroms\* (interferona beta preparātu grupas apzīmējums; skatīt 4.4. apakšpunktu), pancitopēnija \*.

### Endokrīnās sistēmas traucējumi

Retāk: vairogdziedzera disfunkcija, kas visbiežāk izpaužas kā hipotireoze vai hipertireoze

### Imūnās sistēmas traucējumi

Reti: anafilaktiskas reakcijas\*

### Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi

Ļoti bieži: asimptomātiska transamināžu koncentrācijas paaugstināšanās  
Bieži: smaga transamināžu koncentrācijas paaugstināšanās  
Retāk: hepatīts ar dzelti vai bez tās\*  
Reti: aknu mazspēja\* (skatīt 4.4. apakšpunktu), autoimūns hepatīts\*

### Psihiskie traucējumi

Bieži: depresija, bezmiegs  
Reti: pašnāvības mēģinājums\*

### Nervu sistēmas traucējumi

Ļoti bieži: galvassāpes  
Retāk: epileptiskas lēkmes\*  
Biežums nav zināms: pārejoši neiroloģiskie simptomi (t.i., hipestēzija, muskuļu spazmas, parestēzijas, apgrūtināta staigāšana, muskuļu-skeleta stīvums), kas var imitēt multiplās sklerozes paasinājumus\*

### Acu bojājumi

Retāk: tīklenes asinsvadu bojājumi (t.i., retinopātija, vates plankumi un tīklenes artēriju vai vēnu nosprostojums)\*

### Asinsvadu sistēmas traucējumi

Retāk: trombembolijas notikumi\*

### Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības

Retāk: aizdusa\*  
Biežums nav zināms: plaušu arteriālā hipertensija\* (klases apzīmējums interferonu saturošām zālēm, skatīt turpmāk Plaušu arteriālā hipertensija)

### Kuņģa-zarnu trakta traucējumi

Bieži: caureja, vemšana, slikta dūša

#### Ādas un zemādas audu bojājumi

|        |                                                                                                                                                          |
|--------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Bieži: | nieze, izsitumi, eritematozi izsitumi, makulo-papulozi izsitumi, alopecija*                                                                              |
| Retāk: | nātrene*                                                                                                                                                 |
| Reti:  | Kvinkes tūska (angioneirotiskā tūska)*, <i>erythema multiforme</i> *, <i>erythema multiforme</i> - līdzīgas ādas reakcijas*, Stīvensa–Džonsona sindroms* |

#### Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi

|        |                                             |
|--------|---------------------------------------------|
| Bieži: | mialģija, artralģija                        |
| Reti:  | zāļu izraisīts <i>lupus erythematosus</i> * |

#### Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi

|       |                                                                      |
|-------|----------------------------------------------------------------------|
| Reti: | Nefrotiskais sindroms*, glomeruloskleroze* (skatīt 4.4. apakšpunktu) |
|-------|----------------------------------------------------------------------|

#### Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā

|                     |                                                                                                                                          |
|---------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Ļoti bieži:         | iekaisums injekcijas vietā, reakcija injekcijas vietā, gripai līdzīgi simptomi                                                           |
| Bieži:              | sāpes injekcijas vietā, nogurums, drebuļi, drudzis                                                                                       |
| Retāk:              | injekcijas vietas nekroze, palpējama masa injekcijas vietā, abscess injekcijas vietā, infekcija injekcijas vietā*, pastiprināta svīšana* |
| Reti:               | celulīts injekcijas vietā*                                                                                                               |
| Biežums nav zināms: | panikulīts (radās injekcijas vietā)                                                                                                      |

#### Pediatriskā populācija

Bērniem vai pusaudžiem nav veikti oficiāli klīniskie pētījumi vai farmakokinētikas pētījumi. Ierobežotie dati par drošumu liecina, ka bērniem un pusaudžiem (vecumā no 2 līdz 17 gadiem), kuri trīs reizes nedēļā lieto 22 mikrogramus vai 44 mikrogramus Rebif, novēro līdzīgu drošuma profilu kā pieaugušajiem.

#### Zāļu grupai raksturīgā iedarbība

Ar interferonu lietošanu tiek saistīta anoreksija, reibonis, trauksme, aritmijas, vazodilatācija un sirdsklauves, menorāģija, metrorāģija.

Ārstēšanas laikā ar beta interferonu var pastiprināties autoantivielu veidošanās.

#### Plaušu arteriālā hipertensija

Lietojot interferonu beta saturošas zāles, ziņots par plaušu arteriālas hipertensijas (PAH) gadījumiem. Par notikumiem ziņoja dažādos laika punktos, tajā skaitā vairākus gadus pēc ārstēšanas ar interferonu beta uzsākšanas.

#### Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

### **4.9. Pārdozēšana**

Pārdozēšanas gadījumā pacients jāhospitalizē novērošanai un jāveic nepieciešamā uzturošā terapija.

## 5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

### 5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: imūnstimulatori, interferoni, ATĶ kods: L03AB07

Interferoni ir endogēnu glikoproteīnu grupa, kam piemīt imūnmodulējošas, pretvīrusu un antiproliferatīvas īpašības.

Rebif (interferons beta-1a) ir tāda pati aminoskābju secība kā endogēnajam cilvēka interferonam beta. To producē zīdītāju šūnas (Ķīnas kāmju olnīcas), tādēļ tas ir glikolizēts tāpat kā dabiskais olbaltums.

Neatkarīgi no ievadīšanas veida Rebif lietošana saistīta ar izteiktām farmakodinamiskām pārmaiņām. Pēc vienreizējas devas 24 stundu laikā palielinās intracelulārā un seruma 2-5A sintēzes aktivitāte un beta-2 mikroglobulīna un neopterīna koncentrācija serumā, kas sāk pazemināties pēc 2 dienām. Intramuskulāra un subkutāna ievadīšana izraisa pilnvērtīgu atbildes reakciju. Pēc atkārtotas subkutānas ievadīšanas ik pēc 48 stundām (4 devas) šie bioloģiskās atbildes reakcijas raksturlielumi saglabājas paaugstināti, neattīstoties tolerances pazīmēm.

Pēc subkutānas devu ievadīšanas veseliem brīvprātīgajiem interferons beta-1a ierosina bioloģiskās atbildes reakcijas marķieru (piem., 2',5'-OAS aktivitāti, neopterīna un beta 2-mikroglobulīna) veidošanos. Laiks līdz maksimālās koncentrācijas sasniegšanai pēc vienreizējas subkutānas injekcijas bija no 24 līdz 48 stundām neopterīna, beta-2-mikroglobulīna un 2'5'OAS izdales gadījumā, 12 stundas MX1 gadījumā un 24 stundas OAS1 un OAS2 gēnu ekspresijas gadījumā. Lielākajai daļai šo marķieru pēc pirmās un sestās ievadīšanas reizes novēroja līdzīgu maksimālo koncentrāciju un laiku līdz tās sasniegšanai.

Precīzs Rebif darbības mehānisms multiplās sklerozes gadījumā vēl tiek pētīts.

#### Viena klīniskā epizode, kas liecina par multiplo sklerozi

Tika veikts kontrolēts 2 gadu Rebif klīniskais pētījums pacientiem ar vienu klīnisko epizodi, kas liecina par demielinizāciju multiplās sklerozes dēļ. Pētījumā reģistrētie pacienti bija ar vismaz diviem klīniski neizteiktiem T2 perēkļiem MR izmeklēšanā, vismaz 3 mm lieliem, vismaz viens no tiem ovoīds, periventrikulārs vai infratentoriāls. Nepieciešams izslēgt jebkuru slimību, izņemot multiplo sklerozi, kas varētu labāk izskaidrot pacientam novērotās pazīmes un simptomus.

Pēc randomizācijas principa un dubultklā veidā pacienti tika iedalīti šādās grupās: Rebif 44 mikrogrami trīs reizes nedēļā, Rebif 44 mikrogrami reizi nedēļā vai placebo. Ja tika konstatēta otra klīniskas demielinizējošas slimības epizode, apstiprinot pārliecību par multiplās sklerozes diagnozi, pacientiem nomainīja ārstēšanas režīmu uz ieteicamo devu Rebif 44 mikrogrami trīs reizes nedēļā atklātā veidā, saglabājot slepenību atbilstoši sākotnējai randomizācijai.

Pētījuma efektivitātes rezultāti, lietojot Rebif 44 mikrogramus trīs reizes nedēļā, salīdzinājumā ar placebo ir šādi:

| Rādītājs<br>Statistika                                                                                          | Ārstēšana          |                                | Ārstēšanas salīdzinājums<br>Rebif 44 mcg trn pret placebo |                                                           |                                |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|--------------------------------|-----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|--------------------------------|
|                                                                                                                 | Placebo<br>(n=171) | Rebif 44<br>mcg trn<br>(n=171) | Riska<br>samazinā-<br>jums                                | Koksa<br>proporcionālais<br>riska koeficients<br>[95% TI] | Log-rank<br>testa<br>p-vērtība |
| Konversija pēc Makdonalda kritērijiem (2005)                                                                    |                    |                                |                                                           |                                                           |                                |
| Epizožu skaits                                                                                                  | 144                | 106                            | 51%                                                       | 0,49 [0,38;0,64]                                          | <0,001                         |
| KM novērtējums                                                                                                  | 85,8%              | 62,5%                          |                                                           |                                                           |                                |
| Konversija uz klīniski definētu multiplo sklerozi                                                               |                    |                                |                                                           |                                                           |                                |
| Epizožu skaits                                                                                                  | 60                 | 33                             | 52%                                                       | 0,48 [0,31;0,73]                                          | <0,001                         |
| KM novērtējums                                                                                                  | 37,5%              | 20,6%                          |                                                           |                                                           |                                |
| Vidējais kombinētu, vienreizēju un aktīvu perēkļu skaits vienam pacientam skenēšanas reizē dubultaklajā periodā |                    |                                |                                                           |                                                           |                                |
| Vismazāko kvadrātu<br>vidējās vērtības (SK)                                                                     | 2,59 (0,30)        | 0,50 (0,06)                    | 81%                                                       | 0,19 [0,14;0,26]*                                         | <0,001                         |

trn: trīs reizes nedēļā, TI: ticamības intervāls

\* Vismazāko kvadrātu vidējā attiecība [95%TI]

Pagaidām augsta riska pacienta definīcija nav skaidri noteikta, tomēr pieņemts par augsta riska kritērijiem uzskatīt vismaz deviņus T2 hiperintensus perēkļus sākotnējā skenēšanā un vismaz vienu jaunu T2 vai Gd uzkrājošu perēkli apsekošanas skenēšanā vismaz 1 mēnesi pēc sākotnējās izmeklēšanas. Ārstēšana jāapsver tikai augsta riska pacientiem.

#### Recidivējoši-remitējoša multiplā skleroze

Rebif lietošanas drošums un efektivitāte pētīta pacientiem ar recidivējoši-remitējošu multiplo sklerozi 11 – 44 mikrogramu (3 – 12 miljoni SV) devās, kas ievadītas subkutāni trīs reizes nedēļā. Apstiprinātā lietošanas shēmā pierādīts, ka Rebif 44 mikrogrami mazina klīnisko recidīvu rašanās biežumu (aptuveni par 30% 2 gados) un smagumu pacientiem, kuriem divos iepriekšējos gados bijuši vismaz 2 paasinājumi un kuriem pēc EDSS sākumā bija 0-5,0 punkti. Pacientu daļa, kuriem progresēja invaliditāte, nosakot vismaz pēc viena punkta palielināšanās EDSS, kas apstiprināts pēc trim mēnešiem, samazinājās no 39% (placebo) līdz 27% (Rebif 44 mikrogrami). Četru gadu laikā vidējais paasināšanās samazinājums bija 22% pacientiem, kuri ārstēti ar Rebif 22 mikrogrami, un 29% pacientiem, kuri ārstēti ar Rebif 44 mikrogrami, salīdzinot ar pacientu grupu, kuri ārstēti ar placebo 2 gadus un tad vai nu ar Rebif 22, vai Rebif 44 mikrogrami 2 gadus.

#### Sekundāra progresējoša multiplā skleroze

Trīs gadu ilgā pētījumā pacientiem ar sekundāru progresējošu multiplo sklerozi (EDSS punktu skaits 3-6,5) ar liecībām par slimības progresēšanu pēdējo divu gadu laikā un kuriem nav bijuši paasinājumi pēdējās 8 nedēļās, Rebif nav uzrādījis vērā ņemamu invaliditātes progresēšanas samazināšanos, bet recidīvu rašanās biežums samazinājās apmēram par 30%. Pacienti tika sadalīti divās apakšgrupās (vieni, kuriem ir bijuši recidīvi pēdējo divu gadu laikā pirms pētījuma uzsākšanas un otri, kuriem recidīvu nav bijis) un pacientiem, kuriem nebija bijuši recidīvi, netika novērota ietekme uz invaliditāti, bet pacientiem ar recidīviem, attiecībā uz invaliditātes progresēšanu pētījuma beigās, tā samazinājās no 70% (placebo) līdz 57% (kombinējot Rebif 22 mikrogrami un 44 mikrogrami). Šie rezultāti ir iegūti pacientiem nezinot un retrospektīvi un tādēļ tie jāinterpretē uzmanīgi.

#### Primāra progresējoša multiplā skleroze

Rebif vēl nav ticis pētīts pacientiem ar primāru progresējošu multiplo sklerozi, tādēļ šajos gadījumos tas netiek lietots.

## 5.2. Farmakokinētiskās īpašības

### Uzsūkšanās

Veseliem brīvprātīgiem pēc intravenozas ievadīšanas interferona beta-1a seruma koncentrācijas eksponenciālā pieauguma līkne uzrādīja strauju pieaugumu proporcionāli devai. Rebif subkutāna un intramuskulāra ievadīšana rada ekvivalentu interferona beta ekspozīciju.

### Izkliede

Pēc atkārtotām subkutāni ievadītām 22 un 44 mikrogramu Rebif devām maksimālo koncentrāciju parasti novēroja pēc 8 stundām, tomēr šis laiks varēja būt ļoti atšķirīgs.

### Eliminācija

Pēc atkārtotām subkutāni ievadītām devām diapazonā no 22 mikrogramiem līdz 44 mikrogramiem galvenie FK rādītāji ( $AUC_{\text{tau}}$  un  $C_{\text{max}}$ ) veseliem brīvprātīgajiem palielinājās proporcionāli devas palielinājumam. Aprēķinātais šķietamais eliminācijas pusperiods ir no 50 līdz 60 stundām, kas atbilst akumulācijai pēc vairāku devu ievadīšanas.

### Vielmaiņa

Interferonu beta-1a metabolizē, un tas tiek izvadīts galvenokārt caur aknām un nierēm.

## 5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti un ģenotoksicitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Rebif kancerogenitāte nav pētīta.

Embriofetālās toksicitātes pētījumos pērtiķiem netika novērotas reproduktīvo funkciju traucējumu pazīmes. Pētījumos ar dzīvniekiem, kuri lietoja citu alfa un beta interferonu, ziņots par paaugstinātu spontānā aborta risku. Nav pieejama informācija par interferona beta-1a ietekmi uz tēviņu auglību.

## 6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

### 6.1. Palīgvielu saraksts

Mannīts  
Poloksamērs 188  
L-metionīns  
Benzilspirts  
Nātrija acetāts  
Etiķskābe pH regulēšanai  
Nātrija hidroksīds pH regulēšanai  
Ūdens injekcijām.

### 6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

### 6.3. Uzglabāšanas laiks

18 mēneši  
Pēc pirmās injekcijas izlietot 28 dienās.

#### **6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C), nenovietot saldētavas tuvumā. Nesasaldēt. Uzglabāt kātridžu oriģinālā iepakojumā, la pasargātu no gaismas.

Ierīce (RebiSmart), kas satur ar Rebif pildītu kātridžu, ir jāuzglabā ledusskapī (2°C – 8°C) ierīces kastītē.

Lietojot ambulatori, pacients drīkst izņemt Rebif no ledusskapja un uzglabāt to temperatūrā līdz 25°C vienu reizi līdz 14 dienām. Pēc tam Rebif atkal ir jāuzglabā ledusskapī un jāizlieto līdz derīguma termiņa beigām.

#### **6.5. Iepakojuma veids un saturs**

Kātridžs (I tipa stikla) ar aizbāzni (gumijas) un vāciņu (alumīnija ar halobutīla gumiju), kas satur 1,5 ml šķīduma injekcijām.

Iepakojumos pa 4 vai 12 kātridžiem.  
Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

#### **6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos**

Šķīdums injekcijām uzpildītā kātridžā ir gatavs lietošanai ar RebiSmart elektronisko injicēšanas ierīci. Informāciju par ierīces uzglabāšanu kopā ar kātridžu skatīt 6.4. apakšpunktā.

Paredzēts vairākkārtējai lietošanai. Drīkst lietot tikai dzidru vai viegli opalescējošu šķīdumu bez daļiņām un bez redzamām bojājuma pazīmēm.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

### **7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

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

### **8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

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

### **9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 1998. gada 4. maijs  
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2008. gada 4. maijs

### **10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu>.

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Rebif 22 mikrogrami šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra pildspalvveida pilnšļircē satur 22 mikrogramus (6 MSV\*) interferona beta-1a\*\* 0,5 ml šķīduma.

\* Miljons starptautisko vienību, noteiktas pēc citopātiskā efekta (CPE) pārbaudes pret vietējo interferona beta-1a standartu, kas kalibrēts pret pastāvošo starptautisko NIH standartu (GB-23-902-531).

\*\* Iegūts no Ķīnas kāmjū olnīcu šūnām (ĶKO-K1), izmantojot rekombinanto DNS tehnoloģiju.

Palīgviela ar zināmu iedarbību: satur 2,5 mg benzilspirta katrā 0,5 ml devā.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē.

Dzidrs vai viegli opalescējošs šķidrums ar pH 3,5 līdz 4,5 un osmolaritāti 250 līdz 450 mOsm/l.

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

Rebif ir paredzēts recidivējošas multiplās sklerozes (MS) ārstēšanai. Klīniskos pētījumos to raksturoja divi vai vairāki akūti paasinājumi pēdējo divu gadu laikā (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Rebif iedarbība vēl nav pētīta pacientiem ar sekundāru progresējošu multiplo sklerozi bez recidivējošas aktivitātes (skatīt 5.1. apakšpunktu).

### 4.2. Devas un lietošanas veids

Terapija jāuzsāk šīs slimības ārstēšanā pieredzējuša ārsta uzraudzībā.

Rebif ir pieejams divos stiprumos: 22 mikrogrami un 44 mikrogrami.

Pacientiem, kuriem tiek sākota ārstēšana ar Rebif, ir pieejami Rebif 22 mikrogramu un Rebif 44 mikrogramu šķīduma injekcijām kārtīdā iepakojumi lietošanai ar RebiSmart elektronisko injicēšanas ierīci, kas nodrošina automātisku devas titrēšanu, kura pielāgota pacientam nepieciešamajam daudzumam pirmajā ārstēšanas mēnesī.

### Devas

Ieteicamā Rebif lietošanas shēma ir 44 mikrogrami trīs reizes nedēļā subkutānas injekcijas veidā. Mazāka deva, 22 mikrogrami, ko arī lieto trīs reizes nedēļā subkutānas injekcijas veidā, ieteicama pacientiem, kuriem, pēc ārstējošā speciālista domām, ir lielākās devas nepanesamība.

Pirmo reizi sākot ārstēšanu ar Rebif, devu ir pakāpeniski jāpalielina, lai atļautu attīstīties tahifilaksei un tādējādi mazinātu nevēlamās blakusparādības.



### Pediatriskā populācija

Bērniem vai pusaudžiem nav veikti oficiāli klīniskie pētījumi vai farmakokinētikas pētījumi. Tomēr pediatriiskā retrospektīvā kohortu pētījumā tika apkopoti dati par Rebif drošumu no bērnu (n=52) un pusaudžu (n=255) medicīniskajiem ierakstiem. Šī pētījuma rezultāti liecina, ka bērniem (vecumā no 2 līdz 11 gadiem) un pusaudžiem (vecumā no 12 līdz 17 gadiem), kuri trīs reizes nedēļā subkutāni lieto 22 mikrogramus vai 44 mikrogramus Rebif, novēro līdzīgu drošuma profilu kā pieaugušajiem.

Rebif drošums un efektivitāte, lietojot bērniem līdz 2 gadiem, līdz šim nav pierādīta. Rebif nedrīkst lietot šajā vecuma grupā.

### Lietošanas veids

RebiDose ir lietošanai gatava pildspalvveida pilnšļirce subkutānai injekcijai. Tā ir paredzēta vienreizējai lietošanai, un tā ir lietojama tikai pēc atbilstošas pacienta un/vai aprūpētāja apmācības.

Sīkāku informāciju par Rebif lietošanu, izmantojot RebiDose, skatīt lietošanas instrukcijā.

Lai samazinātu ar Rebif ievadīšanu saistītos gripai līdzīgos simptomus, pirms injekcijas un papildus vēl 24 stundas pēc katras injekcijas ieteicams lietot pretdrudža un pret sāpju līdzekli.

Pašlaik nav zināms, cik ilgi pacienti jāārstē. Rebif lietošanas drošums un efektivitāte pierādīta tikai 4 gadu ārstēšanas periodā. Pacientu stāvokli ieteicams novērtēt vismaz katru otro gadu 4 gadu periodā no ārstēšanas sākuma. Lēmums par terapijas turpināšanu jāpieņem ārstējošam ārstam individuāli katrā gadījumā.

### **4.3. Kontrindikācijas**

- Paaugstināta jutība pret dabisko vai rekombinanto interferonu beta vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
- Smaga depresija un/vai pašnāvības tieksmes (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

### **4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

#### Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

#### Vispārēji ieteikumi

Pacienti jāinformē par biežāk novērotajām ar interferona beta lietošanu saistītām nevēlamām blakusparādībām, to vidū par gripai līdzīgo sindromu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Šie simptomi parasti izteiktāki ir ārstēšanas sākumā, ārstēšanas gaitā tie rodas retāk un ir vājāk izteikti.

#### Trombotiskā mikroangiopātija (TMA)

Saistībā ar beta interferonu saturošo preparātu lietošanu ir saņemti ziņojumi par trombotiskās mikroangiopātijas gadījumiem, tostarp ar letālu iznākumu, kas izpaudušies kā trombotiska trombocitopēniska purpura (TTP) vai hemolītiski urēmiskais sindroms (HUS). Par šīm blakusparādībām tika ziņots dažādos ārstēšanas laika posmos, un tās var rasties vairākas nedēļas vai pat tikai vairākus gadus pēc beta interferona terapijas uzsākšanas. Agrīnas klīniskās izpausmes ir, piemēram, trombocitopēnija, pirmo reizi konstatēta hipertensija, drudzis, centrālās nervu sistēmas simptomi (piemēram, apjukums un parēze) un traucēta nieru funkcija. Laboratorisko izmeklējumu rezultāti, kas norāda uz TMA, ir arī samazināts trombocītu skaits, hemolīzes izraisīts paaugstināts laktātdehidrogenāzes (LDH) līmenis serumā un šistocīti (eritrocītu fragmentus) asins uztriepē. Tāpēc, ja tiek novērotas klīniskās TMA pazīmes, ir ieteicams veikt papildu analīzes trombocītu līmeņa, LDH līmeņa serumā, asins uztriepju un nieru darbības noteikšanai. Ja tiek diagnosticēta TMA, nekavējoties

jāuzsāk terapija (apsverot plazmaferēzes izmantošanu) un ir ieteicams nekavējoties pārtraukt Rebif lietošanu.

### Depresija un pašnāvības tieksmes

Rebif uzmanīgi jānozīmē pacientiem ar jau esošu vai iepriekš bijušu depresiju, īpaši tiem, kuri ir domājuši par pašnāvību (skatīt 4.3. apakšpunktu). Zināms, ka depresija un pašnāvības tieksme pacientiem ar multiplo sklerozi, kuri vienlaicīgi lieto interferonu, novērojama biežāk. Ar Rebif ārstētiem pacientiem jāiesaka nekavējoties ziņot ārstam par depresijas simptomiem un/vai pašnāvības tieksmi. Pacienti, kuriem rodas depresija, terapijas laikā ar Rebif rūpīgi jānovēro un atbilstoši jāārstē. Jāapsver Rebif terapijas pārtraukšanas nepieciešamība (skatīt 4.3. un 4.8. apakšpunktu).

### Epileptiskas lēkmes

Rebif uzmanīgi jānozīmē pacientiem ar krampjiem anamnēzē, tiem, kuri saņem pretkrampju terapiju (pretepilepsijas līdzekļus), īpaši, ja epilepsija netiek pietiekami kontrolēta ar pretepilepsijas līdzekļiem (skatīt 4.5. un 4.8. apakšpunktu).

### Sirds slimība

Pacienti ar sirds slimību, piemēram, stenokardiju, sastrēguma sirds mazspēju vai aritmiju, rūpīgi jānovēro, vai interferona beta-1a terapijas sākumā nepasliktinās klīniskais stāvoklis. Ar interferona beta-1a terapiju saistītā gripai līdzīgā sindroma simptomi pacientiem ar sirds slimību var pasliktināt stāvokli.

### Nekroze injekcijas vietā

Pacientiem, kuri saņem Rebif, novērota nekroze injekcijas vietā (IVN) (skatīt 4.8. apakšpunktu). Lai mazinātu injekcijas vietas nekrozes risku, pacientam jāiesaka

- ievērot aseptikas noteikumus injekcijas laikā,
- mainīt injekcijas vietu pēc katras devas.

Periodiski jāpārbauda pacienta injicēšanas iemaņas, īpaši, ja rodas reakcijas injekcijas vietā.

Ja pacientam rodas ādas bojājums, kas varētu būt saistīts ar pietūkumu vai šķidruma noplūdi no injekcijas vietas, pacientam jāiesaka pirms Rebif injekciju turpināšanas konsultēties ar ārstu. Ja pacientam ir daudzi ādas bojājumi, Rebif lietošana jāpārtrauc, līdz brūces sadzijušas. Atsevišķa ādas bojājuma gadījumā terapiju var turpināt, ja vien nekroze nav pārāk plaša.

### Aknu disfunkcija

Klīniskajos pētījumos ar Rebif bieži tika novērota asimptomātiska aknu transamināžu (īpaši ALAT) un 1 – 3% pacientu aknu transamināžu paaugstināšanās, 5 reizes pārsniedzot normas augšējo robežu (NAR). Ja nav klīnisko simptomu, seruma ALAT līmenis jānosaka pirms uzsākt terapiju, terapijas 1, 3 un 6 mēnesī un tāpat arī periodiski pēc tam. Rebif deva būtu jāsamazina, ja ALAT pieaug vairāk kā 5 reizes virs NAR un pakāpeniski atkal jāpalielina pēc tam, kad enzīmu līmenis ir normalizējies. Rebif uzmanīgi jānozīmē pacientiem, kuriem anamnēzē ir nopietnas aknu slimības, aktīvas aknu slimības klīniskas izpausmes, pārmērīga alkohola lietošana vai palielināts seruma ALAT (>2,5 reizes virs NAR). Ārstēšana ar Rebif jāpārtrauc, ja parādās dzelte vai arī kādi citi aknu darbības traucējumu simptomi.

Rebif, līdzīgi citiem beta interferoniem, var izraisīt nopietnus aknu bojājumus, ieskaitot akūtu aknu mazspēju (skatīt 4.8. apakšpunktu). Vairums smago aknu bojājumu gadījumu novēroti pirmajos sešos ārstēšanas mēnešos. Reti novērotās simptomātiskās aknu disfunkcijas attīstības mehānisms nav zināms. Specifiski riska faktori nav zināmi.

## Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi

### *Nefrotiskais sindroms*

Beta interferona terapijas laikā ziņots par nefrotiskā sindroma gadījumiem, kuriem pamatā ir dažādas nefropātijas, ieskaitot sabrūkošu fokālu segmentāru glomerulosklerozi (FSGS), minimālo pārmaiņu glomerulonefrītu (MPG), membranoproliferatīvo glomerulonefrītu (MPGN) un membranozo glomerulopātiju (MGN). Par šiem notikumiem ziņots dažādos ārstēšanas laika punktos, un tie var rasties pēc vairāku gadu ilgas beta interferona terapijas. Ieteicama periodiska agrīno pazīmju un simptomu, piemēram, tūskas, proteīnūrijas un nieru darbības traucējumu, uzraudzība, īpaši pacientiem ar paaugstinātu nieru slimības risku. Nepieciešama nefrotiskā sindroma tūlītēja ārstēšana, kā arī jāapsver Rebif terapijas pārtraukšana.

### Laboratorisko raksturlielumu novirzes

Interferonu lietošanas gadījumā novērotas laboratorisko raksturlielumu novirzes. Tāpēc, papildus šīm laboratoriskajām pārbaudēm, kas parasti nepieciešamas pacientiem ar multiplo sklerozi, ieteicams regulāri terapijas 1, 3 un 6 mēnesī, atbilstoši instrukcijai, un, ja nav klīnisko simptomu, arī periodiski pēc tam veikt aknu enzīmu kontroli, kā arī pārbaudīt pilnu un diferencētu leukocītu formulu un trombocītu skaitu.

### Vairogdziedzera darbības traucējumi

Pacientiem, kuri tiek ārstēti ar Rebif retos gadījumos var attīstīties jaunas vairogdziedzera pataloģijas, kā arī pasliktināties jau esošās. Vēlams pārbaudīt vairogdziedzera funkcionālos rādītājus sākumā, kā arī noviržu gadījumā katrus 6 – 12 mēnešus pēc terapijas uzsākšanas. Ja testi sākumā ir normāli, tad atkārtota pārbaude nav nepieciešama, bet tos nepieciešams veikt, ja parādās kādas vairogdziedzera funkcionālo traucējumu klīniskas izpausmes (skatīt 4.8. apakšpunktu).

### Smaga nieru vai aknu mazspēja un smaga mielosupresija

Ārstējot ar interferonu beta-1a pacientus ar smagu nieru un aknu mazspēju, kā arī pacientus ar smagu mielosupresiju, jāievēro piesardzība un pacienti rūpīgi jānovēro.

### Neitralizējošās antivielas

Serumā var izveidoties neitralizējošas antivielas pret interferonu beta-1a. Vēl nav noskaidrots precīzs antivienu rašanās biežums. Klīniskie dati liecina, ka pēc 24 – 48 Rebif 22 mikrogrami terapijas mēnešiem aptuveni 24% pacientu rodas pastāvīgas seruma antivielas pret interferonu beta-1a. Konstatēts, ka antivienu klātbūtnē pavājinās farmakodinamiskā atbildes reakcija pret interferonu beta-1a (beta-2 mikroglobulīnu un neoptērīnu). Lai gan antivienu indukcijas klīniskā nozīme vēl nav pilnībā noskaidrota, neitralizējošo antivienu veidošanās saistīta ar samazinātu ietekmi uz klīniskiem un MRI raksturlielumiem. Ja pacientam ir vāja atbildes reakcija pret Rebif terapiju un konstatētas neitralizējošas antivielas, ārstējošam ārstam jāizvērtē Rebif terapijas turpināšanas ieguvumu un riska attiecība.

Dažādu metožu izmantošana, lai noteiktu seruma antivielas, un atšķirīgas antivienu pozitivitātes definīcijas ierobežo iespēju salīdzināt dažādu preparātu antigenitāti.

### Citas multiplās sklerozes formas

Ir pieejami tikai reti ziņojumi par drošumu un efektivitāti no ne-ambulatoriem pacientiem ar multiplo sklerozi. Rebif vēl nav ticis pētīts pacientiem ar primāru progresējošu multiplo sklerozi un to nedrīkst lietot šiem pacientiem.

## Palīgvielas

### *Nātrijs*

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

### *Benzilspirts*

Šīs zāles satur benzilspirtu. Benzilspirts var izraisīt alerģiskas reakcijas.

Uzraugiet pacientus, kuri ir jaunāki par 3 gadiem, vai tiem nerodas elpošanas traucējumu simptomi.

Pastāstiet pacientēm, kuras ir grūtnieces vai baro bērnu ar krūti, par iespējamo risku, ko rada palīgviela - benzilspirts, kas laika gaitā var uzkrāties un izraisīt metabolisko acidozi. Lietojiet piesardzīgi pacientiem ar aknu vai nieru darbības traucējumiem iespējamā palīgvielas – benzilspirta radītā riska dēļ, kas laika gaitā var uzkrāties un izraisīt metabolisko acidozi.

## **4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

Mijiedarbības pētījumi cilvēkam ar interferonu beta-1a nav veikti.

Zināts, ka interferoni pavājina aknu citohroma P450 atkarīgo enzīmu aktivitāti cilvēkam un dzīvniekiem. Jāuzmanās, lietojot Rebif kombinācijā ar preparātiem, kam ir šaurs terapeitiskās darbības platums un kuru klīrenss lielā mērā atkarīgs no citohroma P450 sistēmas, piemēram, ar pretepilepsijas līdzekļiem un dažām antidepresantu grupas zālēm.

Rebif mijiedarbība ar kortikosteroīdiem vai adrenokortikotropo hormonu (AKTH) nav sistemātiski pētīta. Klīniskie pētījumi liecina, ka pacienti ar multiplo sklerozi recidīva laikā var lietot Rebif un kortikosteroīdus vai AKTH.

## **4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

### Grūtniecība

Dati par lielu skaitu (vairāk nekā 1 000 grūtniecības iznākumu) sieviešu no reģistriem un pēcreģistrācijas pieredze neuzrāda paaugstinātu iedzimtu būtisku anomāliju risku pēc interferona beta iedarbības apaugļošanās vai grūtniecības pirmā trimestra laikā. Tomēr iedarbības ilgums pirmā trimestra laikā nav skaidri zināms, jo dati tika apkopoti, kad interferons beta bija kontraindicēts grūtniecības laikā, un ārstēšana, iespējams, tika pārtraukta, kad tika atklāta un/vai apstiprināta grūtniecība. Pieredze par iedarbību otrā un trešā trimestra laikā ir ļoti ierobežota.

Pamatojoties uz datiem par dzīvniekiem (skatīt 5.3. apakšpunktu), iespējams paaugstināts spontānā aborta risks. Pamatojoties uz pašlaik pieejamajiem datiem, nav iespējams pilnībā novērtēt spontānā aborta risku saistībā ar interferona beta lietošanu sievietēm grūtniecības laikā, tomēr pagaidām dati par paaugstinātu risku nelielina.

Ja klīniski nepieciešams, var apsvērt Rebif lietošanu grūtniecības laikā.

### Barošana ar krūti

Ierobežotā informācija, kas pieejama par interferona beta-1a izdalīšanos pienā, kā arī interferona beta ķīmiskās/fizioloģiskās īpašības liecina, ka interferona beta-1a izdalīšanās cilvēka pienā ir niecīga. Nav sagaidāma kaitīga ietekme uz jaundzimušo/zīdaiņi, kurš tiek barots ar krūti.

Rebif drīkst lietot barošanas ar krūti laikā.

## Fertilitāte

Rebif ietekme uz fertilitāti nav pētīta.

### **4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Ar centrālās nervu sistēmas darbības traucējumiem saistītās nevēlamās blakusparādības (piemēram, reibonis) interferonu lietošanas gadījumā var ietekmēt pacienta spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus (skatīt 4.8. apakšpunktu).

### **4.8. Nevēlamās blakusparādības**

#### Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežāk sastopamās nevēlamās reakcijas Rebif ārstēšanās laikā ir saistītas ar gripai līdzīgo sindromu. Gripai līdzīgiem simptomiem ir tendence būt vairāk izteiktiem terapijas sākumā, un terapiju turpinot to sastopamība samazinās. Apmēram 70% pacientu, kuri ir ārstēti ar Rebif, pirmajos sešos ārstēšanas mēnešos var izpausties tipiskais ar interferonu lietošanu saistītais gripai līdzīgais sindroms. Apmēram 30% pacientu novēro reakcijas injekcijas vietā, kas parasti izpaužas kā viegls iekaisums vai eritēma. Bieži novērota asimptomātiska aknu funkciju laboratorisko rādītāju palielināšanās, kā arī balto asinsķermenīšu samazināšanās.

Lielākā daļa nevēlamo blakusparādību, kas novērotas, lietojot interferonu beta-1a, pārsvarā ir viegli izteiktas un pārejošas, un izzūd līdz ar devas samazināšanu. Gadījumā, ja blakusparādības ir smagas vai nepāriet, Rebif deva, pēc ārsta ieskatiem, uz laiku ir jāsamazina vai arī lietošana jāpārtrauc.

#### Nevēlamo blakusparādību saraksts

Par turpmāk minētajām nevēlamām blakusparādībām ziņots klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas ziņojumos (*ar zvaigznīti [\*] apzīmētas nevēlamās blakusparādības, kas novērotas pēcreģistrācijas uzraudzības periodā*). Turpmāk lietotajai sastopamības biežuma terminoloģijai izmantoti šādi iedalījumi: ļoti bieži ( $\geq 1/10$ ), bieži ( $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ ), retāk ( $\geq 1/1\,000$  līdz  $< 1/100$ ), reti ( $\geq 1/10\,000$  līdz  $< 1/1\,000$ ), ļoti reti ( $< 1/10\,000$ ), biežums nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

#### Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi

|             |                                                                                                                                                                                                        |
|-------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Ļoti bieži: | neitropēnija, limfopēnija, leikopēnija, trombocitopēnija, anēmija                                                                                                                                      |
| Reti:       | Trombotiskā mikroangiopātija, tostarp trombotiska trombocitopēniska purpura/hemolītiski urēmiskais sindroms* (interferona beta preparātu grupas apzīmējums; skatīt 4.4. apakšpunktu), pancitopēnija *. |

#### Endokrīnās sistēmas traucējumi

|        |                                                                                     |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| Retāk: | vairogdziedzera disfunkcija, kas visbiežāk izpaužas kā hipotireoze vai hipertireoze |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------|

#### Imūnās sistēmas traucējumi

|       |                           |
|-------|---------------------------|
| Reti: | anafilaktiskas reakcijas* |
|-------|---------------------------|

#### Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi

|             |                                                               |
|-------------|---------------------------------------------------------------|
| Ļoti bieži: | asimptomātiska transamināžu koncentrācijas paaugstināšanās    |
| Bieži:      | smaga transamināžu koncentrācijas paaugstināšanās             |
| Retāk:      | hepatīts ar dzelti vai bez tās*                               |
| Reti:       | aknu mazspēja* (skatīt 4.4. apakšpunktu), autoimūns hepatīts* |

#### Psihiskie traucējumi

|        |                        |
|--------|------------------------|
| Bieži: | depresija, bezmiegs    |
| Reti:  | pašnāvības mēģinājums* |

#### Nervu sistēmas traucējumi

Ļoti bieži: galvassāpes  
Retāk: epileptiskas lēkmes\*  
Biežums nav zināms: pārejoši neiroloģiskie simptomi (t.i., hipestēzija, muskuļu spazmas, parestēzijas, apgrūtināta staigāšana, muskuļu-skeleta stīvums), kas var imitēt multiplās sklerozes paasinājumus\*

#### Acu bojājumi

Retāk: tīklenes asinsvadu bojājumi (t.i., retinopātija, vates plankumi un tīklenes artēriju vai vēnu nosprostošanās)\*

#### Asinsvadu sistēmas traucējumi

Retāk: trombembolijas notikumi\*

#### Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības

Retāk: aizdusa\*  
Biežums nav zināms: plaušu arteriālā hipertensija\* (klases apzīmējums interferonu saturošām zālēm, skatīt turpmāk Plaušu arteriālā hipertensija)

#### Kuņģa-zarnu trakta traucējumi

Bieži: caureja, vemšana, slikta dūša

#### Ādas un zemādas audu bojājumi

Bieži: nieze, izsitumi, eritematozi izsitumi, makulo-papulozi izsitumi, alopēcija\*  
Retāk: nātrene\*  
Reti: Kvinkes tūska (angioneirotiskā tūska)\*, *erythema multiforme*\*, *erythema multiforme*- līdzīga ādas reakcija\*, Stīvensa–Džonsona sindroms\*

#### Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi

Bieži: mialģija, artralģija  
Reti: zāļu izraisīts *lupus erythematosus*\*

#### Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi

Reti: Nefrotiskais sindroms\*, glomeruloskleroze\* (skatīt 4.4. apakšpunktu)

#### Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā

Ļoti bieži: iekaisums injekcijas vietā, reakcija injekcijas vietā, gripai līdzīgi simptomi  
Bieži: sāpes injekcijas vietā, nogurums, drebuļi, drudzis  
Retāk: injekcijas vietas nekroze, palpējama masa injekcijas vietā, abscess injekcijas vietā, infekcija injekcijas vietā\*, pastiprināta svīšana\*  
Reti: celulīts injekcijas vietā\*  
Biežums nav zināms: panikulīts (radās injekcijas vietā)

#### Pediatriskā populācija

Bērniem vai pusaudžiem nav veikti oficiāli klīniskie pētījumi vai farmakokinētikas pētījumi. Ierobežotie dati par drošumu liecina, ka bērniem un pusaudžiem (vecumā no 2 līdz 17 gadiem), kuri trīs reizes nedēļā lieto 22 mikrogramus vai 44 mikrogramus Rebif, novēro līdzīgu drošuma profilu kā pieaugušajiem.

#### Zāļu grupai raksturīgā iedarbība

Ar interferonu lietošanu tiek saistīta anoreksija, reibonis, trauksme, aritmijas, vazodilatācija un sirdsklauves, menorāģija, metrorāģija. Ārstēšanas laikā ar beta interferonu var pastiprināties autoantivielu veidošanās.

## Plaušu arteriālā hipertensija

Lietojot interferonu beta saturošas zāles, ziņots par plaušu arteriālas hipertensijas (PAH) gadījumiem. Par notikumiem ziņoja dažādos laika punktos, tajā skaitā vairākus gadus pēc ārstēšanas ar interferonu beta uzsākšanas.

## Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

## **4.9. Pārdozēšana**

Pārdozēšanas gadījumā pacients jāhospitalizē novērošanai un jāveic nepieciešamā uzturošā terapija.

# **5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**

## **5.1. Farmakodinamiskās īpašības**

Farmakoterapeitiskā grupa: imūnstimulatori, interferoni, ATĶ kods: L03AB07

Interferoni ir endogēnu glikoproteīnu grupa, kam piemīt imūnmodulējošas, pretvīrusu un antiproliferatīvas īpašības.

Rebif (interferons beta-1a) ir tāda pati aminoskābju secība kā endogēnajam cilvēka interferonam beta. To producē zīdītāju šūnas (Ķīnas kāmju olnīcas), tādēļ tas ir glikolizēts tāpat kā dabiskais olbaltums.

Neatkarīgi no ievadīšanas veida Rebif lietošana saistīta ar izteiktām farmakodinamiskām pārmaiņām. Pēc vienreizējas devas 24 stundu laikā palielinās intracelulārā un seruma 2-5A sintēzes aktivitāte un beta-2 mikroglobulīna un neoptērīna koncentrācija serumā, kas sāk pazemināties pēc 2 dienām. Intramuskulāra un subkutāna ievadīšana izraisa pilnvērtīgu atbildes reakciju. Pēc atkārtotas subkutānas ievadīšanas ik pēc 48 stundām (4 devas) šie bioloģiskās atbildes reakcijas raksturlielumi saglabājas paaugstināti, neattīstoties tolerances pazīmēm.

Pēc subkutānas devu ievadīšanas veseliem brīvprātīgajiem interferons beta-1a ierosina bioloģiskās atbildes reakcijas marķieru (piem., 2',5'-OAS aktivitāti, neoptērīna un beta 2-mikroglobulīna) veidošanos. Laiks līdz maksimālās koncentrācijas sasniegšanai pēc vienreizējas subkutānas injekcijas bija no 24 līdz 48 stundām neoptērīna, beta-2-mikroglobulīna un 2'5'OAS izdales gadījumā, 12 stundas MX1 gadījumā un 24 stundas OAS1 un OAS2 gēnu ekspresijas gadījumā. Lielākajai daļai šo marķieru pēc pirmās un sestās ievadīšanas reizes novēroja līdzīgu maksimālo koncentrāciju un laiku līdz tās sasniegšanai.

Precīzs Rebif darbības mehānisms multiplās sklerozes gadījumā vēl tiek pētīts.

## Recidivējoši-remitējoša multiplā skleroze

Rebif lietošanas drošums un efektivitāte pētīta pacientiem ar recidivējoši-remitējošu multiplo sklerozi 11 – 44 mikrogramu (3 – 12 miljoni SV) devās, kas ievadītas subkutāni trīs reizes nedēļā. Apstiprinātā lietošanas shēmā pierādīts, ka Rebif 22 mikrogrami mazina klīnisko recidīvu rašanās biežumu (aptuveni par 30% 2 gados) un smagumu pacientiem, kuriem divos iepriekšējos gados bijuši vismaz 2 paasinājumi un kuriem pēc EDSS sākumā bija 0-5,0 punkti. Pacientu daļa, kuriem progresēja invaliditāte, nosakot vismaz pēc viena punkta palielināšanās EDSS, kas apstiprināts pēc trim mēnešiem, samazinājās no 39% (placebo) līdz 30% (Rebif 22 mikrogrami). Četru gadu laikā vidējais paasināšanās samazinājums bija 22% pacientiem, kuri ārstēti ar Rebif 22 mikrogrami, un 29%

pacientiem, kuri ārstēti ar Rebif 44 mikrogrami, salīdzinot ar pacientu grupu, kuri ārstēti ar placebo 2 gadus un tad vai nu ar Rebif 22, vai Rebif 44 mikrogrami 2 gadus.

#### Sekundāra progresējoša multiplā skleroze

Trīs gadu ilgā pētījumā pacientiem ar sekundāru progresējošu multiplo sklerozi (EDSS punktu skaits 3-6,5) ar liecībām par slimības progresēšanu pēdējo divu gadu laikā un kuriem nav bijuši paasinājumi pēdējās 8 nedēļās, Rebif nav uzrādījis vērā ņemamu invaliditātes progresēšanas samazināšanos, bet recidīvu rašanās biežums samazinājās apmēram par 30%. Pacienti tika sadalīti divās apakšgrupās (vieni, kuriem ir bijuši recidīvi pēdējo divu gadu laikā pirms pētījuma uzsākšanas un otri, kuriem recidīvu nav bijis) un pacientiem, kuriem nebija bijuši recidīvi, netika novērota ietekme uz invaliditāti, bet pacientiem ar recidīviem, attiecībā uz invaliditātes progresēšanu pētījuma beigās, tā samazinājās no 70% (placebo) līdz 57% (kombinējot Rebif 22 mikrogrami un 44 mikrogrami). Šie rezultāti ir iegūti pacientiem nezinot un retrospektīvi un tādēļ tie jāinterpretē uzmanīgi.

#### Primāra progresējoša multiplā skleroze

Rebif vēl nav ticis pētīts pacientiem ar primāru progresējošu multiplo sklerozi, tādēļ šajos gadījumos tas netiek lietots.

### **5.2. Farmakokinētiskās īpašības**

#### Uzsūkšanās

Veseliem brīvprātīgiem pēc intravenozas ievadīšanas interferona beta-1a seruma koncentrācijas eksponenciālā pieauguma līkne uzrādīja strauju pieaugumu proporcionāli devai. Rebif subkutāna un intramuskulāra ievadīšana rada ekvivalentu interferona beta ekspozīciju.

#### Izkliede

Pēc atkārtotām subkutāni ievadītām 22 un 44 mikrogramu Rebif devām maksimālo koncentrāciju parasti novēroja pēc 8 stundām, tomēr šis laiks varēja būt ļoti atšķirīgs.

#### Eliminācija

Pēc atkārtotām subkutāni ievadītām devām diapazonā no 22 mikrogramiem līdz 44 mikrogramiem galvenie FK rādītāji ( $AUC_{tau}$  un  $C_{max}$ ) veseliem brīvprātīgajiem palielinājās proporcionāli devas palielinājumam. Aprēķinātais šķietamais eliminācijas pusperiods ir no 50 līdz 60 stundām, kas atbilst akumulācijai pēc vairāku devu ievadīšanas.

#### Vielmaiņa

Interferonu beta-1a metabolizē, un tas tiek izvadīts galvenokārt caur aknām un nierēm.

### **5.3. Preklīniskie dati par drošumu**

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti un genotoksicitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Rebif kancerogenitāte nav pētīta.

Embriofetālās toksiskitātes pētījumos pērtiķiem netika novērotas reproduktīvo funkciju traucējumu pazīmes. Pētījumos ar dzīvniekiem, kuri lietoja citu alfa un beta interferonu, ziņots par paaugstinātu spontānā aborta risku. Nav pieejama informācija par interferona beta-1a ietekmi uz tēviņu auglību.



## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

### **6.1. Palīgvielu saraksts**

Mannīts  
Poloksamērs 188  
L-metionīns  
Benzilspirts  
Nātrija acetāts  
Etiķskābe pH regulēšanai  
Nātrija hidroksīds pH regulēšanai  
Ūdens injekcijām.

### **6.2. Nesaderība**

Nav piemērojama.

### **6.3. Uzglabāšanas laiks**

18 mēneši

### **6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C), nenovietot saldētavas tuvumā. Nesasaldēt. Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Lietojot ambulatori, pacients drīkst izņemt Rebif no ledusskapja un uzglabāt to temperatūrā līdz 25°C vienu reizi līdz 14 dienām. Pēc tam Rebif atkal ir jāuzglabā ledusskapī un jāizlieto līdz derīguma termiņa beigām.

### **6.5. Iepakojuma veids un saturs**

Viena ml I tipa stikla šļirce ar nerūsējošā tērauda adatu, satur 0,5 ml šķīduma.  
Šļirce ir hermētiski iestiprināta vienreizējas lietošanas pildspalvveida injicētājā, ko sauc par RebiDose.

Iepakojuma lielumi: 1, 3 vai 12 pildspalvveida pilnšļirces.  
Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

### **6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos**

Šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē ir gatavs lietošanai. Kastīte satur lietošanas instrukciju ar visiem norādījumiem par lietošanu un sagatavošanu lietošanai.

Paredzēts tikai vienreizējai lietošanai. Drīkst lietot tikai dzidru vai viegli opalescējošu šķīdumu bez daļiņām un bez redzamām bojājuma pazīmēm.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

## **7. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

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

## **8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/98/063/011

EU/1/98/063/012

EU/1/98/063/013

## **9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 1998. gada 4. maijs

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2008. gada 4. maijs

## **10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē

<http://www.ema.europa.eu>.

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Rebif 44 mikrogrami šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra pildspalvveida pilnšļircē satur 44 mikrogramus (12 MSV\*) interferona beta-1a\*\* 0,5 ml šķīduma.

\* Miljons starptautisko vienību, noteiktas pēc citopātiskā efekta (CPE) pārbaudes pret vietējo interferona beta-1a standartu, kas kalibrēts pret pastāvošo starptautisko NIH standartu (GB-23-902-531).

\*\* Iegūts no Ķīnas kāmjū olnīcu šūnām (ĶKO-K1), izmantojot rekombinanto DNS tehnoloģiju.

Palīgviela ar zināmu iedarbību: satur 2,5 mg benzilspirta katrā 0,5 ml devā.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē.

Dzidrs vai viegli opalescējošs šķidrums ar pH 3,5 līdz 4,5 un osmolaritāti 250 līdz 450 mOsm/l.

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

Rebif ir paredzēts ārstēšanai, ja:

- pacientiem ir viena demielinizējošas slimības epizode un aktīvs iekaisuma process, ja izslēgtas alternatīvas diagnozes un noteikts augsts klīniski definētas multiplās sklerozes risks (skatīt 5.1. apakšpunktu);
- pacientiem ir recidivējoša multiplā skleroze. Klīniskos pētījumos to raksturoja divi vai vairāki akūti paasinājumi pēdējo divu gadu laikā (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Rebif iedarbība vēl nav pētīta pacientiem ar sekundāru progresējošu multiplo sklerozi bez recidivējošas aktivitātes (skatīt 5.1. apakšpunktu).

### 4.2. Devas un lietošanas veids

Terapija jāuzsāk šīs slimības ārstēšanā pieredzējuša ārsta uzraudzībā.

Rebif ir pieejams divos stiprumos: 22 mikrogrami un 44 mikrogrami.

Pacientiem, kuriem tiek sākota ārstēšana ar Rebif, ir pieejami Rebif 22 mikrogramu un Rebif 44 mikrogramu šķīduma injekcijām kārtīdā iepakojumi lietošanai ar RebiSmart elektronisko injicēšanas ierīci, kas nodrošina automātisku devas titrēšanu, kura pielāgota pacientam nepieciešamajam daudzumam pirmajā ārstēšanas mēnesī.

### Devas

Pirmo reizi sākot ārstēšanu ar Rebif, lai atļautu attīstīties tahifilaksei un tādējādi mazinātu nevēlamās blakusparādības, kā sākuma devu ieteicams subkutāni ievadīt 8,8 mikrogramus un tad 4 nedēļu laikā palielināt devu līdz mērķa devai atbilstoši šai tabulai:

|              | Ieteicamā titrēšana<br>(% no pēdējās devas) | Rebif 44 mikrogramu<br>devas titrēšana trīs reizes<br>nedēļā (trn) |
|--------------|---------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|
| 1.-2. nedēļa | 20%                                         | 8,8 mikrogrami trn                                                 |
| 3.-4. nedēļa | 50%                                         | 22 mikrogrami trn                                                  |
| 5.+ nedēļa   | 100%                                        | 44 mikrogrami trn                                                  |

#### Pirmā demielinizējošas slimības epizode

Pēc pirmās demielinizējošas slimības epizodes nozīmētā deva pacientiem ir 44 mikrogrami Rebif trīs reizes nedēļā subkutānas injekcijas veidā.

#### Recidivējoša multiplā skleroze

Ieteicamā Rebif lietošanas shēma ir 44 mikrogrami trīs reizes nedēļā subkutānas injekcijas veidā. Mazāka deva, 22 mikrogrami, ko arī lieto trīs reizes nedēļā subkutānas injekcijas veidā, ieteicama pacientiem, kuriem, pēc ārstējošā speciālista domām, ir lielākas devas nepanesamība.

#### Pediātriskā populācija

Bērniem vai pusaudžiem nav veikti oficiāli klīniskie pētījumi vai farmakokinētikas pētījumi. Tomēr pediātriskā retrospektīvā kohortu pētījumā tika apkopoti dati par Rebif drošumu no bērnu (n=52) un pusaudžu (n=255) medicīniskajiem ierakstiem. Šī pētījuma rezultāti liecina, ka bērniem (vecumā no 2 līdz 11 gadiem) un pusaudžiem (vecumā no 12 līdz 17 gadiem), kuri trīs reizes nedēļā subkutāni lieto 22 mikrogramus vai 44 mikrogramus Rebif, novēro līdzīgu drošuma profilu kā pieaugušajiem.

Rebif drošums un efektivitāte, lietojot bērniem līdz 2 gadiem, līdz šim nav pierādīta. Rebif nedrīkst lietot šajā vecuma grupā.

#### Lietošanas veids

RebiDose ir lietošanai gatava pildspalvveida pilnšļirce subkutānai injekcijai. Tā ir paredzēta vienreizējai lietošanai, un tā ir lietojama tikai pēc atbilstošas pacienta un/vai aprūpētāja apmācības.

Sīkāku informāciju par Rebif lietošanu, izmantojot RebiDose, skatīt lietošanas instrukcijā.

Lai samazinātu ar Rebif ievadīšanu saistītos gripai līdzīgos simptomus, pirms injekcijas un papildus vēl 24 stundas pēc katras injekcijas ieteicams lietot pretdrudža un pretšāpju līdzekli.

Pašlaik nav zināms, cik ilgi pacienti jāārstē. Rebif lietošanas drošums un efektivitāte pierādīta tikai 4 gadu ārstēšanas periodā. Pacientu stāvokli ieteicams novērtēt vismaz katru otro gadu 4 gadu periodā no ārstēšanas sākuma. Lēmums par terapijas turpināšanu jāpieņem ārstējošam ārstam individuāli katrā gadījumā.

### **4.3. Kontrindikācijas**

- Paaugstināta jutība pret dabisko vai rekombinanto interferonu beta vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
- Smaga depresija un/vai pašnāvības tieksmes (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

### **4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

#### Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

## Vispārēji ieteikumi

Pacienti jāinformē par biežāk novērotajām ar interferona beta lietošanu saistītām nevēlamām blakusparādībām, to vidū par gripai līdzīgo sindromu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Šie simptomi parasti izteiktāki ir ārstēšanas sākumā, ārstēšanas gaitā tie rodas retāk un ir vājāk izteikti.

## Trombotiskā mikroangiopātija (TMA)

Saistībā ar beta interferonu saturošo preparātu lietošanu ir saņemti ziņojumi par trombotiskās mikroangiopātijas gadījumiem, tostarp ar letālu iznākumu, kas izpaudušies kā trombotiska trombocitopēniska purpura (TTP) vai hemolītiski urēmiskais sindroms (HUS). Par šīm blakusparādībām tika ziņots dažādos ārstēšanas laika posmos, un tās var rasties vairākas nedēļas vai pat tikai vairākus gadus pēc beta interferona terapijas uzsākšanas. Agrīnas klīniskās izpausmes ir, piemēram, trombocitopēnija, pirmo reizi konstatēta hipertensija, drudzis, centrālās nervu sistēmas simptomi (piemēram, apjukums un parēze) un traucēta nieru funkcija. Laboratorisko izmeklējumu rezultāti, kas norāda uz TMA, ir arī samazināts trombocītu skaits, hemolīzes izraisīts paaugstināts laktātdehidrogenāzes (LDH) līmenis serumā un šistocīti (eritrocītu fragmentus) asins uztriepē. Tāpēc, ja tiek novērotas klīniskās TMA pazīmes, ir ieteicams veikt papildu analīzes trombocītu līmeņa, LDH līmeņa serumā, asins uztriepju un nieru darbības noteikšanai. Ja tiek diagnosticēta TMA, nekavējoties jāuzsāk terapija (apsverot plazmaferēzes izmantošanu) un ir ieteicams nekavējoties pārtraukt Rebif lietošanu.

## Depresija un pašnāvības tieksmes

Rebif uzmanīgi jānozīmē pacientiem ar jau esošu vai iepriekš bijušu depresiju, īpaši tiem, kuri ir domājuši par pašnāvību (skatīt 4.3. apakšpunktu). Zināms, ka depresija un pašnāvības tieksme pacientiem ar multiplo sklerozi, kuri vienlaicīgi lieto interferonu, novērojama biežāk. Ar Rebif ārstētiem pacientiem jāiesaka nekavējoties ziņot ārstam par depresijas simptomiem un/vai pašnāvības tieksmi. Pacienti, kuriem rodas depresija, terapijas laikā ar Rebif rūpīgi jānovēro un atbilstoši jāārstē. Jāapsver Rebif terapijas pārtraukšanas nepieciešamība (skatīt 4.3. un 4.8. apakšpunktu).

## Epileptiskas lēkmes

Rebif uzmanīgi jānozīmē pacientiem ar krampjiem anamnēzē, tiem, kuri saņem pretkrampju terapiju (pretepilepsijas līdzekļus), īpaši, ja epilepsija netiek pietiekami kontrolēta ar pretepilepsijas līdzekļiem (skatīt 4.5. un 4.8. apakšpunktu).

## Sirds slimība

Pacienti ar sirds slimību, piemēram, stenokardiju, sastrēguma sirds mazspēju vai aritmiju, rūpīgi jānovēro, vai interferona beta-1a terapijas sākumā nepasliktinās klīniskais stāvoklis. Ar interferona beta-1a terapiju saistītā gripai līdzīgā sindroma simptomi pacientiem ar sirds slimību var pasliktināt stāvokli.

## Nekroze injekcijas vietā

Pacientiem, kuri saņem Rebif, novērota nekroze injekcijas vietā (IVN) (skatīt 4.8. apakšpunktu). Lai mazinātu injekcijas vietas nekrozes risku, pacientam jāiesaka

- ievērot aseptikas noteikumus injekcijas laikā,
- mainīt injekcijas vietu pēc katras devas.

Periodiski jāpārbauda pacienta injicēšanas iemaņas, īpaši, ja rodas reakcijas injekcijas vietā.

Ja pacientam rodas ādas bojājums, kas varētu būt saistīts ar pietūkumu vai šķidruma noplūdi no injekcijas vietas, pacientam jāiesaka pirms Rebif injekciju turpināšanas konsultēties ar ārstu. Ja pacientam ir daudzi ādas bojājumi, Rebif lietošana jāpārtrauc, līdz brūces sadzijušas. Atsevišķa ādas bojājuma gadījumā terapiju var turpināt, ja vien nekroze nav pārāk plaša.

## Aknu disfunkcija

Klīniskajos pētījumos ar Rebif bieži tika novērota asimptomātiska aknu transamināžu (īpaši ALAT) un 1 – 3% pacientu aknu transamināžu paaugstināšanās, 5 reizes pārsniedzot normas augšējo robežu (NAR). Ja nav klīnisko simptomu, seruma ALAT līmenis jānosaka pirms uzsākt terapiju, terapijas 1, 3 un 6 mēnesī un tāpat arī periodiski pēc tam. Rebif deva būtu jāsamazina, ja ALAT pieaug vairāk kā 5 reizes virs NAR un pakāpeniski atkal jāpalielina pēc tam, kad enzīmu līmenis ir normalizējies. Rebif uzmanīgi jānozīmē pacientiem, kuriem anamnēzē ir nopietnas aknu slimības, aktīvas aknu slimības klīniskas izpausmes, pārmērīga alkohola lietošana vai palielināts seruma ALAT (>2,5 reizes virs NAR). Ārstēšana ar Rebif jāpārtrauc, ja parādās dzelte vai arī kādi citi aknu darbības traucējumu simptomi.

Rebif, līdzīgi citiem beta interferoniem, var izraisīt nopietnus aknu bojājumus, ieskaitot akūtu aknu mazspēju (skatīt 4.8. apakšpunktu). Vairums smago aknu bojājumu gadījumu novēroti pirmajos sešos ārstēšanas mēnešos. Reti novērotās simptomātiskās aknu disfunkcijas attīstības mehānisms nav zināms. Specifiski riska faktori nav zināmi.

## Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi

### *Nefrotiskais sindroms*

Beta interferona terapijas laikā ziņots par nefrotiskā sindroma gadījumiem, kuriem pamatā ir dažādas nefropātijas, ieskaitot sabrūkošu fokālu segmentāru glomerulosklerozi (FSGS), minimālo pārmaiņu glomerulonefrītu (MPG), membranoproliferatīvo glomerulonefrītu (MPGN) un membranozo glomerulopātiju (MGN). Par šiem notikumiem ziņots dažādos ārstēšanas laika punktos, un tie var rasties pēc vairāku gadu ilgas beta interferona terapijas. Ieteicama periodiska agrīno pazīmju un simptomu, piemēram, tūskas, proteīnūrijas un nieru darbības traucējumu, uzraudzība, īpaši pacientiem ar paaugstinātu nieru slimības risku. Nepieciešama nefrotiskā sindroma tūlītēja ārstēšana, kā arī jāapsver Rebif terapijas pārtraukšana.

## Laboratorisko raksturlielumu novirzes

Interferonu lietošanas gadījumā novērotas laboratorisko raksturlielumu novirzes. Kopumā šīs novirzes ir nedaudz biežāk sastopamas lietojot Rebif 44 nekā Rebif 22 mikrogrami. Tāpēc, papildus šīm laboratoriskajām pārbaudēm, kas parasti nepieciešamas pacientiem ar multiplo sklerozi, ieteicams regulāri terapijas 1, 3 un 6 mēnesī, atbilstoši instrukcijai, un, ja nav klīnisko simptomu, arī periodiski pēc tam veikt aknu enzīmu kontroli, kā arī pārbaudīt pilnu un diferencētu leukocītu formulu un trombocītu skaitu. Šīs pārbaudes jāveic biežāk, kad tiek uzsākta terapija ar Rebif 44 mikrogrami.

## Vairogdziedzera darbības traucējumi

Pacientiem, kuri tiek ārstēti ar Rebif retos gadījumos var attīstīties jaunas vairogdziedzera pataloģijas, kā arī pasliktināties jau esošās. Vēlams pārbaudīt vairogdziedzera funkcionālos rādītājus sākumā, kā arī noviržu gadījumā katrus 6 – 12 mēnešus pēc terapijas uzsākšanas. Ja testi sākumā ir normāli, tad atkārtota pārbaude nav nepieciešama, bet tos nepieciešams veikt, ja parādās kādas vairogdziedzera funkcionālo traucējumu klīniskas izpausmes (skatīt 4.8. apakšpunktu).

## Smaga nieru vai aknu mazspēja un smaga mielosupresija

Ārstējot ar interferonu beta-1a pacientus ar smagu nieru un aknu mazspēju, kā arī pacientus ar smagu mielosupresiju, jāievēro piesardzība un pacienti rūpīgi jānovēro.

### Neitralizējošās antivielas

Serumā var izveidoties neitralizējošās antivielas pret interferonu beta-1a. Vēl nav noskaidrots precīzs antivielu rašanās biežums. Klīniskie dati liecina, ka pēc 24 – 48 Rebif 44 mikrogrami terapijas mēnešiem aptuveni 13 līdz 14% pacientu rodas pastāvīgas seruma antivielas pret interferonu beta-1a. Konstatēts, ka antivielu klātbūtnē pavājinās farmakodinamiskā atbildes reakcija pret interferonu beta-1a (beta-2 mikroglobulīnu un neoptērīnu). Lai gan antivielu indukcijas klīniskā nozīme vēl nav pilnībā noskaidrota, neitralizējošo antivielu veidošanās saistīta ar samazinātu ietekmi uz klīniskiem un MRI raksturlielumiem. Ja pacientam ir vāja atbildes reakcija pret Rebif terapiju un konstatētas neitralizējošās antivielas, ārstējošam ārstam jāizvērtē Rebif terapijas turpināšanas ieguvumu un riska attiecība.

Dažādu metožu izmantošana, lai noteiktu seruma antivielas, un atšķirīgas antivielu pozitivitātes definīcijas ierobežo iespēju salīdzināt dažādu preparātu antigenitāti.

### Citas multiplās sklerozes formas

Ir pieejami tikai reti ziņojumi par drošumu un efektivitāti no ne-ambulatoriem pacientiem ar multiplo sklerozi. Rebif vēl nav ticis pētīts pacientiem ar primāru progresējošu multiplo sklerozi un to nedrīkst lietot šiem pacientiem.

### Palīgvielas

#### *Nātrija saturs*

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

#### *Benzilspirts*

Šīs zāles satur benzilspirtu. Benzilspirts var izraisīt alerģiskas reakcijas.

Uzraugiet pacientus, kuri ir jaunāki par 3 gadiem, vai tiem nerodas elpošanas traucējumu simptomi.

Pastāstiet pacientēm, kuras ir grūtnieces vai baro bērnu ar krūti, par iespējamo risku, ko rada palīgviela - benzilspirts, kas laika gaitā var uzkrāties un izraisīt metabolisko acidozi. Lietojiet piesardzīgi pacientiem ar aknu vai nieru darbības traucējumiem iespējamā palīgvielas – benzilspirta radītā riska dēļ, kas laika gaitā var uzkrāties un izraisīt metabolisko acidozi.

### **4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

Mijiedarbības pētījumi cilvēkam ar interferonu beta-1a nav veikti.

Ziņots, ka interferoni pavācina aknu citohroma P450 atkarīgo enzīmu aktivitāti cilvēkam un dzīvniekiem. Jāuzmanās, lietojot Rebif kombinācijā ar preparātiem, kam ir šaurs terapeitiskās darbības platums un kuru klīrenss lielā mērā atkarīgs no citohroma P450 sistēmas, piemēram, ar pretepilepsijas līdzekļiem un dažām antidepresantu grupas zālēm.

Rebif mijiedarbība ar kortikosteroīdiem vai adrenokortikotropo hormonu (AKTH) nav sistemātiski pētīta. Klīniskie pētījumi liecina, ka pacienti ar multiplo sklerozi recidīva laikā var lietot Rebif un kortikosteroīdus vai AKTH.

#### **4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

##### Grūtniecība

Dati par lielu skaitu (vairāk nekā 1 000 grūtniecības iznākumu) sieviešu no reģistriem un pēcreģistrācijas pieredze neuzrāda paaugstinātu iedzimtu būtisku anomāliju risku pēc interferona beta iedarbības apaugļošanās vai grūtniecības pirmā trimestra laikā. Tomēr iedarbības ilgums pirmā trimestra laikā nav skaidri zināms, jo dati tika apkopoti, kad interferons beta bija kontrindicēts grūtniecības laikā, un ārstēšana, iespējams, tika pārtraukta, kad tika atklāta un/vai apstiprināta grūtniecība. Pieredze par iedarbību otrā un trešā trimestra laikā ir ļoti ierobežota.

Pamatojoties uz datiem par dzīvniekiem (skatīt 5.3. apakšpunktu), iespējams paaugstināts spontānā aborta risks. Pamatojoties uz pašlaik pieejamajiem datiem, nav iespējams pilnībā novērtēt spontānā aborta risku saistībā ar interferona beta lietošanu sievietēm grūtniecības laikā, tomēr pagaidām dati par paaugstinātu risku neliecina.

Ja klīniski nepieciešams, var apsvērt Rebif lietošanu grūtniecības laikā.

##### Barošana ar krūti

Ierobežotā informācija, kas pieejama par interferona beta-1a izdalīšanos pienā, kā arī interferona beta ķīmiskās/fizioloģiskās īpašības liecina, ka interferona beta-1a izdalīšanās cilvēka pienā ir niecīga. Nav sagaidāma kaitīga ietekme uz jaundzimušo/zīdaiņi, kurš tiek barots ar krūti.

Rebif drīkst lietot barošanas ar krūti laikā.

##### Fertilitāte

Rebif ietekme uz fertilitāti nav pētīta.

#### **4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Ar centrālās nervu sistēmas darbības traucējumiem saistītās nevēlamās blakusparādības (piemēram, reibonis) interferonu lietošanas gadījumā var ietekmēt pacienta spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus (skatīt 4.8. apakšpunktu).

#### **4.8. Nevēlamās blakusparādības**

##### Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežāk sastopamās nevēlamās reakcijas Rebif ārstēšanās laikā ir saistītas ar gripai līdzīgo sindromu. Gripai līdzīgiem simptomiem ir tendence būt vairāk izteiktiem terapijas sākumā, un terapiju turpinot to sastopamība samazinās. Apmēram 70% pacientu, kuri ir ārstēti ar Rebif, pirmajos sešos ārstēšanas mēnešos var izpausties tipiskais ar interferonu lietošanu saistītais gripai līdzīgais sindroms. Apmēram 30% pacientu novēro reakcijas injekcijas vietā, kas parasti izpaužas kā viegls iekaisums vai eritēma. Bieži novērota asimptomātiska aknu funkciju laboratorisko rādītāju palielināšanās, kā arī balto asinsķermenīšu samazināšanās.

Lielākā daļa nevēlamo blakusparādību, kas novērotas, lietojot interferonu beta-1a, pārsvarā ir viegli izteiktas un pārejošas, un izzūd līdz ar devas samazināšanu. Gadījumā, ja blakusparādības ir smagas vai nepāriet, Rebif deva, pēc ārsta ieskatiem, uz laiku ir jāsamazina vai arī lietošana jāpārtrauc.



## Nevēlamā blakusparādību saraksts

Par turpmāk minētajām nevēlamām blakusparādībām ziņots klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas ziņojumos (*ar zvaigznīti [\*] apzīmētas nevēlamās blakusparādības, kas novērotas pēcreģistrācijas uzraudzības periodā*). Turpmāk lietotajai sastopamības biežuma terminoloģijai izmantoti šādi iedalījumi: ļoti bieži ( $\geq 1/10$ ), bieži ( $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ ), retāk ( $\geq 1/1\ 000$  līdz  $< 1/100$ ), reti ( $\geq 1/10\ 000$  līdz  $< 1/1\ 000$ ), ļoti reti ( $< 1/10\ 000$ ), biežums nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

### Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi

Ļoti bieži: neitropēnija, limfopēnija, leikopēnija, trombocitopēnija, anēmija  
Reti: Trombotiskā mikroangiopātija, tostarp trombotiska trombocitopēniska purpura/hemolītiski urēmiskais sindroms\* (interferona beta preparātu grupas apzīmējums; skatīt 4.4. apakšpunktu), pancitopēnija \*.

### Endokrīnās sistēmas traucējumi

Retāk: vairogdziedzera disfunkcija, kas visbiežāk izpaužas kā hipotireoze vai hipertireoze

### Imūnās sistēmas traucējumi

Reti: anafilaktiskas reakcijas\*

### Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi

Ļoti bieži: asimptomātiska transamināžu koncentrācijas paaugstināšanās  
Bieži: smaga transamināžu koncentrācijas paaugstināšanās  
Retāk: hepatīts ar dzelti vai bez tās\*  
Reti: aknu mazspēja\* (skatīt 4.4. apakšpunktu), autoimūns hepatīts\*

### Psihiskie traucējumi

Bieži: depresija, bezmiegs  
Reti: pašnāvības mēģinājums\*

### Nervu sistēmas traucējumi

Ļoti bieži: galvassāpes  
Retāk: epileptiskas lēkmes\*  
Biežums nav zināms: pārejoši neiroloģiskie simptomi (t.i., hipestēzija, muskuļu spazmas, parestēzijas, apgrūtināta staigāšana, muskuļu-skeleta stīvums), kas var imitēt multiplās sklerozes paasinājumus\*

### Acu bojājumi

Retāk: tīklenes asinsvadu bojājumi (t.i., retinopātija, vates plankumi un tīklenes artēriju vai vēnu nosprostošanās)\*

### Asinsvadu sistēmas traucējumi

Retāk: trombembolijas notikumi\*

### Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības

Retāk: aizdusa\*  
Biežums nav zināms: plaušu arteriālā hipertensija\* (klases apzīmējums interferonu saturošām zālēm, skatīt turpmāk Plaušu arteriālā hipertensija)

### Kuņģa-zarnu trakta traucējumi

Bieži: caureja, vemšana, slikta dūša

#### Ādas un zemādas audu bojājumi

|        |                                                                                                                                                          |
|--------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Bieži: | nieze, izsitumi, eritematozi izsitumi, makulo-papulozi izsitumi, alopēcija*                                                                              |
| Retāk: | nātrene*                                                                                                                                                 |
| Reti:  | Kvinkes tūska (angioneirotiskā tūska)*, <i>erythema multiforme</i> *, <i>erythema multiforme</i> - līdzīgas ādas reakcijas*, Stīvensa–Džonsona sindroms* |

#### Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi

|        |                                             |
|--------|---------------------------------------------|
| Bieži: | mialģija, artralģija                        |
| Reti:  | zāļu izraisīts <i>lupus erythematosus</i> * |

#### Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi

|       |                                                                      |
|-------|----------------------------------------------------------------------|
| Reti: | Nefrotiskais sindroms*, glomeruloskleroze* (skatīt 4.4. apakšpunktu) |
|-------|----------------------------------------------------------------------|

#### Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā

|                     |                                                                                                                                          |
|---------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Ļoti bieži:         | iekaisums injekcijas vietā, reakcija injekcijas vietā, gripai līdzīgi simptomi                                                           |
| Bieži:              | sāpes injekcijas vietā, nogurums, drebuļi, drudzis                                                                                       |
| Retāk:              | injekcijas vietas nekroze, palpējama masa injekcijas vietā, abscess injekcijas vietā, infekcija injekcijas vietā*, pastiprināta svīšana* |
| Reti:               | celulīts injekcijas vietā*                                                                                                               |
| Biežums nav zināms: | panikulīts (radās injekcijas vietā)                                                                                                      |

#### Pediatriskā populācija

Bērniem vai pusaudžiem nav veikti oficiāli klīniskie pētījumi vai farmakokinētikas pētījumi. Ierobežotie dati par drošumu liecina, ka bērniem un pusaudžiem (vecumā no 2 līdz 17 gadiem), kuri trīs reizes nedēļā lieto 22 mikrogramus vai 44 mikrogramus Rebif, novēro līdzīgu drošuma profilu kā pieaugušajiem.

#### Zāļu grupai raksturīgā iedarbība

Ar interferonu lietošanu tiek saistīta anoreksija, reibonis, trauksme, aritmijas, vazodilatācija un sirdsklauves, menorāģija, metrorāģija.

Ārstēšanas laikā ar beta interferonu var pastiprināties autoantivielu veidošanās.

#### Plaušu arteriālā hipertensija

Lietojot interferonu beta saturošas zāles, ziņots par plaušu arteriālas hipertensijas (PAH) gadījumiem. Par notikumiem ziņoja dažādos laika punktos, tajā skaitā vairākus gadus pēc ārstēšanas ar interferonu beta uzsākšanas.

#### Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

### **4.9. Pārdozēšana**

Pārdozēšanas gadījumā pacients jāhospitalizē novērošanai un jāveic nepieciešamā uzturošā terapija.

## 5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

### 5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: imūnstimulatori, interferoni, ATĶ kods: L03AB07

Interferoni ir endogēnu glikoproteīnu grupa, kam piemīt imūnmodulējošas, pretvīrusu un antiproliferatīvas īpašības.

Rebif (interferons beta-1a) ir tāda pati aminoskābju secība kā endogēnajam cilvēka interferonam beta. To producē zīdītāju šūnas (Ķīnas kāmjū olnīcas), tādēļ tas ir glikolizēts tāpat kā dabiskais olbaltums.

Neatkarīgi no ievadīšanas veida Rebif lietošana saistīta ar izteiktām farmakodinamiskām pārmaiņām. Pēc vienreizējas devas 24 stundu laikā palielinās intracelulārā un seruma 2-5A sintēzes aktivitāte un beta-2 mikroglobulīna un neopterīna koncentrācija serumā, kas sāk pazemināties pēc 2 dienām. Intramuskulāra un subkutāna ievadīšana izraisa pilnvērtīgu atbildes reakciju. Pēc atkārtotas subkutānas ievadīšanas ik pēc 48 stundām (4 devas) šie bioloģiskās atbildes reakcijas raksturlielumi saglabājas paaugstināti, neatīstoties tolerances pazīmēm.

Pēc subkutānas devu ievadīšanas veseliem brīvprātīgajiem interferons beta-1a ierosina bioloģiskās atbildes reakcijas marķieru (piem., 2',5'-OAS aktivitāti, neopterīna un beta 2-mikroglobulīna) veidošanos. Laiks līdz maksimālās koncentrācijas sasniegšanai pēc vienreizējas subkutānas injekcijas bija no 24 līdz 48 stundām neopterīna, beta-2-mikroglobulīna un 2'5'OAS izdales gadījumā, 12 stundas MX1 gadījumā un 24 stundas OAS1 un OAS2 gēnu ekspresijas gadījumā. Lielākajai daļai šo marķieru pēc pirmās un sestās ievadīšanas reizes novēroja līdzīgu maksimālo koncentrāciju un laiku līdz tās sasniegšanai.

Precīzs Rebif darbības mehānisms multiplās sklerozes gadījumā vēl tiek pētīts.

#### Viena klīniskā epizode, kas liecina par multiplo sklerozi

Tika veikts kontrolēts 2 gadu Rebif klīniskais pētījums pacientiem ar vienu klīnisko epizodi, kas liecina par demielinizāciju multiplās sklerozes dēļ. Pētījumā reģistrētie pacienti bija ar vismaz diviem klīniski neizteiktiem T2 perēkļiem MR izmeklēšanā, vismaz 3 mm lieliem, vismaz viens no tiem ovoīds, periventrikulārs vai infratentoriāls. Nepieciešams izslēgt jebkuru slimību, izņemot multiplo sklerozi, kas varētu labāk izskaidrot pacientam novērotās pazīmes un simptomus.

Pēc randomizācijas principa un dubultklā veidā pacienti tika iedalīti šādās grupās: Rebif 44 mikrogrami trīs reizes nedēļā, Rebif 44 mikrogrami reizi nedēļā vai placebo. Ja tika konstatēta otra klīniskas demielinizējošas slimības epizode, apstiprinot pārliecību par multiplās sklerozes diagnozi, pacientiem nomainīja ārstēšanas režīmu uz ieteicamo devu Rebif 44 mikrogrami trīs reizes nedēļā atklātā veidā, saglabājot slepenību atbilstoši sākotnējai randomizācijai.

Pētījuma efektivitātes rezultāti, lietojot Rebif 44 mikrogramus trīs reizes nedēļā, salīdzinājumā ar placebo ir šādi:

| Rādītājs<br>Statistika                                                                                          | Ārstēšana          |                                | Ārstēšanas salīdzinājums<br>Rebif 44 mcg trn pret placebo |                                                           |                                |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|--------------------------------|-----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|--------------------------------|
|                                                                                                                 | Placebo<br>(n=171) | Rebif 44<br>mcg trn<br>(n=171) | Riska<br>samazinā-<br>jums                                | Koksa<br>proporcionālais<br>riska koeficients<br>[95% TI] | Log-rank<br>testa<br>p-vērtība |
| Konversija pēc Makdonalda kritērijiem (2005)                                                                    |                    |                                |                                                           |                                                           |                                |
| Epizožu skaits                                                                                                  | 144                | 106                            | 51%                                                       | 0,49 [0,38;0,64]                                          | <0,001                         |
| KM novērtējums                                                                                                  | 85,8%              | 62,5%                          |                                                           |                                                           |                                |
| Konversija uz klīniski definētu multiplo sklerozi                                                               |                    |                                |                                                           |                                                           |                                |
| Epizožu skaits                                                                                                  | 60                 | 33                             | 52%                                                       | 0,48 [0,31;0,73]                                          | <0,001                         |
| KM novērtējums                                                                                                  | 37,5%              | 20,6%                          |                                                           |                                                           |                                |
| Vidējais kombinētu, vienreizēju un aktīvu perēkļu skaits vienam pacientam skenēšanas reizē dubultaklajā periodā |                    |                                |                                                           |                                                           |                                |
| Vismazāko kvadrātu<br>vidējās vērtības (SK)                                                                     | 2,59 (0,30)        | 0,50 (0,06)                    | 81%                                                       | 0,19 [0,14;0,26]*                                         | <0,001                         |

trn: trīs reizes nedēļā, TI: ticamības intervāls

\* Vismazāko kvadrātu vidējā attiecība [95% TI]

Pagaidām augsta riska pacienta definīcija nav skaidri noteikta, tomēr pieņemts par augsta riska kritērijiem uzskatīt vismaz deviņus T2 hiperintensus perēkļus sākotnējā skenēšanā un vismaz vienu jaunu T2 vai Gd uzkrājošu perēkli apsekošanas skenēšanā vismaz 1 mēnesi pēc sākotnējās izmeklēšanas. Ārstēšana jāapsver tikai augsta riska pacientiem.

#### Recidivējoši-remitējoša multiplā skleroze

Rebif lietošanas drošums un efektivitāte pētīta pacientiem ar recidivējoši-remitējošu multiplo sklerozi 11 – 44 mikrogramu (3 – 12 miljoni SV) devās, kas ievadītas subkutāni trīs reizes nedēļā. Apstiprinātā lietošanas shēmā pierādīts, ka Rebif 44 mikrogrami mazina klīnisko recidīvu rašanās biežumu (aptuveni par 30% 2 gados) un smagumu pacientiem, kuriem divos iepriekšējos gados bijuši vismaz 2 paasinājumi un kuriem pēc EDSS sākumā bija 0-5,0 punkti. Pacientu daļa, kuriem progresēja invaliditāte, nosakot vismaz pēc viena punkta palielināšanās EDSS, kas apstiprināts pēc trim mēnešiem, samazinājās no 39% (placebo) līdz 27% (Rebif 44 mikrogrami). Četru gadu laikā vidējais paasināšanās samazinājums bija 22% pacientiem, kuri ārstēti ar Rebif 22 mikrogrami, un 29% pacientiem, kuri ārstēti ar Rebif 44 mikrogrami, salīdzinot ar pacientu grupu, kuri ārstēti ar placebo 2 gadus un tad vai nu ar Rebif 22, vai Rebif 44 mikrogrami 2 gadus.

#### Sekundāra progresējoša multiplā skleroze

Trīs gadu ilgā pētījumā pacientiem ar sekundāru progresējošu multiplo sklerozi (EDSS punktu skaits 3-6,5) ar liecībām par slimības progresēšanu pēdējo divu gadu laikā un kuriem nav bijuši paasinājumi pēdējās 8 nedēļās, Rebif nav uzrādījis vērā ņemamu invaliditātes progresēšanas samazināšanos, bet recidīvu rašanās biežums samazinājās apmēram par 30%. Pacienti tika sadalīti divās apakšgrupās (vienai, kuriem ir bijuši recidīvi pēdējo divu gadu laikā pirms pētījuma uzsākšanas un otrai, kuriem recidīvu nav bijis) un pacientiem, kuriem nebija bijuši recidīvi, netika novērota ietekme uz invaliditāti, bet pacientiem ar recidīviem, attiecībā uz invaliditātes progresēšanu pētījuma beigās, tā samazinājās no 70% (placebo) līdz 57% (kombinējot Rebif 22 mikrogrami un 44 mikrogrami). Šie rezultāti ir iegūti pacientiem nezinot un retrospektīvi un tādēļ tie jāinterpretē uzmanīgi.

#### Primāra progresējoša multiplā skleroze

Rebif vēl nav ticis pētīts pacientiem ar primāru progresējošu multiplo sklerozi, tādēļ šajos gadījumos tas netiek lietots.

## 5.2. Farmakokinētiskās īpašības

### Uzsūkšanās

Veseliem brīvprātīgiem pēc intravenozas ievadīšanas interferona beta-1a seruma koncentrācijas eksponenciālā pieauguma līkne uzrādīja strauju pieaugumu proporcionāli devai. Rebif subkutāna un intramuskulāra ievadīšana rada ekvivalentu interferona beta ekspozīciju.

### Izkliede

Pēc atkārtotām subkutāni ievadītām 22 un 44 mikrogramu Rebif devām maksimālo koncentrāciju parasti novēroja pēc 8 stundām, tomēr šis laiks varēja būt ļoti atšķirīgs.

### Eliminācija

Pēc atkārtotām subkutāni ievadītām devām diapazonā no 22 mikrogramiem līdz 44 mikrogramiem galvenie FK rādītāji ( $AUC_{\text{tau}}$  un  $C_{\text{max}}$ ) veseliem brīvprātīgajiem palielinājās proporcionāli devas palielinājumam. Aprēķinātais šķietamais eliminācijas pusperiods ir no 50 līdz 60 stundām, kas atbilst akumulācijai pēc vairāku devu ievadīšanas.

### Vielmaiņa

Interferonu beta-1a metabolizē, un tas tiek izvadīts galvenokārt caur aknām un nierēm.

## 5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti un ģenotoksicitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Rebif kancerogenitāte nav pētīta.

Embriofetālās toksicitātes pētījumos pērtiķiem netika novērotas reproduktīvo funkciju traucējumu pazīmes. Pētījumos ar dzīvniekiem, kuri lietoja citu alfa un beta interferonu, ziņots par paaugstinātu spontānā aborta risku. Nav pieejama informācija par interferona beta-1a ietekmi uz tēviņu auglību.

## 6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

### 6.1. Palīgvielu saraksts

Mannīts  
Poloksamērs 188  
L-metionīns  
Benzilspirts  
Nātrija acetāts  
Etiķskābe pH regulēšanai  
Nātrija hidroksīds pH regulēšanai  
Ūdens injekcijām.

### 6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

### 6.3. Uzglabāšanas laiks

18 mēneši

#### **6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C), nenovietot saldētavas tuvumā. Nesasaldēt. Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Lietojot ambulatori, pacients drīkst izņemt Rebif no ledusskapja un uzglabāt to temperatūrā līdz 25°C vienu reizi līdz 14 dienām. Pēc tam Rebif atkal ir jāuzglabā ledusskapī un jāizlieto līdz derīguma termiņa beigām.

#### **6.5. Iepakojuma veids un saturs**

Viena ml I tipa stikla šļirce ar nerūsējošā tērauda adatu, satur 0,5 ml šķīduma.

Šļirce ir hermētiski iestiprināta vienreizējas lietošanas pildspalvveida injicētājā, ko sauc par RebiDose.

Iepakojuma lielumi: 1, 3 vai 12 pildspalvveida pilnšļirces.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

#### **6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos**

Šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē ir gatavs lietošanai. Kastīte satur lietošanas instrukciju ar visiem norādījumiem par lietošanu un sagatavošanu lietošanai.

Paredzēts tikai vienreizējai lietošanai. Drīkst lietot tikai dzidru vai viegli opalescējošu šķīdumu bez daļiņām un bez redzamām bojājuma pazīmēm.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

### **7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

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

### **8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

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

### **9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 1998. gada 4. maijs

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2008. gada 4. maijs

### **10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **II PIELIKUMS**

- A. BIOĻĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJI UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

**A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJI UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**

Bioloģiski aktīvās vielas ražotāju nosaukums un adrese

Merck Serono S.A. – Corsier-sur-Vevey  
Route de Fenil – Z.I.B.  
CH-1804 Corsier-sur-Vevey  
Šveice

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Merck Serono S.p.A.  
Via delle Magnolie 15  
I-70026 Modugno (Bari)  
Itālija

**B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

**C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**

• **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

**D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

• **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2 modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.



### **III PIELIKUMS**

#### **MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

#### **A. MARKĒJUMA TEKSTS**

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA  
KĀRBA AR 1, 3, 12 UN 36 ŠĻIRCĒM**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Rebif 22 mikrogrami šķīdums injekcijām pilnšļircē

interferon beta-1a

**2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Sastāvs: Katra pilnšļirce (0,5 ml) satur: 22 mikrogramus (6 MSV) interferona beta-1a.

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Mannīts, poloksamērs 188, L-metionīns, benzilspirts, nātrija acetāts, etiķskābe un nātrija hidroksīds pH regulēšanai un ūdens injekcijām.

Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Šķīdums injekcijām.

1 pilnšļirce.

3 pilnšļirces.

12 pilnšļirces.

36 pilnšļirces.

**5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Subkutānai lietošanai.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Vienreizējai devai.

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

## 9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

### Uzglabāt ledusskapī.

Nesasaldēt.

Uzglabāt šļirci oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas. Pacients drīkst uzglabāt Rebif 25°C temperatūrā vai zemākā temperatūrā vienu reizi līdz 14 dienām. Pēc tam Rebif atkal ir jāuzglabā ledusskapī un jāizlieto līdz derīguma termiņa beigām.

## 10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

## 11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

## 12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/98/063/001 1 pilnšļirce  
EU/1/98/063/002 3 pilnšļirces  
EU/1/98/063/003 12 pilnšļirces  
EU/1/98/063/020 36° pilnšļirces

## 13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

## 14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

## 15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

## 16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

rebif 22

## 17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

|                                                                     |
|---------------------------------------------------------------------|
| <b>18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA</b> |
|---------------------------------------------------------------------|

PC  
SN  
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA PILNŠĻIRCE**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Rebif 22 µg šķīdums injekcijām

interferon beta-1a  
s.c. lietošanai

**2. LIETOŠANAS VEIDS**

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Der. līdz

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Sēr.

**5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS**

22 mikrogrami (6 miljoni SV)/ 0,5 ml

**6. CITA**

Merck Europe B.V.

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA  
KĀRBA AR 1, 3, 12 UN 36 ŠĻIRCĒM**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Rebif 44 mikrogrami šķīdums injekcijām pilnšļircē

interferon beta-1a

**2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Sastāvs: Katra pilnšļirce (0,5 ml) satur: 44 mikrogramus (12 MSV) interferona beta-1a.

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Mannīts, poloksamērs 188, L-metionīns, benzilspirts, nātrija acetāts, etiķskābe un nātrija hidroksīds pH regulēšanai un ūdens injekcijām.

Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Šķīdums injekcijām.

1 pilnšļirce.

3 pilnšļirces.

12 pilnšļirces.

36 pilnšļirces.

**5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Subkutānai lietošanai.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Vienreizējai devai.

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

## 9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

### Uzglabāt ledusskapī.

Nesasaldēt.

Uzglabāt šļirci oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas. Pacients drīkst uzglabāt Rebif 25°C temperatūrā vai zemākā temperatūrā vienu reizi līdz 14 dienām. Pēc tam Rebif atkal ir jāuzglabā ledusskapī un jāizlieto līdz derīguma termiņa beigām.

## 10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

## 11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

## 12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/98/063/004 1 pilnšļirce  
EU/1/98/063/005 3 pilnšļirces  
EU/1/98/063/006 12 pilnšļirces  
EU/1/98/063/021 36° pilnšļirces

## 13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

## 14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

## 15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

## 16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

rebif 44

## 17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.



|                                                                     |
|---------------------------------------------------------------------|
| <b>18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA</b> |
|---------------------------------------------------------------------|

PC  
SN  
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA PILNŠĻIRCE**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Rebif 44 µg šķīdums injekcijām

interferon beta-1a  
s.c. lietošanai

**2. LIETOŠANAS VEIDS**

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Der. līdz

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Sēr.

**5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS**

44 mikrogrami (12 miljoni SV)/ 0,5 ml.

**6. CITA**

Merck Europe B.V.

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA KĀRBA AR 4 VAI 12 KĀRTRIDŽIEM**

### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Rebif 22 mikrogrami/0,5 ml šķīdums injekcijām kārtidžā

interferon beta-1a

### **2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Sastāvs: katrs kārtidžs satur 66 mikrogramus (18 miljonus SV) interferona beta-1a 1,5 ml šķīdumā.

### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Mannīts, poloksamērs 188, L-metionīns, benzilspirts, nātrija acetāts, etiķskābe un nātrija hidroksīds pH regulēšanai un ūdens injekcijām.

Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Šķīdums injekcijām.

4 kārtidži

12 kārtidži

### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Subkutānai lietošanai.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Vairākkārtējām devām.

### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

Pēc pirmās injekcijas izlietot 28 dienās.

## 9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

### Uzglabāt ledusskapī.

Nesasaldēt.

Uzglabāt kārtidžu oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Ierīce, kas satur Rebif kārtidžu, ir jāuzglabā ledusskapī (2°C - 8°C) ierīces kastītē. Pacients drīkst uzglabāt Rebif 25°C temperatūrā vai zemākā temperatūrā vienu reizi līdz 14 dienām. Pēc tam Rebif atkal ir jāuzglabā ledusskapī un jāizlieto līdz derīguma termiņa beigām.

## 10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

## 11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

## 12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/98/063/008 4 kārtidži  
EU/1/98/063/018 12 kārtidži

## 13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

## 14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

## 15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

## 16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

rebif 22/0,5

## 17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

|                                                                     |
|---------------------------------------------------------------------|
| <b>18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA</b> |
|---------------------------------------------------------------------|

PC  
SN  
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA KĀRTRIDŽS**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Rebif 22 µg/0,5 ml šķīdums injekcijām

interferon beta-1a  
s.c. lietošanai

**2. LIETOŠANAS VEIDS**

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Der. līdz

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Sēr.

**5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS**

66 mikrogrami (18 miljoni SV)/ 1,5 ml

**6. CITA**

Merck Europe B.V.

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA  
KĀRBA AR 4 VAI 12 KĀRTRIDŽIEM**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Rebif 44 mikrogrami/0,5 ml šķīdums injekcijām kārtidžā

interferon beta-1a

**2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Sastāvs: katrs kārtidžs satur 132 mikrogramus (36 miljonus SV) interferona beta-1a 1,5 ml šķīdumā.

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Mannīts, poloksamērs 188, L-metionīns, benzilspirts, nātrija acetāts, etiķskābe un nātrija hidroksīds pH regulēšanai un ūdens injekcijām.

Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Šķīdums injekcijām.

4 kārtidži

12 kārtidži

**5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Subkutānai lietošanai.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Vairākkārtējām devām.

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN  
NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

Pēc pirmās injekcijas izlietot 28 dienās.

## 9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

### Uzglabāt ledusskapī.

Nesasaldēt.

Uzglabāt kārtidžu oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Ierīce, kas satur Rebif kārtidžu, ir jāuzglabā ledusskapī (2°C - 8°C) ierīces kastītē. Pacients drīkst uzglabāt Rebif 25°C temperatūrā vai zemākā temperatūrā vienu reizi līdz 14 dienām. Pēc tam Rebif atkal ir jāuzglabā ledusskapī un jāizlieto līdz derīguma termiņa beigām.

## 10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

## 11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

## 12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/98/063/009 4 kārtidži  
EU/1/98/063/019 12 kārtidži

## 13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

## 14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

## 15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

## 16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

rebif 44/0,5

## 17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.



|                                                                     |
|---------------------------------------------------------------------|
| <b>18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA</b> |
|---------------------------------------------------------------------|

PC  
SN  
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA KĀRTRIDŽS**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Rebif 44 µg/0,5 ml šķīdums injekcijām

interferon beta-1a  
s.c. lietošanai

**2. LIETOŠANAS VEIDS**

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Der. līdz

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Sēr.

**5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS**

132 mikrogrami (36 miljoni SV)/ 1,5 ml.

**6. CITA**

Merck Europe B.V.

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA  
KĀRBA AR 1, 3 UN 12 PILDSPALVVEIDA PILNŠĻIRCĒM**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Rebif 22 mikrogrami šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē  
interferon beta-1a

**2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Sastāvs: Katra pildspalvveida pilnšļirce satur: 22 mikrogramus (6 MSV) interferona beta-1a 0,5 ml šķīdumā.

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Mannīts, poloksamērs 188, L-metionīns, benzilspirts, nātrija acetāts, etiķskābe un nātrija hidroksīds pH regulēšanai un ūdens injekcijām.  
Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Šķīdums injekcijām.

1 pildspalvveida pilnšļirce. RebiDose.  
3 pildspalvveida pilnšļirces. RebiDose.  
12 pildspalvveida pilnšļirces. RebiDose.

**5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Subkutānai lietošanai.  
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Vienreizējai devai.

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

## 9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

### Uzglabāt ledusskapī.

Nesasaldēt.

Uzglabāt pildspalvveida pilnšļirci oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas. Pacients drīkst uzglabāt Rebif 25°C temperatūrā vai zemākā temperatūrā vienu reizi līdz 14 dienām. Pēc tam Rebif atkal ir jāuzglabā ledusskapī un jāizlieto līdz derīguma termiņa beigām.

## 10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

## 11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

## 12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/98/063/011 1 pildspalvveida pilnšļirce  
EU/1/98/063/012 3 pildspalvveida pilnšļirces  
EU/1/98/063/013 12 pildspalvveida pilnšļirces

## 13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

## 14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

## 15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

## 16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

rebif 22

## 17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

|                                                                     |
|---------------------------------------------------------------------|
| <b>18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA</b> |
|---------------------------------------------------------------------|

PC  
SN  
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA  
PILDSPALVVEIDA PILNŠĻIRCE**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Rebif 22 mikrogrami šķīdums injekcijām

interferon beta-1a  
s.c. lietošanai

**2. LIETOŠANAS VEIDS**

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Der. līdz

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Sēr.

**5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS**

22 mikrogrami (6 miljoni SV)/ 0,5 ml

**6. CITA**

Merck Europe B.V.

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA  
KĀRBA AR 1, 3 UN 12 PILDSPALVVEIDA PILNŠĻIRCĒM**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Rebif 44 mikrogrami šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē  
interferon beta-1a

**2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Sastāvs: Katra pildspalvveida pilnšļirce satur: 44 mikrogramus (12 MSV) interferona beta-1a 0,5 ml šķīdumā.

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Mannīts, poloksamērs 188, L-metionīns, benzilspirts, nātrija acetāts, etiķskābe un nātrija hidroksīds pH regulēšanai un ūdens injekcijām.  
Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Šķīdums injekcijām.

1 pildspalvveida pilnšļirce. RebiDose.  
3 pildspalvveida pilnšļirces. RebiDose.  
12 pildspalvveida pilnšļirces. RebiDose.

**5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Subkutānai lietošanai.  
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Vienreizējai devai.

**6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

**7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

## **9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

### **Uzglabāt ledusskapī.**

Nesasaldēt.

Uzglabāt pildspalvveida pilnšļirci oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas. Pacients drīkst uzglabāt Rebif 25°C temperatūrā vai zemākā temperatūrā vienu reizi līdz 14 dienām. Pēc tam Rebif atkal ir jāuzglabā ledusskapī un jāizlieto līdz derīguma termiņa beigām.

## **10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

## **11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

## **12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/98/063/014 1 pildspalvveida pilnšļirce  
EU/1/98/063/015 3 pildspalvveida pilnšļircēs  
EU/1/98/063/016 12 pildspalvveida pilnšļircēs

## **13. SĒRIJAS NUMURS**

Sērija

## **14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

Recepšu zāles.

## **15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

## **16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

rebif 44

## **17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.



|                                                                     |
|---------------------------------------------------------------------|
| <b>18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA</b> |
|---------------------------------------------------------------------|

PC  
SN  
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA  
PILDSPALVVEIDA PILNŠĻIRCE**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Rebif 44 mikrogrami šķīdums injekcijām

interferon beta-1a  
s.c. lietošanai

**2. LIETOŠANAS VEIDS**

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Der. līdz

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Sēr.

**5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS**

44 mikrogrami (12 miljoni SV)/ 0,5 ml.

**6. CITA**

Merck Europe B.V.

## **B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## **Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam**

### **Rebif 22 mikrogrami šķīdums injekcijām pilnšlircē interferon beta-1a**

**Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

**Šajā instrukcijā varat uzzināt:**

1. Kas ir Rebif un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Rebif lietošanas
3. Kā lietot Rebif
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Rebif
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

#### **1. Kas ir Rebif un kādam nolūkam tās lieto**

Rebif pieder pie zāļu grupas, ko sauc par interferoniem. Tās ir dabiskas vielas, kas pārnes informāciju starp šūnām. Interferoni veidojas organismā un tiem ir svarīga nozīme imūnsistēmā. Ar mehānismu starpniecību, kas nav pilnībā noskaidrota, interferoni palīdz ierobežot centrālās nervu sistēmas bojājumu multiplās sklerozes gadījumā.

Rebif ir augsti attīrīts šķīstošs olbaltums, kas ir līdzīgs dabiskam organismā producētam interferonam beta.

Rebif lieto multiplās sklerozes ārstēšanai. Pierādīts, ka tas mazina recidīvu skaitu un smaguma pakāpi, kā arī palēnina invaliditātes progresēšanu.

#### **2. Kas Jums jāzina pirms Rebif lietošanas**

**Nelietojiet Rebif šādos gadījumos**

- ja Jums ir alerģija pret dabisko vai rekombinanto interferonu beta vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums šobrīd ir smaga depresija.

**Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Pirms Rebif lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

- Rebif drīkst lietot tikai Jūsu ārsta uzraudzībā.
- Pirms lietošanas rūpīgi izlasiet un ievērojiet padomus, kas sniegti punktā “Kā lietot Rebif”, lai mazinātu risku, jo ar Rebif ārstētiem pacientiem novērota injekcijas vietas nekroze (ādas bojājums un audu destrukcija). Ja Jums rodas traucējoša lokāla reakcija, sazinieties ar ārstu.
- Pirms Rebif lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu, ja Jums ir alerģija (paaugstināta jutība) pret citām zālēm.
- Terapijas laikā mazajos asinsvados var veidoties asins recekļi. Šie asins recekļi var ietekmēt nieru darbību. Tas var notikt laika posmā no vairākām nedēļām līdz pat vairākiem gadiem pēc Rebif lietošanas uzsākšanas. Ārsts var uzraudzīt Jūsu asinsspiedienu, asinsainu (trombocītu skaitu) un nieru funkcijas rādītājus.

Informējiet ārstu, ja Jums ir

- kaulu smadzeņu slimība
- nieru slimība
- aknu slimība
- sirds slimība
- vairogdziedzera slimība
- vai depresija
- kā arī ja Jums bijušas epilepsijas lēkmes

lai ārsts varētu rūpīgi uzraudzīt Jūsu ārstēšanas gaitu un blakusslimības iespējamu pasliktināšanos.

### **Citas zāles un Rebif**

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Izstāstiet ārstam, ja lietojat pretepilepsijas zāles vai antidepresantus.

### **Grūtniecība un barošana ar krūti**

Ja Jūs esat grūtniece, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Nav sagaidāma kaitīga ietekme uz jaundzimušo/zīdaini, kurš tiek barots ar krūti. Rebif drīkst lietot barošanas ar krūti laikā.

### **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

Pašas slimības vai ārstēšanas ietekmē var pasliktināties Jūsu spēja vadīt transportlīdzekli vai apkalpot mehānismus. Ja Jūs uztrauc šī problēma, apspriedieties ar ārstu.

### **Rebif satur nātriju un benzilspirtu**

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

Šīs zāles satur 2,5 mg benzilspirta katrā devā. Benzilspirts var izraisīt alerģiskas reakcijas.

Benzilspirts ir saistīts ar smagu blakusparādību, tajā skaitā elpošanas traucējumu (ko sauc par smakšanas sindromu – *gasping syndrome*) risku maziem bērniem.

Nelietot ilgāk par nedēļu maziem bērniem (līdz 3 gadu vecumam), ja vien to nav ieteicis ārsts vai farmaceits.

Ja esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, vai Jums ir aknu vai nieru slimība, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas nepieciešams tādēļ, ka liels daudzums benzilspirta var uzkrāties Jūsu organismā un izraisīt blakusparādības (ko sauc par metabolisko acidozi).

## **3. Kā lietot Rebif**

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicāiet ārstam.

Sākot lietot Rebif, ārstēšanu ieteicams sākt, pakāpeniski palielinot devu (to sauc par devas titrēšanu) pirmo 4 nedēļu laikā, lai mazinātu blakusparādību rašanos. Rebif ir pieejams 22 mikrogramu un 44 mikrogramu kārtiņi, kas lietojami ar RebiSmart elektronisko injicēšanas ierīci, kura automātiski pielāgo devu ārstēšanas pirmā mēneša laikā.

### **Deva**

Parastā deva ir 44 mikrogrami (12 miljoni SV) trīs reizes nedēļā. Ārsts ir izrakstījis Jums mazāko devu, 22 mikrogramus (6 miljoni SV), ko lieto trīs reizes nedēļā. Šī mazākā deva ieteicama pacientiem, kas nepanes lielāku devu.

Rebif jāievada trīs reizes nedēļā, un, ja iespējams:

- katru nedēļu tajās pašās trīs dienās (ar vismaz 48 stundu starplaiku, piemēram, pirmdienās, trešdienās, piektdienās);
- vienā un tajā pašā dienas laikā (vēlams vakarā).

### Lietošana bērniem un pusaudžiem (vecumā no 2 līdz 17 gadiem)

Bērniem vai pusaudžiem nav veikti oficiāli klīniskie pētījumi. Tomēr nelielais daudzums klīnisko datu liecina, ka bērniem un pusaudžiem, kuri trīs reizes nedēļā lieto 22 mikrogramus Rebif vai 44 mikrogramus Rebif, novēro līdzīgu drošuma profilu kā pieaugušajiem.

### Lietošana bērniem (līdz 2 gadu vecumam)

Rebif lietošana nav ieteicama bērniem līdz 2 gadu vecumam.

### Lietošanas veids

Rebif paredzēts injicēšanai subkutāni (zem ādas).

Pirmā injekcija jāveic atbilstoši kvalificēta medicīnas darbinieka uzraudzībā. Pēc atbilstošas apmācības Jūs vai ģimenes loceklis, draugs vai aprūpētājs var ievadīt šīs zāles mājās, lietojot Rebif šļirci. Zāles var tikt ievadītas arī, izmantojot šim nolūkam paredzēto autoinjicētāju.

### Lai varētu ievadīt Rebif, lūdzu, uzmanīgi izlasiet tālāk minētos norādījumus:

Zāles paredzētas vienreizējai lietošanai.

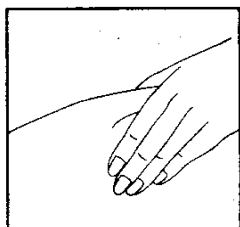
Drīkst lietot tikai dzidru vai opalescējošu šķīdumu bez daļiņām un bez redzamām bojājuma pazīmēm.

### Kā injicēt Rebif

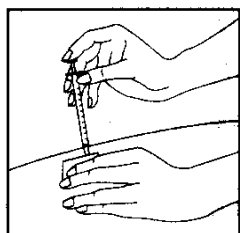


- Izvēlieties injekcijas vietu. Ārsts Jums ieteiks iespējamās injekcijas vietas (labas vietas ir augšstilbi un vēdera priekšējās sienas lejasdaļa). Turiet šļirci kā zīmuli vai šautriņu. Ieteicams atcerēties injekcijas vietas un tās mainīt, lai vienā vietā neinjicētu pārāk bieži, lai mazinātu injekcijas vietas nekrozes risku.  
**PIEZĪME.** Neinjicējiet vietās, kur jūtat pietūkumu, sacietējumu vai sāpīgumu. Aprunājieties ar ārstu vai veselības aprūpes speciālistu par šādiem sarežģījumiem.

- Rūpīgi nomazgājiet rokas ar ziepēm un ūdeni.
- Izņemiet Rebif šļirci no plāksnītes veida iesaiņojuma, atplēšot plastmasas pārklājumu.
- Pirms injekcijas ar spirta salveti notīriet ādu injekcijas vietā. Ļaujiet ādai nožūt. Ja uz ādas paliks nedaudz spirta, tas var radīt dedzinošu sajūtu.



- Viegli saņemiet ādas kroku ap injekcijas vietu (nedaudz paceliet).
- Atbalstot plaukstu locītavu uz ādas blakus injekcijas vietai, ieduriet adatu taisnā leņķī ādā ar ātru, stingru kustību.



- Injicējiet zāles, lēnām, vienmērīgi spiežot virzuli (spiediet virzuli līdz galam, līdz šļirce ir tukša).
- Piespiediet salveti injekcijas vietai. Izvelciet adatu no ādas.

- Maigi pamasējiet injekcijas vietu ar sausas vates vai marles gabaliņu.
- Izmetiet visus izmantotos priekšmetus – kad pabeidzat injekciju, nekavējoties izmetiet šļirci šim nolūkam īpaši paredzētā konteinerā.

#### **Ja esat lietojis Rebif vairāk nekā noteikts**

Pārdozēšanas gadījumā nekavējoties konsultējieties ar ārstu.

#### **Ja esat aizmirsis lietot Rebif**

Ja esat aizmirsis ievadīt devu, turpiniet injicēt zāles nākamā dienā saskaņā ar zāļu lietošanas shēmu. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

#### **Ja pārtraucat lietot Rebif**

Rebif iedarbību var nenovērot nekavējoties. Tādēļ Jūs nedrīkstat pārtraukt Rebif lietošanu, bet tā ir jāturpina līdz tiek sasniegts vēlamo rezultāts. Neskaitot gadījumā par šo zāļu labvēlīgo iedarbību konsultējieties ar ārstu.

Bez konsultēšanās ar ārstu Jūs nedrīkstat pārtraukt ārstēšanu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

### **4. Iespējamās blakusparādības**

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

#### **Nekavējoties pastāstiet ārstam un pārtrauciet lietot Rebif, ja Jūs novērojat jebkuru no sekojošām blakusparādībām:**

- **nopietnas alerģiskas (paaugstinātas jutības) reakcijas.** Ja tūlīt pēc Rebif ievadīšanas Jūs novērojat pēkšņu elpas trūkumu, kas var parādīties kopā ar sejas, lūpu, mēles vai rīkles pietūkumu, nātreni, vispārēju niezi, sajūtat nespēku vai vājumu, nekavējoties sazinieties ar ārstu vai izsauciet neatliekamo medicīnisko palīdzību. Šīs reakcijas ir sastopamas *reti* (var skart līdz 1 no 1 000 cilvēkiem);
- nekavējoties informējiet ārstu, ja Jums rodas kāda no sekojošām, iespējams, ar **aknu darbības traucējumiem** saistītām, pazīmēm: dzelte (ādas vai acu baltumu iekrāsošanās dzeltenīgā nokrāsā), plaša nieze, apetītes zudums kopā ar sliktu dūšu un vemšanu vai viegli rodas zilumi uz ādas. Smagi aknu darbības traucējumi var būt saistīti ar vēl citām pazīmēm, piemēram, koncentrēšanās grūtībām, miegainību un apjukumu;
- **depresija** ir sastopama *bieži* (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem), kuriem ārstēta multiplā skleroze. Ja Jūs jūtaties **nomākts vai Jums rodas domas par pašnāvību**, nekavējoties ziņojiet par to savam ārstam.

#### **Konsultējieties ar ārstu, ja Jums rodas kāda no turpmāk minētajām blakusparādībām:**

- **gripai līdzīgi simptomi**, tādi kā galvassāpes, drudzis, drebuļi, muskuļu un locītavu sāpes, nogurums un slikta dūša ir sastopami *ļoti bieži* (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem). Šie simptomi parasti ir viegli izteikti, biežāk sastopami uzsākot ārstēšanu un samazinās lietošanas laikā.  
Lai palīdzētu mazināt šos simptomus, ārsts Jums var ieteikt lietot pretdrudža un pret sāpju līdzekļus pirms Rebif lietošanas, un 24 stundas pēc katras injekcijas;

- **reakcijas injekcijas vietā**, ieskaitot apsārtumu, pietūkumu, krāsas izmaiņas, iekaisumu, sāpes un ādas bojājumu, ir sastopamas *ļoti bieži*.  
Reakcijas injekcijas vietā parasti ar laiku samazinās.  
Audu sabrukšana (nekroze), abscesu un audu masas veidošanās injekcijas vietā ir sastopama *retāk* (var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem).  
Skatīt ieteikumus punktā “Brīdinājumi un piesardzība lietošanā”, lai samazinātu reakciju injekcijas vietā attīstības risku.  
Injekcijas vietā var attīstīties infekcija (*retāk*); āda var kļūt pietūkusi, jutīga un cieta, un viss apvidus var būt ļoti sāpīgs. Ja Jūs pamanāt kādu no šīm pazīmēm, konsultējaties ar savu ārstu;
- var izmainīties noteiktu **laboratorisko izmeklējumu** rezultāti. Šīs izmaiņas pacients parasti nepamana (nav simptomu), tās parasti ir atgriezeniskas un vieglas, un visbiežāk tām nav nepieciešama speciāla ārstēšana.  
Var samazināties sarkano un balto asins šūnu, un trombocītu daudzums – katrs atsevišķi (*ļoti bieži*), vai visi vienlaicīgi (*reti*). Iespējamie, ar šīm izmaiņām saistītie simptomi ietver nogurumu, samazinātu spēju pretoties infekcijām, zilumu rašanos un pēkšņu asiņošanu. Var būt izmainīti arī aknu funkcionālie rādītāji (*ļoti bieži*). Ir ziņots arī par aknu iekaisumu (*retāk*). Ja Jums parādās pazīmes, kas liecina par aknu darbības traucējumiem, piemēram, apetītes zudums ko pavada citi simptomi – slikta dūša, vemšana, dzelte – lūdzu, nekavējoties sazinieties ar savu ārstu (skatīt iepriekš “Nekavējoties pastāstiet ārstam...”);
- **vairogdziedzera darbības traucējumi** ir sastopami *retāk*. Vairogdziedzeris var darboties vai nu pārāk spēcīgi, vai nepietiekami. Šīs izmaiņas vairogdziedzera darbībā pacienti gandrīz nekad neizjūt kā simptomus, tomēr Jūsu ārsts var Jums ieteikt veikt atbilstošus izmeklējumus;
- **multiplās sklerozes pseido recidīvs** (*biežums nav zināms*): pastāv iespēja, ka ārstēšanas ar Rebif sākumposmā Jums varētu rasties simptomi, kas ir līdzīgi multiplās sklerozes simptomiem. Piemēram, Jūsu muskuļi var kļūt ļoti saspringuši vai ļoti vārgi, kas var traucēt Jūsu spēju pārvietoties. Dažos gadījumos šie simptomi var būt saistīti ar drudzi vai gripai līdzīgo sindromu, kas aprakstīts iepriekš. Ja Jūs pamanāt kādu no šiem simptomiem, lūdzu, konsultējieties ar savu ārstu.

#### Citas iespējamās blakusparādības ietver:

Ļoti bieži (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- galvassāpes.

Bieži (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- bezmiegs (miega traucējumi),
- caureja, slikta dūša, vemšana,
- nieze, izsitumi (uz ādas),
- sāpes muskuļos un locītavās,
- nogurums, drudzis, drebuļi,
- matu izkrišana.

Retāk (var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- nātrene,
- epilepsijas lēkmes,
- aknu iekaisums (hepatīts),
- apgrūtināta elpošana,
- asins recekļu rašanās, piemēram, dziļo vēnu tromboze,
- tīklenes (acs aizmugurējās daļas) bojājums, piemēram, iekaisums vai asins recekļu veidošanās, kas izsauc redzes traucējumus (traucētu redzi, redzes zudumu),
- pastiprināta svīšana.



Reti (var skart līdz 1 no 1 000 cilvēkiem):

- pašnāvības mēģinājums,
- smagas ādas reakcijas – dažkārt ar gļotādu bojājumiem,
- asins recekļi mazajos asinsvados, kas var ietekmēt nieru darbību (trombotiska trombocitopēniska purpura vai hemolītiski urēmiskais sindroms). Simptomi var būt, piemēram, pastiprināta zilumu veidošanās, asiņošana, drudzis, ārkārtīgs nespēks, galvassāpes, nelabums vai viegls apjukums. Jūsu ārsts var konstatēt izmaiņas asinā un nieru funkcijas rādītājos.
- zāļu izraisīts *lupus erythematosus*: ilgstošas Rebif lietošanas blakusparādība. Simptomi var ietvert sāpes muskuļos, sāpes un pietūkumu locītavās, kā arī izsitumus. Jūs varat pamanīt arī citas pazīmes, piemēram, drudzi, svara zudumu un nogurumu. Simptomi parasti izzūd vienas vai divu nedēļu laikā pēc ārstēšanas pārtraukšanas,
- nieru darbības traucējumi, ieskaitot rētaudu veidošanos, kas var pasliktināt Jūsu nieru darbību. Ja Jums ir kāds vai visi no šiem simptomiem:
  - putojošs urīns;
  - nogurums;
  - pietūkums, jo īpaši potīšu un plakstiņu, un svara pieaugums.Pastāstiet ārstam, jo šīs pazīmes var norādīt uz iespējamiem nieru darbības traucējumiem.

Saistībā ar interferonu beta ir ziņots par šādām blakusparādībām (biežums nav zināms):

- reiboņi,
- nervozitāte,
- apetītes zudums,
- asinsvadu paplašināšanās un paātrināta sirdsdarbība,
- menstruāciju neregularitāte un/vai izmaiņas to norisē.
- plaušu arteriālā hipertensija — slimība, kad rodas izteikta plaušu asinsvadu sašaurināšanās, kā rezultātā asinsvados, kas pārvada asinis no sirds uz plaušām, rodas augsts asinsspiediens. Plaušu arteriālā hipertensija ārstēšanas laikā ir novērota dažādos laika punktos, tostarp vairākus gadus pēc ārstēšanas ar Rebif uzsākšanas.
- zemādas taukaudu iekaisums (panikulīts), kura dēļ āda var šķīst cieta, un, iespējams, var veidoties sāpīgi, sarkani mezgliņi vai plankumi.

Jums nevajadzētu pārtraukt vai izmainīt zāļu lietošanu bez konsultēšanās ar savu ārstu.

## **Bērni un pusaudži**

Bērniem un pusaudžiem novēro līdzīgas blakusparādības kā pieaugušajiem.

## **Ziņošana par blakusparādībām**

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas [kontakttinformāciju](#). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

## **5. Kā uzglabāt Rebif**

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz marķējuma pēc „Der. līdz”.

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C).

Nesasaldēt. (Lai izvairītos no nejaušas sasaldēšanas, nenovietot saldētavas tuvumā.)

Lietojot ambulatori, Jūs drīkstat izņemt Rebif no ledusskapja un uzglabāt to temperatūrā līdz 25°C vienu reizi līdz 14 dienām. Pēc tam Rebif atkal ir jāuzglabā ledusskapī un jāizlieto līdz derīguma termiņa beigām.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt kādas bojājuma pazīmes, piemēram, ja šķīdums vairs nav dzidrs vai ja tas satur daļiņas.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiert farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

## **6. Iepakojuma saturs un cita informācija**

### **Ko Rebif satur**

- Aktīvā viela ir interferons beta-1a. Katra pilnšļirce satur 22 mikrogramus interferona beta-1a, kas atbilst 6 miljoniem starptautisko vienību (SV).
- Citas sastāvdaļas ir mannīts, poloksamērs 188, L-metionīns, benzilspirts, nātrija acetāts, etiķskābe, nātrija hidroksīds un ūdens injekcijām.

### **Rebif ārējais izskats un iepakojums**

Rebif ir šķīdums injekcijām pilnšļircē ar piestiprinātu adatu. Zāles pacients ievada pats. Rebif ir dzidrs vai viegli opalescējošs šķīdums. Pilnšļirce ir gatava lietošanai un satur 0,5 ml šķīduma.

Rebif ir pieejams iepakojumos pa 1, 3, 12 un 36 pilnšļircēm. Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

### **Reģistrācijas apliecības īpašnieks**

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

### **Ražotājs**

Merck Serono S.p.A.  
Via delle Magnolie 15  
I-70026 Modugno (Bari)  
Itālija

### **Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta**

### **Citi informācijas avoti**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>.

## **Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam**

### **Rebif 44 mikrogrami šķīdums injekcijām pilnšlircē interferon beta-1a**

**Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiēt ārstam, farmaceitam vai medmāšai.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

**Šajā instrukcijā varat uzzināt:**

1. Kas ir Rebif un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Rebif lietošanas
3. Kā lietot Rebif
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Rebif
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

#### **1. Kas ir Rebif un kādam nolūkam tās lieto**

Rebif pieder pie zāļu grupas, ko sauc par interferoniem. Tās ir dabiskas vielas, kas pārnes informāciju starp šūnām. Interferoni veidojas organismā un tiem ir svarīga nozīme imūnsistēmā. Ar mehānismu starpniecību, kas nav pilnībā noskaidrota, interferoni palīdz ierobežot centrālās nervu sistēmas bojājumu multiplās sklerozes gadījumā.

Rebif ir augsti attīrīts šķīstošs olbaltums, kas ir līdzīgs dabiskam organismā producētam interferonam beta.

Rebif lieto multiplās sklerozes ārstēšanai. Pierādīts, ka tas mazina recidīvu skaitu un smaguma pakāpi, kā arī palēnina invaliditātes progresēšanu. Tas apstiprināts lietošanai arī pacientiem ar vienu klīnisko epizodi, kas varētu būt multiplās sklerozes pirmā pazīme.

#### **2. Kas Jums jāzina pirms Rebif lietošanas**

**Nelietojiet Rebif šādos gadījumos**

- ja Jums ir alerģija pret dabisko vai rekombinanto interferonu beta vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums šobrīd ir smaga depresija.

**Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Pirms Rebif lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

- Rebif drīkst lietot tikai Jūsu ārsta uzraudzībā.
- Pirms lietošanas rūpīgi izlasiet un ievērojiet padomus, kas sniegti punktā “Kā lietot Rebif”, lai mazinātu risku, jo ar Rebif ārstētiem pacientiem novērota injekcijas vietas nekroze (ādas bojājums un audu destrukcija). Ja Jums rodas traucējoša lokāla reakcija, sazinieties ar ārstu.
- Pirms Rebif lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu, ja Jums ir alerģija (paaugstināta jutība) pret citām zālēm.
- Terapijas laikā mazajos asinsvados var veidoties asins recekļi. Šie asins recekļi var ietekmēt nieru darbību. Tas var notikt laika posmā no vairākām nedēļām līdz pat vairākiem gadiem pēc Rebif lietošanas uzsākšanas. Ārsts var uzraudzīt Jūsu asinsspiedienu, asinsainu (trombocītu skaitu) un nieru funkcijas rādītājus.

Informējiet ārstu, ja Jums ir

- kaulu smadzeņu slimība
- nieru slimība
- aknu slimība
- sirds slimība
- vairogdziedzera slimība
- vai depresija
- kā arī ja Jums bijušas epilepsijas lēkmes

lai ārsts varētu rūpīgi uzraudzīt Jūsu ārstēšanas gaitu un blakusslimības iespējamu pasliktināšanos.

### **Citas zāles un Rebif**

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Izstāstiet ārstam, ja lietojat pretepilepsijas zāles vai antidepresantus.

### **Grūtniecība un barošana ar krūti**

Ja Jūs esat grūtniece, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Nav sagaidāma kaitīga ietekme uz jaundzimušo/zīdaini, kurš tiek barots ar krūti. Rebif drīkst lietot barošanas ar krūti laikā.

### **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

Pašas slimības vai ārstēšanas ietekmē var pasliktināties Jūsu spēja vadīt transportlīdzekli vai apkalpot mehānismus. Ja Jūs uztrauc šī problēma, apspriedieties ar ārstu.

### **Rebif satur nātriju un benzilspirtu**

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

Šīs zāles satur 2,5 mg benzilspirta katrā devā. Benzilspirts var izraisīt alerģiskas reakcijas.

Benzilspirts ir saistīts ar smagu blakusparādību, tajā skaitā elpošanas traucējumu (ko sauc par smakšanas sindromu – *gasping syndrome*) risku maziem bērniem.

Nelietot ilgāk par nedēļu maziem bērniem (līdz 3 gadu vecumam), ja vien to nav ieteicis ārsts vai farmaceits.

Ja esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, vai Jums ir aknu vai nieru slimība, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas nepieciešams tādēļ, ka liels daudzums benzilspirta var uzkrāties Jūsu organismā un izraisīt blakusparādības (ko sauc par metabolisko acidozi).

## **3. Kā lietot Rebif**

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicāiet ārstam.

Sākot lietot Rebif, ārstēšanu ieteicams sākt, pakāpeniski palielinot devu (to sauc par devas titrēšanu) pirmo 4 nedēļu laikā, lai mazinātu blakusparādību rašanos. Rebif ir pieejams 22 mikrogramu un 44 mikrogramu kārtidžos, kas lietojami ar RebiSmart elektronisko injicēšanas ierīci, kura automātiski pielāgo devu ārstēšanas pirmā mēneša laikā.

### **Deva**

*Pacientiem, kuriem bijusi viena klīniskā epizode*

Parastā deva ir 44 mikrogrami (12 miljoni SV) trīs reizes nedēļā.

### *Pacientiem ar multiplo sklerozi*

Parastā deva ir 44 mikrogrami (12 miljoni SV) trīs reizes nedēļā.

Mazāka deva, 22 mikrogramu (6 miljoni SV), ko lieto trīs reizes nedēļā, ieteicama pacientiem, kas nepanes lielāku devu.

Rebif jāievada trīs reizes nedēļā, un, ja iespējams:

- katru nedēļu tajās pašās trīs dienās (ar vismaz 48 stundu starplaiku, piemēram, pirmdienās, trešdienās, piektdienās);
- vienā un tajā pašā dienas laikā (vēlams vakarā).

### **Lietošana bērniem un pusaudžiem (vecumā no 2 līdz 17 gadiem)**

Bērniem vai pusaudžiem nav veikti oficiāli klīniskie pētījumi. Tomēr nelielais daudzums klīnisko datu liecina, ka bērniem un pusaudžiem, kuri trīs reizes nedēļā lieto 22 mikrogramus Rebif vai 44 mikrogramus Rebif, novēro līdzīgu drošuma profilu kā pieaugušajiem.

### **Lietošana bērniem (līdz 2 gadu vecumam)**

Rebif lietošana nav ieteicama bērniem līdz 2 gadu vecumam.

### **Lietošanas veids**

Rebif paredzēts injicēšanai subkutāni (zem ādas).

Pirmā injekcija jāveic atbilstoši kvalificēta medicīnas darbinieka uzraudzībā. Pēc atbilstošas apmācības Jūs vai ģimenes loceklis, draugs vai aprūpētājs var ievadīt šīs zāles mājās, lietojot Rebif šļirci. Zāles var tikt ievadītas arī, izmantojot šim nolūkam paredzēto autoinjicētāju.

### **Lai varētu ievadīt Rebif, lūdzu, uzmanīgi izlasiet tālāk minētos norādījumus:**

Zāles paredzētas vienreizējai lietošanai.

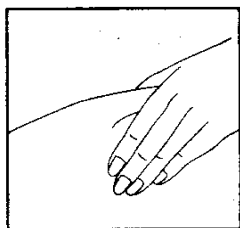
Drīkst lietot tikai dzidru vai opalescējošu šķīdumu bez daļiņām un bez redzamām bojājuma pazīmēm.

### *Kā injicēt Rebif*

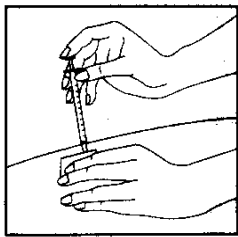


- Izvēlieties injekcijas vietu. Ārsts Jums ieteiks iespējamās injekcijas vietas (labas vietas ir augšstilbi un vēdera priekšējās sienas lejasdaļa). Turiet šļirci kā zīmuli vai šautriņu. Ieteicams atcerēties injekcijas vietas un tās mainīt, lai vienā vietā neinjicētu pārāk bieži, lai mazinātu injekcijas vietas nekrozes risku.  
PIEZĪME. Neinjicējiet vietās, kur jūtat pietūkumu, sacietējumu vai sāpīgumu. Aprunājieties ar ārstu vai veselības aprūpes speciālistu par šādiem sarežģījumiem.

- Rūpīgi nomazgājiet rokas ar ziepēm un ūdeni.
- Izņemiet Rebif šļirci no plāksnītes veida iesaiņojuma, atplēšot plastmasas pārklājumu.
- Pirms injekcijas ar spirta salveti notīriet ādu injekcijas vietā. Ļaujiet ādai nožūt. Ja uz ādas paliks neliels daudzums spirta, tas var radīt dedzinošu sajūtu.



- Viegli saņemiet ādas kroku ap injekcijas vietu (nedaudz paceliet).
- Atbalstot plaukstas locītavu uz ādas blakus injekcijas vietai, ieduriet adatu taisnā leņķī ādā ar ātru, stingru kustību.



- Injicējiet zāles, lēnām, vienmērīgi spiežot virzuli (spiediet virzuli līdz galam, līdz šļirce ir tukša).
- Piespiediet salveti injekcijas vietai. Izvelciet adatu no ādas.

- Maigi pamasējiet injekcijas vietu ar sausas vates vai marles gabaliņu.
- Izmetiet visus izmantotos priekšmetus – kad pabeidzat injekciju, nekavējoties izmetiet šļirci šim nolūkam īpaši paredzētā konteinerā.

#### **Ja esat lietojis Rebif vairāk nekā noteikts**

Pārdozēšanas gadījumā nekavējoties konsultējieties ar ārstu.

#### **Ja esat aizmirsis lietot Rebif**

Ja esat aizmirsis ievadīt devu, turpiniet injicēt zāles nākamā dienā saskaņā ar zāļu lietošanas shēmu. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

#### **Ja pārtraucat lietot Rebif**

Rebif iedarbību var nenovērot nekavējoties. Tādēļ Jūs nedrīkstat pārtraukt Rebif lietošanu, bet tā ir jāturpina līdz tiek sasniegts vēlamais rezultāts. Neskaidrību gadījumā par šo zāļu labvēlīgo iedarbību konsultējieties ar ārstu.

Bez konsultēšanās ar ārstu Jūs nedrīkstat pārtraukt ārstēšanu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

## **4. Iespējamās blakusparādības**

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

#### **Nekavējoties pastāstiet ārstam un pārtrauciet lietot Rebif, ja Jūs novērojat jebkuru no sekojošām blakusparādībām:**

- **nopietnas alerģiskas (paaugstinātas jutības) reakcijas.** Ja tūlīt pēc Rebif ievadīšanas Jūs novērojat pēkšņu elpas trūkumu, kas var parādīties kopā ar sejas, lūpu, mēles vai rīkles pietūkumu, nātreni, vispārēju niezi, sajūtat nespēku vai vājumu, nekavējoties sazinieties ar ārstu vai izsauciet neatliekamo medicīnisko palīdzību. Šīs reakcijas ir sastopamas *reti* (var skart līdz 1 no 1 000 cilvēkiem);
- nekavējoties informējiet ārstu, ja Jums rodas kāda no sekojošām, iespējams, ar **aknu darbības traucējumiem** saistītām, pazīmēm: dzelte (ādas vai acu baltumu iekrāsošanās dzeltenīgā nokrāsā), plaša nieze, apetītes zudums kopā ar slikto dūšu un vemšanu vai viegli rodas zilumi uz ādas. Smagi aknu darbības traucējumi var būt saistīti ar vēl citām pazīmēm, piemēram, koncentrēšanās grūtībām, miegainību un apjukumu;
- **depresija** ir sastopama *bieži* (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem), kuriem ārstēta multiplā skleroze. Ja Jūs jūtaties **nomākts vai Jums rodas domas par pašnāvību**, nekavējoties ziņojiet par to savam ārstam.

### Konsultējieties ar ārstu, ja Jums rodas kāda no turpmāk minētajām blakusparādībām:

- **gripai līdzīgi simptomi**, tādi kā galvassāpes, drudzis, drebuļi, muskuļu un locītavu sāpes, nogurums un slikta dūša ir sastopami *ļoti bieži* (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem). Šie simptomi parasti ir viegli izteikti, biežāk sastopami uzsākot ārstēšanu un samazinās lietošanas laikā.  
Lai palīdzētu mazināt šos simptomus, ārsts Jums var ieteikt lietot pretdrudža un pret sāpju līdzekļus pirms Rebif lietošanas, un 24 stundas pēc katras injekcijas;
- **reakcijas injekcijas vietā**, ieskaitot apsārtumu, pietūkumu, krāsas izmaiņas, iekaisumu, sāpes un ādas bojājumus, ir sastopamas *ļoti bieži*.  
Reakcijas injekcijas vietā parasti ar laiku samazinās.  
Audu sabrukšana (nekroze), abscesu un audu masas veidošanās injekcijas vietā ir sastopama *retāk* (var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem).  
Skatīt ieteikumus punktā “Brīdinājumi un piesardzība lietošanā”, lai samazinātu reakciju injekcijas vietā attīstības risku.  
Injekcijas vietā var attīstīties infekcija (*retāk*); āda var kļūt pietūkusi, jutīga un cieta, un viss apvidus var būt ļoti sāpīgs. Ja Jūs pamanāt kādu no šīm pazīmēm, konsultējieties ar savu ārstu;
- var izmainīties noteiktu **laboratorisko izmeklējumu** rezultāti. Šīs izmaiņas pacients parasti nepamana (nav simptomu), tās parasti ir atgriezeniskas un vieglas, un visbiežāk tām nav nepieciešama speciāla ārstēšana.  
Var samazināties sarkano un balto asins šūnu, un trombocītu daudzums – katrs atsevišķi (*ļoti bieži*), vai visi vienlaicīgi (*reti*). Iespējamie, ar šīm izmaiņām saistītie simptomi ietver nogurumu, samazinātu spēju pretoties infekcijām, zilumu rašanos un pēkšņu asiņošanu. Var būt izmainīti arī aknu funkcionālie rādītāji (*ļoti bieži*). Ir ziņots arī par aknu iekaisumu (*retāk*). Ja Jums parādās pazīmes, kas liecina par aknu darbības traucējumiem, piemēram, apetītes zudums ko pavada citi simptomi – slikta dūša, vemšana, dzelte – lūdzu, nekavējoties sazinieties ar savu ārstu (skatīt iepriekš “Nekavējoties pastāstiet ārstam...”);
- **vairogdziedzera darbības traucējumi** ir sastopami *retāk*. Vairogdziedzeris var darboties vai nu pārāk spēcīgi, vai nepietiekami. Šīs izmaiņas vairogdziedzera darbībā pacienti gandrīz nekad neizjūt kā simptomus, tomēr Jūsu ārsts var Jums ieteikt veikt atbilstošus izmeklējumus;
- **multiplās sklerozes pseido recidīvs** (*biežums nav zināms*): pastāv iespēja, ka ārstēšanas ar Rebif sākumposmā Jums varētu rasties simptomi, kas ir līdzīgi multiplās sklerozes simptomiem. Piemēram, Jūsu muskuļi var kļūt ļoti saspringuši vai ļoti vārgi, kas var traucēt Jūsu spēju pārvietoties. Dažos gadījumos šie simptomi var būt saistīti ar drudzi vai gripai līdzīgo sindromu, kas aprakstīts iepriekš. Ja Jūs pamanāt kādu no šiem simptomiem, lūdzu, konsultējieties ar savu ārstu.

### Citas iespējamās blakusparādības ietver:

Ļoti bieži (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- galvassāpes.

Bieži (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- bezmiegs (miega traucējumi),
- caureja, slikta dūša, vemšana,
- nieze, izsitumi (uz ādas),
- sāpes muskuļos un locītavās,
- nogurums, drudzis, drebuļi,
- matu izkrišana.

Retāk (var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- nātrene,
- epilepsijas lēkmes,
- aknu iekaisums (hepatīts),
- apgrūtināta elpošana,
- asins recekļu rašanās, piemēram, dziļo vēnu tromboze,
- tīklenes (acs aizmugurējās daļas) bojājums, piemēram, iekaisums vai asins recekļu veidošanās, kas izsauc redzes traucējumus (traucētu redzi, redzes zudumu),
- pastiprināta svīšana.

Reti (var skart līdz 1 no 1 000 cilvēkiem):

- pašnāvības mēģinājums,
  - smagas ādas reakcijas – dažkārt ar gļotādu bojājumiem,
  - asins recekļi mazajos asinsvados, kas var ietekmēt nieru darbību (trombotiska trombocitopēniska purpura vai hemolītiski urēmiskais sindroms). Simptomi var būt, piemēram, pastiprināta zilumu veidošanās, asiņošana, drudzis, ārkārtīgs nespēks, galvassāpes, nelabums vai viegls apjukums. Jūsu ārsts var konstatēt izmaiņas asinā un nieru funkcijas rādītājos.
  - zāļu izraisīts *lupus erythematosus*: ilgstošas Rebif lietošanas blakusparādība. Simptomi var ietvert sāpes muskuļos, sāpes un pietūkumu locītavās, kā arī izsitumus. Jūs varat pamanīt arī citas pazīmes, piemēram, drudzi, svara zudumu un nogurumu. Simptomi parasti izzūd vienas vai divu nedēļu laikā pēc ārstēšanas pārtraukšanas,
  - nieru darbības traucējumi, ieskaitot rētaudu veidošanos, kas var pasliktināt Jūsu nieru darbību.
- Ja Jums ir kāds vai visi no šiem simptomiem:

- putojošs urīns;
- nogurums;
- pietūkums, jo īpaši potīšu un plakstiņu, un svara pieaugums.

Pastāstiet ārstam, jo šīs pazīmes var norādīt uz iespējamiem nieru darbības traucējumiem.

Saistībā ar interferonu beta ir ziņots par šādām blakusparādībām (biežums nav zināms):

- reiboņi,
- nervozitāte,
- apetītes zudums,
- asinsvadu paplašināšanās un paātrināta sirdsdarbība,
- menstruāciju neregularitāte un/vai izmaiņas to norisē.
- plaušu arteriālā hipertensija — slimība, kad rodas izteikta plaušu asinsvadu sašaurināšanās, kā rezultātā asinsvados, kas pārvada asinis no sirds uz plaušām, rodas augsts asinsspiediens. Plaušu arteriālā hipertensija ārstēšanas laikā ir novērota dažādos laika punktos, tostarp vairākus gadus pēc ārstēšanas ar Rebif uzsākšanas.
- zemādas taukaudu iekaisums (panikulīts), kura dēļ āda var šķīst cieta, un, iespējams, var veidoties sāpīgi, sarkani mezgliņi vai plankumi.

Jums nevajadzētu pārtraukt vai izmainīt zāļu lietošanu bez konsultēšanās ar savu ārstu.

## **Bērni un pusaudži**

Bērniem un pusaudžiem novēro līdzīgas blakusparādības kā pieaugušajiem.

## **Ziņošana par blakusparādībām**

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas [kontaktinformāciju](#). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.



## 5. Kā uzglabāt Rebif

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz marķējuma pēc „Der. līdz”.

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C).

Nesasaldēt. (Lai izvairītos no nejaušas sasaldēšanas, nenovietot saldētavas tuvumā.)

Lietojot ambulatori, Jūs drīkstat izņemt Rebif no ledusskapja un uzglabāt to temperatūrā līdz 25°C vienu reizi līdz 14 dienām. Pēc tam Rebif atkal ir jāuzglabā ledusskapī un jāizlieto līdz derīguma termiņa beigām.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt kādas bojājuma pazīmes, piemēram, ja šķīdums vairs nav dzidrs vai ja tas satur daļiņas.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiēt farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

## 6. Iepakojuma saturs un cita informācija

### Ko Rebif satur

- Aktīvā viela ir interferons beta-1a. Katra pilnšļirce satur 44 mikrogramus interferona beta-1a, kas atbilst 12 miljoniem starptautisko vienību (SV).
- Citas sastāvdaļas ir mannīts, poloksamērs 188, L-metionīns, benzilspirts, nātrijs acetāts, etiķskābe, nātrijs hidroksīds un ūdens injekcijām.

### Rebif ārējais izskats un iepakojums

Rebif ir šķīdums injekcijām pilnšļircē ar piestiprinātu adatu. Zāles pacients ievada pats. Rebif ir dzidrs vai viegli opalescējošs šķīdums. Pilnšļirce ir gatava lietošanai un satur 0,5 ml šķīduma.

Rebif ir pieejams iepakojumos pa 1, 3, 12 un 36 pilnšļircēm. Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

### Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

### Ražotājs

Merck Serono S.p.A.  
Via delle Magnolie 15  
I-70026 Modugno (Bari)  
Itālija

### Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

### Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>.

## **Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam**

### **Rebif 22 mikrogrami/0,5 ml šķīdums injekcijām kārtidžā interferon beta-1a**

**Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

**Šajā instrukcijā varat uzzināt:**

1. Kas ir Rebif un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Rebif lietošanas
3. Kā lietot Rebif
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Rebif
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

#### **1. Kas ir Rebif un kādam nolūkam tās lieto**

Rebif pieder pie zāļu grupas, ko sauc par interferoniem. Tās ir dabiskas vielas, kas pārnes informāciju starp šūnām. Interferoni veidojas organismā un tiem ir svarīga nozīme imūnsistēmā. Ar mehānismu starpniecību, kas nav pilnībā noskaidrota, interferoni palīdz ierobežot centrālās nervu sistēmas bojājumu multiplās sklerozes gadījumā.

Rebif ir augsti attīrīts šķīstošs olbaltums, kas ir līdzīgs dabiskam organismā producētam interferonam beta.

Rebif lieto multiplās sklerozes ārstēšanai. Pierādīts, ka tas mazina recidīvu skaitu un smaguma pakāpi, kā arī palēnina invaliditātes progresēšanu.

#### **2. Kas Jums jāzina pirms Rebif lietošanas**

**Nelietojiet Rebif šādos gadījumos**

- ja Jums ir alerģija pret dabisko vai rekombinanto interferonu beta vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums šobrīd ir smaga depresija.

**Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Pirms Rebif lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

- Rebif drīkst lietot tikai Jūsu ārsta uzraudzībā.
- Pirms lietošanas rūpīgi izlasiet un ievērojiet padomus, kas sniegti punktā “Kā lietot Rebif”, lai mazinātu risku, jo ar Rebif ārstētiem pacientiem novērota injekcijas vietas nekroze (ādas bojājums un audu destrukcija). Ja Jums rodas traucējoša lokāla reakcija, sazinieties ar ārstu.
- Pirms Rebif lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu, ja Jums ir alerģija (paaugstināta jutība) pret citām zālēm.
- Terapijas laikā mazajos asinsvados var veidoties asins recekļi. Šie asins recekļi var ietekmēt nieru darbību. Tas var notikt laika posmā no vairākām nedēļām līdz pat vairākiem gadiem pēc Rebif lietošanas uzsākšanas. Ārsts var uzraudzīt Jūsu asinsspiedienu, asinsainu (trombocītu skaitu) un nieru funkcijas rādītājus.

Informējiet ārstu, ja Jums ir

- kaulu smadzeņu slimība
- nieru slimība
- aknu slimība
- sirds slimība
- vairogdziedzera slimība
- vai depresija
- kā arī ja Jums bijušas epilepsijas lēkmes

lai ārsts varētu rūpīgi uzraudzīt Jūsu ārstēšanas gaitu un blakusslimības iespējamu pasliktināšanos.

### **Citas zāles un Rebif**

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Izstāstiet ārstam, ja lietojat pretepilepsijas zāles vai antidepresantus.

### **Grūtniecība un barošana ar krūti**

Ja Jūs esat grūtniece, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Nav sagaidāma kaitīga ietekme uz jaundzimušo/zīdaini, kurš tiek barots ar krūti. Rebif drīkst lietot barošanas ar krūti laikā.

### **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

Pašas slimības vai ārstēšanas ietekmē var pasliktināties Jūsu spēja vadīt transportlīdzekli vai apkalpot mehānismus. Ja Jūs uztrauc šī problēma, apspriedieties ar ārstu.

### **Rebif satur nātriju un benzilspirtu**

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

Šīs zāles satur 2,5 mg benzilspirta katrā devā. Benzilspirts var izraisīt alerģiskas reakcijas.

Benzilspirts ir saistīts ar smagu blakusparādību, tajā skaitā elpošanas traucējumu (ko sauc par smakšanas sindromu – *gasping syndrome*) risku maziem bērniem.

Nelietot ilgāk par nedēļu maziem bērniem (līdz 3 gadu vecumam), ja vien to nav ieteicis ārsts vai farmaceits.

Ja esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, vai Jums ir aknu vai nieru slimība, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas nepieciešams tādēļ, ka liels daudzums benzilspirta var uzkrāties Jūsu organismā un izraisīt blakusparādības (ko sauc par metabolisko acidozi).

## **3. Kā lietot Rebif**

Zāles paredzētas vairākkārtējai lietošanai.

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam.

### **Devas sākotnējā titrēšana**

Sākot lietot Rebif, ārstēšanu ieteicams sākt, pakāpeniski palielinot devu (to sauc par devas titrēšanu) 4 nedēļu laikā, lai mazinātu dažas blakusparādības, tādēļ ieteicams:

- pirmajā un otrajā nedēļā injicēt Rebif 8,8 mikrogrami trīs reizes nedēļā;
- trešajā un ceturtajā nedēļā injicēt Rebif 22 mikrogrami trīs reizes nedēļā.

Sākot ar piekto nedēļu, pēc sākotnējā perioda beigām, Jūs sekosiet ārsta izrakstītajam devu režīmam.

### Parastā deva

Parastā deva ir 44 mikrogrami (12 miljoni SV) trīs reizes nedēļā. Ārsts ir izrakstījis Jums mazāko devu, 22 mikrogramus (6 miljoni SV), ko lieto trīs reizes nedēļā. Šī mazākā deva ieteicama pacientiem, kas nepanes lielāku devu.

Rebif jāievada trīs reizes nedēļā, un, ja iespējams:

- katru nedēļu tajās pašās trīs dienās (ar vismaz 48 stundu starplaiku, piemēram, pirmdienās, trešdienās, piektdienās);
- vienā un tajā pašā dienas laikā (vēlams vakarā).

### Lietošana bērniem un pusaudžiem (vecumā no 2 līdz 17 gadiem)

Bērniem vai pusaudžiem nav veikti oficiāli klīniskie pētījumi. Tomēr nelielais daudzums klīnisko datu liecina, ka bērniem un pusaudžiem, kuri trīs reizes nedēļā lieto 22 mikrogramus Rebif vai 44 mikrogramus Rebif, novēro līdzīgu drošuma profilu kā pieaugušajiem.

### Lietošana bērniem (līdz 2 gadu vecumam)

Rebif lietošana nav ieteicama bērniem līdz 2 gadu vecumam.

### Lietošanas veids

- Rebif paredzēts injicēšanai subkutāni (zem ādas).
- Pirmā injekcija jāveic atbilstoši kvalificēta medicīnas darbinieka uzraudzībā. Pēc atbilstošas apmācības Jūs vai ģimenes loceklis, draugs vai aprūpētājs var ievadīt zāles mājās, izmantojot Rebif kārtidžus ar Jūsu ierīci.
- Kārtidžu jāizmanto ar RebiSmart elektronisko injicēšanas ierīci.
- Ierīcei ir pievienoti sīki lietošanas norādījumi. Lūdzu, rūpīgi tos ievērojiet.
- Īsi lietošanas norādījumi par Rebif kārtidžu lietošanu ir sniegti turpmāk.

### Pirms lietošanas uzsākšanas

- Rūpīgi nomazgājiet rokas ar ziepēm un ūdeni.
- Izņemiet Rebif kārtidžu no plāksnītes veida iesaiņojuma, atplēšot plastmasas pārklājumu.
- Pārbaudiet (tūlīt pēc izņemšanas no ledusskapja), vai kārtidžs nav nejauši sasalis iepakojumā vai ierīcē. Drīkst lietot tikai dzidru vai opalescējošu šķīdumu bez daļiņām un bez redzamām bojājuma pazīmēm.
- Lai ievietotu kārtidžu ierīcē un veiktu injekciju, sekojiet Jūsu ierīcei pievienotās lietošanas pamācības norādījumiem.

### Kur injicēt Rebif



- Izvēlieties injekcijas vietu. Ārsts Jums ieteiks iespējamās injekcijas vietas (labas vietas ir augšstilbi un vēdera priekšējās sienas lejasdaļa). Turiet šļirci kā zīmuli vai šautriņu. Ieteicams atcerēties injekcijas vietas un tās mainīt, lai vienā vietā neinjicētu pārāk bieži, lai mazinātu injekcijas vietas nekrozes risku. **PIEZĪME.** Neinjicējiet vietās, kur jūtat pietūkumu, sacietējumu vai sāpīgumu. Aprunājieties ar ārstu vai veselības aprūpes speciālistu par šādiem sarežģījumiem.
- Pirms injekcijas ar spirta salveti notīriet ādu injekcijas vietā. Ļaujiet ādai nožūt. Ja uz ādas paliks nedaudz spirta, tas var radīt dedzinošu sajūtu.

### Kā injicēt Rebif

- Ārsts Jums pastāstīs, kā izvēlēties pareizo devu. Lūdzu, izlasiet arī Jūsu ierīcei pievienoto lietošanas pamācību (RebiSmart).

|                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>RebiSmart</i> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• RebiSmart ierīce ir ieprogrammēta, lai Jūs vadītu caur terapijas uzsākšanas procesam un automātiski palielinātu devu uzsākšanas perioda laikā. Tā Jums arī norādīs, kad nepieciešams nomainīt kātridžu.</li> <li>• Lai nodrošinātu pareizas devas lietošanu, ar RebiSmart izvēlnes palīdzību Jums vai ārstam vajadzēs izvēlēties nozīmēto devu.</li> <li>• Lai aktivizētu „uzsākšanas/titrēšanas” izvēlni, Jums vai ārstam vispirms jāizvēlas 44 mikrogramus un tad „uzsākt/titrēt”, jāizvēlas „ieslēgts” un pēc tam jāapstiprina „uzsākšanas/titrēšanas ieslēgšanu”, nospiežot „labi”.</li> <li>• Ierīce nodrošinās, ka: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ pirmajā un otrajā nedēļā tiek injicēti Rebif 8,8 mikrogrami trīs reizes nedēļā;</li> <li>○ trešajā un ceturtajā nedēļā tiek injicēti Rebif 22 mikrogrami trīs reizes nedēļā.</li> </ul> </li> <li>• Sākot ar piekto nedēļu, RebiSmart automātiski pārslēgsies uz parasto devu režīmu. Lūdzu, pārliedzinieties pirms injekcijas, ka uz ierīces ekrāna norādītā deva atbilst parakstītajai 22 mikrogramu devai.</li> <li>• Novietojiet RebiSmart perpendikulāri (90°) pret ādu.</li> <li>• Nospiediet injekcijas pogu. Injekcijas laikā poga mirgos.</li> <li>• Pagaidiet, līdz gaismiņa nodziest. Tas nozīmē, ka injekcija ir veikta.</li> <li>• Noņemiet RebiSmart no injekcijas vietas.</li> </ul> |
|------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

#### *Pēc Rebif injekcijas, izmantojot RebiSmart*

- Noņemiet un izmetiet adatu atbilstoši norādījumiem Jūsu ierīcei pievienotajā lietošanas pamācībā.
- Maigi pamasējiet injekcijas vietu ar sausas vates vai marles gabaliņu.
- Uzglabājiet ierīci, kurā ievietots Rebif kātridžs, atbilstoši norādījumiem 5. punktā „Kā uzglabāt Rebif”.

Ja Jums ir kādi jautājumi, lūdzu, jautājiēt savam ārstam, medmāsai vai farmaceitam.

#### **Ja esat lietojis Rebif vairāk nekā noteikts**

Pārdozēšanas gadījumā nekavējoties konsultējieties ar ārstu.

#### **Ja esat aizmirsis lietot Rebif**

Ja esat aizmirsis ievadīt devu, turpiniet injicēt zāles nākamā dienā saskaņā ar zāļu lietošanas shēmu. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

#### **Ja pārtraucat lietot Rebif**

Rebif iedarbību var nenovērot nekavējoties. Tādēļ Jūs nedrīkstat pārtraukt Rebif lietošanu, bet tā ir jāturpina līdz tiek sasniegts vēlamais rezultāts. Neskaidrību gadījumā par šo zāļu labvēlīgo iedarbību konsultējieties ar ārstu.

Bez konsultēšanās ar ārstu Jūs nedrīkstat pārtraukt ārstēšanu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiēt ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

#### 4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

**Nekavējoties pastāstiet ārstam un pārtrauciet lietot Rebif, ja Jūs novērojat jebkuru no sekojošām blakusparādībām:**

- **nopietnas alerģiskas (paaugstinātas jutības) reakcijas.** Ja tūlīt pēc Rebif ievadīšanas Jūs novērojat pēkšņu elpas trūkumu, kas var parādīties kopā ar sejas, lūpu, mēles vai rīkles pietūkumu, nātreni, vispārēju niezi, sajūtat nespēku vai vājumu, nekavējoties sazinieties ar ārstu vai izsauciet neatliekamo medicīnisko palīdzību. Šīs reakcijas ir sastopamas *reti* (var skart līdz 1 no 1 000 cilvēkiem);
- nekavējoties informējiet ārstu, ja Jums rodas kāda no sekojošām, iespējams ar **aknu darbības traucējumiem** saistītām, pazīmēm: dzelte (ādas vai acu baltumu iekrāsošanās dzeltenīgā nokrāsā), plaša nieze, apetītes zudums kopā ar sliktu dūšu un vemšanu vai viegli rodas zilumi uz ādas. Smagi aknu darbības traucējumi var būt saistīti ar vēl citām pazīmēm, piemēram, koncentrēšanās grūtībām, miegainību un apjukumu;
- **depresija** ir sastopama *bieži* (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem), kuriem ārstēta multiplā skleroze. Ja Jūs jūtaties **nomākts vai Jums rodas domas par pašnāvību**, nekavējoties ziņojiet par to savam ārstam.

**Konsultējieties ar ārstu, ja Jums rodas kāda no turpmāk minētajām blakusparādībām:**

- **gripai līdzīgi simptomi**, tādi kā galvassāpes, drudzis, drebuļi, muskuļu un locītavu sāpes, nogurums un slikta dūša ir sastopami *ļoti bieži* (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem). Šie simptomi parasti ir viegli izteikti, biežāk sastopami uzsākot ārstēšanu un samazinās lietošanas laikā.  
Lai palīdzētu mazināt šos simptomus, ārsts Jums var ieteikt lietot pretdrudža un pret sāpju līdzekļus pirms Rebif lietošanas, un 24 stundas pēc katras injekcijas;
- **reakcijas injekcijas vietā**, ieskaitot apsārtumu, pietūkumu, krāsas izmaiņas, iekaisumu, sāpes un ādas bojājumu, ir sastopamas *ļoti bieži*.  
Reakcijas injekcijas vietā parasti ar laiku samazinās.  
Audu sabrukšana (nekroze), abscesu un audu masas veidošanās injekcijas vietā ir sastopama *retāk* (var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem).  
Skatīt ieteikumus punktā “Brīdinājumi un piesardzība lietošanā”, lai samazinātu reakciju injekcijas vietā attīstības risku.  
Injekcijas vietā var attīstīties infekcija (*retāk*); āda var kļūt pietūkusi, jutīga un cieta, un viss apvidus var būt ļoti sāpīgs. Ja Jūs pamanāt kādu no šīm pazīmēm, konsultējaties ar savu ārstu;
- var izmainīties noteiktu **laboratorisko izmeklējumu** rezultāti. Šīs izmaiņas pacients parasti nepamana (nav simptomu), tās parasti ir atgriezeniskas un vieglas, un visbiežāk tām nav nepieciešama speciāla ārstēšana.  
Var samazināties sarkano un balto asins šūnu, un trombocītu daudzums – katrs atsevišķi (*ļoti bieži*), vai visi vienlaicīgi (*reti*). Iespējamie, ar šīm izmaiņām saistītie simptomi ietver nogurumu, samazinātu spēju pretoties infekcijām, zilumu rašanos un pēkšņu asiņošanu. Var būt izmainīti arī aknu funkcionālie rādītāji (*ļoti bieži*). Ir ziņots arī par aknu iekaisumu (*retāk*). Ja Jums parādās pazīmes, kas liecina par aknu darbības traucējumiem, piemēram, apetītes zudums ko pavada citi simptomi – slikta dūša, vemšana, dzelte – lūdzu, nekavējoties sazinieties ar savu ārstu (skatīt iepriekš “Nekavējoties pastāstiet ārstam...”);
- **vairogdziedzera darbības traucējumi** ir sastopami *retāk*. Vairogdziedzeris var darboties vai nu pārāk spēcīgi, vai nepietiekami. Šīs izmaiņas vairogdziedzera darbībā pacienti gandrīz nekad neizjūt kā simptomus, tomēr Jūsu ārsts var Jums ieteikt veikt atbilstošus izmeklējumus;

- **multiplās sklerozes pseido recidīvs** (*biežums nav zināms*): pastāv iespēja, ka ārstēšanas ar Rebif sākumposmā Jums varētu rasties simptomi, kas ir līdzīgi multiplās sklerozes simptomiem. Piemēram, Jūsu muskuļi var kļūt ļoti saspringuši vai ļoti vārgi, kas var traucēt Jūsu spēju pārvietoties. Dažos gadījumos šie simptomi var būt saistīti ar drudzi vai gripai līdzīgo sindromu, kas aprakstīts iepriekš. Ja Jūs pamanāt kādu no šiem simptomiem, lūdzu, konsultējieties ar savu ārstu.

#### **Citas iespējamās blakusparādības ietver:**

Ļoti bieži (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- galvassāpes.

Bieži (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- bezmiegs (miega traucējumi),
- caureja, slikta dūša, vemšana,
- nieze, izsitumi (uz ādas),
- sāpes muskuļos un locītavās,
- nogurums, drudzis, drebuļi,
- matu izkrišana.

Retāk (var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- nātrene,
- epilepsijas lēkmes,
- aknu iekaisums (hepatīts),
- apgrūtināta elpošana,
- asins recekļu rašanās, piemēram, dziļo vēnu tromboze,
- tīklenes (acs aizmugurējās daļas) bojājums, piemēram, iekaisums vai asins recekļu veidošanās, kas izsauc redzes traucējumus (traucētu redzi, redzes zudumu),
- pastiprināta svīšana.

Reti (var skart līdz 1 no 1 000 cilvēkiem):

- pašnāvības mēģinājums,
- smagas ādas reakcijas – dažkārt ar gļotādu bojājumiem,
- asins recekļi mazajos asinsvados, kas var ietekmēt nieru darbību (trombotiska trombocitopēniska purpura vai hemolītiski urēmiskais sindroms). Simptomi var būt, piemēram, pastiprināta zilumu veidošanās, asiņošana, drudzis, ārkārtīgs nespēks, galvassāpes, nelabums vai viegls apjukums. Jūsu ārsts var konstatēt izmaiņas asinā un nieru funkcijas rādītājos.
- zāļu izraisīts *lupus erythematosus*: ilgstošas Rebif lietošanas blakusparādība. Simptomi var ietvert sāpes muskuļos, sāpes un pietūkumu locītavās, kā arī izsitumus. Jūs varat pamanīt arī citas pazīmes, piemēram, drudzi, svara zudumu un nogurumu. Simptomi parasti izzūd vienas vai divu nedēļu laikā pēc ārstēšanas pārtraukšanas.
- nieru darbības traucējumi, ieskaitot rētaudu veidošanos, kas var pasliktināt Jūsu nieru darbību. Ja Jums ir kāds vai visi no šiem simptomiem:
  - putojošs urīns;
  - nogurums;
  - pietūkums, jo īpaši potīšu un plakstiņu, un svara pieaugums.
 Pastāstiet ārstam, jo šīs pazīmes var norādīt uz iespējamiem nieru darbības traucējumiem.

Saistībā ar interferonu beta ir ziņots par šādām blakusparādībām (*biežums nav zināms*):

- reiboņi,
- nervozitāte,
- apetītes zudums,
- asinsvadu paplašināšanās un paātrināta sirdsdarbība,
- menstruāciju neregularitāte un/vai izmaiņas to norisē.

- plaušu arteriālā hipertensija — slimība, kad rodas izteikta plaušu asinsvadu sašaurināšanās, kā rezultātā asinsvados, kas pārvada asinis no sirds uz plaušām, rodas augsts asinsspiediens. Plaušu arteriālā hipertensija ārstēšanas laikā ir novērota dažādos laika punktos, tostarp vairākus gadus pēc ārstēšanas ar Rebif uzsākšanas.
- zemādas taukaidu iekaisums (panikulīts), kura dēļ āda var šķīst cieta, un, iespējams, var veidoties sāpīgi, sarkani mezgliņi vai plankumi.

Jums nevajadzētu pārtraukt vai izmainīt zāļu lietošanu bez konsultēšanās ar savu ārstu.

## **Bērni un pusaudži**

Bērniem un pusaudžiem novēro līdzīgas blakusparādības kā pieaugušajiem.

## **Ziņošana par blakusparādībām**

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas [kontaktainformāciju](#). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

## **5. Kā uzglabāt Rebif**

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz marķējuma pēc „Der. līdz”.

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C).

Nesasaldēt. (Lai izvairītos no nejaušas sasaldēšanas, nenovietot saldētavas tuvumā.)

Pēc pirmās injekcijas izlietot 28 dienās.

Ierīce (RebiSmart), kas satur ar Rebif pildītu kārtidžu, ir jāuzglabā ledusskapī (2°C – 8°C) ierīces kastītē. Lietojot ambulatori, Jūs drīkstat izņemt Rebif no ledusskapja un uzglabāt to temperatūrā līdz 25°C vienu reizi līdz 14 dienām. Pēc tam Rebif atkal ir jāuzglabā ledusskapī un jāizlieto līdz derīguma termiņa beigām.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt kādas bojājuma pazīmes, piemēram, ja šķīdums kārtidžā vairs nav dzidrs vai ja tas satur daļiņas.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiert farmaceutam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

## **6. Iepakojuma saturs un cita informācija**

### **Ko Rebif satur**

- Aktīvā viela ir interferons beta-1a. Katrs kārtidžs satur 66 mikrogramus interferona beta-1a, kas atbilst 18 miljoniem starptautisko vienību (SV).
- Citas sastāvdaļas ir mannīts, poloksamērs 188, L-metionīns, benzilspirts, nātrija acetāts, etiķskābe, nātrija hidroksīds un ūdens injekcijām.



**Rebif ārējais izskats un iepakojums**

Uzpildīts kārtidžs (I tipa stikla) ar aizbāzni (gumijas) un vāciņu (alumīnija ar halobutīla gumiju), kas satur 1,5 ml šķīduma. Iepakojumos pa 4 vai 12 kārtidžiem. Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Kārtidžs jālieto ar RebiSmart elektronisko injicēšanas ierīci. Ierīce tiek piedāvāta atsevišķi.

**Reģistrācijas apliecības īpašnieks**

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

**Ražotājs**

Merck Serono S.p.A.  
Via delle Magnolie 15  
I-70026 Modugno (Bari)  
Itālija

**Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta**

**Citi informācijas avoti**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam**

### **Rebif 44 mikrogrami/0,5 ml šķīdums injekcijām kārtidžā interferon beta-1a**

**Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiēt ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

**Šajā instrukcijā varat uzzināt:**

1. Kas ir Rebif un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Rebif lietošanas
3. Kā lietot Rebif
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Rebif
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

#### **1. Kas ir Rebif un kādam nolūkam tās lieto**

Rebif pieder pie zāļu grupas, ko sauc par interferoniem. Tās ir dabiskas vielas, kas pārnes informāciju starp šūnām. Interferoni veidojas organismā un tiem ir svarīga nozīme imūnsistēmā. Ar mehānismu starpniecību, kas nav pilnībā noskaidrota, interferoni palīdz ierobežot centrālās nervu sistēmas bojājumu multiplās sklerozes gadījumā.

Rebif ir augsti attīrīts šķīstošs olbaltums, kas ir līdzīgs dabiskam organismā producētam interferonam beta.

Rebif lieto multiplās sklerozes ārstēšanai. Pierādīts, ka tas mazina recidīvu skaitu un smaguma pakāpi, kā arī palēnina invaliditātes progresēšanu. Tas apstiprināts lietošanai arī pacientiem ar vienu klīnisko epizodi, kas varētu būt multiplās sklerozes pirmā pazīme.

#### **2. Kas Jums jāzina pirms Rebif lietošanas**

**Nelietojiet Rebif šādos gadījumos**

- ja Jums ir alerģija pret dabisko vai rekombinanto interferonu beta vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums šobrīd ir smaga depresija.

**Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Pirms Rebif lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

- Rebif drīkst lietot tikai Jūsu ārsta uzraudzībā.
- Pirms lietošanas rūpīgi izlasiet un ievērojiet padomus, kas sniegti punktā “Kā lietot Rebif”, lai mazinātu risku, jo ar Rebif ārstētiem pacientiem novērota injekcijas vietas nekroze (ādas bojājums un audu destrukcija). Ja Jums rodas traucējoša lokāla reakcija, sazinieties ar ārstu.
- Pirms Rebif lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu, ja Jums ir alerģija (paaugstināta jutība) pret citām zālēm.
- Terapijas laikā mazajos asinsvados var veidoties asins recekļi. Šie asins recekļi var ietekmēt nieru darbību. Tas var notikt laika posmā no vairākām nedēļām līdz pat vairākiem gadiem pēc Rebif lietošanas uzsākšanas. Ārsts var uzraudzīt Jūsu asinsspiedienu, asinsainu (trombocītu skaitu) un nieru funkcijas rādītājus.

Informējiet ārstu, ja Jums ir

- kaulu smadzeņu slimība
- nieru slimība
- aknu slimība
- sirds slimība
- vairogdziedzeru slimība
- vai depresija
- kā arī ja Jums bijušas epilepsijas lēkmes

lai ārsts varētu rūpīgi uzraudzīt Jūsu ārstēšanas gaitu un blakusslimības iespējamu pasliktināšanos.

### **Citas zāles un Rebif**

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Izstāstiet ārstam, ja lietojat pretepilepsijas zāles vai antidepresantus.

### **Grūtniecība un barošana ar krūti**

Ja Jūs esat grūtniece, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Nav sagaidāma kaitīga ietekme uz jaundzimušo/zīdaiņi, kurš tiek barots ar krūti. Rebif drīkst lietot barošanas ar krūti laikā.

### **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

Pašas slimības vai ārstēšanas ietekmē var pasliktināties Jūsu spēja vadīt transportlīdzekli vai apkalpot mehānismus. Ja Jūs uztrauc šī problēma, apspriedieties ar ārstu.

### **Rebif satur nātriju un benzilspirtu**

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

Šīs zāles satur 2,5 mg benzilspirta katrā devā. Benzilspirts var izraisīt alerģiskas reakcijas.

Benzilspirts ir saistīts ar smagu blakusparādību, tajā skaitā elpošanas traucējumu (ko sauc par smakšanas sindromu – *gasping syndrome*) risku maziem bērniem.

Nelietot ilgāk par nedēļu maziem bērniem (līdz 3 gadu vecumam), ja vien to nav ieteicis ārsts vai farmaceits.

Ja esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, vai Jums ir aknu vai nieru slimība, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas nepieciešams tādēļ, ka liels daudzums benzilspirta var uzkrāties Jūsu organismā un izraisīt blakusparādības (ko sauc par metabolisko acidozi).

## **3. Kā lietot Rebif**

Zāles paredzētas vairākkārtējai lietošanai.

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam.

### **Devas sākotnējā titrēšana**

Sākot lietot Rebif, ārstēšanu ieteicams sākt, pakāpeniski palielinot devu (to sauc par devas titrēšanu) 4 nedēļu laikā, lai mazinātu dažas blakusparādības, tādēļ ieteicams:

- pirmajā un otrajā nedēļā injicēt Rebif 8,8 mikrogrami trīs reizes nedēļā;
- trešajā un ceturtajā nedēļā injicēt Rebif 22 mikrogrami trīs reizes nedēļā.

Sākot ar piekto nedēļu, pēc sākotnējā perioda beigām, Jūs sekosiet ārsta izrakstītajam devu režīmam.

## Parastā deva

*Pacientiem, kuriem bijusi viena klīniskā epizode*

Parastā deva ir 44 mikrogrami (12 miljoni SV) trīs reizes nedēļā.

*Pacientiem ar multiplo sklerozi*

Parastā deva ir 44 mikrogrami (12 miljoni SV) trīs reizes nedēļā.

Mazāka deva, 22 mikrogramu (6 miljoni SV), ko lieto trīs reizes nedēļā, ieteicama pacientiem, kas nepanes lielāku devu.

Rebif jāievada trīs reizes nedēļā, un, ja iespējams:

- katru nedēļu tajās pašās trīs dienās (ar vismaz 48 stundu starplaiku, piemēram, pirmdienās, trešdienās, piektdienās);
- vienā un tajā pašā dienas laikā (vēlams vakarā).

## Lietošana bērniem un pusaudžiem (vecumā no 2 līdz 17 gadiem)

Bērniem vai pusaudžiem nav veikti oficiāli klīniskie pētījumi. Tomēr nelielais daudzums klīnisko datu liecina, ka bērniem un pusaudžiem, kuri trīs reizes nedēļā lieto 22 mikrogramus Rebif vai 44 mikrogramus Rebif, novēro līdzīgu drošuma profilu kā pieaugušajiem.

## Lietošana bērniem (līdz 2 gadu vecumam)

Rebif lietošana nav ieteicama bērniem līdz 2 gadu vecumam.

## Lietošanas veids

- Rebif paredzēts injicēšanai subkutāni (zem ādas).
- Pirmā injekcija jāveic atbilstoši kvalificēta medicīnas darbinieka uzraudzībā. Pēc atbilstošas apmācības Jūs vai ģimenes loceklis, draugs vai aprūpētājs var ievadīt zāles mājās, izmantojot Rebif kārtīdžus ar Jūsu ierīci.
- Kārtīdžu jāizmanto ar RebiSmart elektronisko injicēšanas ierīci.
- Ierīcei ir pievienoti sīki lietošanas norādījumi. Lūdzu, rūpīgi tos ievērojiet.
- Īsi lietošanas norādījumi par Rebif kārtīdžu lietošanu ir sniegti turpmāk.

## Pirms lietošanas uzsākšanas

- Rūpīgi nomazgājiet rokas ar ziepēm un ūdeni.
- Izņemiet Rebif kārtīdžu no plāksnītes veida iesaiņojuma, atplēšot plastmasas pārklājumu.
- Pārbaudiet (tūlīt pēc izņemšanas no ledusskapja), vai kārtīdžs nav nejauši sasalis iepakojumā vai ierīcē. Drīkst lietot tikai dzidru vai opalescējošu šķīdumu bez daļiņām un bez redzamām bojājuma pazīmēm.
- Lai ievietotu kārtīdžu ierīcē un veiktu injekciju, sekojiet Jūsu ierīcei pievienotās lietošanas pamācības norādījumiem.

## Kur injicēt Rebif



- Izvēlieties injekcijas vietu. Ārsts Jums ieteiks iespējamās injekcijas vietas (labas vietas ir augšstilbi un vēdera priekšējās sienas lejasdaļa). Turiet šļirci kā zīmuli vai šautriņu. Ieteicams atcerēties injekcijas vietas un tās mainīt, lai vienā vietā neinjicētu pārāk bieži, lai mazinātu injekcijas vietas nekrozes risku. **PIEZĪME.** Neinjicējiet vietās, kur jūtat pietūkumu, sacietējumu vai sāpīgumu. Aprunājieties ar ārstu vai veselības aprūpes speciālistu par šādiem sarežģījumiem.
- Pirms injekcijas ar spirta salveti notīriet ādu injekcijas vietā. Ļaujiet ādai nožūt. Ja uz ādas paliks neliels daudzums spirta, tas var radīt dedzinošu sajūtu.

### *Kā injicēt Rebif*

- Ārsts Jums pastāstīs, kā izvēlēties pareizo devu. Lūdzu, izlasiet arī Jūsu ierīcei pievienoto lietošanas pamācību (RebiSmart).

|                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>RebiSmart</i> | <ul style="list-style-type: none"><li>• RebiSmart ierīce ir ieprogrammēta, lai Jūs vadītu caur terapijas uzsākšanas procesam un automātiski palielinātu devu uzsākšanas perioda laikā. Tā Jums arī norādīs, kad nepieciešams nomainīt kārtidžu.</li><li>• Lai nodrošinātu pareizās devas lietošanu, ar RebiSmart izvēlnes palīdzību Jums vai ārstam vajadzēs izvēlēties nozīmēto devu.</li><li>• Lai aktivizētu „uzsākšanas/titrēšanas” izvēlni, Jums vai ārstam vispirms jāizvēlas 44 mikrogramus un tad „uzsākt/titrēt”, jāizvēlas „ieslēgts” un pēc tam jāapstiprina „uzsākšanas/titrēšanas ieslēgšanu”, nospiežot „labi”.</li><li>• Ierīce nodrošinās, ka:<ul style="list-style-type: none"><li>○ pirmajā un otrajā nedēļā tiek injicēti Rebif 8,8 mikrogrami trīs reizes nedēļā;</li><li>○ trešajā un ceturtajā nedēļā tiek injicēti Rebif 22 mikrogrami trīs reizes nedēļā.</li></ul></li><li>• Sākot ar piekto nedēļu, RebiSmart automātiski pārslēgsies uz parasto devu režīmu. Lūdzu, pārliedzinieties pirms injekcijas, ka uz ierīces ekrāna norādītā deva atbilst parakstītajai 44 mikrogramu devai.</li><li>• Novietojiet RebiSmart perpendikulāri (90°) pret ādu.</li><li>• Nospiediet injekcijas pogu. Injekcijas laikā poga mirgos.</li><li>• Pagaidiet, līdz gaismiņa nodziest. Tas nozīmē, ka injekcija ir veikta.</li><li>• Noņemiet RebiSmart no injekcijas vietas.</li></ul> |
|------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

### *Pēc Rebif injekcijas, izmantojot RebiSmart*

- Noņemiet un izmetiet adatu atbilstoši norādījumiem Jūsu ierīcei pievienotajā lietošanas pamācībā.
- Maigi pamasējiet injekcijas vietu ar sausas vates vai marles gabaliņu.
- Uzglabājiet ierīci, kurā ievietots Rebif kārtidžs, atbilstoši norādījumiem 5. punktā „Kā uzglabāt Rebif”.

Ja Jums ir kādi jautājumi, lūdzu, jautājiņiet savam ārstam, medmāsai vai farmaceitam.

### **Ja esat lietojis Rebif vairāk nekā noteikts**

Pārdozēšanas gadījumā nekavējoties konsultējieties ar ārstu.

### **Ja esat aizmirsis lietot Rebif**

Ja esat aizmirsis ievadīt devu, turpiniet injicēt zāles nākamā dienā saskaņā ar zāļu lietošanas shēmu. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

### **Ja pārtraucat lietot Rebif**

Rebif iedarbību var nenovērot nekavējoties. Tādēļ Jūs nedrīkstat pārtraukt Rebif lietošanu, bet tā ir jāturpina līdz tiek sasniegts vēlamais rezultāts. Neskaidrību gadījumā par šo zāļu labvēlīgo iedarbību konsultējieties ar ārstu.

Bez konsultēšanās ar ārstu Jūs nedrīkstat pārtraukt ārstēšanu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiņiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

#### 4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

**Nekavējoties pastāstiet ārstam un pārtrauciet lietot Rebif, ja Jūs novērojat jebkuru no sekojošām blakusparādībām:**

- **nopietnas alerģiskas (paaugstinātas jutības) reakcijas.** Ja tūlīt pēc Rebif ievadīšanas Jūs novērojat pēkšņu elpas trūkumu, kas var parādīties kopā ar sejas, lūpu, mēles vai rīkles pietūkumu, nātreni, vispārēju niezi, sajūtat nespēku vai vājumu, nekavējoties sazinieties ar ārstu vai izsauciet neatliekamo medicīnisko palīdzību. Šīs reakcijas ir sastopamas *reti* (var skart līdz 1 no 1 000 cilvēkiem);
- nekavējoties informējiet ārstu, ja Jums rodas kāda no sekojošām, iespējams ar **aknu darbības traucējumiem** saistītām, pazīmēm: dzelte (ādas vai acu baltumu iekrāsošanās dzeltenīgā nokrāsā), plaša nieze, apetītes zudums kopā ar sliktu dūšu un vemšanu vai viegli rodas zilumi uz ādas. Smagi aknu darbības traucējumi var būt saistīti ar vēl citām pazīmēm, piemēram, koncentrēšanās grūtībām, miegainību un apjukumu;
- **depresija** ir sastopama *bieži* (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem), kuriem ārstēta multiplā skleroze. Ja Jūs jūtaties **nomākts vai Jums rodas domas par pašnāvību**, nekavējoties ziņojiet par to savam ārstam.

**Konsultējieties ar ārstu, ja Jums rodas kāda no turpmāk minētajām blakusparādībām:**

- **gripai līdzīgi simptomi**, tādi kā galvassāpes, drudzis, drebuļi, muskuļu un locītavu sāpes, nogurums un slikta dūša ir sastopami *ļoti bieži* (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem). Šie simptomi parasti ir viegli izteikti, biežāk sastopami uzsākot ārstēšanu un samazinās lietošanas laikā.  
Lai palīdzētu mazināt šos simptomus, ārsts Jums var ieteikt lietot pretdrudža un pret sāpju līdzekļus pirms Rebif lietošanas, un 24 stundas pēc katras injekcijas;
- **reakcijas injekcijas vietā**, ieskaitot apsārtumu, pietūkumu, krāsas izmaiņas, iekaisumu, sāpes un ādas bojājumu, ir sastopamas *ļoti bieži*.  
Reakcijas injekcijas vietā parasti ar laiku samazinās.  
Audu sabrukšana (nekroze), abscesu un audu masas veidošanās injekcijas vietā ir sastopama *retāk* (var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem).  
Skatīt ieteikumus punktā “Brīdinājumi un piesardzība lietošanā”, lai samazinātu reakciju injekcijas vietā attīstības risku.  
Injekcijas vietā var attīstīties infekcija (*retāk*); āda var kļūt pietūkusi, jutīga un cieta, un viss apvidus var būt ļoti sāpīgs. Ja Jūs pamanāt kādu no šīm pazīmēm, konsultējaties ar savu ārstu;
- var izmainīties noteiktu **laboratorisko izmeklējumu** rezultāti. Šīs izmaiņas pacients parasti nepamana (nav simptomu), tās parasti ir atgriezeniskas un vieglas, un visbiežāk tām nav nepieciešama speciāla ārstēšana.  
Var samazināties sarkano un balto asins šūnu, un trombocītu daudzums – katrs atsevišķi (*ļoti bieži*), vai visi vienlaicīgi (*reti*). Iespējamie, ar šīm izmaiņām saistītie simptomi ietver nogurumu, samazinātu spēju pretoties infekcijām, zilumu rašanos un pēkšņu asiņošanu. Var būt izmainīti arī aknu funkcionālie rādītāji (*ļoti bieži*). Ir ziņots arī par aknu iekaisumu (*retāk*). Ja Jums parādās pazīmes, kas liecina par aknu darbības traucējumiem, piemēram, apetītes zudums ko pavada citi simptomi – slikta dūša, vemšana, dzelte – lūdz, nekavējoties sazinieties ar savu ārstu (skatīt iepriekš “Nekavējoties pastāstiet ārstam...”);
- **vairogdziedzera darbības traucējumi** ir sastopami *retāk*. Vairogdziedzeris var darboties vai nu pārāk spēcīgi, vai nepietiekami. Šīs izmaiņas vairogdziedzera darbībā pacienti gandrīz nekad neizjūt kā simptomus, tomēr Jūsu ārsts var Jums ieteikt veikt atbilstošus izmeklējumus;

- **multiplās sklerozes pseido recidīvs** (*biežums nav zināms*): pastāv iespēja, ka ārstēšanas ar Rebif sākumposmā Jums varētu rasties simptomi, kas ir līdzīgi multiplās sklerozes simptomiem. Piemēram, Jūsu muskuļi var kļūt ļoti saspringuši vai ļoti vārgi, kas var traucēt Jūsu spēju pārvietoties. Dažos gadījumos šie simptomi var būt saistīti ar drudzi vai gripai līdzīgo sindromu, kas aprakstīts iepriekš. Ja Jūs pamanāt kādu no šiem simptomiem, lūdzu, konsultējieties ar savu ārstu.

#### Citas iespējamās blakusparādības ietver:

Ļoti bieži (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- galvassāpes.

Bieži (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- bezmiegs (miega traucējumi),
- caureja, slikta dūša, vemšana,
- nieze, izsitumi (uz ādas),
- sāpes muskuļos un locītavās,
- nogurums, drudzis, drebuļi,
- matu izkrišana.

Retāk (var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- nātrene,
- epilepsijas lēkmes,
- aknu iekaisums (hepatīts),
- apgrūtināta elpošana,
- asins recekļu rašanās, piemēram, dziļo vēnu tromboze,
- tīklenes (acs aizmugurējās daļas) bojājums, piemēram, iekaisums vai asins recekļu veidošanās, kas izsauc redzes traucējumus (traucētu redzi, redzes zudumu),
- pastiprināta svīšana.

Reti (var skart līdz 1 no 1 000 cilvēkiem):

- pašnāvības mēģinājums,
- smagas ādas reakcijas – dažkārt ar gļotādu bojājumiem,
- asins recekļi mazajos asinsvados, kas var ietekmēt nieru darbību (trombotiska trombocitopēniska purpura vai hemolītiski urēmiskais sindroms). Simptomi var būt, piemēram, pastiprināta zilumu veidošanās, asiņošana, drudzis, ārkārtīgs nespēks, galvassāpes, nelabums vai viegls apjukums. Jūsu ārsts var konstatēt izmaiņas asinā un nieru funkcijas rādītājos.
- zāļu izraisīts *lupus erythematosus*: ilgstošas Rebif lietošanas blakusparādība. Simptomi var ietvert sāpes muskuļos, sāpes un pietūkumu locītavās, kā arī izsitumus. Jūs varat pamanīt arī citas pazīmes, piemēram, drudzi, svara zudumu un nogurumu. Simptomi parasti izzūd vienas vai divu nedēļu laikā pēc ārstēšanas pārtraukšanas.
- nieru darbības traucējumi, ieskaitot rētaudu veidošanos, kas var pasliktināt Jūsu nieru darbību. Ja Jums ir kāds vai visi no šiem simptomiem:
  - putojošs urīns;
  - nogurums;
  - pietūkums, jo īpaši potīšu un plakstiņu, un svara pieaugums.
 Pastāstiet ārstam, jo šīs pazīmes var norādīt uz iespējamiem nieru darbības traucējumiem.

Saistībā ar interferonu beta ir ziņots par šādām blakusparādībām (*biežums nav zināms*):

- reiboņi,
- nervozitāte,
- apetītes zudums,
- asinsvadu paplašināšanās un paātrināta sirdsdarbība,
- menstruāciju neregularitāte un/vai izmaiņas to norisē.

- plaušu arteriālā hipertensija — slimība, kad rodas izteikta plaušu asinsvadu sašaurināšanās, kā rezultātā asinsvados, kas pārvada asinis no sirds uz plaušām, rodas augsts asinsspiediens. Plaušu arteriālā hipertensija ārstēšanas laikā ir novērota dažādos laika punktos, tostarp vairākus gadus pēc ārstēšanas ar Rebif uzsākšanas.
- zemādas taukaidu iekaisums (panikulīts), kura dēļ āda var šķīst cieta, un, iespējams, var veidoties sāpīgi, sarkani mezgliņi vai plankumi.

Jums nevajadzētu pārtraukt vai izmainīt zāļu lietošanu bez konsultēšanās ar savu ārstu.

### **Bērni un pusaudži**

Bērniem un pusaudžiem novēro līdzīgas blakusparādības kā pieaugušajiem.

### **Ziņošana par blakusparādībām**

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas [kontaktainformāciju](#). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

## **5. Kā uzglabāt Rebif**

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz marķējuma pēc „Der. līdz”.

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C).

Nesasaldēt. (Lai izvairītos no nejaušas sasaldēšanas, nenovietot saldētavas tuvumā.)

Pēc pirmās injekcijas izlietot 28 dienās.

Ierīce (RebiSmart), kas satur ar Rebif pildītu kārtidžu, ir jāuzglabā ledusskapī (2°C – 8°C) ierīces kastītē. Lietojot ambulatori, Jūs drīkstat izņemt Rebif no ledusskapja un uzglabāt to temperatūrā līdz 25°C vienu reizi līdz 14 dienām. Pēc tam Rebif atkal ir jāuzglabā ledusskapī un jāizlieto līdz derīguma termiņa beigām.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt kādas bojājuma pazīmes, piemēram, ja šķīdums kārtidžā vairs nav dzidrs vai ja tas satur daļiņas.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiert farmaceutam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

## **6. Iepakojuma saturs un cita informācija**

### **Ko Rebif satur**

- Aktīvā viela ir interferons beta-1a. Katrs kārtidžs satur 132 mikrogramus interferona beta-1a, kas atbilst 36 miljoniem starptautisko vienību (SV).
- Citas sastāvdaļas ir mannīts (E421), poloksamērs 188, L-metionīns, benzilspirts, nātrijs acetāts, etiķskābe, nātrijs hidroksīds un ūdens injekcijām.



**Rebif ārējais izskats un iepakojums**

Uzpildīts kārtidžs (I tipa stikla) ar aizbāzni (gumijas) un vāciņu (alumīnija ar halobutīla gumiju), kas satur 1,5 ml šķīduma. Iepakojumos pa 4 vai 12 kārtidžiem. Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Kārtidžs jālieto ar RebiSmart elektronisko injicēšanas ierīci. Ierīce tiek piedāvāta atsevišķi.

**Reģistrācijas apliecības īpašnieks**

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

**Ražotājs**

Merck Serono S.p.A.  
Via delle Magnolie 15  
I-70026 Modugno (Bari)  
Itālija

**Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta**

**Citi informācijas avoti**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam**

### **Rebif 22 mikrogrami šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē interferon beta-1a**

**Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiēt ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

**Šajā instrukcijā varat uzzināt:**

1. Kas ir Rebif un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Rebif lietošanas
3. Kā lietot Rebif
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Rebif
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

#### **1. Kas ir Rebif un kādam nolūkam tās lieto**

Rebif pieder pie zāļu grupas, ko sauc par interferoniem. Tās ir dabiskas vielas, kas pārnes informāciju starp šūnām. Interferoni veidojas organismā un tiem ir svarīga nozīme imūnsistēmā. Ar mehānismu starpniecību, kas nav pilnībā noskaidrota, interferoni palīdz ierobežot centrālās nervu sistēmas bojājumu multiplās sklerozes gadījumā.

Rebif ir augsti attīrīts šķīstošs olbaltums, kas ir līdzīgs dabiskam organismā producētam interferonam beta.

Rebif lieto multiplās sklerozes ārstēšanai. Pierādīts, ka tas mazina recidīvu skaitu un smaguma pakāpi, kā arī palēnina invaliditātes progresēšanu.

#### **2. Kas Jums jāzina pirms Rebif lietošanas**

**Nelietojiet Rebif šādos gadījumos**

- ja Jums ir alerģija pret dabisko vai rekombinanto interferonu beta vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums šobrīd ir smaga depresija.

**Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Pirms Rebif lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

- Rebif drīkst lietot tikai Jūsu ārsta uzraudzībā.
- Pirms lietošanas rūpīgi izlasiet un ievērojiet “Norādījumus par RebiDose lietošanu”, kas pieejami atsevišķā brošūrā, lai mazinātu risku, jo ar Rebif ārstētiem pacientiem novērota injekcijas vietas nekroze (ādas bojājums un audu destrukcija). Ja Jums rodas traucējoša lokāla reakcija, sazinieties ar ārstu.
- Pirms Rebif lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu, ja Jums ir alerģija (paaugstināta jutība) pret citām zālēm.
- Terapijas laikā mazajos asinsvados var veidoties asins recekļi. Šie asins recekļi var ietekmēt nieru darbību. Tas var notikt laika posmā no vairākām nedēļām līdz pat vairākiem gadiem pēc Rebif lietošanas uzsākšanas. Ārsts var uzraudzīt Jūsu asinsspiedienu, asinsainu (trombocītu skaitu) un nieru funkcijas rādītājus.

Informējiet ārstu, ja Jums ir

- kaulu smadzeņu slimība
- nieru slimība
- aknu slimība
- sirds slimība
- vairogdziedzera slimība
- vai depresija
- kā arī ja Jums bijušas epilepsijas lēkmes

lai ārsts varētu rūpīgi uzraudzīt Jūsu ārstēšanas gaitu un blakusslimības iespējamu pasliktināšanos.

### **Citas zāles un Rebif**

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Izstāstiet ārstam, ja lietojat pretepilepsijas zāles vai antidepresantus.

### **Grūtniecība un barošana ar krūti**

Ja Jūs esat grūtniece, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Nav sagaidāma kaitīga ietekme uz jaundzimušo/zīdaini, kurš tiek barots ar krūti. Rebif drīkst lietot barošanas ar krūti laikā.

### **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

Pašas slimības vai ārstēšanas ietekmē var pasliktināties Jūsu spēja vadīt transportlīdzekli vai apkalpot mehānismus. Ja Jūs uztrauc šī problēma, apspriedieties ar ārstu.

### **Rebif satur nātriju un benzilspirtu**

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

Šīs zāles satur 2,5 mg benzilspirta katrā devā. Benzilspirts var izraisīt alerģiskas reakcijas.

Benzilspirts ir saistīts ar smagu blakusparādību, tajā skaitā elpošanas traucējumu (ko sauc par smakšanas sindromu – *gasping syndrome*) risku maziem bērniem.

Nelietot ilgāk par nedēļu maziem bērniem (līdz 3 gadu vecumam), ja vien to nav ieteicis ārsts vai farmaceits.

Ja esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, vai Jums ir aknu vai nieru slimība, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas nepieciešams tādēļ, ka liels daudzums benzilspirta var uzkrāties Jūsu organismā un izraisīt blakusparādības (ko sauc par metabolisko acidozi).

## **3. Kā lietot Rebif**

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicāiet ārstam.

Sākot lietot Rebif, ārstēšanu ieteicams sākt, pakāpeniski palielinot devu (to sauc par devas titrēšanu) pirmo 4 nedēļu laikā, lai mazinātu blakusparādību rašanos. Rebif ir pieejams 22 mikrogramu un 44 mikrogramu kārtiņi, kas lietojami ar RebiSmart elektronisko injicēšanas ierīci, kura automātiski pielāgo devu ārstēšanas pirmā mēneša laikā.

### **Deva**

Parastā deva ir 44 mikrogrami (12 miljoni SV) trīs reizes nedēļā. Ārsts ir izrakstījis Jums mazāko devu, 22 mikrogramus (6 miljoni SV), ko lieto trīs reizes nedēļā. Šī mazākā deva ieteicama pacientiem, kas nepanes lielāku devu.

Rebif jāievada trīs reizes nedēļā, un, ja iespējams:

- katru nedēļu tajās pašās trīs dienās (ar vismaz 48 stundu starplaiku, piemēram, pirmdienās, trešdienās, piektdienās);
- vienā un tajā pašā dienas laikā (vēlams vakarā).

### **Lietošana bērniem un pusaudžiem (vecumā no 2 līdz 17 gadiem)**

Bērniem vai pusaudžiem nav veikti oficiāli klīniskie pētījumi. Tomēr nelielais daudzums klīnisko datu liecina, ka bērniem un pusaudžiem, kuri trīs reizes nedēļā lieto 22 mikrogramus Rebif vai 44 mikrogramus Rebif, novēro līdzīgu drošuma profilu kā pieaugušajiem.

### **Lietošana bērniem (līdz 2 gadu vecumam)**

Rebif lietošana nav ieteicama bērniem līdz 2 gadu vecumam.

### **Lietošanas veids**

- Rebif injicē zem ādas (subkutāni), izmantojot pildspalvveida pilnšļirci, ko sauc par „RebiDose”.
- Katru RebiDose drīkst lietot tikai vienu reizi.
- Pirmā injekcija jāveic atbilstoši kvalificēta medicīnas darbinieka uzraudzībā. Pēc atbilstošas apmācības Jūs vai ģimenes loceklis, draugs vai aprūpētājs var ievadīt šīs zāles mājās, lietojot Rebif pildspalvveida pilnšļirci.
- Pirms to darāt, lūdzu, rūpīgi izlasiet un ievērojiet „*Norādījumus par RebiDose lietošanu*”, kas sniegti atsevišķā šīs brošūras nodaļā.

Drīkst lietot tikai dzidru vai opalescējošu šķīdumu bez daļiņām un bez redzamām bojājuma pazīmēm.

### **Ja esat lietojis Rebif vairāk nekā noteikts**

Pārdozēšanas gadījumā nekavējoties konsultējieties ar ārstu.

### **Ja esat aizmirsis lietot Rebif**

Ja esat aizmirsis ievadīt devu, turpiniet injicēt zāles nākamā dienā saskaņā ar zāļu lietošanas shēmu. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

### **Ja pārtraucat lietot Rebif**

Rebif iedarbību var nenovērot nekavējoties. Tādēļ Jūs nedrīkstat pārtraukt Rebif lietošanu, bet tā ir jāturpina līdz tiek sasniegts vēlamais rezultāts. Neskaidrību gadījumā par šo zāļu labvēlīgo iedarbību konsultējieties ar ārstu.

Bez konsultēšanās ar ārstu Jūs nedrīkstat pārtraukt ārstēšanu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

## **4. Iespējamās blakusparādības**

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

**Nekavējoties pastāstiet ārstam un pārtrauciet lietot Rebif, ja Jūs novērojat jebkuru no sekojošām blakusparādībām:**

- **nopietnas alerģiskas (paaugstinātas jutības) reakcijas.** Ja tūlīt pēc Rebif ievadīšanas Jūs novērojat pēkšņu elpas trūkumu, kas var parādīties kopā ar sejas, lūpu, mēles vai rīkles pietūkumu, nātreni, vispārēju niezi, sajūtat nespēku vai vājumu, nekavējoties sazinieties ar ārstu vai izsauciet neatliekamo medicīnisko palīdzību. Šīs reakcijas ir sastopamas *reti* (var skart līdz 1 no 1 000 cilvēkiem);

- nekavējoties informējiet ārstu, ja Jums rodas kāda no sekojošām, iespējams ar **aknu darbības traucējumiem** saistītām, pazīmēm: dzelte (ādas vai acu baltumu iekrāsošanās dzeltenīgā nokrāsā), plaša nieze, apetītes zudums kopā ar sliktu dūšu un vemšanu vai viegli rodas zilumi uz ādas. Smagi aknu darbības traucējumi var būt saistīti ar vēl citām pazīmēm, piemēram, koncentrēšanās grūtībām, miegainību un apjukumu;
- **depresija** ir sastopama *bieži* (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem), kuriem ārstēta multiplā skleroze. Ja Jūs jūtaties **nomākts vai Jums rodas domas par pašnāvību**, nekavējoties ziņojiet par to savam ārstam.

### Konsultējieties ar ārstu, ja Jums rodas kāda no turpmāk minētajām blakusparādībām:

- **gripai līdzīgi simptomi**, tādi kā galvassāpes, drudzis, drebuļi, muskuļu un locītavu sāpes, nogurums un slikta dūša ir sastopami *ļoti bieži* (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem). Šie simptomi parasti ir viegli izteikti, biežāk sastopami uzsākot ārstēšanu un samazinās lietošanas laikā.  
Lai palīdzētu mazināt šos simptomus, ārsts Jums var ieteikt lietot pretdrudža un pret sāpju līdzekļus pirms Rebif lietošanas, un 24 stundas pēc katras injekcijas;
- **reakcijas injekcijas vietā**, ieskaitot apsārtumu, pietūkumu, krāsas izmaiņas, iekaisumu, sāpes un ādas bojājumu, ir sastopamas *ļoti bieži*.  
Reakcijas injekcijas vietā parasti ar laiku samazinās.  
Audu sabrukšana (nekroze), abscesu un audu masas veidošanās injekcijas vietā ir sastopama *retāk* (var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem).  
Skatīt ieteikumus punktā “Brīdinājumi un piesardzība lietošanā”, lai samazinātu reakciju injekcijas vietā attīstības risku.  
Injekcijas vietā var attīstīties infekcija (*retāk*); āda var kļūt pietūkusi, jutīga un cieta, un viss apvidus var būt ļoti sāpīgs. Ja Jūs pamanāt kādu no šīm pazīmēm, konsultējaties ar savu ārstu;
- var izmainīties noteiktu **laboratorisko izmeklējumu** rezultāti. Šīs izmaiņas pacients parasti nepamana (nav simptomu), tās parasti ir atgriezeniskas un vieglas, un visbiežāk tām nav nepieciešama speciāla ārstēšana.  
Var samazināties sarkano un balto asins šūnu, un trombocītu daudzums – katrs atsevišķi (*ļoti bieži*), vai visi vienlaicīgi (*reti*). Iespējamie, ar šīm izmaiņām saistītie simptomi ietver nogurumu, samazinātu spēju pretoties infekcijām, zilumu rašanos un pēkšņu asiņošanu. Var būt izmainīti arī aknu funkcionālie rādītāji (*ļoti bieži*). Ir ziņots arī par aknu iekaisumu (*retāk*). Ja Jums parādās pazīmes, kas liecina par aknu darbības traucējumiem, piemēram, apetītes zudums ko pavada citi simptomi – slikta dūša, vemšana, dzelte – lūdzu, nekavējoties sazinieties ar savu ārstu (skatīt iepriekš “Nekavējoties pastāstiet ārstam...”);
- **vairogdziedzera darbības traucējumi** ir sastopami *retāk*. Vairogdziedzera darbība var būt vai nu pārāk spēcīga, vai nepietiekama. Šīs izmaiņas vairogdziedzera darbībā pacienti gandrīz nekad neizjūt kā simptomus, tomēr Jūsu ārsts var Jums ieteikt veikt atbilstošus izmeklējumus;
- **multiplās sklerozes pseido recidīvs** (*biežums nav zināms*): pastāv iespēja, ka ārstēšanas ar Rebif sākumposmā Jums varētu rasties simptomi, kas ir līdzīgi multiplās sklerozes simptomiem. Piemēram, Jūsu muskuļi var kļūt ļoti saspringuši vai ļoti vārgi, kas var traucēt Jūsu spēju pārvietoties. Dažos gadījumos šie simptomi var būt saistīti ar drudzi vai gripai līdzīgo sindromu, kas aprakstīts iepriekš. Ja Jūs pamanāt kādu no šiem simptomiem, lūdzu, konsultējieties ar savu ārstu.

### Citas iespējamās blakusparādības ietver:

Ļoti bieži (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- galvassāpes.

Bieži (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- bezmiegs (miega traucējumi),
- caureja, slikta dūša, vemšana,
- nieze, izsitumi (uz ādas),
- sāpes muskuļos un locītavās,
- nogurums, drudzis, drebuļi,
- matu izkrišana.

Retāk (var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- nātrene,
- epilepsijas lēkmes,
- aknu iekaisums (hepatīts),
- apgrūtināta elpošana,
- asins recekļu rašanās, piemēram, dziļo vēnu tromboze,
- tīklenes (acs aizmugurējās daļas) bojājums, piemēram, iekaisums vai asins recekļu veidošanās, kas izsauc redzes traucējumus (traucētu redzi, redzes zudumu),
- pastiprināta svīšana.

Reti (var skart līdz 1 no 1 000 cilvēkiem):

- pašnāvības mēģinājums,
- smagas ādas reakcijas – dažkārt ar gļotādu bojājumiem,
- asins recekļi mazajos asinsvados, kas var ietekmēt nieru darbību (trombotiska trombocitopēniska purpura vai hemolītiski urēmiskais sindroms). Simptomi var būt, piemēram, pastiprināta zilumu veidošanās, asiņošana, drudzis, ārkārtīgs nespēks, galvassāpes, nelabums vai viegls apjukums. Jūsu ārsts var konstatēt izmaiņas asins ainā un nieru funkcijas rādītājos.
- zāļu izraisīts *lupus erythematosus*: ilgstošas Rebif lietošanas blakusparādība. Simptomi var ietvert sāpes muskuļos, sāpes un pietūkumu locītavās, kā arī izsitumus. Jūs varat pamanīt arī citas pazīmes, piemēram, drudzi, svara zudumu un nogurumu. Simptomi parasti izzūd vienas vai divu nedēļu laikā pēc ārstēšanas pārtraukšanas.
- nieru darbības traucējumi, ieskaitot rētaudu veidošanos, kas var pasliktināt Jūsu nieru darbību. Ja Jums ir kāds vai visi no šiem simptomiem:
  - putojošs urīns;
  - nogurums;
  - pietūkums, jo īpaši potīšu un plakstiņu, un svara pieaugums.Pastāstiet ārstam, jo šīs pazīmes var norādīt uz iespējamiem nieru darbības traucējumiem.

Saistībā ar interferonu beta ir ziņots par šādām blakusparādībām (biežums nav zināms):

- reiboņi,
- nervozitāte,
- apetītes zudums,
- asinsvadu paplašināšanās un paātrināta sirdsdarbība,
- menstruāciju neregularitāte un/vai izmaiņas to norisē.
- plaušu arteriālā hipertensija — slimība, kad rodas izteikta plaušu asinsvadu sašaurināšanās, kā rezultātā asinsvados, kas pārvada asinis no sirds uz plaušām, rodas augsts asinsspiediens. Plaušu arteriālā hipertensija ārstēšanas laikā ir novērota dažādos laika punktos, tostarp vairākus gadus pēc ārstēšanas ar Rebif uzsākšanas.
- zemādas taukaudu iekaisums (panikulīts), kura dēļ āda var šķīst cieta, un, iespējams, var veidoties sāpīgi, sarkani mezgliņi vai plankumi.

Jums nevajadzētu pārtraukt vai izmainīt zāļu lietošanu bez konsultēšanās ar savu ārstu.

### **Bērni un pusaudži**

Bērniem un pusaudžiem novēro līdzīgas blakusparādības kā pieaugušajiem.

## **Ziņošana par blakusparādībām**

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju](#). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

## **5. Kā uzglabāt Rebif**

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz marķējuma pēc „Der. līdz”.

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C).

Nesasaldēt. (Lai izvairītos no nejaušas sasaldēšanas, nenovietot saldētavas tuvumā.)

Lietojot ambulatori, Jūs drīkstat izņemt Rebif no ledusskapja un uzglabāt to temperatūrā līdz 25°C vienu reizi līdz 14 dienām. Pēc tam Rebif atkal ir jāuzglabā ledusskapī un jāizlieto līdz derīguma termiņa beigām.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt kādas bojājuma pazīmes, piemēram, ja šķīdums vairs nav dzidrs vai ja tas satur daļiņas.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiert farmaceutam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

## **6. Iepakojuma saturs un cita informācija**

### **Ko Rebif satur**

- Aktīvā viela ir interferons beta-1a. Katra pildspalvveida pilnšļirce satur 22 mikrogramus interferona beta-1a, kas atbilst 6 miljoniem starptautisko vienību (SV).
- Citas sastāvdaļas ir mannīts (E421) poloksamērs 188, L-metionīns, benzilspirts, nātrija acetāts, etiķskābe, nātrija hidroksīds un ūdens injekcijām.

### **Rebif ārējais izskats un iepakojums**

Rebif ir šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē. Zāles pacients ievada pats. Rebif ir dzidrs vai viegli opalescējošs šķīdums. Pildspalvveida pilnšļirce ir gatava lietošanai un satur 0,5 ml šķīduma. Rebif ir pieejami iepakojumos pa 1, 3 un 12 pildspalvveida pilnšļircēm (RebiDose). Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

### **Reģistrācijas apliecības īpašnieks**

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

### **Ražotājs**

Merck Serono S.p.A.  
Via delle Magnolie 15  
I-70026 Modugno (Bari)  
Itālija

**Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta**

### **Citi informācijas avoti**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>.



## Norādījumi par RebiDose lietošanu

### KĀ LIETOT REBIF PILDSPALVVEIDA PILNŠLIRCI (RebiDose)

- Šajā punktā stāstīts, kā lietot RebiDose.
- Rebif jāinjicē zem ādas (subkutāni).
- Katru RebiDose drīkst lietot tikai vienu reizi.
- Pirmā(s) injekcija(s) jāveic atbilstoši kvalificēta medicīnas darbinieka uzraudzībā. Pēc atbilstošas apmācības Jūs vai ģimenes loceklis, draugs vai aprūpētājs var ievadīt šīs zāles mājās, lietojot RebiDose. Ja Jums ir jautājumi par to, kā injicēt zāles, lūdzu, griezieties pēc palīdzības pie ārsta, medmāsas vai farmaceita.
- **Pirms RebiDose lietošanas rūpīgi izlasiet visus turpmākos norādījumus.**

### Aprīkojums

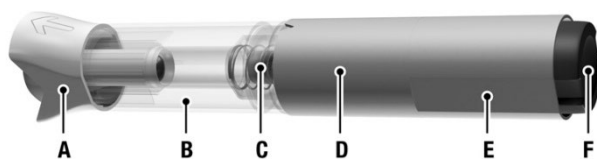
---

Lai pats sev veiktu injekciju, Jums būs nepieciešams:

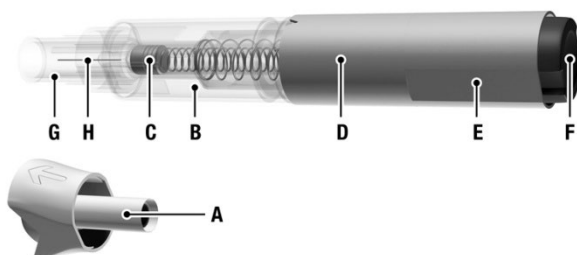
- jauns RebiDose un
- spirtā samērcēta salvete vai līdzīgs materiāls,
- sauss kokvilnas tampons vai marle.

Tālāk attēlā redzams RebiDose izskats.

Pirms injekcijas



Pēc injekcijas

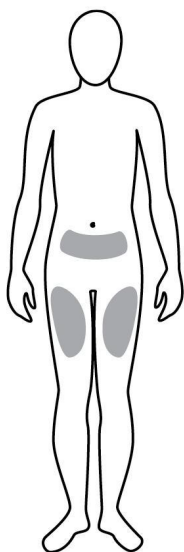


- A. Vāciņš
- B. Caurspīdīgs lodziņš
- C. Virzulis
- D. Marķējums
- E. Galvenais korpuss
- F. Poga
- G. Drošības aizsargs
- H. Adata

## Pirms Jūs sākat

- Rūpīgi nomazgājiet rokas ar ziepēm un ūdeni.
- Izņemiet RebiDose no plāksnītes veida iesaiņojuma, atplēšot plastmasas pārklājumu.
- Pārbaudiet Rebif izskatu caur caurspīdīgo lodziņu. Tam jābūt dzidram vai opalescējošam šķīdumam bez daļiņām un bez redzamām bojājuma pazīmēm. Ja tajā ir daļiņas vai citas redzamas bojājuma pazīmes, nelietojiet to, un ja Jums nepieciešama palīdzība, sazinieties ar ārstu, medmāsu vai farmaceitu.
- Pārbaudiet derīguma termiņu uz RebiDose etiķetes vai uz ārējās kārbīņas (kas norādīts kā „Der līdz”). Nelietojiet RebiDose, ja beidzies derīguma termiņš.

## Kur injicēt ar RebiDose



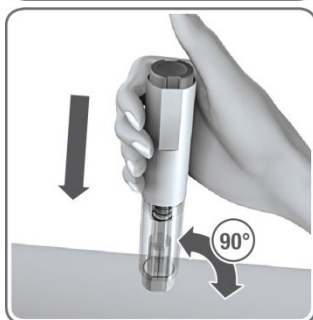
- Izvēlieties injekcijas vietu. Ārsts Jums ieteiks iespējamās injekcijas vietas (labas vietas ir augšstilbi un vēdera priekšējās sienas lejasdaļa).
- Atcerieties injekcijas vietas un tās mainiet, lai vienā vietā neinjicētu pārāk bieži. Tas nepieciešams, lai mazinātu ādas bojājuma (nekrozes) risku.
- **PIEZĪME:** neinjicējiet vietās, kur jūtat pietūkumu, sacietējumu vai sāpīgumu. Aprunājieties ar ārstu vai medicīnas darbinieku par šādiem sarežģījumiem.

## Kā injicēt ar RebiDose

- **Nenoņemiet** vāciņu, kamēr neesat gatavs veikt injekciju.
- Pirms injekcijas ar spirta salveti notīriet ādu injekcijas vietā. Ļaujiet ādai nožūt. Ja uz ādas paliks nedaudz spirta, tas var radīt dedzinošu sajūtu.



- Turiet RebiDose aiz galvenā korpusa un izmantojiet otru roku, lai noņemtu vāciņu.



- Turiet RebiDose taisnā (90 grādu) leņķī pret injekcijas vietu. Spiediet pildspalvveida pilnšļirci pret ādu, līdz sajūtat pretestību. Šī darbība atbloķē pogu.



- Turiet pilnšļirci pietiekami stingri piespiestu ādai un ar īkšķi nospiediet pogu. Jūs dzirdēsiet klikšķi, kas liecinās par injekcijas sākumu un virzulis sāks pārvietoties. Turiet RebiDose piespiestu ādai vismaz 10 sekundes, lai injicētu visas zāles. Pēc injekcijas sākšanas nav nepieciešams ar īkšķi turēt nospiestu pogu.



- Noņemiet RebiDose no injekcijas vietas. Drošības aizsargs automātiski aptver adatu un nofiksējas, lai aizsargātu Jūs no adatas dūriena.

### Pēc injekcijas



- Paskatieties caurspīdīgajā lodziņā, lai pārliecinātos, ka virzulis ir nospiests līdz galam, kā parādīts attēlā.
- Apskatot pārbaudiet, vai nav atlicis šķidrums. Ja ir atlicis šķidrums, visas zāles nav ievadītas un Jums jākonsultējas ar savu ārstu vai medicīnas māsu, lai saņemtu palīdzību.

- Maigi pamasējiet injekcijas vietu ar sausas vates vai marles gabaliņu.
- Izlietotajai RebiDose adatas vāciņu atpakaļ **nelieciet**. Tas tādēļ, ka tagad adatu sedz drošības aizsargs. **Nelieciet pirkstus drošības aizsargā.**
- RebiDose paredzēts tikai vienreizējai lietošanai un to **nekādā gadījumā** nav atļauts lietot atkārtoti.
- Kad esat pabeidzis injekciju, RebiDose nekavējoties iznīciniet. Jautājiet farmaceitam, kā drošā veidā iznīcināt RebiDose.

Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, lūdzu, vaicājiēt savam ārstam, medicīnas mācai vai farmaceitam.

### Šī lietošanas pamācība pēdējo reizi pārskatīta

## **Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam**

### **Rebif 44 mikrogrami šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē interferon beta-1a**

**Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

**Šajā instrukcijā varat uzzināt:**

1. Kas ir Rebif un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Rebif lietošanas
3. Kā lietot Rebif
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Rebif
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

#### **1. Kas ir Rebif un kādam nolūkam tās lieto**

Rebif pieder pie zāļu grupas, ko sauc par interferoniem. Tās ir dabiskas vielas, kas pārnes informāciju starp šūnām. Interferoni veidojas organismā un tiem ir svarīga nozīme imūnsistēmā. Ar mehānismu starpniecību, kas nav pilnībā noskaidrota, interferoni palīdz ierobežot centrālās nervu sistēmas bojājumu multiplās sklerozes gadījumā.

Rebif ir augsti attīrīts šķīstošs olbaltums, kas ir līdzīgs dabiskam organismā producētam interferonam beta.

Rebif lieto multiplās sklerozes ārstēšanai. Pierādīts, ka tas mazina recidīvu skaitu un smaguma pakāpi, kā arī palēnina invaliditātes progresēšanu. Tas apstiprināts lietošanai arī pacientiem ar vienu klīnisko epizodi, kas varētu būt multiplās sklerozes pirmā pazīme.

#### **2. Kas Jums jāzina pirms Rebif lietošanas**

**Nelietojiet Rebif šādos gadījumos**

- ja Jums ir alerģija pret dabisko vai rekombinanto interferonu beta vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums šobrīd ir smaga depresija.

**Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Pirms Rebif lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

- Rebif drīkst lietot tikai Jūsu ārsta uzraudzībā.
- Pirms lietošanas rūpīgi izlasiet un ievērojiet “Norādījumus par RebiDose lietošanu”, kas pieejami atsevišķā brošūrā, lai mazinātu risku, jo ar Rebif ārstētiem pacientiem novērota injekcijas vietas nekroze (ādas bojājums un audu destrukcija). Ja Jums rodas traucējoša lokāla reakcija, sazinieties ar ārstu.
- Pirms Rebif lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu, ja Jums ir alerģija (paaugstināta jutība) pret citām zālēm.

- Terapijas laikā mazajos asinsvados var veidoties asins recekļi. Šie asins recekļi var ietekmēt nieru darbību. Tas var notikt laika posmā no vairākām nedēļām līdz pat vairākiem gadiem pēc Rebif lietošanas uzsākšanas. Ārsts var uzraudzīt Jūsu asinsspiedienu, asinsainu (trombocītu skaitu) un nieru funkcijas rādītājus.

Informējiet ārstu, ja Jums ir

- kaulu smadzeņu slimība
- nieru slimība
- aknu slimība
- sirds slimība
- vairogdziedzera slimība
- vai depresija
- kā arī ja Jums bijušas epilepsijas lēkmes

lai ārsts varētu rūpīgi uzraudzīt Jūsu ārstēšanas gaitu un blakusslimības iespējamu pasliktināšanos.

### **Citas zāles un Rebif**

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

Izstāstiet ārstam, ja lietojat pretepilepsijas zāles vai antidepresantus.

### **Grūtniecība un barošana ar krūti**

Ja Jūs esat grūtniece, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Nav sagaidāma kaitīga ietekme uz jaundzimušo/zīdaini, kurš tiek barots ar krūti. Rebif drīkst lietot barošanas ar krūti laikā.

### **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

Pašas slimības vai ārstēšanas ietekmē var pasliktināties Jūsu spēja vadīt transportlīdzekli vai apkalpot mehānismus. Ja Jūs uztrauc šī problēma, apspriedieties ar ārstu.

### **Rebif satur nātriju un benzilspirtu**

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

Šīs zāles satur 2,5 mg benzilspirta katrā devā. Benzilspirts var izraisīt alerģiskas reakcijas.

Benzilspirts ir saistīts ar smagu blakusparādību, tajā skaitā elpošanas traucējumu (ko sauc par smakšanas sindromu – *gasping syndrome*) risku maziem bērniem.

Nelietot ilgāk par nedēļu maziem bērniem (līdz 3 gadu vecumam), ja vien to nav ieteicis ārsts vai farmaceits.

Ja esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, vai Jums ir aknu vai nieru slimība, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas nepieciešams tādēļ, ka liels daudzums benzilspirta var uzkrāties Jūsu organismā un izraisīt blakusparādības (ko sauc par metabolisko acidozi).

## **3. Kā lietot Rebif**

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicāiet ārstam.

Sākot lietot Rebif, ārstēšanu ieteicams sākt, pakāpeniski palielinot devu (to sauc par devas titrēšanu) pirmo 4 nedēļu laikā, lai mazinātu blakusparādību rašanos. Rebif ir pieejams 22 mikrogramu un 44 mikrogramu kārtidžos, kas lietojami ar RebiSmart elektronisko injicēšanas ierīci, kura automātiski pielāgo devu ārstēšanas pirmā mēneša laikā.

## **Deva**

*Pacientiem, kuriem bijusi viena klīniskā epizode*

Parastā deva ir 44 mikrogrami (12 miljoni SV) trīs reizes nedēļā.

*Pacientiem ar multiplo sklerozi*

Parastā deva ir 44 mikrogrami (12 miljoni SV) trīs reizes nedēļā.

Mazāka deva, 22 mikrogramu (6 miljoni SV), ko lieto trīs reizes nedēļā, ieteicama pacientiem, kas nepanes lielāku devu.

Rebif jāievada trīs reizes nedēļā, un, ja iespējams:

- katru nedēļu tajās pašās trīs dienās (ar vismaz 48 stundu starplaiku, piemēram, pirmdienās, trešdienās, piektdienās);
- vienā un tajā pašā dienas laikā (vēlams vakarā).

## **Lietošana bērniem un pusaudžiem (vecumā no 2 līdz 17 gadiem)**

Bērniem vai pusaudžiem nav veikti oficiāli klīniskie pētījumi. Tomēr nelielais daudzums klīnisko datu liecina, ka bērniem un pusaudžiem, kuri trīs reizes nedēļā lieto 22 mikrogramus Rebif vai 44 mikrogramus Rebif, novēro līdzīgu drošuma profilu kā pieaugušajiem.

## **Lietošana bērniem (līdz 2 gadu vecumam)**

Rebif lietošana nav ieteicama bērniem līdz 2 gadu vecumam.

## **Lietošanas veids**

- Rebif injicē zem ādas (subkutāni), izmantojot pildspalvveida pilnšļirci, ko sauc par „RebiDose”.
- Katru RebiDose drīkst lietot tikai vienu reizi.
- Pirmā injekcija jāveic atbilstoši kvalificēta medicīnas darbinieka uzraudzībā. Pēc atbilstošas apmācības Jūs vai ģimenes loceklis, draugs vai aprūpētājs var ievadīt šīs zāles mājās, lietojot Rebif pildspalvveida pilnšļirci.
- Pirms to darāt, lūdzu, rūpīgi izlasiet un ievērojiet „Norādījumus par RebiDose lietošanu”, kas sniegti atsevišķā šīs brošūras nodaļā.

Drīkst lietot tikai dzidru vai opalescējošu šķīdumu bez daļiņām un bez redzamām bojājuma pazīmēm.

## **Ja esat lietojis Rebif vairāk nekā noteikts**

Pārdozēšanas gadījumā nekavējoties konsultējieties ar ārstu.

## **Ja esat aizmirsis lietot Rebif**

Ja esat aizmirsis ievadīt devu, turpiniet injicēt zāles nākamā dienā saskaņā ar zāļu lietošanas shēmu. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

## **Ja pārtraucat lietot Rebif**

Rebif iedarbību var nenovērot nekavējoties. Tādēļ Jūs nedrīkstat pārtraukt Rebif lietošanu, bet tā ir jāturpina līdz tiek sasniegts vēlams rezultāts. Neskaidrību gadījumā par šo zāļu labvēlīgo iedarbību konsultējieties ar ārstu.

Bez konsultēšanās ar ārstu Jūs nedrīkstat pārtraukt ārstēšanu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

#### 4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

**Nekavējoties pastāstiet ārstam un pārtrauciet lietot Rebif, ja Jūs novērojat jebkuru no sekojošām blakusparādībām:**

- **nopietnas alerģiskas (paaugstinātas jutības) reakcijas.** Ja tūlīt pēc Rebif ievadīšanas Jūs novērojat pēkšņu elpas trūkumu, kas var parādīties kopā ar sejas, lūpu, mēles vai rīkles pietūkumu, nātreni, vispārēju niezi, sajūtat nespēku vai vājumu, nekavējoties sazinieties ar ārstu vai izsauciet neatliekamo medicīnisko palīdzību. Šīs reakcijas ir sastopamas *reti* (var skart līdz 1 no 1 000 cilvēkiem);
- nekavējoties informējiet ārstu, ja Jums rodas kāda no sekojošām, iespējams ar **aknu darbības traucējumiem** saistītām, pazīmēm: dzelte (ādas vai acu baltumu iekrāsošanās dzeltenīgā nokrāsā), plaša nieze, apetītes zudums kopā ar sliktu dūšu un vemšanu vai viegli rodas zilumi uz ādas. Smagi aknu darbības traucējumi var būt saistīti ar vēl citām pazīmēm, piemēram, koncentrēšanās grūtībām, miegainību un apjukumu;
- **depresija** ir sastopama *bieži* (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem), kuriem ārstēta multiplā skleroze. Ja Jūs jūtaties **nomākts vai Jums rodas domas par pašnāvību**, nekavējoties ziņojiet par to savam ārstam.

**Konsultējieties ar ārstu, ja Jums rodas kāda no turpmāk minētajām blakusparādībām:**

- **gripai līdzīgi simptomi**, tādi kā galvassāpes, drudzis, drebuļi, muskuļu un locītavu sāpes, nogurums un slikta dūša ir sastopami *ļoti bieži* (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem). Šie simptomi parasti ir viegli izteikti, biežāk sastopami uzsākot ārstēšanu un samazinās lietošanas laikā.  
Lai palīdzētu mazināt šos simptomus, ārsts Jums var ieteikt lietot pretdrudža un pret sāpju līdzekļus pirms Rebif lietošanas, un 24 stundas pēc katras injekcijas;
- **reakcijas injekcijas vietā**, ieskaitot apsārtumu, pietūkumu, krāsas izmaiņas, iekaisumu, sāpes un ādas bojājumu, ir sastopamas *ļoti bieži*.  
Reakcijas injekcijas vietā parasti ar laiku samazinās.  
Audu sabrukšana (nekroze), abscesu un audu masas veidošanās injekcijas vietā ir sastopama *retāk* (var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem).  
Skatīt ieteikumus punktā “Brīdinājumi un piesardzība lietošanā”, lai samazinātu reakciju injekcijas vietā attīstības risku.  
Injekcijas vietā var attīstīties infekcija (*retāk*); āda var kļūt pietūkusi, jutīga un cieta, un viss apvidus var būt ļoti sāpīgs. Ja Jūs pamanāt kādu no šīm pazīmēm, konsultējaties ar savu ārstu;
- var izmainīties noteiktu **laboratorisko izmeklējumu** rezultāti. Šīs izmaiņas pacients parasti nepamana (nav simptomu), tās parasti ir atgriezeniskas un vieglas, un visbiežāk tām nav nepieciešama speciāla ārstēšana.  
Var samazināties sarkano un balto asins šūnu, un trombocītu daudzums – katrs atsevišķi (*ļoti bieži*), vai visi vienlaicīgi (*reti*). Iespējamie, ar šīm izmaiņām saistītie simptomi ietver nogurumu, samazinātu spēju pretoties infekcijām, zilumu rašanos un pēkšņu asiņošanu. Var būt izmainīti arī aknu funkcionālie rādītāji (*ļoti bieži*). Ir ziņots arī par aknu iekaisumu (*retāk*). Ja Jums parādās pazīmes, kas liecina par aknu darbības traucējumiem, piemēram, apetītes zudums ko pavada citi simptomi – slikta dūša, vemšana, dzelte – lūdzu, nekavējoties sazinieties ar savu ārstu (skatīt iepriekš “Nekavējoties pastāstiet ārstam...”);
- **vairogdziedzera darbības traucējumi** ir sastopami *retāk*. Vairogdziedzeris var darboties vai nu pārāk spēcīgi, vai nepietiekami. Šīs izmaiņas vairogdziedzera darbībā pacienti gandrīz nekad neizjūt kā simptomus, tomēr Jūsu ārsts var Jums ieteikt veikt atbilstošus izmeklējumus;

- **multiplās sklerozes pseido recidīvs** (*biežums nav zināms*): pastāv iespēja, ka ārstēšanas ar Rebif sākumposmā Jums varētu rasties simptomi, kas ir līdzīgi multiplās sklerozes simptomiem. Piemēram, Jūsu muskuļi var kļūt ļoti saspringuši vai ļoti vārgi, kas var traucēt Jūsu spēju pārvietoties. Dažos gadījumos šie simptomi var būt saistīti ar drudzi vai gripai līdzīgo sindromu, kas aprakstīts iepriekš. Ja Jūs pamanāt kādu no šiem simptomiem, lūdzu, konsultējieties ar savu ārstu.

#### Citas iespējamās blakusparādības ietver:

Ļoti bieži (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- galvassāpes.

Bieži (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- bezmiegs (miega traucējumi),
- caureja, slikta dūša, vemšana,
- nieze, izsitumi (uz ādas),
- sāpes muskuļos un locītavās,
- nogurums, drudzis, drebuļi,
- matu izkrišana.

Retāk (var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- nātrene,
- epilepsijas lēkmes,
- aknu iekaisums (hepatīts),
- apgrūtināta elpošana,
- asins recekļu rašanās, piemēram, dziļo vēnu tromboze,
- tīklenes (acs aizmugurējās daļas) bojājums, piemēram, iekaisums vai asins recekļu veidošanās, kas izsauc redzes traucējumus (traucētu redzi, redzes zudumu),
- pastiprināta svīšana.

Reti (var skart līdz 1 no 1 000 cilvēkiem):

- pašnāvības mēģinājums,
- smagas ādas reakcijas – dažkārt ar gļotādu bojājumiem,
- asins recekļi mazajos asinsvados, kas var ietekmēt nieru darbību (trombotiska trombocitopēniska purpura vai hemolītiski urēmiskais sindroms). Simptomi var būt, piemēram, pastiprināta zilumu veidošanās, asiņošana, drudzis, ārkārtīgs nespēks, galvassāpes, nelabums vai viegls apjukums. Jūsu ārsts var konstatēt izmaiņas asinā un nieru funkcijas rādītājos.
- zāļu izraisīts *lupus erythematosus*: ilgstošas Rebif lietošanas blakusparādība. Simptomi var ietvert sāpes muskuļos, sāpes un pietūkumu locītavās, kā arī izsitumus. Jūs varat pamanīt arī citas pazīmes, piemēram, drudzi, svara zudumu un nogurumu. Simptomi parasti izzūd vienas vai divu nedēļu laikā pēc ārstēšanas pārtraukšanas.
- nieru darbības traucējumi, ieskaitot rētaudu veidošanos, kas var pasliktināt Jūsu nieru darbību. Ja Jums ir kāds vai visi no šiem simptomiem:
  - putojošs urīns;
  - nogurums;
  - pietūkums, jo īpaši potīšu un plakstiņu, un svara pieaugums.
 Pastāstiet ārstam, jo šīs pazīmes var norādīt uz iespējamiem nieru darbības traucējumiem.

Saistībā ar interferonu beta ir ziņots par šādām blakusparādībām (*biežums nav zināms*):

- reiboņi,
- nervozitāte,
- apetītes zudums,
- asinsvadu paplašināšanās un paātrināta sirdsdarbība,
- menstruāciju neregularitāte un/vai izmaiņas to norisē.



- plaušu arteriālā hipertensija — slimība, kad rodas izteikta plaušu asinsvadu sašaurināšanās, kā rezultātā asinsvados, kas pārvada asinis no sirds uz plaušām, rodas augsts asinsspiediens. Plaušu arteriālā hipertensija ārstēšanas laikā ir novērota dažādos laika punktos, tostarp vairākus gadus pēc ārstēšanas ar Rebif uzsākšanas.
- zemādas taukaidu iekaisums (panikulīts), kura dēļ āda var šķīst cieta, un, iespējams, var veidoties sāpīgi, sarkani mezgliņi vai plankumi.

Jums nevajadzētu pārtraukt vai izmainīt zāļu lietošanu bez konsultēšanās ar savu ārstu.

## **Bērni un pusaudži**

Bērniem un pusaudžiem novēro līdzīgas blakusparādības kā pieaugušajiem.

### **Ziņošana par blakusparādībām**

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas [kontaktainformāciju](#). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

## **5. Kā uzglabāt Rebif**

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz marķējuma pēc „Der. līdz”.

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C).

Nesasaldēt. (Lai izvairītos no nejaušas sasaldēšanas, nenovietot saldētavas tuvumā.)

Lietojot ambulatori, Jūs drīkstat izņemt Rebif no ledusskapja un uzglabāt to temperatūrā līdz 25°C vienu reizi līdz 14 dienām. Pēc tam Rebif atkal ir jāuzglabā ledusskapī un jāizlieto līdz derīguma termiņa beigām.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt kādas bojājuma pazīmes, piemēram, ja šķīdums vairs nav dzidrs vai ja tas satur daļiņas.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiē farmaceutam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

## **6. Iepakojuma saturs un cita informācija**

### **Ko Rebif satur**

- Aktīvā viela ir interferons beta-1a. Katra pildspalvveida pilnšļirce satur 44 mikrogramus interferona beta-1a, kas atbilst 12 miljoniem starptautisko vienību (SV).
- Citas sastāvdaļas ir mannīts, poloksamērs 188, L-metionīns, benzilspirts, nātrija acetāts, etiķskābe, nātrija hidroksīds un ūdens injekcijām.

### **Rebif ārējais izskats un iepakojums**

Rebif ir šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē. Zāles pacients ievada pats. Rebif ir dzidrs vai viegli opalescējošs šķīdums. Pildspalvveida pilnšļirce ir gatava lietošanai un satur 0,5 ml šķīduma. Rebif ir pieejams iepakojumos pa 1, 3 un 12 pildspalvveida pilnšļircēm (RebiDose). Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

**Reģistrācijas apliecības īpašnieks**

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

**Ražotājs**

Merck Serono S.p.A.  
Via delle Magnolie 15  
I-70026 Modugno (Bari)  
Itālija

**Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta**

**Citi informācijas avoti**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu>.

## Norādījumi par RebiDose lietošanu

### KĀ LIETOT REBIF PILDSPALVVEIDA PILNŠLIRCI (RebiDose)

- Šajā punktā stāstīts, kā lietot RebiDose.
- Rebif jāinjicē zem ādas (subkutāni).
- Katru RebiDose drīkst lietot tikai vienu reizi.
- Pirmā(s) injekcija(s) jāveic atbilstoši kvalificēta medicīnas darbinieka uzraudzībā. Pēc atbilstošas apmācības Jūs vai ģimenes loceklis, draugs vai aprūpētājs var ievadīt šīs zāles mājās, lietojot RebiDose. Ja Jums ir jautājumi par to, kā injicēt zāles, lūdzu, griezieties pēc palīdzības pie ārsta, medmāsas vai farmaceita.
- **Pirms RebiDose lietošanas rūpīgi izlasiet visus turpmākos norādījumus.**

### Aprīkojums

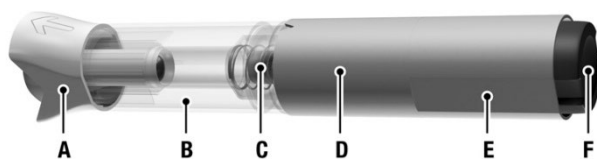
---

Lai pats sev veiktu injekciju, Jums būs nepieciešams:

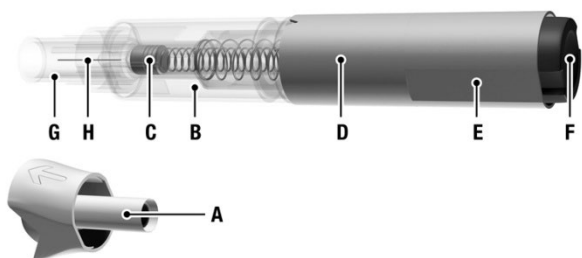
- jauns RebiDose un
- spirtā samērcēta salvete vai līdzīgs materiāls,
- sauss kokvilnas tampons vai marle.

Tālāk attēlā redzams RebiDose izskats.

Pirms injekcijas



Pēc injekcijas

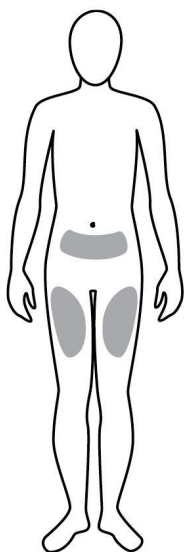


- A. Vāciņš
- B. Caurspīdīgs lodziņš
- C. Virzulis
- D. Marķējums
- E. Galvenais korpuss
- F. Poga
- G. Drošības aizsargs
- H. Adata

## Pirms Jūs sākat

- Rūpīgi nomazgājiet rokas ar ziepēm un ūdeni.
- Izņemiet RebiDose no plāksnītes veida iesaiņojuma, atplēšot plastmasas pārklājumu.
- Pārbaudiet Rebif izskatu caur caurspīdīgo lodziņu. Tam jābūt dzidram vai opalescējošam šķīdumam bez daļiņām un bez redzamām bojājuma pazīmēm. Ja tajā ir daļiņas vai citas redzamas bojājuma pazīmes, nelietojiet to, un ja Jums nepieciešama palīdzība, sazinieties ar ārstu, medmāsu vai farmaceitu.
- Pārbaudiet derīguma termiņu uz RebiDose etiķetes vai uz ārējās kārbīņas (kas norādīts kā „Der līdz”). Nelietojiet RebiDose, ja beidzies derīguma termiņš.

## Kur injicēt ar RebiDose



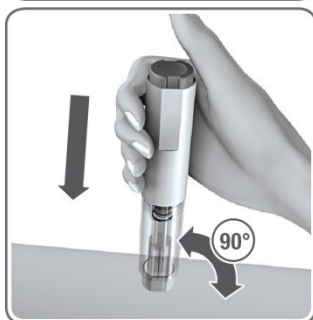
- Izvēlieties injekcijas vietu. Ārsts Jums ieteiks iespējamās injekcijas vietas (labas vietas ir augšstilbi un vēdera priekšējās sienas lejasdaļa).
- Atcerieties injekcijas vietas un tās mainiet, lai vienā vietā neinjicētu pārāk bieži. Tas nepieciešams, lai mazinātu ādas bojājuma (nekrozes) risku.
- **PIEZĪME:** neinjicējiet vietās, kur jūtat pietūkumu, sacietējumu vai sāpīgumu. Aprunājieties ar ārstu vai medicīnas darbinieku par šādiem sarežģījumiem.

## Kā injicēt ar RebiDose

- **Nenoņemiet** vāciņu, kamēr neesat gatavs veikt injekciju.
- Pirms injekcijas ar spirta salveti notīriet ādu injekcijas vietā. Ļaujiet ādai nožūt. Ja uz ādas paliks nedaudz spirta, tas var radīt dedzinošu sajūtu.



- Turiet RebiDose aiz galvenā korpusa un izmantojiet otru roku, lai noņemtu vāciņu.



- Turiet RebiDose taisnā (90 grādu) leņķī pret injekcijas vietu. Spiediet pildspalvveida pilnšļirci pret ādu, līdz sajūtat pretestību. Šī darbība atbloķē pogu.



- Turiet pilnšļirci pietiekami stingri piespiestu ādai un ar īkšķi nospiediet pogu. Jūs dzirdēsiet klikšķi, kas liecinās par injekcijas sākumu un virzulis sāks pārvietoties. Turiet RebiDose piespiestu ādai vismaz 10 sekundes, lai injicētu visas zāles. Pēc injekcijas sākšanas nav nepieciešams ar īkšķi turēt nospiestu pogu.



- Noņemiet RebiDose no injekcijas vietas. Drošības aizsargs automātiski aptver adatu un nofiksējas, lai aizsargātu Jūs no adatas dūriena.

### Pēc injekcijas



- Paskatieties caurspīdīgajā lodziņā, lai pārliecinātos, ka virzulis ir nospiests līdz galam, kā parādīts attēlā.
- Apskatot pārbaudiet, vai nav atlicis šķidrums. Ja ir atlicis šķidrums, visas zāles nav ievadītas un Jums jākonsultējas ar savu ārstu vai medicīnas māsu, lai saņemtu palīdzību.

- Maigi pamasējiet injekcijas vietu ar sausas vates vai marles gabaliņu.
- Izlietotajai RebiDose adatas vāciņu atpakaļ **nelieciet**. Tas tāpēc, ka tagad adatu sedz drošības aizsargs. **Nelieciet pirkstus drošības aizsargā.**
- RebiDose paredzēts tikai vienreizējai lietošanai un to **nekādā gadījumā** nav atļauts lietot atkārtoti.
- Kad esat pabeidzis injekciju, RebiDose nekavējoties iznīciniet. Jautājiet farmaceitam, kā drošā veidā iznīcināt RebiDose.

Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, lūdzu, vaicājiet savam ārstam, medicīnas mātai vai farmaceitam.

### Šī lietošanas pamācība pēdējo reizi pārskatīta