

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rebif 22 mikrogramy, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda ampułko-strzykawka (0,5 ml) zawiera 22 mikrogramy (6 mln j.m.*) interferonu beta-1a**.

* milion jednostek międzynarodowych, mierzony biologiczną metodą efektu cytopatycznego (CPE) wobec własnego standardu wytwórcy interferonu beta-1a, kalibrowanego wobec aktualnego międzynarodowego standardu NIH (GB-23-902-531).

** wytwarzany metodą rekombinacji DNA w komórkach jajnika chomika chińskiego (ang. *Chinese hamster ovary Cells* – CHO-K1).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: Zawiera 2,5 mg alkoholu benzylowego na dawkę 0,5 ml. Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce.

Roztwór przejrzysty do opalizującego o pH 3,5 do 4,5 i osmolarności 250 do 450 mOsm/l.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Rebif jest wskazany w leczeniu postaci stwardnienia rozsianego przebiegającej z rzutami. W badaniach klinicznych oznacza to wystąpienie przynajmniej dwóch lub większej liczby rzutów w ciągu ostatnich dwóch lat (patrz punkt 5.1).

Nie udowodniono skuteczności u pacjentów z wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego przebiegającą bez rzutów (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie należy rozpoczynać pod nadzorem lekarza doświadczonego w leczeniu tej choroby.

Produkt Rebif dostępny jest w trzech dawkach: 8,8 mikrograma, 22 mikrogramy i 44 mikrogramy. Dla pacjentów rozpoczynających leczenie dostępne są produkty Rebif 8,8 mikrograma i Rebif 22 mikrogramy w opakowaniu zawierającym dawkę wymaganą dla pacjenta podczas pierwszego miesiąca terapii.

Dawkowanie

Zalecane dawkowanie produktu Rebif to 44 mikrogramy podawane trzy razy w tygodniu we wstrzyknięciu podskórnym. Mniejsza dawka 22 mikrogramy, także podawana trzy razy w tygodniu we wstrzyknięciu podskórnym, jest zalecana pacjentom, którzy w ocenie lekarza prowadzącego leczenie nie tolerują większych dawek.

Na początku leczenia produktem Rebif należy stopniowo zwiększać dawkę w celu umożliwienia rozwoju tachyfilaksji i zmniejszenia w ten sposób działań niepożądanych. Zestaw startowy Rebif odpowiada potrzebom pacjenta podczas pierwszego miesiąca terapii.

Dzieci i młodzież

Nie prowadzono żadnych formalnych badań klinicznych ani farmakokinetycznych u dzieci i młodzieży. W ramach retrospektywnego badania kohortowego obejmującego dzieci i młodzież zebrano jednak dane na temat bezpieczeństwa stosowania produktu Rebif, uzyskane w oparciu o dokumentację medyczną dzieci (n=52) i młodzieży (n=255). Wyniki tego badania wskazują, że bezpieczeństwo stosowania produktu Rebif 22 mikrogramy lub 44 mikrogramy po podaniu podskórnym trzy razy w tygodniu u dzieci (od 2 do 11 lat) i młodzieży (od 12 do 17 lat) jest podobne, jak u osób dorosłych.

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Rebif u dzieci w wieku do 2 lat. Produktu leczniczego Rebif nie należy stosować w tej grupie wiekowej.

Sposób podawania

Produkt Rebif jest podawany w postaci wstrzyknięcia podskórnego. W celu zmniejszenia objawów grypopodobnych związanych ze stosowaniem produktu Rebif zaleca się podanie przeciwwrózcowego leku przeciwbólowego przed wykonaniem wstrzyknięcia i dodatkowo 24 godziny po każdym wstrzyknięciu.

Obecnie nie wiadomo, jak długo pacjenci powinni być leczeni. Nie wykazano bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu Rebif w leczeniu trwającym ponad 4 lata. Zaleca się, aby pacjenci byli poddawani ocenie co najmniej raz na 2 lata w okresie 4 lat po rozpoczęciu leczenia produktem Rebif. Decyzja o dłuższym czasie leczenia powinna być podjęta w każdym przypadku indywidualnie przez lekarza prowadzącego.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na naturalny lub rekombinowany interferon beta lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Aktualne ciężkie zaburzenia depresyjne i (lub) myśli samobójcze (patrz punkt 4.4 i 4.8).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Ogólne zalecenia

Pacjentów należy poinformować o najczęstszych działaniach niepożądanych, związanych z podawaniem interferonu beta, włącznie z objawami zespołu grypopodobnego (patrz punkt 4.8). Objawy te są zwykle najsilniej wyrażone na początku leczenia, jednakże częstość ich występowania i intensywność zmniejsza się w dalszym toku leczenia.

Mikroangiopatia zakrzepowa (ang. *thrombotic microangiopathy*, TMA)

Podczas leczenia interferonem beta zgłaszano przypadki TMA (w tym przypadki śmiertelne), występującej pod postacią zakrzepowej plamicy małopłytkowej (TTP) lub hemolitycznego zespołu mocznicowego (HUS). Zdarzenia zgłaszano w różnych okresach leczenia i mogą one występować po kilku tygodniach, a nawet kilku latach, od rozpoczęcia leczenia interferonem beta. Wczesne objawy kliniczne obejmują trombocytopenię, nowo rozpoznane nadciśnienie, gorączkę, objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego (np. splątanie i niedowład) i zaburzenie czynności nerek. Do wyników badań laboratoryjnych wskazujących na TMA należą: zmniejszona liczba płytek, podwyższone stężenie dehydrogenazy mleczanowej (LDH) w surowicy wskutek hemolizy oraz obecność schistocytów (fragmentów erytrocytów) w rozmazie krwi. Dlatego w razie stwierdzenia klinicznych objawów TMA zaleca się wykonanie dodatkowych badań poziomu płytek, LDH

w surowicy, rozmazu krwi i czynności nerek. W razie rozpoznania TMA, konieczne jest bezzwłoczne wdrożenie leczenia (w tym rozważenie wymiany osocza) i zalecane jest natychmiastowe odstawienie produktu Rebif.

Depresja i myśli samobójcze

Należy zachować ostrożność w przypadku przepisywania produktu Rebif pacjentom cierpiącym na zaburzenia depresyjne w przeszłości lub obecnie, szczególnie tym, którzy mieli myśli samobójcze (patrz punkt 4.3). Wiadomo, że depresja i myśli samobójcze częściej występują w populacji osób ze stwardnieniem rozsianym oraz w związku ze stosowaniem interferonów. Pacjentów leczonych produktem Rebif należy poinformować, aby natychmiast zgłaszali wszelkie objawy depresji i (lub) myśli samobójcze lekarzowi prowadzącemu. Pacjenci wykazujący depresję powinni być ściśle monitorowani podczas terapii produktem Rebif i odpowiednio leczeni. Należy również rozważyć przerwanie leczenia produktem Rebif (patrz punkt 4.3 i punkt 4.8).

Zaburzenia drgawkowe

Należy zachować ostrożność w przypadku przepisywania produktu Rebif pacjentom z napadami drgawkowymi występującymi w przeszłości, oraz pacjentom z padaczką, u których w wywiadzie napady padaczkowe były niewystarczająco kontrolowane przez leczenie (patrz punkt 4.5 i 4.8).

Choroba serca

Pacjenci z chorobą serca, taką jak dławica piersiowa, zastoinowa niewydolność serca lub arytmia, powinni być ściśle monitorowani w celu wykrycia pogorszenia ich stanu klinicznego podczas rozpoczynania leczenia interferonem beta-1a. Objawy zespołu grypopodobnego, związane z leczeniem interferonem beta-1a, mogą okazać się obciążające dla pacjentów z chorobami serca.

Martwica w miejscu wstrzyknięcia

U pacjentów stosujących Rebif opisywano martwicę w miejscu wstrzyknięcia (patrz punkt 4.8). W celu zminimalizowania ryzyka wystąpienia martwicy w miejscu wstrzyknięcia, pacjentów należy poinformować o konieczności:

- stosowania aseptycznej techniki wstrzyknięcia,
- zmiany miejsca wstrzyknięcia przy każdej dawce.

Należy okresowo sprawdzać, w jaki sposób pacjent podaje sobie lek, zwłaszcza gdy występowały reakcje w miejscu wstrzyknięcia.

Jeżeli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek uszkodzenia skóry, którym może towarzyszyć obrzęk lub sączenie się płynu z miejsca wstrzyknięcia, należy skonsultować się z lekarzem przed podaniem kolejnej dawki produktu Rebif. W razie wystąpienia rozległych uszkodzeń skóry, należy przerwać leczenie produktem Rebif aż do momentu wygojenia skóry. Pacjenci z pojedynczymi zmianami mogą kontynuować leczenie pod warunkiem, że martwica nie jest zbyt rozległa.

Zaburzenia czynności wątroby

W badaniach klinicznych z produktem Rebif często obserwowano bezobjawowe zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych (w szczególności ALAT), a u 1-3% pacjentów aktywność aminotransferazy wątrobowej zwiększyła się nawet ponad 5-ciokrotnie w stosunku do górnej granicy normy (GGN). Aktywność ALAT w surowicy należy oznaczyć przed rozpoczęciem terapii, po 1, 3 i 6 miesiącach leczenia, a następnie, jeżeli nie występują żadne objawy kliniczne, badania powinny być okresowo powtarzane. Jeżeli aktywność ALAT zwiększy się ponad 5-ciokrotnie w stosunku do górnej granicy normy, należy zmniejszyć dawkę produktu Rebif, a następnie, po unormowaniu aktywności ALAT, stopniowo zwiększać dawkę. U pacjentów z poważnymi chorobami wątroby w wywiadzie, z klinicznymi objawami czynnej choroby wątroby, uzależnionych od alkoholu lub ze zwiększoną aktywnością ALAT ($>2,5 \times \text{GGN}$), należy zachować szczególną ostrożność na początku

leczenia produktem Rebif. Leczenie produktem Rebif należy przerwać, jeżeli pojawi się żółtaczka lub inne kliniczne objawy zaburzenia czynności wątroby.

Rebif, podobnie jak inne interferony beta, może spowodować ciężkie uszkodzenie wątroby, w tym ostrą niewydolność wątroby (patrz punkt 4.8). Większość przypadków ciężkiego uszkodzenia wątroby odnotowano w pierwszych sześciu miesiącach leczenia. Mechanizm tej rzadko występującej objawowej dysfunkcji wątroby nie jest znany. Nie zidentyfikowano również żadnych specyficznych czynników ryzyka.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Zespół nerczycowy

Podczas leczenia produktami zawierającymi interferon beta zgłaszano przypadki zespołu nerczycowego wywołanego przez różne rodzaje nefropatii, w tym ogniskowe segmentalne stwardnienie kłębuszków nerkowych z zapadnięciem pętli włosniczkowych (ang. collapsing FSGS), zmianę minimalną (ang. MCD), błoniasto-rozplemowe kłębuszkowe zapalenie nerek (ang. MPGN) i mezangialne kłębuszkowe zapalenie nerek (ang. MGN). Zdarzenia te zgłaszano w różnych okresach w trakcie leczenia i mogą one występować po kilku latach stosowania interferonu beta. Zaleca się okresowe monitorowanie wczesnych objawów podmiotowych lub przedmiotowych, takich jak obrzęki, białkomocz czy zaburzona czynność nerek, zwłaszcza u pacjentów z wysokim ryzykiem wystąpienia choroby nerek. Konieczne jest szybkie podjęcie leczenia zespołu nerczycowego i rozważenie przerwania leczenia produktem Rebif.

Zmiany wyników badań laboratoryjnych

Ze stosowaniem interferonów związane są zmiany wyników badań laboratoryjnych. Dlatego oprócz badań zwykle wymaganych do monitorowania pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, podczas leczenia interferonem beta-1a zaleca się dodatkowo wykonywanie testów czynnościowych wątroby, określanie liczby leukocytów wraz z rozmazem i oznaczanie liczby płytek krwi po 1, 3 i 6 miesiącach leczenia, a następnie, jeżeli nie występują żadne objawy kliniczne, okresowe powtarzanie badań.

Zaburzenia czynności tarczycy

U pacjentów stosujących produkt Rebif mogą wystąpić nowe lub nasilić się istniejące zaburzenia czynności tarczycy. Zaleca się wykonanie podstawowych testów czynnościowych tarczycy w początkowej fazie leczenia i, jeśli badania te wykażą nieprawidłowość, powtarzanie ich co 6-12 miesięcy. Jeżeli badanie początkowe nie wskazuje na nieprawidłowości czynności tarczycy, dalsze rutynowe badania nie są konieczne. Należy je jednak wykonać w przypadku wystąpienia objawów sugerujących dysfunkcję tego narządu (patrz punkt 4.8).

Ciężka niewydolność nerek lub wątroby i ciężkie zahamowanie czynności szpiku kostnego

Należy zachować ostrożność i rozważyć ściśle monitorowanie podczas podawania interferonu beta-1a pacjentom z ciężką niewydolnością nerek i wątroby oraz pacjentom z ciężkim zahamowaniem czynności szpiku kostnego.

Przeciwciała neutralizujące

W surowicy mogą powstawać przeciwciała neutralizujące, skierowane przeciw interferonowi beta-1a. Częstość występowania tych przeciwciał jak dotąd nie jest dokładnie poznana. Z danych klinicznych wynika, że po 24-48 miesiącach leczenia produktem Rebif 22 mikrogramy, u około 24% pacjentów powstają przeciwciała przeciw interferonowi beta-1a, których poziom w surowicy się utrzymuje. Jak wykazano, obecność przeciwciał osłabia odpowiedź farmakodynamiczną na interferon beta-1a (beta-2 mikroglobulina i neopteryna). Chociaż kliniczne znaczenie indukcji powstawania przeciwciał nie zostało w pełni wyjaśnione, powstawanie przeciwciał neutralizujących związane jest ze zmniejszoną skutecznością w odniesieniu do objawów klinicznych i zmian w MRI (rezonansie magnetycznym).

Jeśli pacjent słabo odpowiada na leczenie produktem Rebif, a stwierdza się obecność przeciwciał neutralizujących, lekarz prowadzący powinien rozważyć stosunek korzyści do ryzyka kontynuowania leczenia produktem Rebif.

Stosowanie różnych testów w celu wykrycia przeciwciał w surowicy i różniące się definicje dodatnich wyników badań na przeciwciała, powodują ograniczenie możliwości porównywania antygenowości pomiędzy różnymi produktami.

Inne postacie stwardnienia rozsianego

Dostępne są nieliczne dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i skuteczności u niechodzących pacjentów ze stwardnieniem rozsianym. Produkt Rebif nie był badany u pacjentów z pierwotnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego i nie należy go stosować w tej grupie chorych.

Substancje pomocnicze

Zawartość sodu

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

Alkohol benzylowy

Produkt leczniczy zawiera alkohol benzylowy. Alkohol benzylowy może powodować reakcje alergiczne.

Pacjenci w wieku poniżej 3 lat powinni być monitorowani pod kątem objawów ze strony układu oddechowego.

Należy poinformować kobiety w ciąży lub karmiące piersią o możliwym ryzyku związanym z obecnością substancji pomocniczej - alkoholu benzylowego, który z czasem może się kumulować i powodować kwasicę metaboliczną. Produkt leczniczy należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby ze względu na możliwe ryzyko związane z substancją pomocniczą - alkoholem benzylowym, który z czasem może się kumulować i powodować kwasicę metaboliczną.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji interferonu beta-1a z innymi lekami u ludzi.

Opisywano, że interferony zmniejszają aktywność enzymów zależnych od wątrobowego cytochromu P450 u ludzi i zwierząt. Należy zachować ostrożność w przypadku podawania produktu Rebif w skojarzeniu z lekami, które mają mały indeks terapeutyczny i których klirens jest przede wszystkim zależny od aktywności układu cytochromu P450 w wątrobie, jak np. leki przeciwpadaczkowe i niektóre grupy leków przeciwdepresyjnych.

Nie prowadzono badań dotyczących interakcji produktu Rebif z kortykosteroidami lub adrenokortykotropiną (ACTH). Badania kliniczne wskazują, że pacjenci ze stwardnieniem rozsianym mogą otrzymywać produkt Rebif i kortykosteroidy lub ACTH podczas rzutów choroby.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Dane pochodzące z dużej liczby rejestrów (ponad 1000 kobiet w ciąży) i doświadczenia po wprowadzeniu produktu do obrotu wykazują brak zwiększonego ryzyka wystąpienia poważnych wad wrodzonych po ekspozycji na interferon-beta przed zapłodnieniem lub w pierwszym trymestrze ciąży.

Czas trwania ekspozycji w pierwszym trymestrze ciąży jest jednak niepewny, ponieważ dane zbierano, gdy stosowanie interferonu beta było w ciąży przeciwwskazane i leczenie prawdopodobnie przerwano, gdy wykryto i (lub) potwierdzono ciążę. Doświadczenie z ekspozycją w drugim i trzecim trymestrze jest bardzo ograniczone.

Dane z badań na zwierzętach (patrz punkt 5.3) wskazują na możliwość zwiększonego ryzyka samoistnego poronienia. Na podstawie obecnie dostępnych danych nie można odpowiednio ocenić ryzyka samoistnych poronień u kobiet w ciąży po ekspozycji na interferon beta, ale dane te nie sugerują jak dotąd zwiększonego zagrożenia.

Jeśli jest to uzasadnione klinicznie, można rozważyć stosowanie produktu Rebif w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Ograniczone informacje dotyczące przenikania interferonu beta-1a do mleka ludzkiego, w połączeniu z właściwościami chemicznymi/fizjologicznymi interferonu beta sugerują, że ilości interferonu beta-1a przenikającego do mleka ludzkiego są znikome. Nie należy się spodziewać szkodliwych skutków działania na organizm noworodka/dziecka karmionego piersią.

Produkt Rebif można stosować w okresie karmienia piersią.

Płodność

Nie badano wpływu produktu Rebif na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Działania niepożądane ze strony ośrodkowego układu nerwowego związane ze stosowaniem interferonu beta (np. zawroty głowy) mogą wywierać wpływ na zdolność pacjenta do prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi związanymi z terapią produktem Rebif są objawy grypopodobne. Objawy te są zwykle najsilniej wyrażone na początku terapii, a częstość występowania tych objawów zmniejsza się w trakcie leczenia.

W pierwszych 6-ciu miesiącach terapii u około 70% pacjentów przyjmujących produkt Rebif występuje typowy dla terapii interferonem zespół objawów grypopodobnych. U około 30% pacjentów występują też reakcje w miejscu wstrzyknięcia, przeważnie w postaci łagodnego odczynu zapalnego lub rumienia. Często badania laboratoryjne wykazują również bezobjawowe zaburzenia czynności wątroby i zmniejszenie liczby leukocytów.

Większość działań niepożądanych zaobserwowanych podczas terapii interferonem beta-1a jest zwykle łagodna, przemijająca i ustępuje po zmniejszeniu dawki leku. W przypadku ciężkich lub długo utrzymujących się objawów niepożądanych, po uzgodnieniu z lekarzem można okresowo zmniejszyć dawkę produktu Rebif lub przerwać leczenie.

Podsumowanie działań niepożądanych

Przedstawione działania niepożądane rozpoznano podczas badań klinicznych, a także zgłoszono po wprowadzeniu produktu do obrotu (*gwiazdka [*] wskazuje działania niepożądane zidentyfikowane podczas nadzoru po wprowadzeniu do obrotu*). Częstości występowania zdefiniowano następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Bardzo często: neutropenia, limfopenia, leukopenia, małopłytkowość, niedokrwistość.
Rzadko: mikroangiopatia zakrzepowa, w tym zakrzepowa plamica małopłytkowa i zespół hemolityczno-mocznicowy* (dotyczy klasy produktów zawierających interferon beta; patrz punkt 4.4), pancytopenia*.

Zaburzenia endokrynologiczne

Niezbyt często: zaburzenia czynności tarczycy, najczęściej objawiające się nadczynnością lub niedoczynnością tarczycy.

Zaburzenia układu immunologicznego

Rzadko: reakcje anafilaktyczne*.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Bardzo często: bezobjawowe zwiększenie aktywności aminotransferaz.
Często: znaczne zwiększenie aktywności aminotransferaz.
Niezbyt często: zapalenie wątroby z żółtaczką lub bez żółtaczki*.
Rzadko: niewydolność wątroby* (patrz punkt 4.4), autoimmunologiczne zapalenie wątroby*.

Zaburzenia psychiczne

Często: depresja, bezsenność.
Rzadko: próby samobójcze*.

Zaburzenia układu nerwowego

Bardzo często: ból głowy.
Niezbyt często: drgawki*.
Częstość nieznana: przejściowe objawy neurologiczne (tzn. zmniejszenie czucia, skurcze mięśni, parestezje, zaburzenia chodu, sztywność mięśni i stawów) mogące naśladować zaostrzenia objawów stwardnienia rozsianego*.

Zaburzenia oka

Niezbyt często: zaburzenia naczyniowe siatkówki (np. retinopatia, wysięki o wyglądzie kłęбка waty w siatkówce, niedrożność tętnicy lub żyły siatkówki)*.

Zaburzenia naczyniowe

Niezbyt często: incydenty zakrzepowo-zatorowe*.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Niezbyt często: duszność*.
Częstość nieznana: tętnicze nadciśnienie płucne* (oznaczenie grupy produktów zawierających interferon, patrz punkt „Tętnicze nadciśnienie płucne”).

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: biegunka, wymioty, nudności.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często: świąd, wysypka, wysypka rumieniowa, wysypka grudkowo-plamkowa, łysienie*.
Niezbyt często: pokrzywka*.
Rzadko: obrzęk Quinckego (obrzęk naczynioruchowy)*, rumień wielopostaciowy*, reakcje skórne podobne do objawów rumienia wielopostaciowego*, zespół Stevensa-Johnsona*.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Często: ból mięśni, ból stawów.
Rzadko: toczень rumieniowaty indukowany lekami*.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Rzadko: zespół nerczycowy*, stwardnienie kłębuszków nerkowych* (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Bardzo często: stany zapalne w miejscu wstrzyknięcia, reakcje w miejscu wstrzyknięcia, objawy grypopodobne.
Często: ból w miejscu wstrzyknięcia, zmęczenie, dreszcze, gorączka.
Niezbędnie często: martwica w miejscu wstrzyknięcia, naciek w miejscu wstrzyknięcia, ropień w miejscu wstrzyknięcia, zakażenia w miejscu wstrzyknięcia*, zwiększona potliwość*.
Rzadko: zapalenie tkanki łącznej w miejscu wstrzyknięcia*.
Częstość nieznana: zapalenie tkanki podskórnej (występowało w miejscu wstrzyknięcia).

Dzieci i młodzież

Nie prowadzono żadnych formalnych badań klinicznych ani farmakokinetycznych u dzieci i młodzieży. Nieliczne dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania wskazują, że bezpieczeństwo stosowania produktu Rebif 22 mikrogramy lub 44 mikrogramy trzy razy w tygodniu u dzieci i młodzieży (od 2 do 17 lat) jest podobne, jak u osób dorosłych.

Działania typowe dla klasy leków

Przyjmowanie interferonów jest związane z występowaniem jadłowstrętu, zawrotów głowy, lęku, zaburzeń rytmu, rozszerzenia naczyń i kołatania serca, obfitego krwawienia miesięczkowego i krwotoków z dróg rodnych.
Podczas leczenia interferonem beta może wystąpić zwiększona produkcja autoprzeciwciał.

Tętnicze nadciśnienie płucne

W związku ze stosowaniem produktów zawierających interferon beta zgłaszano przypadki tętniczego nadciśnienia płucnego (ang. pulmonary arterial hypertension, PAH). Zdarzenia zgłaszano w różnych momentach leczenia, w tym kilka lat po rozpoczęciu leczenia interferonem beta.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

W razie przedawkowania, pacjentów należy hospitalizować w celu przeprowadzenia obserwacji oraz należy wdrożyć odpowiednie leczenie podtrzymujące.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunostymulujące, interferony, kod ATC: L03AB07

Interferony są grupą endogennych glikoprotein, o właściwościach immunomodulujących, przeciwwirusowych i antyproliferacyjnych.

Rebif (interferon beta-1a) ma taką samą sekwencję aminokwasów jak endogenne ludzki interferon beta. Jest on wytwarzany w komórkach ssaków (jajnik chomika chińskiego) i dlatego jest glikozylowany jak białko naturalne.

Bez względu na drogę podawania, ze stosowaniem produktu Rebif wiążą się wyraźne zmiany farmakodynamiczne. Po podaniu dawki pojedynczej, aktywność wewnątrzkomórkowa i aktywność w surowicy syntetazy 2-5A oraz stężenia beta-2 mikroglobuliny i neopteryny w surowicy zwiększają się w ciągu 24 godzin i zaczynają zmniejszać się w ciągu 2 dni. Podania domięśniowe i podskórne powodują odpowiedzi mogące się w pełni na siebie nakładać. Po podaniu podskórnym kolejno czterech dawek w odstępach co 48 godzin, te odpowiedzi biologiczne są silniej wyrażone bez objawów rozwoju tolerancji.

U zdrowych ochotników interferon beta-1a podany podskórnie indukuje biologiczne markery odpowiedzi na leczenie (np. aktywność 2',5'-OAS, neopterynę i beta-2-mikroglobulinę). Po pojedynczym wstrzyknięciu podskórnym, maksymalne stężenie neopteryny, beta-2-mikroglobuliny i 2',5'-OAS występowało po 24-48 godzinach, MX1 po 12 godzinach, natomiast ekspresji genów OAS1 i OAS2 po 24 godzinach. Maksymalne stężenia o podobnej wartości i podobnym czasie występowania obserwowano dla większości tych markerów po pierwszym i szóstym podaniu.

Dokładny mechanizm działania produktu Rebif w stwardnieniu rozsianym jest w dalszym ciągu badany.

Remitująco-rzutowa postać stwardnienia rozsianego

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu Rebif oceniano u pacjentów z remitująco-rzutową postacią stwardnienia rozsianego w dawkach od 11 do 44 mikrogramów (3-12 milionów j.m.), podawanych podskórnie trzy razy w tygodniu. Wykazano, że Rebif 22 mikrogramy w zalecanym dawkowaniu zmniejszał częstość występowania (o około 30% przez 2 lata) i nasilenie rzutów klinicznych u pacjentów, u których wystąpiły co najmniej dwa rzuty w ciągu ostatnich dwóch lat i u których początkowa wartość EDSS wynosiła 0-5,0. Odsetek pacjentów, u których postęp niepełnosprawności definiowanej jako zwiększenie o co najmniej 1 punkt w skali EDSS potwierdzonej w odstępie 3 miesięcy, zmniejszał się z 39% (w grupie placebo) do 30% (w grupie Rebif 22 mikrogramy). Powyżej 4 lat, obserwowano zmniejszenie średniego wskaźnika zaostrzeń choroby o 22% u pacjentów leczonych produktem Rebif 22 mikrogramy i o 29% u pacjentów leczonych produktem Rebif 44 mikrogramy w porównaniu z grupą pacjentów leczonych placebo przez 2 lata, a następnie produktem Rebif 22 lub Rebif 44 mikrogramy przez kolejne 2 lata.

Wtórnie postępująca postać stwardnienia rozsianego

W trwającym trzy lata badaniu pacjentów z wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego (EDSS 3-6,5), u których stwierdzono kliniczny postęp choroby w ciągu ostatnich dwóch lat i u których nie wystąpiły rzuty choroby w ciągu ostatnich 8 tygodni, nie stwierdzono, by Rebif miał jakiegokolwiek wpływ na postęp niesprawności ruchowej, ale liczba rzutów zmniejszyła się o ok. 30%. Dzieląc pacjentów na dwie podgrupy (na tych, u których wystąpił rzut w ciągu dwóch lat przed rozpoczęciem badania i na tych, u których nie wystąpił rzut choroby w podanym okresie), nie stwierdzono żadnego wpływu na niesprawność ruchową u pacjentów bez rzutów choroby, ale u pacjentów cierpiących na rzutową postać choroby, stopień postępu niesprawności ruchowej zmniejszył się pod koniec badania z 70% (grupa placebo) do 57% (kuracja łączona Rebif

22 mikrogramy i Rebif 44 mikrogramy). Z rozważą należy interpretować podane powyżej wyniki badań wykonanych na podgrupach pacjentów.

Pierwotnie postępująca postać stwardnienia rozsianego

Produkt Rebif nie był badany u pacjentów z pierwotnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego, i nie należy go stosować w tej grupie pacjentów.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

U zdrowych ochotników, po podaniu dożylnym stężenie interferonu beta-1a wykazuje ostry, wielowykładniczy spadek, a stężenia w surowicy są proporcjonalne do jego dawki. Po podaniu podskórnym i domięśniowym produktu Rebif ekspozycja na interferon beta jest równoważna.

Dystrybucja

Po wielokrotnych wstrzyknięciach podskórnych produktu Rebif w dawkach 22 i 44 mikrogramów, maksymalne stężenie obserwowano zazwyczaj po 8 godzinach, ale było to bardzo zmienne.

Eliminacja

Po wielokrotnym podawaniu podskórnym zdrowym ochotnikom, główne parametry farmakokinetyczne (AUC_{tau} i C_{max}) zwiększały się proporcjonalnie do zwiększenia dawki od 22 mikrogramów do 44 mikrogramów. Szacowany pozorny okres półtrwania wynosi 50-60 godzin, co jest zgodne z akumulacją obserwowaną po wielokrotnym dawkowaniu.

Metabolizm

Interferon beta-1a jest głównie metabolizowany i wydalany przez wątrobę i nerki.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym i genotoksyczności, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Nie badano wpływu produktu Rebif na powstawanie nowotworów.

Badania wykonane na małpach nie wykazały toksycznego wpływu na zarodek i płód. W badaniach na zwierzętach po zastosowaniu innych alfa i beta-interferonów zgłaszano zwiększone ryzyko poronień. Nie ma dostępnych informacji dotyczących wpływu interferonu beta-1a na płodność samców.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Mannitol
Poloksamer 188
L-metionina
Alkohol benzylowy
Octan sodu
Kwas octowy do dostosowania pH
Wodorotlenek sodu do dostosowania pH
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

18 miesięcy

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C-8°C), należy unikać przechowywania leku w pobliżu komory zamrażalnika. Nie zamrażać. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Stosując lek ambulatoryjnie, pacjent może wyjąć Rebif z lodówki i przechowywać w temperaturze nie wyższej niż 25°C jednorazowo przez okres do 14 dni. Następnie Rebif należy umieścić w lodówce i zużyć przed upływem terminu ważności.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Strzykawka ze szkła typu I, o pojemności 1 ml wraz z igłą wykonaną ze stali nierdzewnej, zawierająca 0,5 ml roztworu.

Rebif 22 mikrogramy jest dostępny w opakowaniach zawierających 1, 3, 12 lub 36 strzykawkę. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce jest gotowy do użycia. Może być on również podawany za pomocą odpowiedniego autowstrzykiwacza.

Do jednorazowego użytku. Nie należy wstrzykiwać roztworu, jeśli nie jest on przejrzysty do opalizującego, gdy zawiera cząstki lub inne widoczne oznaki rozkładu.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 04 maja 1998

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 04 maja 2008

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rebif 44 mikrogramy, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda ampułko-strzykawka (0,5 ml) zawiera 44 mikrogramy (12 mln j.m.*) interferonu beta-1a**.

* milion jednostek międzynarodowych, mierzony biologiczną metodą efektu cytopatycznego (CPE) wobec własnego standardu wytwórcy interferonu beta-1a, kalibrowanego wobec aktualnego międzynarodowego standardu NIH (GB-23-902-531).

** wytwarzany metodą rekombinacji DNA w komórkach jajnika chomika chińskiego (ang. *Chinese hamster ovary Cells* – CHO-K1).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: Zawiera 2,5 mg alkoholu benzylowego na dawkę 0,5 ml. Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce.

Roztwór przejrzysty do opalizującego o pH 3,5 do 4,5 i osmolarności 250 do 450 mOsm/l.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Rebif jest wskazany w leczeniu:

- pacjentów z pojedynczym epizodem demielinizacji z czynnym procesem zapalnym, jeśli wykluczono inne rozpoznania i jeśli u pacjentów występuje duże ryzyko rozwoju pewnego klinicznie stwardnienia rozsianego (patrz punkt 5.1);
- pacjentów z postacią stwardnienia rozsianego przebiegającą z rzutami. W badaniach klinicznych oznacza to wystąpienie przynajmniej dwóch lub większej liczby rzutów w ciągu ostatnich dwóch lat (patrz punkt 5.1).

Nie udowodniono skuteczności u pacjentów z wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego przebiegającą bez rzutów (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie należy rozpoczynać pod nadzorem lekarza doświadczonego w leczeniu tej choroby.

Produkt Rebif dostępny jest w trzech dawkach: 8,8 mikrograma, 22 mikrogramy i 44 mikrogramy. Dla pacjentów rozpoczynających leczenie dostępne są produkty Rebif 8,8 mikrograma i 22 mikrogramy w opakowaniu zawierającym dawkę wymaganą dla pacjenta podczas pierwszego miesiąca terapii.

Dawkowanie

W celu umożliwienia rozwoju tachyfilaksji i zmniejszenia w ten sposób działań niepożądanych, zaleca się rozpoczynanie leczenia produktem Rebif od dawki podskórnej 8,8 mikrograma i zwiększanie jej przez okres 4 tygodni, aż do dawki docelowej, zgodnie z poniższym schematem:

	Zalecane zwiększanie dawki (% dawki ostatecznej)	Zwiększanie dawki dla Rebif 44 mikrogramy trzy razy na tydzień (3x tydzień)
Tygodnie 1-2	20%	8,8 mikrograma 3x tydzień
Tygodnie 3-4	50%	22 mikrogramy 3x tydzień
Tygodnie 5+	100%	44 mikrogramy 3x tydzień

Pierwszy epizod demielinizacyjny

Dawkowanie u pacjentów, u których wystąpił pierwszy epizod demielinizacyjny, to 44 mikrogramy produktu Rebif podawane trzy razy na tydzień w postaci wstrzyknięcia podskórnego.

Nawracająca postać stwardnienia rozsianego

Zalecane dawkowanie produktu Rebif to 44 mikrogramy podawane trzy razy w tygodniu we wstrzyknięciu podskórnym. Mniejsza dawka 22 mikrogramy, także podawana trzy razy w tygodniu we wstrzyknięciu podskórnym, jest zalecana pacjentom, którzy w ocenie lekarza prowadzącego leczenie nie tolerują większych dawek.

Dzieci i młodzież

Nie prowadzono żadnych formalnych badań klinicznych ani farmakokinetycznych u dzieci i młodzieży. W ramach retrospektywnego badania kohortowego obejmującego dzieci i młodzież zebrano jednak dane na temat bezpieczeństwa stosowania produktu Rebif, uzyskane w oparciu o dokumentację medyczną dzieci (n=52) i młodzieży (n=255). Wyniki tego badania wskazują, że bezpieczeństwo stosowania produktu Rebif 22 mikrogramy lub 44 mikrogramy po podaniu podskórnym trzy razy w tygodniu u dzieci (od 2 do 11 lat) i młodzieży (od 12 do 17 lat) jest podobne, jak u osób dorosłych.

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Rebif u dzieci w wieku do 2 lat. Produktu leczniczego Rebif nie należy stosować w tej grupie wiekowej.

Sposób podawania

Produkt Rebif jest podawany w postaci wstrzyknięcia podskórnego. W celu zmniejszenia objawów grypopodobnych związanych ze stosowaniem produktu Rebif zaleca się podanie przeciwgorączkowego leku przeciwbólowego przed wykonaniem wstrzyknięcia i dodatkowo 24 godziny po każdym wstrzyknięciu.

Obecnie nie wiadomo, jak długo pacjenci powinni być leczeni. Nie wykazano bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu Rebif w leczeniu trwającym ponad 4 lata. Zaleca się, aby pacjenci byli poddawani ocenie co najmniej raz na 2 lata w okresie 4 lat po rozpoczęciu leczenia produktem Rebif. Decyzja o dłuższym czasie leczenia powinna być podjęta w każdym przypadku indywidualnie przez lekarza prowadzącego.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na naturalny lub rekombinowany interferon beta lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Aktualne ciężkie zaburzenia depresyjne i (lub) myśli samobójcze (patrz punkt 4.4 i 4.8).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Ogólne zalecenia

Pacjentów należy poinformować o najczęstszych działaniach niepożądanych, związanych z podawaniem interferonu beta, włącznie z objawami zespołu grypopodobnego (patrz punkt 4.8). Objawy te są zwykle najsilniej wyrażone na początku leczenia, jednakże częstość ich występowania i intensywność zmniejsza się w dalszym toku leczenia.

Mikroangiopatia zakrzepowa (ang. *thrombotic microangiopathy*, TMA)

Podczas leczenia interferonem beta zgłaszano przypadki TMA (w tym przypadki śmiertelne), występującej pod postacią zakrzepowej plamicy małopłytkowej (TTP) lub hemolitycznego zespołu mocznicowego (HUS). Zdarzenia zgłaszano w różnych okresach leczenia i mogą one występować po kilku tygodniach, a nawet kilku latach, od rozpoczęcia leczenia interferonem beta. Wczesne objawy kliniczne obejmują trombocytopenię, nowo rozpoznane nadciśnienie, gorączkę, objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego (np. splątanie i niedowład) i zaburzenie czynności nerek. Do wyników badań laboratoryjnych wskazujących na TMA należą: zmniejszona liczba płytek, podwyższone stężenie dehydrogenazy mleczanowej (LDH) w surowicy wskutek hemolizy oraz obecność schistocytów (fragmentów erytrocytów) w rozmazie krwi. Dlatego w razie stwierdzenia klinicznych objawów TMA zaleca się wykonanie dodatkowych badań poziomu płytek, LDH w surowicy, rozmazu krwi i czynności nerek. W razie rozpoznania TMA, konieczne jest bezzwłoczne wdrożenie leczenia (w tym rozważenie wymiany osocza) i zalecane jest natychmiastowe odstawienie produktu Rebif.

Depresja i myśli samobójcze

Należy zachować ostrożność w przypadku przepisywania produktu Rebif pacjentom cierpiącym na zaburzenia depresyjne w przeszłości lub obecnie, szczególnie tym, którzy mieli myśli samobójcze (patrz punkt 4.3). Wiadomo, że depresja i myśli samobójcze częściej występują w populacji osób ze stwardnieniem rozsianym oraz w związku ze stosowaniem interferonów. Pacjentów leczonych produktem Rebif należy poinformować, aby natychmiast zgłaszali wszelkie objawy depresji i (lub) myśli samobójcze lekarzowi prowadzącemu. Pacjenci wykazujący depresję powinni być ściśle monitorowani podczas terapii produktem Rebif i odpowiednio leczeni. Należy również rozważyć przerwanie leczenia produktem Rebif (patrz punkt 4.3 i punkt 4.8).

Zaburzenia drgawkowe

Należy zachować ostrożność w przypadku przepisywania produktu Rebif pacjentom z napadami drgawkowymi występującymi w przeszłości, oraz pacjentom z padaczką, u których w wywiadzie napady padaczkowe były niewystarczająco kontrolowane przez leczenie (patrz punkt 4.5 i 4.8).

Choroba serca

Pacjenci z chorobą serca, taką jak dławica piersiowa, zastoinowa niewydolność serca lub arytmia, powinni być ściśle monitorowani w celu wykrycia pogorszenia ich stanu klinicznego podczas rozpoczynania leczenia interferonem beta-1a. Objawy zespołu grypopodobnego, związane z leczeniem interferonem beta-1a, mogą okazać się obciążające dla pacjentów z chorobami serca.

Martwica w miejscu wstrzyknięcia

U pacjentów stosujących Rebif opisywano martwicę w miejscu wstrzyknięcia (patrz punkt 4.8). W celu zminimalizowania ryzyka wystąpienia martwicy w miejscu wstrzyknięcia, pacjentów należy poinformować o konieczności:

- stosowania aseptycznej techniki wstrzyknięcia,
- zmiany miejsca wstrzyknięcia przy każdej dawce.

Należy okresowo sprawdzać, w jaki sposób pacjent podaje sobie lek, zwłaszcza gdy występowały reakcje w miejscu wstrzyknięcia.

Jeżeli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek uszkodzenia skóry, którym może towarzyszyć obrzęk lub sączenie się płynu z miejsca wstrzyknięcia, należy skonsultować się z lekarzem przed podaniem kolejnej dawki produktu Rebif. W razie wystąpienia rozległych uszkodzeń skóry, należy przerwać leczenie produktem Rebif aż do momentu wygojenia skóry. Pacjenci z pojedynczymi zmianami mogą kontynuować leczenie pod warunkiem, że martwica nie jest zbyt rozległa.

Zaburzenia czynności wątroby

W badaniach klinicznych z produktem Rebif często obserwowano bezobjawowe zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych (w szczególności AlAT), a u 1-3% pacjentów aktywność aminotransferazy wątrobowej zwiększyła się nawet ponad 5-ciokrotnie w stosunku do górnej granicy normy (GGN). Aktywność AlAT w surowicy należy oznaczyć przed rozpoczęciem terapii, po 1, 3 i 6 miesiącach leczenia, a następnie, jeżeli nie występują żadne objawy kliniczne, badania powinny być okresowo powtarzane. Jeżeli aktywność AlAT zwiększy się ponad 5-ciokrotnie w stosunku do górnej granicy normy, należy zmniejszyć dawkę produktu Rebif, a następnie, po unormowaniu aktywności AlAT, stopniowo zwiększać dawkę. U pacjentów z poważnymi chorobami wątroby w wywiadzie, z klinicznymi objawami czynnej choroby wątroby, uzależnionych od alkoholu lub ze zwiększoną aktywnością AlAT ($>2,5 \times \text{GGN}$), należy zachować szczególną ostrożność na początku leczenia produktem Rebif. Leczenie produktem Rebif należy przerwać, jeżeli pojawi się żółtaczka lub inne kliniczne objawy zaburzenia czynności wątroby.

Rebif, podobnie jak inne interferony beta, może spowodować ciężkie uszkodzenie wątroby, w tym ostrą niewydolność wątroby (patrz punkt 4.8). Większość przypadków ciężkiego uszkodzenia wątroby odnotowano w pierwszych sześciu miesiącach leczenia. Mechanizm tej rzadko występującej objawowej dysfunkcji wątroby nie jest znany. Nie zidentyfikowano również żadnych specyficznych czynników ryzyka.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Zespół nerczycowy

Podczas leczenia produktami zawierającymi interferon beta zgłaszano przypadki zespołu nerczycowego wywołanego przez różne rodzaje nefropatii, w tym ogniskowe segmentalne stwardnienie kłębuszków nerkowych z zapadnięciem pętli włosniczkowych (ang. collapsing FSGS), zmianę minimalną (ang. MCD), błoniasto-rozplemowe kłębuszkowe zapalenie nerek (ang. MPGN) i mezangialne kłębuszkowe zapalenie nerek (ang. MGN). Zdarzenia te zgłaszano w różnych okresach w trakcie leczenia i mogą one występować po kilku latach stosowania interferonu beta. Zaleca się okresowe monitorowanie wczesnych objawów podmiotowych lub przedmiotowych, takich jak obrzęki, białkomocz czy zaburzona czynność nerek, zwłaszcza u pacjentów z wysokim ryzykiem wystąpienia choroby nerek. Konieczne jest szybkie podjęcie leczenia zespołu nerczycowego i rozważenie przerwania leczenia produktem Rebif.

Zmiany wyników badań laboratoryjnych

Ze stosowaniem interferonów związane są zmiany wyników badań laboratoryjnych. Całkowita częstość występowania takich zmian jest nieco wyższa podczas leczenia produktem Rebif 44 niż podczas leczenia produktem Rebif 22 mikrogramy. Dlatego oprócz badań zazwyczaj wymaganych do monitorowania pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, podczas leczenia produktem Rebif zaleca się dodatkowo wykonywanie testów czynnościowych wątroby, określanie liczby leukocytów wraz z rozmazem i oznaczanie liczby płytek krwi po 1, 3 i 6 miesiącach leczenia, a następnie, jeżeli nie występują żadne objawy kliniczne, okresowe powtarzanie badań. Powinny być one przeprowadzane częściej, gdy rozpoczyna się leczenie produktem Rebif 44 mikrogramy.

Zaburzenia czynności tarczycy

U pacjentów stosujących produkt Rebif mogą wystąpić nowe lub nasilić się istniejące zaburzenia czynności tarczycy. Zaleca się wykonanie podstawowych testów czynnościowych tarczycy w początkowej fazie leczenia i, jeśli badania te wykażą nieprawidłowość, powtarzanie ich co 6-12 miesięcy. Jeżeli badanie początkowe nie wskazuje na nieprawidłowości czynności tarczycy, dalsze rutynowe badania nie są konieczne. Należy je jednak wykonać w przypadku wystąpienia objawów sugerujących dysfunkcję tego narządu (patrz punkt 4.8).

Ciężka niewydolność nerek lub wątroby i ciężkie zahamowanie czynności szpiku kostnego

Należy zachować ostrożność i rozważyć ściśle monitorowanie podczas podawania interferonu beta-1a pacjentom z ciężką niewydolnością nerek i wątroby oraz pacjentom z ciężkim zahamowaniem czynności szpiku kostnego.

Przeciwciała neutralizujące

W surowicy mogą powstawać przeciwciała neutralizujące, skierowane przeciw interferonowi beta-1a. Częstość występowania tych przeciwciał jak dotąd nie jest dokładnie poznana. Z danych klinicznych wynika, że po 24-48 miesiącach leczenia produktem Rebif 44 mikrogramy, u około 13% do 14% pacjentów powstają przeciwciała przeciw interferonowi beta-1a, których poziom w surowicy się utrzymuje. Jak wykazano, obecność przeciwciał osłabia odpowiedź farmakodynamiczną na interferon beta-1a (beta-2 mikroglobulina i neopteryna). Chociaż kliniczne znaczenie indukcji powstawania przeciwciał nie zostało w pełni wyjaśnione, powstawanie przeciwciał neutralizujących związane jest ze zmniejszoną skutecznością w odniesieniu do objawów klinicznych i zmian w MRI (rezonansie magnetycznym). Jeśli pacjent słabo odpowiada na leczenie produktem Rebif, a stwierdza się obecność przeciwciał neutralizujących, lekarz prowadzący powinien rozważyć stosunek korzyści do ryzyka kontynuowania leczenia produktem Rebif.

Stosowanie różnych testów w celu wykrycia przeciwciał w surowicy i różniące się definicje dodatknych wyników badań na przeciwciała, powodują ograniczenie możliwości porównywania antygenowości pomiędzy różnymi produktami.

Inne postacie stwardnienia rozsianego

Dostępne są nieliczne dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i skuteczności u niechodzących pacjentów ze stwardnieniem rozsianym. Produkt Rebif nie był badany u pacjentów z pierwotnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego i nie należy go stosować w tej grupie chorych.

Substancje pomocnicze

Zawartość sodu

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

Alkohol benzyłowy

Produkt leczniczy zawiera alkohol benzyłowy. Alkohol benzyłowy może powodować reakcje alergiczne.

Pacjenci w wieku poniżej 3 lat powinni być monitorowani pod kątem objawów ze strony układu oddechowego.

Należy poinformować kobiety w ciąży lub karmiące piersią o możliwym ryzyku związanym z obecnością substancji pomocniczej - alkoholu benzyłowego, który z czasem może się kumulować i powodować kwasicę metaboliczną. Produkt leczniczy należy stosować z zachowaniem ostrożności

u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby ze względu na możliwe ryzyko związane z substancją pomocniczą - alkoholem benzylovym, który z czasem może się kumulować i powodować kwasicę metaboliczną.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji interferonu beta-1a z innymi lekami u ludzi.

Opisywano, że interferony zmniejszają aktywność enzymów zależnych od wątrobowego cytochromu P450 u ludzi i zwierząt. Należy zachować ostrożność w przypadku podawania produktu Rebif w skojarzeniu z lekami, które mają mały indeks terapeutyczny i których klirens jest przede wszystkim zależny od aktywności układu cytochromu P450 w wątrobie, jak np. leki przeciwpadaczkowe i niektóre grupy leków przeciwdepresyjnych.

Nie prowadzono badań dotyczących interakcji produktu Rebif z kortykosteroidami lub adrenokortykotropiną (ACTH). Badania kliniczne wskazują, że pacjenci ze stwardnieniem rozsianym mogą otrzymywać produkt Rebif i kortykosteroidy lub ACTH podczas rzutów choroby.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Dane pochodzące z dużej liczby rejestrów (ponad 1000 kobiet w ciąży) i doświadczenia po wprowadzeniu produktu do obrotu wykazują brak zwiększonego ryzyka wystąpienia poważnych wad wrodzonych po ekspozycji na interferon-beta przed zapłodnieniem lub w pierwszym trymestrze ciąży. Czas trwania ekspozycji w pierwszym trymestrze ciąży jest jednak niepewny, ponieważ dane zbierano, gdy stosowanie interferonu beta było w ciąży przeciwwskazane i leczenie prawdopodobnie przerwano, gdy wykryto i (lub) potwierdzono ciążę. Doświadczenie z ekspozycją w drugim i trzecim trymestrze jest bardzo ograniczone.

Dane z badań na zwierzętach (patrz punkt 5.3) wskazują na możliwość zwiększonego ryzyka samoistnego poronienia. Na podstawie obecnie dostępnych danych nie można odpowiednio ocenić ryzyka samoistnych poronień u kobiet w ciąży po ekspozycji na interferon beta, ale dane te nie sugerują jak dotąd zwiększonego zagrożenia.

Jeśli jest to uzasadnione klinicznie, można rozważyć stosowanie produktu Rebif w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Ograniczone informacje dotyczące przenikania interferonu beta-1a do mleka ludzkiego, w połączeniu z właściwościami chemicznymi/fizjologicznymi interferonu beta sugerują, że ilości interferonu beta-1a przenikającego do mleka ludzkiego są znikome. Nie należy się spodziewać szkodliwych skutków działania na organizm noworodka/dziecka karmionego piersią.

Produkt Rebif można stosować w okresie karmienia piersią.

Płodność

Nie badano wpływu produktu Rebif na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Działania niepożądane ze strony ośrodkowego układu nerwowego związane ze stosowaniem interferonu beta (np. zawroty głowy) mogą wywierać wpływ na zdolność pacjenta do prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi związanymi z terapią produktem Rebif są objawy grypopodobne. Objawy te są zwykle najsilniej wyrażone na początku terapii, a częstość występowania tych objawów zmniejsza się w trakcie leczenia.

W pierwszych 6-ciu miesiącach terapii u około 70% pacjentów przyjmujących produkt Rebif występuje typowy dla terapii interferonem zespół objawów grypopodobnych. U około 30% pacjentów występują też reakcje w miejscu wstrzyknięcia, przeważnie w postaci łagodnego odczynu zapalnego lub rumienia. Często badania laboratoryjne wykazują również bezobjawowe zaburzenia czynności wątroby i zmniejszenie liczby leukocytów.

Większość działań niepożądanych zaobserwowanych podczas terapii interferonem beta-1a jest zwykle łagodna, przemijająca i ustępuje po zmniejszeniu dawki leku. W przypadku ciężkich lub długo utrzymujących się objawów niepożądanych, po uzgodnieniu z lekarzem można okresowo zmniejszyć dawkę produktu Rebif lub przerwać leczenie.

Podsumowanie działań niepożądanych

Przedstawione działania niepożądane rozpoznano podczas badań klinicznych, a także zgłoszono po wprowadzeniu produktu do obrotu (*gwiazdka [*] wskazuje działania niepożądane zidentyfikowane podczas nadzoru po wprowadzeniu do obrotu*). Częstości występowania zdefiniowano następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Bardzo często:	neutropenia, limfopenia, leukopenia, małopłytkowość, niedokrwistość.
Rzadko:	mikroangiopatia zakrzepowa, w tym zakrzepowa płamica małopłytkowa i zespół hemolityczno-mocznicowy* (dotyczy klasy produktów zawierających interferon beta; patrz punkt 4.4), pancytopenia*.

Zaburzenia endokrynologiczne

Niezbyt często:	zaburzenia czynności tarczycy, najczęściej objawiające się nadczynnością lub niedoczynnością tarczycy.
-----------------	--

Zaburzenia układu immunologicznego

Rzadko:	reakcje anafilaktyczne*.
---------	--------------------------

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Bardzo często:	bezobjawowe zwiększenie aktywności aminotransferaz.
Często:	znaczne zwiększenie aktywności aminotransferaz.
Niezbyt często:	zapalenie wątroby z żółtaczką lub bez żółtaczki*.
Rzadko:	niewydolność wątroby* (patrz punkt 4.4), autoimmunologiczne zapalenie wątroby*.

Zaburzenia psychiczne

Często:	depresja, bezsenność.
Rzadko:	próby samobójcze*.

Zaburzenia układu nerwowego

Bardzo często:	ból głowy.
Niezbyt często:	drgawki*.
Częstość nieznana:	przejściowe objawy neurologiczne (tzn. zmniejszenie czucia, skurcze mięśni, parestezje, zaburzenia chodu, sztywność mięśni i stawów) mogące naśladować zaostrzenia objawów stwardnienia rozsianego*.

Zaburzenia oka

Niezbyt często: zaburzenia naczyniowe siatkówki (np. retinopatia, wysięki o wyglądzie kłębka waty w siatkówce, niedrożność tętnicy lub żyły siatkówki)*.

Zaburzenia naczyniowe

Niezbyt często: incydenty zakrzepowo-zatorowe*.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Niezbyt często: duszność*.

Częstość nieznana: tętnicze nadciśnienie płucne* (oznaczenie grupy produktów zawierających interferon, patrz punkt „Tętnicze nadciśnienie płucne”).

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: biegunka, wymioty, nudności.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często: świąd, wysypka, wysypka rumieniowa, wysypka grudkowo-plamkowa, łysienie*.

Niezbyt często: pokrzywka*.

Rzadko: obrzęk Quinckego (obrzęk naczynioruchowy)*, rumień wielopostaciowy*, reakcje skórne podobne do objawów rumienia wielopostaciowego*, zespół Stevensa-Johnsona*.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Często: ból mięśni, ból stawów.

Rzadko: toczень rumieniowaty indukowany lekami*.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Rzadko: zespół nerczycowy*, stwardnienie kłębuszków nerkowych* (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Bardzo często: stany zapalne w miejscu wstrzyknięcia, reakcje w miejscu wstrzyknięcia, objawy grypopodobne.

Często: ból w miejscu wstrzyknięcia, zmęczenie, dreszcze, gorączka.

Niezbyt często: martwica w miejscu wstrzyknięcia, naciek w miejscu wstrzyknięcia, ropień w miejscu wstrzyknięcia, zakażenia w miejscu wstrzyknięcia*, zwiększona potliwość*.

Rzadko: zapalenie tkanki łącznej w miejscu wstrzyknięcia*.

Częstość nieznana: zapalenie tkanki podskórnej (występowało w miejscu wstrzyknięcia).

Dzieci i młodzież

Nie prowadzono żadnych formalnych badań klinicznych ani farmakokinetycznych u dzieci i młodzieży. Nieliczne dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania wskazują, że bezpieczeństwo stosowania produktu Rebif 22 mikrogramy lub 44 mikrogramy trzy razy w tygodniu u dzieci i młodzieży (od 2 do 17 lat) jest podobne, jak u osób dorosłych.

Działania typowe dla klasy leków

Przyjmowanie interferonów jest związane z występowaniem jadłowstrętu, zawrotów głowy, lęku, zaburzeń rytmu, rozszerzenia naczyń i kołatania serca, obfitego krwawienia miesięczkowego i krwotoków z dróg rodnych.

Podczas leczenia interferonem beta może wystąpić zwiększona produkcja autoprzeciwciał.

Tętnicze nadciśnienie płucne

W związku ze stosowaniem produktów zawierających interferon beta zgłaszano przypadki tętniczego nadciśnienia płucnego (ang. pulmonary arterial hypertension, PAH). Zdarzenia zgłaszano w różnych momentach leczenia, w tym kilka lat po rozpoczęciu leczenia interferonem beta.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

W razie przedawkowania, pacjentów należy hospitalizować w celu przeprowadzenia obserwacji oraz należy wdrożyć odpowiednie leczenie podtrzymujące.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunostymulujące, interferony, kod ATC: L03AB07

Interferony są grupą endogennych glikoprotein, o właściwościach immunomodulujących, przeciwwirusowych i antyproliferacyjnych.

Rebif (interferon beta-1a) ma taką samą sekwencję aminokwasów jak endogenne ludzki interferon beta. Jest on wytwarzany w komórkach ssaków (jajnik chomika chińskiego) i dlatego jest glikozylowany jak białko naturalne.

Bez względu na drogę podawania, ze stosowaniem produktu Rebif wiążą się wyraźne zmiany farmakodynamiczne. Po podaniu dawki pojedynczej, aktywność wewnątrzkomórkowa i aktywność w surowicy syntetazy 2-5A oraz stężenia beta-2 mikroglobuliny i neopteryny w surowicy zwiększają się w ciągu 24 godzin i zaczynają zmniejszać się w ciągu 2 dni. Podania domięśniowe i podskórne powodują odpowiedzi mogące się w pełni na siebie nakładać. Po podaniu podskórnym kolejno czterech dawek w odstępach co 48 godzin, te odpowiedzi biologiczne są silniej wyrażone bez objawów rozwoju tolerancji.

U zdrowych ochotników interferon beta-1a podany podskórnie indukuje biologiczne markery odpowiedzi na leczenie (np. aktywność 2',5'-OAS, neopterynę i beta-2-mikroglobulinę). Po pojedynczym wstrzyknięciu podskórnym, maksymalne stężenie neopteryny, beta-2-mikroglobuliny i 2',5'-OAS występowało po 24-48 godzinach, MX1 po 12 godzinach, natomiast ekspresji genów OAS1 i OAS2 po 24 godzinach. Maksymalne stężenia o podobnej wartości i podobnym czasie występowania obserwowano dla większości tych markerów po pierwszym i szóstym podaniu.

Dokładny mechanizm działania produktu Rebif w stwardnieniu rozsianym jest w dalszym ciągu badany.

Pojedynczy epizod kliniczny sugerujący stwardnienie rozsiane

Przeprowadzono jedno 2-letnie, kontrolowane placebo badanie kliniczne z udziałem pacjentów z pojedynczym epizodem klinicznym sugerującym demielinizację z powodu stwardnienia rozsianego. Pacjenci włączeni do badania mieli przynajmniej dwie zmiany nieme klinicznie w obrazach T2-zależnych w badaniu MRI, o rozmiarze przynajmniej 3 mm, z których przynajmniej jedna była

jajowata, albo okołokomorowa, lub podnamiotowa. Należało wykluczyć inne niż stwardnienie rozsiane choroby, które mogłyby lepiej tłumaczyć objawy przedmiotowe i podmiotowe.

Pacjentów przydzielono losowo metodą podwójnie ślepej próby do grupy otrzymującej produkt Rebif 44 mikrogramy trzy razy na tydzień, produkt Rebif 44 mikrogramy raz na tydzień lub placebo. W razie wystąpienia drugiego epizodu klinicznego demielinizacji potwierdzającego jawne stwardnienie rozsiane, pacjenci przeszli na zalecane dawkowanie produktu Rebif 44 mikrogramy trzy razy na tydzień w sposób otwarty z zachowaniem zaślepienia, jak w początkowej randomizacji.

Wyniki skuteczności produktu Rebif 44 mikrogramy podawanego trzy razy na tydzień w porównaniu z placebo uzyskane w tym badaniu są następujące:

Parametr Statystyka	Leczenie		Porównanie leczenia			
	Placebo (n=171)	Rebif 44 µg 3x tydzień (n=171)	Rebif 44 µg 3x tydzień z placebo	Redukcja ryzyka	Współczynnik proporcjonalnego hazardu Coxa [95% CI]	Log-rank wartość p
Zmiana wg kryteriów McDonalda (2005)						
Liczba epizodów	144	106	51%	0,49 [0,38; 0,64]	<0,001	
Estymator KM	85,8%	62,5%				
Zmiana w klinicznie jawne stwardnienie rozsiane						
Liczba epizodów	60	33	52%	0,48 [0,31; 0,73]	<0,001	
Estymator KM	37,5%	20,6%				
Średnia łączna liczba pojedynczych zmian aktywnych na osobę na badanie w okresie podwójnie ślepej próby						
Średnie najmniejszych kwadratów (SE)	2,59 (0,30)	0,50 (0,06)	81%	0,19 [0,14; 0,26]*	<0,001	
3x tydzień: trzy razy na tydzień, CI: przedział ufności (ang. confidence interval)						
* stosunek średnich najmniejszych kwadratów [95% CI]						

Dotychczas nie zdefiniowano pacjentów wysokiego ryzyka, chociaż bardziej konserwatywne stanowisko przyjmuje przynajmniej dziewięć hiperintensywnych zmian T2-zależnych we wstępnym badaniu MRI i przynajmniej jedną nową zmianę T2-zależną lub jedną nową zmianę wzmacniającą się po podaniu gadolinu w kolejnym badaniu MRI wykonanym przynajmniej 1 miesiąc po badaniu wstępnym. W każdym przypadku leczenie powinno się rozważać jedynie u pacjentów wysokiego ryzyka.

Remitująco-rzutowa postać stwardnienia rozsianego

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu Rebif oceniano u pacjentów z remitująco-rzutową postacią stwardnienia rozsianego w dawkach od 11 do 44 mikrogramów (3-12 milionów j.m.), podawanych podskórnie trzy razy w tygodniu. Wykazano, że Rebif 44 mikrogramy w zalecanym dawkowaniu zmniejszał częstość występowania (o około 30% przez 2 lata) i nasilenie rzutów klinicznych u pacjentów, u których wystąpiły co najmniej dwa rzuty w ciągu ostatnich dwóch lat i u których początkowa wartość EDSS wynosiła 0-5,0. Odsetek pacjentów, u których postęp niepełnosprawności definiowanej jako zwiększenie o co najmniej 1 punkt w skali EDSS potwierdzonej w odstępie 3 miesięcy, zmniejszał się z 39% (w grupie placebo) do 27% (w grupie Rebif 44 mikrogramy). Powyżej 4 lat, obserwowano zmniejszenie średniego wskaźnika zaostreżeń choroby o 22% u pacjentów leczonych produktem Rebif 22 mikrogramy i o 29% u pacjentów leczonych produktem Rebif 44 mikrogramy w porównaniu z grupą pacjentów leczonych placebo przez 2 lata, a następnie produktem Rebif 22 lub Rebif 44 mikrogramy przez kolejne 2 lata.

Wtórnie postępująca postać stwardnienia rozsianego

W trwającym trzy lata badaniu pacjentów z wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego (EDSS 3-6,5), u których stwierdzono kliniczny postęp choroby w ciągu ostatnich dwóch lat

i u których nie wystąpiły rzuty choroby w ciągu ostatnich 8 tygodni, nie stwierdzono, by Rebif miał jakiegokolwiek wpływ na postęp niesprawności ruchowej, ale liczba rzutów zmniejszyła się o ok. 30%. Dzieląc pacjentów na dwie podgrupy (na tych, u których wystąpił rzut w ciągu dwóch lat przed rozpoczęciem badania i na tych, u których nie wystąpił rzut choroby w podanym okresie), nie stwierdzono żadnego wpływu na niesprawność ruchową u pacjentów bez rzutów choroby, ale u pacjentów cierpiących na rzutową postać choroby, stopień postępu niesprawności ruchowej zmniejszył się pod koniec badania z 70% (grupa placebo) do 57% (kuracja łączona Rebif 22 mikrogramy i Rebif 44 mikrogramy). Z rozważyć należy interpretować podane powyżej wyniki badań wykonanych na podgrupach pacjentów.

Pierwotnie postępująca postać stwardnienia rozsianego

Produkt Rebif nie był badany u pacjentów z pierwotnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego, i nie należy go stosować w tej grupie pacjentów.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

U zdrowych ochotników, po podaniu dożylnym stężenie interferonu beta-1a wykazuje ostry, wielowykładniczy spadek, a stężenia w surowicy są proporcjonalne do jego dawki. Po podaniu podskórnym i domięśniowym produktu Rebif ekspozycja na interferon beta jest równoważna.

Dystrybucja

Po wielokrotnych wstrzyknięciach podskórnych produktu Rebif w dawkach 22 i 44 mikrogramów, maksymalne stężenie obserwowano zazwyczaj po 8 godzinach, ale było to bardzo zmienne.

Eliminacja

Po wielokrotnym podawaniu podskórnym zdrowym ochotnikom, główne parametry farmakokinetyczne (AUC_{tau} i C_{max}) zwiększały się proporcjonalnie do zwiększenia dawki od 22 mikrogramów do 44 mikrogramów. Szacowany pozorny okres półtrwania wynosi 50-60 godzin, co jest zgodne z akumulacją obserwowaną po wielokrotnym dawkowaniu.

Metabolizm

Interferon beta-1a jest głównie metabolizowany i wydalany przez wątrobę i nerki.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym i genotoksyczności, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Nie badano wpływu produktu Rebif na powstawanie nowotworów.

Badania wykonane na małpach nie wykazały toksycznego wpływu na zarodek i płód. W badaniach na zwierzętach po zastosowaniu innych alfa i beta-interferonów zgłaszano zwiększone ryzyko poronień. Nie ma dostępnych informacji dotyczących wpływu interferonu beta-1a na płodność samców.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Mannitol
Poloksamer 188
L-metionina
Alkohol benzylowy
Octan sodu

Kwas octowy do dostosowania pH
Wodorotlenek sodu do dostosowania pH
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

18 miesięcy

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C-8°C), należy unikać przechowywania leku w pobliżu komory zamrażalnika. Nie zamrażać. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Stosując lek ambulatoryjnie, pacjent może wyjąć Rebif z lodówki i przechowywać w temperaturze nie wyższej niż 25°C jednorazowo przez okres do 14 dni. Następnie Rebif należy umieścić w lodówce i zużyć przed upływem terminu ważności.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Strzykawka ze szkła typu I, o pojemności 1 ml wraz z igłą wykonaną ze stali nierdzewnej, zawierająca 0,5 ml roztworu.

Rebif 44 mikrogramy jest dostępny w opakowaniach zawierających 1, 3, 12 lub 36 strzykawkę. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce jest gotowy do użycia. Może być on również podawany za pomocą odpowiedniego autowstrzykiwacza.

Do jednorazowego użytku. Nie należy wstrzykiwać roztworu, jeśli nie jest on przejrzysty do opalizującego, gdy zawiera cząstki lub inne widoczne oznaki rozkładu.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 04 maja 1998
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 04 maja 2008

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rebif 8,8 mikrograma, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

Rebif 22 mikrogramy, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda ampułko-strzykawka (0,2 ml) zawiera 8,8 mikrograma (2,4 mln j.m.*) interferonu beta-1a**.

* milion jednostek międzynarodowych, mierzony biologiczną metodą efektu cytopatycznego (CPE) wobec własnego standardu wytwórcy interferonu beta-1a, kalibrowanego wobec aktualnego międzynarodowego standardu NIH (GB-23-902-531).

** wytwarzany metodą rekombinacji DNA w komórkach jajnika chomika chińskiego (ang. *Chinese hamster ovary Cells* – CHO-K1).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: Zawiera 1,0 mg alkoholu benzylowego na dawkę 0,2 ml. Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

Każda ampułko-strzykawka (0,5 ml) zawiera 22 mikrogramy (6 mln j.m.*) interferonu beta-1**.

* milion jednostek międzynarodowych, mierzone biologiczną metodą efektu cytopatycznego (CPE) wobec własnego standardu wytwórcy interferonu beta-1a, kalibrowanego wobec aktualnego międzynarodowego standardu NIH (GB-23-902-531).

** wytwarzany metodą rekombinacji DNA w komórkach jajnika chomika chińskiego (ang. *Chinese hamster ovary Cells* – CHO-K1).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: Zawiera 2,5 mg alkoholu benzylowego na dawkę 0,5 ml. Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce.

Roztwór przejrzysty do opalizującego o pH 3,5 do 4,5 i osmolarności 250 do 450 mOsm/l.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Rebif jest wskazany w leczeniu:

- pacjentów z pojedynczym epizodem demielinizacji z czynnym procesem zapalnym, jeśli wykluczono inne rozpoznania i jeśli u pacjentów występuje duże ryzyko rozwoju pewnego klinicznie stwardnienia rozsianego (patrz punkt 5.1);
- pacjentów z postacią stwardnienia rozsianego przebiegającą z rzutami. W badaniach klinicznych oznacza to wystąpienie przynajmniej dwóch lub większej liczby rzutów w ciągu ostatnich dwóch lat (patrz punkt 5.1).

Nie udowodniono skuteczności u pacjentów z wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego przebiegającą bez rzutów (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie należy rozpoczynać pod nadzorem lekarza doświadczonego w leczeniu tej choroby.

Dawkowanie

Zestaw startowy Rebif odpowiada potrzebom pacjenta podczas pierwszego miesiąca terapii. Na początku leczenia produktem Rebif, w celu umożliwienia rozwoju tachyfilaksji i zmniejszenia w ten sposób działań niepożądanych, zaleca się dawkę podskórną 8,8 mikrograma i zwiększanie jej przez okres 4 tygodni, aż do dawki docelowej, zgodnie z poniższym schematem:

	Zalecane zwiększanie dawki (% dawki ostatecznej)	Zwiększanie dawki dla Rebif 44 mikrogramy trzy razy na tydzień (3x tydzień)
Tygodnie 1-2	20%	8,8 mikrograma 3x tydzień
Tygodnie 3-4	50%	22 mikrogramy 3x tydzień
Tygodnie 5+	100%	44 mikrogramy 3x tydzień

Dzieci i młodzież

Nie prowadzono żadnych formalnych badań klinicznych ani farmakokinetycznych u dzieci i młodzieży. W ramach retrospektywnego badania kohortowego obejmującego dzieci i młodzież zebrano jednak dane na temat bezpieczeństwa stosowania produktu Rebif, uzyskane w oparciu o dokumentację medyczną dzieci (n=52) i młodzieży (n=255). Wyniki tego badania wskazują, że bezpieczeństwo stosowania produktu Rebif 22 mikrogramy lub 44 mikrogramy po podaniu podskórnym trzy razy w tygodniu u dzieci (od 2 do 11 lat) i młodzieży (od 12 do 17 lat) jest podobne, jak u osób dorosłych.

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Rebif u dzieci w wieku do 2 lat. Produktu leczniczego Rebif nie należy stosować w tej grupie wiekowej.

Sposób podawania

Produkt Rebif jest podawany w postaci wstrzyknięcia podskórnego. W celu zmniejszenia objawów grypopodobnych związanych ze stosowaniem produktu Rebif zaleca się podanie przeciwgorączkowego leku przeciwbólowego przed wykonaniem wstrzyknięcia i dodatkowo 24 godziny po każdym wstrzyknięciu.

Obecnie nie wiadomo, jak długo pacjenci powinni być leczeni. Nie wykazano bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu Rebif w leczeniu trwającym ponad 4 lata. Zaleca się, aby pacjenci byli poddawani ocenie co najmniej raz na 2 lata w okresie 4 lat po rozpoczęciu leczenia produktem Rebif. Decyzja o dłuższym czasie leczenia powinna być podjęta w każdym przypadku indywidualnie przez lekarza prowadzącego.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na naturalny lub rekombinowany interferon beta lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Aktualne ciężkie zaburzenia depresyjne i (lub) myśli samobójcze (patrz punkt 4.4 i 4.8).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Ogólne zalecenia

Pacjentów należy poinformować o najczęstszych działaniach niepożądanych, związanych z podawaniem interferonu beta, włącznie z objawami zespołu grypopodobnego (patrz punkt 4.8). Objawy te są zwykle najsilniej wyrażone na początku leczenia, jednakże częstość ich występowania i intensywność zmniejsza się w dalszym toku leczenia.

Mikroangiopatia zakrzepowa (ang. *thrombotic microangiopathy*, TMA)

Podczas leczenia interferonem beta zgłaszano przypadki TMA (w tym przypadki śmiertelne), występującej pod postacią zakrzepowej plamicy małopłytkowej (TTP) lub hemolitycznego zespołu mocznicowego (HUS). Zdarzenia zgłaszano w różnych okresach leczenia i mogą one występować po kilku tygodniach, a nawet kilku latach, od rozpoczęcia leczenia interferonem beta. Wczesne objawy kliniczne obejmują trombocytopenię, nowo rozpoznane nadciśnienie, gorączkę, objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego (np. splątanie i niedowład) i zaburzenie czynności nerek. Do wyników badań laboratoryjnych wskazujących na TMA należą: zmniejszona liczba płytek, podwyższone stężenie dehydrogenazy mleczanowej (LDH) w surowicy wskutek hemolizy oraz obecność schistocytów (fragmentów erytrocytów) w rozmazie krwi. Dlatego w razie stwierdzenia klinicznych objawów TMA zaleca się wykonanie dodatkowych badań poziomu płytek, LDH w surowicy, rozmazu krwi i czynności nerek. W razie rozpoznania TMA, konieczne jest bezzwłoczne wdrożenie leczenia (w tym rozważenie wymiany osocza) i zalecane jest natychmiastowe odstawienie produktu Rebif.

Depresja i myśli samobójcze

Należy zachować ostrożność w przypadku przepisywania produktu Rebif pacjentom cierpiącym na zaburzenia depresyjne w przeszłości lub obecnie, szczególnie tym, którzy mieli myśli samobójcze (patrz punkt 4.3). Wiadomo, że depresja i myśli samobójcze częściej występują w populacji osób ze stwardnieniem rozsianym oraz w związku ze stosowaniem interferonów. Pacjentów leczonych produktem Rebif należy poinformować, aby natychmiast zgłaszali wszelkie objawy depresji i (lub) myśli samobójcze lekarzowi prowadzącemu. Pacjenci wykazujący depresję powinni być ściśle monitorowani podczas terapii produktem Rebif i odpowiednio leczeni. Należy również rozważyć przerwanie leczenia produktem Rebif (patrz punkt 4.3 i punkt 4.8).

Zaburzenia drgawkowe

Należy zachować ostrożność w przypadku przepisywania produktu Rebif pacjentom z napadami drgawkowymi występującymi w przeszłości, oraz pacjentom z padaczką, u których w wywiadzie napady padaczkowe były niewystarczająco kontrolowane przez leczenie (patrz punkt 4.5 i 4.8).

Choroba serca

Pacjenci z chorobą serca, taką jak dławica piersiowa, zastoinowa niewydolność serca lub arytmia, powinni być ściśle monitorowani w celu wykrycia pogorszenia ich stanu klinicznego podczas rozpoczynania leczenia interferonem beta-1a. Objawy zespołu grypopodobnego, związane z leczeniem interferonem beta-1a, mogą okazać się obciążające dla pacjentów z chorobami serca.

Martwica w miejscu wstrzyknięcia

U pacjentów stosujących Rebif opisywano martwicę w miejscu wstrzyknięcia (patrz punkt 4.8). W celu zminimalizowania ryzyka wystąpienia martwicy w miejscu wstrzyknięcia, pacjentów należy poinformować o konieczności:

- stosowania aseptycznej techniki wstrzyknięcia,
- zmiany miejsca wstrzyknięcia przy każdej dawce.

Należy okresowo sprawdzać, w jaki sposób pacjent podaje sobie lek, zwłaszcza gdy występowały reakcje w miejscu wstrzyknięcia.

Jeżeli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek uszkodzenia skóry, którym może towarzyszyć obrzęk lub sączenie się płynu z miejsca wstrzyknięcia, należy skonsultować się z lekarzem przed podaniem kolejnej dawki produktu Rebif. W razie wystąpienia rozległych uszkodzeń skóry, należy przerwać leczenie produktem Rebif aż do momentu wygojenia skóry. Pacjenci z pojedynczymi zmianami mogą kontynuować leczenie pod warunkiem, że martwica nie jest zbyt rozległa.

Zaburzenia czynności wątroby

W badaniach klinicznych z produktem Rebif często obserwowano bezobjawowe zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych (w szczególności ALAT), a u 1-3% pacjentów aktywność aminotransferazy wątrobowej zwiększyła się nawet ponad 5-ciokrotnie w stosunku do górnej granicy normy (GGN). Aktywność ALAT w surowicy należy oznaczyć przed rozpoczęciem terapii, po 1, 3 i 6 miesiącach leczenia, a następnie, jeżeli nie występują żadne objawy kliniczne, badania powinny być okresowo powtarzane. Jeżeli aktywność ALAT zwiększy się ponad 5-ciokrotnie w stosunku do górnej granicy normy, należy zmniejszyć dawkę produktu Rebif, a następnie, po unormowaniu aktywności ALAT, stopniowo zwiększać dawkę. U pacjentów z poważnymi chorobami wątroby w wywiadzie, z klinicznymi objawami czynnej choroby wątroby, uzależnionych od alkoholu lub ze zwiększoną aktywnością ALAT ($>2,5 \times \text{GGN}$), należy zachować szczególną ostrożność na początku leczenia produktem Rebif. Leczenie produktem Rebif należy przerwać, jeżeli pojawi się żółtaczka lub inne kliniczne objawy zaburzenia czynności wątroby.

Rebif, podobnie jak inne interferony beta, może spowodować ciężkie uszkodzenie wątroby, w tym ostrą niewydolność wątroby (patrz punkt 4.8). Większość przypadków ciężkiego uszkodzenia wątroby odnotowano w pierwszych sześciu miesiącach leczenia. Mechanizm tej rzadko występującej objawowej dysfunkcji wątroby nie jest znany. Nie zidentyfikowano również żadnych specyficznych czynników ryzyka.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Zespół nerczycowy

Podczas leczenia produktami zawierającymi interferon beta zgłaszano przypadki zespołu nerczycowego wywołanego przez różne rodzaje nefropatii, w tym ogniskowe segmentalne stwardnienie kłębuszków nerkowych z zapadnięciem pętli włosniczkowych (ang. collapsing FSGS), zmianę minimalną (ang. MCD), błoniasto-rozplemowe kłębuszkowe zapalenie nerek (ang. MPGN) i mezangialne kłębuszkowe zapalenie nerek (ang. MGN). Zdarzenia te zgłaszano w różnych okresach w trakcie leczenia i mogą one występować po kilku latach stosowania interferonu beta. Zaleca się okresowe monitorowanie wczesnych objawów podmiotowych lub przedmiotowych, takich jak obrzęki, białkomocz czy zaburzona czynność nerek, zwłaszcza u pacjentów z wysokim ryzykiem wystąpienia choroby nerek. Konieczne jest szybkie podjęcie leczenia zespołu nerczycowego i rozważenie przerwania leczenia produktem Rebif.

Zmiany wyników badań laboratoryjnych

Ze stosowaniem interferonów związane są zmiany wyników badań laboratoryjnych. Dlatego oprócz badań zwykle wymaganych do monitorowania pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, podczas leczenia interferonem beta-1a zaleca się dodatkowo wykonywanie testów czynnościowych wątroby, określanie liczby leukocytów wraz z rozmazem i oznaczanie liczby płytek krwi po 1, 3 i 6 miesiącach leczenia, a następnie, jeżeli nie występują żadne objawy kliniczne, okresowe powtarzanie badań.

Zaburzenia czynności tarczycy

U pacjentów stosujących produkt Rebif mogą wystąpić nowe lub nasilić się istniejące zaburzenia czynności tarczycy. Zaleca się wykonanie podstawowych testów czynnościowych tarczycy

w początkowej fazie leczenia i, jeśli badania te wykażą nieprawidłowość, powtarzanie ich co 6-12 miesięcy. Jeżeli badanie początkowe nie wskazuje na nieprawidłowości czynności tarczycy, dalsze rutynowe badania nie są konieczne. Należy je jednak wykonać w przypadku wystąpienia objawów sugerujących dysfunkcję tego narządu (patrz punkt 4.8).

Ciężka niewydolność nerek lub wątroby i ciężkie zahamowanie czynności szpiku kostnego

Należy zachować ostrożność i rozważyć ściśle monitorowanie podczas podawania interferonu beta-1a pacjentom z ciężką niewydolnością nerek i wątroby oraz pacjentom z ciężkim zahamowaniem czynności szpiku kostnego.

Przeciwciała neutralizujące

W surowicy mogą powstawać przeciwciała neutralizujące, skierowane przeciw interferonowi beta-1a. Częstość występowania tych przeciwciał jak dotąd nie jest dokładnie poznana. Z danych klinicznych wynika, że po 24-48 miesiącach leczenia produktem Rebif 22 mikrogramy, u około 24% pacjentów powstają przeciwciała przeciw interferonowi beta-1a, których poziom w surowicy się utrzymuje. Jak wykazano, obecność przeciwciał osłabia odpowiedź farmakodynamiczną na interferon beta-1a (beta-2 mikroglobulina i neopteryna). Chociaż kliniczne znaczenie indukcji powstawania przeciwciał nie zostało w pełni wyjaśnione, powstawanie przeciwciał neutralizujących związane jest ze zmniejszoną skutecznością w odniesieniu do objawów klinicznych i zmian w MRI (rezonansie magnetycznym). Jeśli pacjent słabo odpowiada na leczenie produktem Rebif, a stwierdza się obecność przeciwciał neutralizujących, lekarz prowadzący powinien rozważyć stosunek korzyści do ryzyka kontynuowania leczenia produktem Rebif.

Stosowanie różnych testów w celu wykrycia przeciwciał w surowicy i różniące się definicje dodatnich wyników badań na przeciwciała, powodują ograniczenie możliwości porównywania antygenowości pomiędzy różnymi produktami.

Inne postacie stwardnienia rozsianego

Dostępne są nieliczne dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i skuteczności u niechodzących pacjentów ze stwardnieniem rozsianym. Produkt Rebif nie był badany u pacjentów z pierwotnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego i nie należy go stosować w tej grupie chorych.

Substancje pomocnicze

Zawartość sodu

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

Alkohol benzylowy

Produkt leczniczy zawiera alkohol benzylowy. Alkohol benzylowy może powodować reakcje alergiczne.

Pacjenci w wieku poniżej 3 lat powinni być monitorowani pod kątem objawów ze strony układu oddechowego.

Należy poinformować kobiety w ciąży lub karmiące piersią o możliwym ryzyku związanym z obecnością substancji pomocniczej - alkoholu benzylowego, który z czasem może się kumulować i powodować kwasicę metaboliczną. Produkt leczniczy należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby ze względu na możliwe ryzyko związane z substancją pomocniczą - alkoholem benzylowym, który z czasem może się kumulować i powodować kwasicę metaboliczną.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji interferonu beta-1a z innymi lekami u ludzi.

Opisywano, że interferony zmniejszają aktywność enzymów zależnych od wątrobowego cytochromu P450 u ludzi i zwierząt. Należy zachować ostrożność w przypadku podawania produktu Rebif w skojarzeniu z lekami, które mają mały indeks terapeutyczny i których klirens jest przede wszystkim zależny od aktywności układu cytochromu P450 w wątrobie, jak np. leki przeciwpadaczkowe i niektóre grupy leków przeciwdepresyjnych.

Nie prowadzono badań dotyczących interakcji produktu Rebif z kortykosteroidami lub adrenokortykotropiną (ACTH). Badania kliniczne wskazują, że pacjenci ze stwardnieniem rozsianym mogą otrzymywać produkt Rebif i kortykosteroidy lub ACTH podczas rzutów choroby.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Dane pochodzące z dużej liczby rejestrów (ponad 1000 kobiet w ciąży) i doświadczenia po wprowadzeniu produktu do obrotu wykazują brak zwiększonego ryzyka wystąpienia poważnych wad wrodzonych po ekspozycji na interferon-beta przed zapłodnieniem lub w pierwszym trymestrze ciąży. Czas trwania ekspozycji w pierwszym trymestrze ciąży jest jednak niepewny, ponieważ dane zbierano, gdy stosowanie interferonu beta było w ciąży przeciwwskazane i leczenie prawdopodobnie przerwano, gdy wykryto i (lub) potwierdzono ciążę. Doświadczenie z ekspozycją w drugim i trzecim trymestrze jest bardzo ograniczone.

Dane z badań na zwierzętach (patrz punkt 5.3) wskazują na możliwość zwiększonego ryzyka samoistnego poronienia. Na podstawie obecnie dostępnych danych nie można odpowiednio ocenić ryzyka samoistnych poronień u kobiet w ciąży po ekspozycji na interferon beta, ale dane te nie sugerują jak dotąd zwiększonego zagrożenia.

Jeśli jest to uzasadnione klinicznie, można rozważyć stosowanie produktu Rebif w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Ograniczone informacje dotyczące przenikania interferonu beta-1a do mleka ludzkiego, w połączeniu z właściwościami chemicznymi/fizjologicznymi interferonu beta sugerują, że ilości interferonu beta-1a przenikającego do mleka ludzkiego są znikome. Nie należy się spodziewać szkodliwych skutków działania na organizm noworodka/dziecka karmionego piersią.

Produkt Rebif można stosować w okresie karmienia piersią.

Płodność

Nie badano wpływu produktu Rebif na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Działania niepożądane ze strony ośrodkowego układu nerwowego związane ze stosowaniem interferonu beta (np. zawroty głowy) mogą wywierać wpływ na zdolność pacjenta do prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi związanymi z terapią produktem Rebif są objawy grypopodobne. Objawy te są zwykle najsilniej wyrażone na początku terapii, a częstość występowania tych objawów zmniejsza się w trakcie leczenia.

W pierwszych 6-ciu miesiącach terapii u około 70% pacjentów przyjmujących produkt Rebif występuje typowy dla terapii interferonem zespół objawów grypopodobnych. U około 30% pacjentów występują też reakcje w miejscu wstrzyknięcia, przeważnie w postaci łagodnego odczynu zapalnego lub rumienia. Często badania laboratoryjne wykazują również bezobjawowe zaburzenia czynności wątroby i zmniejszenie liczby leukocytów.

Większość działań niepożądanych zaobserwowanych podczas terapii interferonem beta-1a jest zwykle łagodna, przemijająca i ustępuje po zmniejszeniu dawki leku. W przypadku ciężkich lub długo utrzymujących się objawów niepożądanych, po uzgodnieniu z lekarzem można okresowo zmniejszyć dawkę produktu Rebif lub przerwać leczenie.

Podsumowanie działań niepożądanych

Przedstawione działania niepożądane rozpoznano podczas badań klinicznych, a także zgłoszono po wprowadzeniu produktu do obrotu (*gwiazdka [*] wskazuje działania niepożądane zidentyfikowane podczas nadzoru po wprowadzeniu do obrotu*). Częstości występowania zdefiniowano następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Bardzo często: neutropenia, limfopenia, leukopenia, małopłytkowość, niedokrwistość.
Rzadko: mikroangiopatia zakrzepowa, w tym zakrzepowa płamica małopłytkowa i zespół hemolityczno-mocznicowy* (dotyczy klasy produktów zawierających interferon beta; patrz punkt 4.4), pancytopenia*.

Zaburzenia endokrynologiczne

Niezbyt często: zaburzenia czynności tarczycy, najczęściej objawiające się nadczynnością lub niedoczynnością tarczycy.

Zaburzenia układu immunologicznego

Rzadko: reakcje anafilaktyczne*.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Bardzo często: bezobjawowe zwiększenie aktywności aminotransferaz.
Często: znaczne zwiększenie aktywności aminotransferaz.
Niezbyt często: zapalenie wątroby z żółtaczką lub bez żółtaczki*.
Rzadko: niewydolność wątroby* (patrz punkt 4.4), autoimmunologiczne zapalenie wątroby*.

Zaburzenia psychiczne

Często: depresja, bezsenność.
Rzadko: próby samobójcze*.

Zaburzenia układu nerwowego

Bardzo często: ból głowy.
Niezbyt często: drgawki*.
Częstość nieznana: przejściowe objawy neurologiczne (tzn. zmniejszenie czucia, skurcze mięśni, parestezje, zaburzenia chodu, sztywność mięśni i stawów) mogące naśladować zaostrzenia objawów stwardnienia rozsianego*.

Zaburzenia oka

Niezbyt często: zaburzenia naczyniowe siatkówki (np. retinopatia, wysięki o wyglądzie kłębka waty w siatkówce, niedrożność tętnicy lub żyły siatkówki)*.

Zaburzenia naczyniowe

Niezbyt często: incydenty zakrzepowo-zatorowe*.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Niezbyt często: duszność*.

Częstość nieznana: tętnicze nadciśnienie płucne* (oznaczenie grupy produktów zawierających interferon, patrz punkt „Tętnicze nadciśnienie płucne”).

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: biegunka, wymioty, nudności.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często: świąd, wysypka, wysypka rumieniowa, wysypka grudkowo-plamkowa, łysienie*.

Niezbyt często: pokrzywka*.

Rzadko: obrzęk Quinckego (obrzęk naczynioruchowy)*, rumień wielopostaciowy*, reakcje skórne podobne do objawów rumienia wielopostaciowego*, zespół Stevensa-Johnsona*.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Często: ból mięśni, ból stawów.

Rzadko: toczень rumieniowaty indukowany lekami*.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Rzadko: zespół nerczycowy*, stwardnienie kłębuszków nerkowych* (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Bardzo często: stany zapalne w miejscu wstrzyknięcia, reakcje w miejscu wstrzyknięcia, objawy grypopodobne.

Często: ból w miejscu wstrzyknięcia, zmęczenie, dreszcze, gorączka.

Niezbyt często: martwica w miejscu wstrzyknięcia, naciek w miejscu wstrzyknięcia, ropień w miejscu wstrzyknięcia, zakażenia w miejscu wstrzyknięcia*, zwiększona potliwość*.

Rzadko: zapalenie tkanki łącznej w miejscu wstrzyknięcia*.

Częstość nieznana: zapalenie tkanki podskórnej (występowało w miejscu wstrzyknięcia).

Dzieci i młodzież

Nie prowadzono żadnych formalnych badań klinicznych ani farmakokinetycznych u dzieci i młodzieży. Nieliczne dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania wskazują, że bezpieczeństwo stosowania produktu Rebif 22 mikrogramy lub 44 mikrogramy trzy razy w tygodniu u dzieci i młodzieży (od 2 do 17 lat) jest podobne, jak u osób dorosłych.

Działania typowe dla klasy leków

Przyjmowanie interferonów jest związane z występowaniem jadłowstrętu, zawrotów głowy, lęku, zaburzeń rytmu, rozszerzenia naczyń i kołatania serca, obfitego krwawienia miesięczkowego i krwotoków z dróg rodnych.

Podczas leczenia interferonem beta może wystąpić zwiększona produkcja autoprzeciwciał.

Tętnicze nadciśnienie płucne

W związku ze stosowaniem produktów zawierających interferon beta zgłaszano przypadki tętniczego nadciśnienia płucnego (ang. pulmonary arterial hypertension, PAH). Zdarzenia zgłaszano w różnych momentach leczenia, w tym kilka lat po rozpoczęciu leczenia interferonem beta.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

W razie przedawkowania, pacjentów należy hospitalizować w celu przeprowadzenia obserwacji oraz należy wdrożyć odpowiednie leczenie podtrzymujące.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunostymulujące, interferony, kod ATC: L03AB07

Interferony są grupą endogennych glikoprotein, o właściwościach immunomodulujących, przeciwwirusowych i antyproliferacyjnych.

Rebif (interferon beta-1a) ma taką samą sekwencję aminokwasów jak endogenne ludzki interferon beta. Jest on wytwarzany w komórkach ssaków (jajnik chomika chińskiego) i dlatego jest glikozylowany jak białko naturalne.

Bez względu na drogę podawania, ze stosowaniem produktu Rebif wiążą się wyraźne zmiany farmakodynamiczne. Po podaniu dawki pojedynczej, aktywność wewnątrzkomórkowa i aktywność w surowicy syntetazy 2-5A oraz stężenia beta-2 mikroglobuliny i neopteryny w surowicy zwiększają się w ciągu 24 godzin i zaczynają zmniejszać się w ciągu 2 dni. Podania domięśniowe i podskórne powodują odpowiedzi mogące się w pełni na siebie nakładać. Po podaniu podskórnym kolejno czterech dawek w odstępach co 48 godzin, te odpowiedzi biologiczne są silniej wyrażone bez objawów rozwoju tolerancji.

U zdrowych ochotników interferon beta-1a podany podskórnie indukuje biologiczne markery odpowiedzi na leczenie (np. aktywność 2',5'-OAS, neopterynę i beta-2-mikroglobulinę). Po pojedynczym wstrzyknięciu podskórnym, maksymalne stężenie neopteryny, beta-2-mikroglobuliny i 2',5'-OAS występowało po 24-48 godzinach, MX1 po 12 godzinach, natomiast ekspresji genów OAS1 i OAS2 po 24 godzinach. Maksymalne stężenia o podobnej wartości i podobnym czasie występowania obserwowano dla większości tych markerów po pierwszym i szóstym podaniu.

Dokładny mechanizm działania produktu Rebif w stwardnieniu rozsianym jest w dalszym ciągu badany.

Pojedynczy epizod kliniczny sugerujący stwardnienie rozsiane

Przeprowadzono jedno 2-letnie, kontrolowane placebo badanie kliniczne z udziałem pacjentów z pojedynczym epizodem klinicznym sugerującym demielinizację z powodu stwardnienia rozsianego. Pacjenci włączeni do badania mieli przynajmniej dwie zmiany nieme klinicznie w obrazach T2-zależnych w badaniu MRI, o rozmiarze przynajmniej 3 mm, z których przynajmniej jedna była

jajowata, albo okołokomorowa, lub podnamiotowa. Należało wykluczyć inne niż stwardnienie rozsiane choroby, które mogłyby lepiej tłumaczyć objawy przedmiotowe i podmiotowe.

Pacjentów przydzielono losowo metodą podwójnie ślepej próby do grupy otrzymującej produkt Rebif 44 mikrogramy trzy razy na tydzień, produkt Rebif 44 mikrogramy raz na tydzień lub placebo. W razie wystąpienia drugiego epizodu klinicznego demielinizacji potwierdzającego jawne stwardnienie rozsiane, pacjenci przeszli na zalecane dawkowanie produktu Rebif 44 mikrogramy trzy razy na tydzień w sposób otwarty z zachowaniem zaślepienia, jak w początkowej randomizacji.

Wyniki skuteczności produktu Rebif 44 mikrogramy podawanego trzy razy na tydzień w porównaniu z placebo uzyskane w tym badaniu są następujące:

Parametr Statystyka	Leczenie		Porównanie leczenia			
	Placebo (n=171)	Rebif 44 µg 3x tydzień (n=171)	Rebif 44 µg 3x tydzień z placebo	Redukcja ryzyka	Współczynnik proporcjonalnego hazardu Coxa [95% CI]	Log-rank wartość p
Zmiana wg kryteriów McDonalda (2005)						
Liczba epizodów	144	106	51%	0,49 [0,38; 0,64]	<0,001	
Estymator KM	85,8%	62,5%				
Zmiana w klinicznie jawne stwardnienie rozsiane						
Liczba epizodów	60	33	52%	0,48 [0,31; 0,73]	<0,001	
Estymator KM	37,5%	20,6%				
Średnia łączna liczba pojedynczych zmian aktywnych na osobę na badanie w okresie podwójnie ślepej próby						
Średnie najmniejszych kwadratów (SE)	2,59 (0,30)	0,50 (0,06)	81%	0,19 [0,14; 0,26]*	<0,001	
3x tydzień: trzy razy na tydzień, CI: przedział ufności (ang. confidence interval)						
* stosunek średnich najmniejszych kwadratów [95% CI]						

Dotychczas nie zdefiniowano pacjentów wysokiego ryzyka, chociaż bardziej konserwatywne stanowisko przyjmuje przynajmniej dziewięć hiperintensywnych zmian T2-zależnych we wstępnym badaniu MRI i przynajmniej jedną nową zmianę T2-zależną lub jedną nową zmianę wzmacniającą się po podaniu gadolinu w kolejnym badaniu MRI wykonanym przynajmniej 1 miesiąc po badaniu wstępnym. W każdym przypadku leczenie powinno się rozważać jedynie u pacjentów wysokiego ryzyka.

Remitująco-rzutowa postać stwardnienia rozsianego

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu Rebif oceniano u pacjentów z remitująco-rzutową postacią stwardnienia rozsianego w dawkach od 11 do 44 mikrogramów (3-12 milionów j.m.), podawanych podskórnie trzy razy w tygodniu. Wykazano, że Rebif 22 mikrogramy w zalecanym dawkowaniu zmniejszał częstość występowania (o około 30% przez 2 lata) i nasilenie rzutów klinicznych u pacjentów, u których wystąpiły co najmniej dwa rzuty w ciągu ostatnich dwóch lat i u których początkowa wartość EDSS wynosiła 0-5,0. Odsetek pacjentów, u których postęp niepełnosprawności definiowanej jako zwiększenie o co najmniej 1 punkt w skali EDSS potwierdzonej w odstępie 3 miesięcy, zmniejszał się z 39% (w grupie placebo) do 30% (w grupie Rebif 22 mikrogramy). Powyżej 4 lat, obserwowano zmniejszenie średniego wskaźnika zaostreżeń choroby o 22% u pacjentów leczonych produktem Rebif 22 mikrogramy i o 29% u pacjentów leczonych produktem Rebif 44 mikrogramy w porównaniu z grupą pacjentów leczonych placebo przez 2 lata, a następnie produktem Rebif 22 lub Rebif 44 mikrogramy przez kolejne 2 lata.

Wtórnie postępująca postać stwardnienia rozsianego

W trwającym trzy lata badaniu pacjentów z wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego (EDSS 3-6,5), u których stwierdzono kliniczny postęp choroby w ciągu ostatnich dwóch lat

i u których nie wystąpiły rzuty choroby w ciągu ostatnich 8 tygodni, nie stwierdzono, by Rebif miał jakiegokolwiek wpływ na postęp niesprawności ruchowej, ale liczba rzutów zmniejszyła się o ok. 30%. Dzieląc pacjentów na dwie podgrupy (na tych, u których wystąpił rzut w ciągu dwóch lat przed rozpoczęciem badania i na tych, u których nie wystąpił rzut choroby w podanym okresie), nie stwierdzono żadnego wpływu na niesprawność ruchową u pacjentów bez rzutów choroby, ale u pacjentów cierpiących na rzutową postać choroby, stopień postępu niesprawności ruchowej zmniejszył się pod koniec badania z 70% (grupa placebo) do 57% (kuracja łączona Rebif 22 mikrogramy i Rebif 44 mikrogramy). Z rozważyć należy interpretować podane powyżej wyniki badań wykonanych na podgrupach pacjentów.

Pierwotnie postępująca postać stwardnienia rozsianego

Produkt Rebif nie był badany u pacjentów z pierwotnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego, i nie należy go stosować w tej grupie pacjentów.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

U zdrowych ochotników, po podaniu dożylnym stężenie interferonu beta-1a wykazuje ostry, wielowykładniczy spadek, a stężenia w surowicy są proporcjonalne do jego dawki. Po podaniu podskórnym i domięśniowym produktu Rebif ekspozycja na interferon beta jest równoważna.

Dystrybucja

Po wielokrotnych wstrzyknięciach podskórnych produktu Rebif w dawkach 22 i 44 mikrogramów, maksymalne stężenie obserwowano zazwyczaj po 8 godzinach, ale było to bardzo zmienne.

Eliminacja

Po wielokrotnym podawaniu podskórnym zdrowym ochotnikom, główne parametry farmakokinetyczne (AUC_{tau} i C_{max}) zwiększały się proporcjonalnie do zwiększenia dawki od 22 mikrogramów do 44 mikrogramów. Szacowany pozorny okres półtrwania wynosi 50-60 godzin, co jest zgodne z akumulacją obserwowaną po wielokrotnym dawkowaniu.

Metabolizm

Interferon beta-1a jest głównie metabolizowany i wydalany przez wątrobę i nerki.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym i genotoksyczności, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Nie badano wpływu produktu Rebif na powstawanie nowotworów.

Badania wykonane na małpach nie wykazały toksycznego wpływu na zarodek i płód. W badaniach na zwierzętach po zastosowaniu innych alfa i beta-interferonów zgłaszano zwiększone ryzyko poronień. Nie ma dostępnych informacji dotyczących wpływu interferonu beta-1a na płodność samców.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Mannitol
Poloksamer 188
L-metionina
Alkohol benzylowy
Octan sodu

Kwas octowy do dostosowania pH
Wodorotlenek sodu do dostosowania pH
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

18 miesięcy

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C-8°C), należy unikać przechowywania leku w pobliżu komory zamrażalnika. Nie zamrażać. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Stosując lek ambulatoryjnie, pacjent może wyjąć Rebif z lodówki i przechowywać w temperaturze nie wyższej niż 25°C jednorazowo przez okres do 14 dni. Następnie Rebif należy umieścić w lodówce i zużyć przed upływem terminu ważności.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Dla pacjentów rozpoczynających terapię, produkt Rebif 8,8 mikrograma i Rebif 22 mikrogramy dostępny jest w zestawach startowych. Zestaw zawiera sześć pojedynczych dawek po 0,2 ml produktu Rebif 8,8 mikrograma roztwór do wstrzykiwań w strzykawce ze szkła typu I, o pojemności 1 ml wraz z igłą wykonaną ze stali nierdzewnej i sześć pojedynczych dawek po 0,5 ml produktu Rebif 22 mikrogramy roztwór do wstrzykiwań w strzykawce ze szkła typu I, o pojemności 1 ml wraz z igłą wykonaną ze stali nierdzewnej.

Opakowanie zawiera dawkę wymaganą dla pacjenta podczas pierwszego miesiąca terapii.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce jest gotowy do użycia. Może być on również podawany za pomocą odpowiedniego autowstrzykiwacza.

Do jednorazowego użytku. Nie należy wstrzykiwać roztworu, jeśli nie jest on przejrzysty do opalizującego, gdy zawiera cząstki lub inne widoczne oznaki rozkładu.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/98/063/007

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 04 maja 1998

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 04 maja 2008

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rebif 22 mikrogramy/0,5 ml, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy napełniony wkład zawiera 66 mikrogramów (18 mln j.m.*) interferonu beta-1a** w 1,5 ml roztworu, co odpowiada 44 µg/ml.

* milion jednostek międzynarodowych, mierzony biologiczną metodą efektu cytopatycznego (CPE) wobec własnego standardu wytwórcy interferonu beta-1a, kalibrowanego wobec aktualnego międzynarodowego standardu NIH (GB-23-902-531).

** wytwarzany metodą rekombinacji DNA w komórkach jajnika chomika chińskiego (ang. *Chinese hamster ovary Cells* – CHO-K1).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: Zawiera 2,5 mg alkoholu benzylowego na dawkę 0,5 ml. Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań we wkładzie.

Roztwór przejrzysty do opalizującego o pH 3,7 do 4,1 i osmolarności 250 do 450 mOsm/l.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Rebif jest wskazany w leczeniu postaci stwardnienia rozsianego przebiegającej z rzutami. W badaniach klinicznych oznacza to wystąpienie przynajmniej dwóch lub większej liczby rzutów w ciągu ostatnich dwóch lat (patrz punkt 5.1).

Nie udowodniono skuteczności u pacjentów z wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego przebiegającą bez rzutów (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie należy rozpoczynać pod nadzorem lekarza doświadczonego w leczeniu tej choroby.

Dawkowanie

Zalecane dawkowanie produktu Rebif to 44 mikrogramy podawane trzy razy w tygodniu we wstrzyknięciu podskórnym. Mniejsza dawka 22 mikrogramy, także podawana trzy razy w tygodniu we wstrzyknięciu podskórnym, jest zalecana pacjentom, którzy w ocenie lekarza prowadzącego leczenie nie tolerują większych dawek.

Na początku leczenia produktem Rebif należy stopniowo zwiększać dawkę w celu umożliwienia rozwoju tachyfilaksji i zmniejszenia w ten sposób działań niepożądanych. Zestaw startowy Rebif odpowiada potrzebom pacjenta podczas pierwszego miesiąca terapii.

Dzieci i młodzież

Nie prowadzono żadnych formalnych badań klinicznych ani farmakokinetycznych u dzieci i młodzieży. W ramach retrospektywnego badania kohortowego obejmującego dzieci i młodzież zebrano jednak dane na temat bezpieczeństwa stosowania produktu Rebif, uzyskane w oparciu o dokumentację medyczną dzieci (n=52) i młodzieży (n=255). Wyniki tego badania wskazują, że

bezpieczeństwo stosowania produktu Rebif 22 mikrogramy lub 44 mikrogramy po podaniu podskórnym trzy razy w tygodniu u dzieci (od 2 do 11 lat) i młodzieży (od 12 do 17 lat) jest podobne, jak u osób dorosłych.

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Rebif u dzieci w wieku do 2 lat. Produktu leczniczego Rebif nie należy stosować w tej grupie wiekowej.

Sposób podawania

Roztwór Rebif do wstrzykiwań podskórnych we wkładzie jest przeznaczony do wielokrotnego dawkowania za pomocą elektronicznego wstrzykiwacza RebiSmart po odpowiednim przeszkoleniu pacjenta i (lub) opiekuna.

Podczas podawania należy przestrzegać instrukcji zawartej w ulotce dla pacjenta oraz w odpowiedniej instrukcji obsługi dołączonej do wstrzykiwacza RebiSmart.

W celu zmniejszenia objawów grypopodobnych związanych ze stosowaniem produktu Rebif zaleca się podanie przeciwgorączkowego leku przeciwbólowego przed wykonaniem wstrzyknięcia i dodatkowo 24 godziny po każdym wstrzyknięciu.

Obecnie nie wiadomo, jak długo pacjenci powinni być leczeni. Nie wykazano bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu Rebif w leczeniu trwającym ponad 4 lata. Zaleca się, aby pacjenci byli poddawani ocenie co najmniej raz na 2 lata w okresie 4 lat po rozpoczęciu leczenia produktem Rebif. Decyzja o dłuższym czasie leczenia powinna być podjęta w każdym przypadku indywidualnie przez lekarza prowadzącego.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na naturalny lub rekombinowany interferon beta lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Aktualne ciężkie zaburzenia depresyjne i (lub) myśli samobójcze (patrz punkt 4.4 i 4.8).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Ogólne zalecenia

Pacjentów należy poinformować o najczęstszych działaniach niepożądanych, związanych z podawaniem interferonu beta, włącznie z objawami zespołu grypopodobnego (patrz punkt 4.8). Objawy te są zwykle najsilniej wyrażone na początku leczenia, jednakże częstość ich występowania i intensywność zmniejsza się w dalszym toku leczenia.

Mikroangiopatia zakrzepowa (ang. *thrombotic microangiopathy*, TMA)

Podczas leczenia interferonem beta zgłaszano przypadki TMA (w tym przypadki śmiertelne), występującej pod postacią zakrzepowej plamicy małopłytkowej (TTP) lub hemolitycznego zespołu mocznicowego (HUS). Zdarzenia zgłaszano w różnych okresach leczenia i mogą one występować po kilku tygodniach, a nawet kilku latach, od rozpoczęcia leczenia interferonem beta. Wczesne objawy kliniczne obejmują trombocytopenię, nowo rozpoznane nadciśnienie, gorączkę, objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego (np. splątanie i niedowład) i zaburzenie czynności nerek. Do wyników badań laboratoryjnych wskazujących na TMA należą: zmniejszona liczba płytek, podwyższone stężenie dehydrogenazy mleczanowej (LDH) w surowicy wskutek hemolizy oraz obecność schistocytów (fragmentów erytrocytów) w rozmazie krwi. Dlatego w razie stwierdzenia

klinicznych objawów TMA zaleca się wykonanie dodatkowych badań poziomu płytek, LDH w surowicy, rozmazu krwi i czynności nerek. W razie rozpoznania TMA, konieczne jest bezzwłoczne wdrożenie leczenia (w tym rozważenie wymiany osocza) i zalecane jest natychmiastowe odstawienie produktu Rebif.

Depresja i myśli samobójcze

Należy zachować ostrożność w przypadku przepisywania produktu Rebif pacjentom cierpiącym na zaburzenia depresyjne w przeszłości lub obecnie, szczególnie tym, którzy mieli myśli samobójcze (patrz punkt 4.3). Wiadomo, że depresja i myśli samobójcze częściej występują w populacji osób ze stwardnieniem rozsianym oraz w związku ze stosowaniem interferonów. Pacjentów leczonych produktem Rebif należy poinformować, aby natychmiast zgłaszali wszelkie objawy depresji i (lub) myśli samobójcze lekarzowi prowadzącemu. Pacjenci wykazujący depresję powinni być ściśle monitorowani podczas terapii produktem Rebif i odpowiednio leczeni. Należy również rozważyć przerwanie leczenia produktem Rebif (patrz punkt 4.3 i punkt 4.8).

Zaburzenia drgawkowe

Należy zachować ostrożność w przypadku przepisywania produktu Rebif pacjentom z napadami drgawkowymi występującymi w przeszłości, oraz pacjentom z padaczką, u których w wywiadzie napady padaczkowe były niewystarczająco kontrolowane przez leczenie (patrz punkt 4.5 i 4.8).

Choroba serca

Pacjenci z chorobą serca, taką jak dławica piersiowa, zastoinowa niewydolność serca lub arytmia, powinni być ściśle monitorowani w celu wykrycia pogorszenia ich stanu klinicznego podczas rozpoczynania leczenia interferonem beta-1a. Objawy zespołu grypopodobnego, związane z leczeniem interferonem beta-1a, mogą okazać się obciążające dla pacjentów z chorobami serca.

Martwica w miejscu wstrzyknięcia

U pacjentów stosujących Rebif opisywano martwicę w miejscu wstrzyknięcia (patrz punkt 4.8). W celu zminimalizowania ryzyka wystąpienia martwicy w miejscu wstrzyknięcia, pacjentów należy poinformować o konieczności:

- stosowania aseptycznej techniki wstrzyknięcia,
- zmiany miejsca wstrzyknięcia przy każdej dawce.

Należy okresowo sprawdzać, w jaki sposób pacjent podaje sobie lek, zwłaszcza gdy występowały reakcje w miejscu wstrzyknięcia.

Jeżeli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek uszkodzenia skóry, którym może towarzyszyć obrzęk lub sączenie się płynu z miejsca wstrzyknięcia, należy skonsultować się z lekarzem przed podaniem kolejnej dawki produktu Rebif. W razie wystąpienia rozległych uszkodzeń skóry, należy przerwać leczenie produktem Rebif aż do momentu wygojenia skóry. Pacjenci z pojedynczymi zmianami mogą kontynuować leczenie pod warunkiem, że martwica nie jest zbyt rozległa.

Zaburzenia czynności wątroby

W badaniach klinicznych z produktem Rebif często obserwowano bezobjawowe zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych (w szczególności AlAT), a u 1-3% pacjentów aktywność aminotransferazy wątrobowej zwiększyła się nawet ponad 5-ciokrotnie w stosunku do górnej granicy normy (GGN). Aktywność AlAT w surowicy należy oznaczyć przed rozpoczęciem terapii, po 1, 3 i 6 miesiącach leczenia, a następnie, jeżeli nie występują żadne objawy kliniczne, badania powinny być okresowo powtarzane. Jeżeli aktywność AlAT zwiększy się ponad 5-ciokrotnie w stosunku do górnej granicy normy, należy zmniejszyć dawkę produktu Rebif, a następnie, po unormowaniu aktywności AlAT, stopniowo zwiększać dawkę. U pacjentów z poważnymi chorobami wątroby w wywiadzie, z klinicznymi objawami czynnej choroby wątroby, uzależnionych od alkoholu lub ze

zwiększoną aktywnością AlAT ($>2,5 \times \text{GGN}$), należy zachować szczególną ostrożność na początku leczenia produktem Rebif. Leczenie produktem Rebif należy przerwać, jeżeli pojawi się żółtaczka lub inne kliniczne objawy zaburzenia czynności wątroby.

Rebif, podobnie jak inne interferony beta, może spowodować ciężkie uszkodzenie wątroby, w tym ostrą niewydolność wątroby (patrz punkt 4.8). Większość przypadków ciężkiego uszkodzenia wątroby odnotowano w pierwszych sześciu miesiącach leczenia. Mechanizm tej rzadko występującej objawowej dysfunkcji wątroby nie jest znany. Nie zidentyfikowano również żadnych specyficznych czynników ryzyka.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Zespół nerczycowy

Podczas leczenia produktami zawierającymi interferon beta zgłaszano przypadki zespołu nerczycowego wywołanego przez różne rodzaje nefropatii, w tym ogniskowe segmentalne stwardnienie kłębuszków nerkowych z zapadnięciem pętli włosniczkowych (ang. collapsing FSGS), zmianę minimalną (ang. MCD), błoniasto-rozplemowe kłębuszkowe zapalenie nerek (ang. MPGN) i mezangialne kłębuszkowe zapalenie nerek (ang. MGN). Zdarzenia te zgłaszano w różnych okresach w trakcie leczenia i mogą one występować po kilku latach stosowania interferonu beta. Zaleca się okresowe monitorowanie wczesnych objawów podmiotowych lub przedmiotowych, takich jak obrzęki, białkomocz czy zaburzona czynność nerek, zwłaszcza u pacjentów z wysokim ryzykiem wystąpienia choroby nerek. Konieczne jest szybkie podjęcie leczenia zespołu nerczycowego i rozważenie przerwania leczenia produktem Rebif.

Zmiany wyników badań laboratoryjnych

Ze stosowaniem interferonów związane są zmiany wyników badań laboratoryjnych. Dlatego oprócz badań zwykle wymaganych do monitorowania pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, podczas leczenia interferonem beta-1a zaleca się dodatkowo wykonywanie testów czynnościowych wątroby, określanie liczby leukocytów wraz z rozmazem i oznaczanie liczby płytek krwi po 1, 3 i 6 miesiącach leczenia, a następnie, jeżeli nie występują żadne objawy kliniczne, okresowe powtarzanie badań.

Zaburzenia czynności tarczycy

U pacjentów stosujących produkt Rebif mogą wystąpić nowe lub nasilić się istniejące zaburzenia czynności tarczycy. Zaleca się wykonanie podstawowych testów czynnościowych tarczycy w początkowej fazie leczenia i, jeśli badania te wykażą nieprawidłowość, powtarzanie ich co 6-12 miesięcy. Jeżeli badanie początkowe nie wskazuje na nieprawidłowości czynności tarczycy, dalsze rutynowe badania nie są konieczne. Należy je jednak wykonać w przypadku wystąpienia objawów sugerujących dysfunkcję tego narządu (patrz punkt 4.8).

Ciężka niewydolność nerek lub wątroby i ciężkie zahamowanie czynności szpiku kostnego

Należy zachować ostrożność i rozważyć ściśle monitorowanie podczas podawania interferonu beta-1a pacjentom z ciężką niewydolnością nerek i wątroby oraz pacjentom z ciężkim zahamowaniem czynności szpiku kostnego.

Przeciwciała neutralizujące

W surowicy mogą powstawać przeciwciała neutralizujące, skierowane przeciw interferonowi beta-1a. Częstość występowania tych przeciwciał jak dotąd nie jest dokładnie poznana. Z danych klinicznych wynika, że po 24-48 miesiącach leczenia produktem Rebif 22 mikrogramy, u około 24% pacjentów powstają przeciwciała przeciw interferonowi beta-1a, których poziom w surowicy się utrzymuje. Jak wykazano, obecność przeciwciał osłabia odpowiedź farmakodynamiczną na interferon beta-1a (beta-2 mikroglobulina i neopteryna). Chociaż kliniczne znaczenie indukcji powstawania przeciwciał nie zostało w pełni wyjaśnione, powstawanie przeciwciał neutralizujących związane jest ze zmniejszoną

skutecznością w odniesieniu do objawów klinicznych i zmian w MRI (rezonansie magnetycznym). Jeśli pacjent słabo odpowiada na leczenie produktem Rebif, a stwierdza się obecność przeciwciał neutralizujących, lekarz prowadzący powinien rozważyć stosunek korzyści do ryzyka kontynuowania leczenia produktem Rebif.

Stosowanie różnych testów w celu wykrycia przeciwciał w surowicy i różniące się definicje dodatnich wyników badań na przeciwciała, powodują ograniczenie możliwości porównywania antygenowości pomiędzy różnymi produktami.

Inne postacie stwardnienia rozsianego

Dostępne są nieliczne dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i skuteczności u niechodzących pacjentów ze stwardnieniem rozsianym. Produkt Rebif nie był badany u pacjentów z pierwotnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego i nie należy go stosować w tej grupie chorych.

Substancje pomocnicze

Zawartość sodu

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

Alkohol benzylowy

Produkt leczniczy zawiera alkohol benzylowy. Alkohol benzylowy może powodować reakcje alergiczne.

Pacjenci w wieku poniżej 3 lat powinni być monitorowani pod kątem objawów ze strony układu oddechowego.

Należy poinformować kobiety w ciąży lub karmiące piersią o możliwym ryzyku związanym z obecnością substancji pomocniczej - alkoholu benzylowego, który z czasem może się kumulować i powodować kwasicę metaboliczną. Produkt leczniczy należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby ze względu na możliwe ryzyko związane z substancją pomocniczą - alkoholem benzylowym, który z czasem może się kumulować i powodować kwasicę metaboliczną.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji interferonu beta-1a z innymi lekami u ludzi.

Opisywano, że interferony zmniejszają aktywność enzymów zależnych od wątrobowego cytochromu P450 u ludzi i zwierząt. Należy zachować ostrożność w przypadku podawania produktu Rebif w skojarzeniu z lekami, które mają mały indeks terapeutyczny i których klirens jest przede wszystkim zależny od aktywności układu cytochromu P450 w wątrobie, jak np. leki przeciwpadaczkowe i niektóre grupy leków przeciwdepresyjnych.

Nie prowadzono badań dotyczących interakcji produktu Rebif z kortykosteroidami lub adrenokortykotropiną (ACTH). Badania kliniczne wskazują, że pacjenci ze stwardnieniem rozsianym mogą otrzymywać produkt Rebif i kortykosteroidy lub ACTH podczas rzutów choroby.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Dane pochodzące z dużej liczby rejestrów (ponad 1000 kobiet w ciąży) i doświadczenia po wprowadzeniu produktu do obrotu wykazują brak zwiększonego ryzyka wystąpienia poważnych wad

wrodzonych po ekspozycji na interferon-beta przed zapłodnieniem lub w pierwszym trymestrze ciąży. Czas trwania ekspozycji w pierwszym trymestrze ciąży jest jednak niepewny, ponieważ dane zbierano, gdy stosowanie interferonu beta było w ciąży przeciwwskazane i leczenie prawdopodobnie przerwano, gdy wykryto i (lub) potwierdzono ciążę. Doświadczenie z ekspozycją w drugim i trzecim trymestrze jest bardzo ograniczone.

Dane z badań na zwierzętach (patrz punkt 5.3) wskazują na możliwość zwiększonego ryzyka samoistnego poronienia. Na podstawie obecnie dostępnych danych nie można odpowiednio ocenić ryzyka samoistnych poronień u kobiet w ciąży po ekspozycji na interferon beta, ale dane te nie sugerują jak dotąd zwiększonego zagrożenia.

Jeśli jest to uzasadnione klinicznie, można rozważyć stosowanie produktu Rebif w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Ograniczone informacje dotyczące przenikania interferonu beta-1a do mleka ludzkiego, w połączeniu z właściwościami chemicznymi/fizjologicznymi interferonu beta sugerują, że ilości interferonu beta-1a przenikającego do mleka ludzkiego są znikome. Nie należy się spodziewać szkodliwych skutków działania na organizm noworodka/dziecka karmionego piersią.

Produkt Rebif można stosować w okresie karmienia piersią.

Płodność

Nie badano wpływu produktu Rebif na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Działania niepożądane ze strony ośrodkowego układu nerwowego związane ze stosowaniem interferonu beta (np. zawroty głowy) mogą wywierać wpływ na zdolność pacjenta do prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi związanymi z terapią produktem Rebif są objawy grypopodobne. Objawy te są zwykle najsilniej wyrażone na początku terapii, a częstość występowania tych objawów zmniejsza się w trakcie leczenia.

W pierwszych 6-ciu miesiącach terapii u około 70% pacjentów przyjmujących produkt Rebif występuje typowy dla terapii interferonem zespół objawów grypopodobnych. U około 30% pacjentów występują też reakcje w miejscu wstrzyknięcia, przeważnie w postaci łagodnego odczynu zapalnego lub rumienia. Często badania laboratoryjne wykazują również bezobjawowe zaburzenia czynności wątroby i zmniejszenie liczby leukocytów.

Większość działań niepożądanych zaobserwowanych podczas terapii interferonem beta-1a jest zwykle łagodna, przemijająca i ustępuje po zmniejszeniu dawki leku. W przypadku ciężkich lub długo utrzymujących się objawów niepożądanych, po uzgodnieniu z lekarzem można okresowo zmniejszyć dawkę produktu Rebif lub przerwać leczenie.

Podsumowanie działań niepożądanych

Przedstawione działania niepożądane rozpoznano podczas badań klinicznych, a także zgłoszono po wprowadzeniu produktu do obrotu (*gwiazdka [*] wskazuje działania niepożądane zidentyfikowane podczas nadzoru po wprowadzeniu do obrotu*). Częstości występowania zdefiniowano następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko

($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Bardzo często: neutropenia, limfopenia, leukopenia, małopłytkowość, niedokrwistość.
Rzadko: mikroangiopatia zakrzepowa, w tym zakrzepowa płamica małopłytkowa i zespół hemolityczno-mocznicowy* (dotyczy klasy produktów zawierających interferon beta; patrz punkt 4.4), pancytopenia*.

Zaburzenia endokrynologiczne

Niezbyt często: zaburzenia czynności tarczycy, najczęściej objawiające się nadczynnością lub niedoczynnością tarczycy.

Zaburzenia układu immunologicznego

Rzadko: reakcje anafilaktyczne*

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Bardzo często: bezobjawowe zwiększenie aktywności aminotransferaz.
Często: znaczne zwiększenie aktywności aminotransferaz.
Niezbyt często: zapalenie wątroby z żółtaczką lub bez żółtaczki*.
Rzadko: niewydolność wątroby* (patrz punkt 4.4), autoimmunologiczne zapalenie wątroby*.

Zaburzenia psychiczne

Często: depresja, bezsenność.
Rzadko: próby samobójcze*.

Zaburzenia układu nerwowego

Bardzo często: ból głowy.
Niezbyt często: drgawki*.
Częstość nieznana: przejściowe objawy neurologiczne (tzn. zmniejszenie czucia, skurcze mięśni, parestezje, zaburzenia chodu, sztywność mięśni i stawów) mogące naśladować zaostrzenia objawów stwardnienia rozsianego*.

Zaburzenia oka

Niezbyt często: zaburzenia naczyniowe siatkówki (np. retinopatia, wysięki o wyglądzie kłęбка waty w siatkówce, niedrożność tętnicy lub żyły siatkówki)*.

Zaburzenia naczyniowe

Niezbyt często: incydenty zakrzepowo-zatorowe*.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Niezbyt często: duszność*.
Częstość nieznana: tętnicze nadciśnienie płucne* (oznaczenie grupy produktów zawierających interferon, patrz punkt „Tętnicze nadciśnienie płucne”).

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: biegunka, wymioty, nudności.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często: świąd, wysypka, wysypka rumieniowa, wysypka grudkowo-plamkowa, łysienie*.
Niezbyt często: pokrzywka*.
Rzadko: obrzęk Quinckego (obrzęk naczynioruchowy)*, rumień wielopostaciowy*, reakcje skórne podobne do objawów rumienia wielopostaciowego*, zespół Stevensa-Johnsona*.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Często: ból mięśni, ból stawów.
Rzadko: toczень rumieniowaty indukowany lekami*.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Rzadko: zespół nerczycowy*, stwardnienie kłębuszków nerkowych* (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Bardzo często: stany zapalne w miejscu wstrzyknięcia, reakcje w miejscu wstrzyknięcia, objawy grypopodobne.
Często: ból w miejscu wstrzyknięcia, zmęczenie, dreszcze, gorączka.
Niezbędnie często: martwica w miejscu wstrzyknięcia, naciek w miejscu wstrzyknięcia, ropień w miejscu wstrzyknięcia, zakażenia w miejscu wstrzyknięcia*, zwiększona potliwość*.
Rzadko: zapalenie tkanki łącznej w miejscu wstrzyknięcia*.
Częstość nieznana: zapalenie tkanki podskórnej (występowało w miejscu wstrzyknięcia).

Dzieci i młodzież

Nie prowadzono żadnych formalnych badań klinicznych ani farmakokinetycznych u dzieci i młodzieży. Nieliczne dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania wskazują, że bezpieczeństwo stosowania produktu Rebif 22 mikrogramy lub 44 mikrogramy trzy razy w tygodniu u dzieci i młodzieży (od 2 do 17 lat) jest podobne, jak u osób dorosłych.

Działania typowe dla klasy leków

Przyjmowanie interferonów jest związane z występowaniem jadłowstrętu, zawrotów głowy, lęku, zaburzeń rytmu, rozszerzenia naczyń i kołatania serca, obfitego krwawienia miesięczkowego i krwotoków z dróg rodnych.
Podczas leczenia interferonem beta może wystąpić zwiększona produkcja autoprzeciwciał.

Tętnicze nadciśnienie płucne

W związku ze stosowaniem produktów zawierających interferon beta zgłaszano przypadki tętniczego nadciśnienia płucnego (ang. pulmonary arterial hypertension, PAH). Zdarzenia zgłaszano w różnych momentach leczenia, w tym kilka lat po rozpoczęciu leczenia interferonem beta.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

W razie przedawkowania, pacjentów należy hospitalizować w celu przeprowadzenia obserwacji oraz należy wdrożyć odpowiednie leczenie podtrzymujące.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunostymulujące, interferony, kod ATC: L03AB07

Interferony są grupą endogennych glikoprotein, o właściwościach immunomodulujących, przeciwwirusowych i antyproliferacyjnych.

Rebif (interferon beta-1a) ma taką samą sekwencję aminokwasów jak endogenne ludzki interferon beta. Jest on wytwarzany w komórkach ssaków (jajnik chomika chińskiego) i dlatego jest glikozylowany jak białko naturalne.

Bez względu na drogę podawania, ze stosowaniem produktu Rebif wiążą się wyraźne zmiany farmakodynamiczne. Po podaniu dawki pojedynczej, aktywność wewnątrzkomórkowa i aktywność w surowicy syntetazy 2-5A oraz stężenia beta-2 mikroglobuliny i neopteryny w surowicy zwiększają się w ciągu 24 godzin i zaczynają zmniejszać się w ciągu 2 dni. Podania domięśniowe i podskórne powodują odpowiedzi mogące się w pełni na siebie nakładać. Po podaniu podskórnym kolejno czterech dawek w odstępach co 48 godzin, te odpowiedzi biologiczne są silniej wyrażone bez objawów rozwoju tolerancji.

U zdrowych ochotników interferon beta-1a podany podskórnie indukuje biologiczne markery odpowiedzi na leczenie (np. aktywność 2',5'-OAS, neopterynę i beta-2-mikroglobulinę). Po pojedynczym wstrzyknięciu podskórnym, maksymalne stężenie neopteryny, beta-2-mikroglobuliny i 2',5'-OAS występowało po 24-48 godzinach, MX1 po 12 godzinach, natomiast ekspresji genów OAS1 i OAS2 po 24 godzinach. Maksymalne stężenia o podobnej wartości i podobnym czasie występowania obserwowano dla większości tych markerów po pierwszym i szóstym podaniu.

Dokładny mechanizm działania produktu Rebif w stwardnieniu rozsianym jest w dalszym ciągu badany.

Remitująco-rzutowa postać stwardnienia rozsianego

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu Rebif oceniano u pacjentów z remitująco-rzutową postacią stwardnienia rozsianego w dawkach od 11 do 44 mikrogramów (3-12 milionów j.m.), podawanych podskórnie trzy razy w tygodniu. Wykazano, że Rebif 22 mikrogramy w zalecanym dawkowaniu zmniejszał częstość występowania (o około 30% przez 2 lata) i nasilenie rzutów klinicznych u pacjentów, u których wystąpiły co najmniej dwa rzuty w ciągu ostatnich dwóch lat i u których początkowa wartość EDSS wynosiła 0-5,0. Odsetek pacjentów, u których postęp niepełnosprawności definiowanej jako zwiększenie o co najmniej 1 punkt w skali EDSS potwierdzonej w odstępie 3 miesięcy, zmniejszał się z 39% (w grupie placebo) do 30% (w grupie Rebif 22 mikrogramy). Powyżej 4 lat, obserwowano zmniejszenie średniego wskaźnika zaostrzeń choroby o 22% u pacjentów leczonych produktem Rebif 22 mikrogramy i o 29% u pacjentów leczonych produktem Rebif 44 mikrogramy w porównaniu z grupą pacjentów leczonych placebo przez 2 lata, a następnie produktem Rebif 22 lub Rebif 44 mikrogramy przez kolejne 2 lata.

Wtórnie postępująca postać stwardnienia rozsianego

W trwającym trzy lata badaniu pacjentów z wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego (EDSS 3-6,5), u których stwierdzono kliniczny postęp choroby w ciągu ostatnich dwóch lat i u których nie wystąpiły rzuty choroby w ciągu ostatnich 8 tygodni, nie stwierdzono, by Rebif miał jakiegokolwiek wpływ na postęp niesprawności ruchowej, ale liczba rzutów zmniejszyła się o ok. 30%. Dzieląc pacjentów na dwie podgrupy (na tych, u których wystąpił rzut w ciągu dwóch lat przed rozpoczęciem badania i na tych, u których nie wystąpił rzut choroby w podanym okresie), nie stwierdzono żadnego wpływu na niesprawność ruchową u pacjentów bez rzutów choroby, ale u pacjentów cierpiących na rzutową postać choroby, stopień postępu niesprawności ruchowej zmniejszył się pod koniec badania z 70% (grupa placebo) do 57% (kuracja łączona Rebif

22 mikrogramy i Rebif 44 mikrogramy). Z rozważą należy interpretować podane powyżej wyniki badań wykonanych na podgrupach pacjentów.

Pierwotnie postępująca postać stwardnienia rozsianego

Produkt Rebif nie był badany u pacjentów z pierwotnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego, i nie należy go stosować w tej grupie pacjentów.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

U zdrowych ochotników, po podaniu dożylnym stężenie interferonu beta-1a wykazuje ostry, wielowykładniczy spadek, a stężenia w surowicy są proporcjonalne do jego dawki. Po podaniu podskórnym i domięśniowym produktu Rebif ekspozycja na interferon beta jest równoważna.

Dystrybucja

Po wielokrotnych wstrzyknięciach podskórnych produktu Rebif w dawkach 22 i 44 mikrogramów, maksymalne stężenie obserwowano zazwyczaj po 8 godzinach, ale było to bardzo zmienne.

Eliminacja

Po wielokrotnym podawaniu podskórnym zdrowym ochotnikom, główne parametry farmakokinetyczne (AUC_{tau} i C_{max}) zwiększały się proporcjonalnie do zwiększenia dawki od 22 mikrogramów do 44 mikrogramów. Szacowany pozorny okres półtrwania wynosi 50-60 godzin, co jest zgodne z akumulacją obserwowaną po wielokrotnym dawkowaniu.

Metabolizm

Interferon beta-1a jest głównie metabolizowany i wydalany przez wątrobę i nerki.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym i genotoksyczności, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Nie badano wpływu produktu Rebif na powstawanie nowotworów.

Badania wykonane na małpach nie wykazały toksycznego wpływu na zarodek i płód. W badaniach na zwierzętach po zastosowaniu innych alfa i beta-interferonów zgłaszano zwiększone ryzyko poronień. Nie ma dostępnych informacji dotyczących wpływu interferonu beta-1a na płodność samców.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Mannitol
Poloksamer 188
L-metionina
Alkohol benzylowy
Octan sodu
Kwas octowy do dostosowania pH
Wodorotlenek sodu do dostosowania pH
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

18 miesięcy

Po pierwszym wstrzyknięciu użyć w ciągu 28 dni.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C-8°C), należy unikać przechowywania leku w pobliżu komory zamrażalnika. Nie zamrażać. Przechowywać wkład w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Wstrzykiwacz (RebiSmart) zawierający napełniony wkład Rebif należy przechowywać w lodówce (2°C-8°C) w pojemniku do przechowywania.

Stosując lek ambulatoryjnie, pacjent może wyjąć Rebif z lodówki i przechowywać w temperaturze nie wyższej niż 25°C jednorazowo przez okres do 14 dni. Następnie Rebif należy umieścić w lodówce i zużyć przed upływem terminu ważności.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Wkłady (ze szkła typu I) z korkiem (z gumy) i karbowanym wieczkiem (z aluminium i gumy halobutylowej), zawierające 1,5 ml roztwór do wstrzykiwań.

Opakowanie zawiera 4 lub 12 wkładów.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Roztwór do wstrzykiwań w napełnionym wkładzie jest gotowy do użycia za pomocą elektronicznego wstrzykiwacza RebiSmart. Przechowywanie wstrzykiwacza z wkładem, patrz punkt 6.4.

Do wielokrotnego użytku. Nie należy wstrzykiwać roztworu, jeśli nie jest on przejrzysty do opalizującego, gdy zawiera cząstki lub inne widoczne oznaki rozkładu.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/98/063/008

EU/1/98/063/018

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 04 maja 1998

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 04 maja 2008

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rebif 44 mikrogramy/0,5 ml, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy napełniony wkład zawiera 132 mikrogramy (36 mln j.m.*) interferonu beta-1a** w 1,5 ml roztworu, co odpowiada 88 µg/ml.

* milion jednostek międzynarodowych, mierzony biologiczną metodą efektu cytopatycznego (CPE) wobec własnego standardu wytwórcy interferonu beta-1a, kalibrowanego wobec aktualnego międzynarodowego standardu NIH (GB-23-902-531).

** wytwarzany metodą rekombinacji DNA w komórkach jajnika chomika chińskiego (ang. *Chinese hamster ovary Cells* – CHO-K1).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: Zawiera 2,5 mg alkoholu benzylowego na dawkę 0,5 ml. Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań we wkładzie.

Roztwór przejrzysty do opalizującego o pH 3,7 do 4,1 i osmolarności 250 do 450 mOsm/l.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Rebif jest wskazany w leczeniu:

- pacjentów z pojedynczym epizodem demielinizacji z czynnym procesem zapalnym, jeśli wykluczono inne rozpoznania i jeśli u pacjentów występuje duże ryzyko rozwoju pewnego klinicznie stwardnienia rozsianego (patrz punkt 5.1);
- pacjentów z postacią stwardnienia rozsianego przebiegającą z rzutami. W badaniach klinicznych oznacza to wystąpienie przynajmniej dwóch lub większej liczby rzutów w ciągu ostatnich dwóch lat (patrz punkt 5.1).

Nie udowodniono skuteczności u pacjentów z wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego przebiegającą bez rzutów (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie należy rozpoczynać pod nadzorem lekarza doświadczonego w leczeniu tej choroby.

Dla pacjentów rozpoczynających leczenie dostępne są produkty Rebif 8,8 mikrograma i Rebif 22 mikrogramy w opakowaniu zawierającym dawkę wymaganą dla pacjenta podczas pierwszego miesiąca terapii.

Dawkowanie

W celu umożliwienia rozwoju tachyfilaksji i zmniejszenia w ten sposób działań niepożądanych, zaleca się rozpoczynanie leczenia produktem Rebif od dawki podskórnej 8,8 mikrograma i zwiększanie jej przez okres 4 tygodni, aż do dawki docelowej, zgodnie z poniższym schematem:

	Zalecane zwiększanie dawki (% dawki ostatecznej)	Zwiększanie dawki dla Rebif 44 mikrogramy trzy razy na tydzień (3x tydzień)
Tygodnie 1-2	20%	8,8 mikrograma 3x tydzień
Tygodnie 3-4	50%	22 mikrogramy 3x tydzień
Tygodnie 5+	100%	44 mikrogramy 3x tydzień

Pierwszy epizod demielinizacyjny

Dawkowanie u pacjentów, u których wystąpił pierwszy epizod demielinizacyjny, to 44 mikrogramy produktu Rebif podawane trzy razy na tydzień w postaci wstrzyknięcia podskórnego.

Nawracająca postać stwardnienia rozsianego

Zalecane dawkowanie produktu Rebif to 44 mikrogramy podawane trzy razy w tygodniu we wstrzyknięciu podskórnym. Mniejsza dawka 22 mikrogramy, także podawana trzy razy w tygodniu we wstrzyknięciu podskórnym, jest zalecana pacjentom, którzy w ocenie lekarza prowadzącego leczenie nie tolerują większych dawek.

Dzieci i młodzież

Nie prowadzono żadnych formalnych badań klinicznych ani farmakokinetycznych u dzieci i młodzieży. W ramach retrospektywnego badania kohortowego obejmującego dzieci i młodzież zebrano jednak dane na temat bezpieczeństwa stosowania produktu Rebif, uzyskane w oparciu o dokumentację medyczną dzieci (n=52) i młodzieży (n=255). Wyniki tego badania wskazują, że bezpieczeństwo stosowania produktu Rebif 22 mikrogramy lub 44 mikrogramy po podaniu podskórnym trzy razy w tygodniu u dzieci (od 2 do 11 lat) i młodzieży (od 12 do 17 lat) jest podobne, jak u osób dorosłych.

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Rebif u dzieci w wieku do 2 lat. Produktu leczniczego Rebif nie należy stosować w tej grupie wiekowej.

Sposób podawania

Roztwór Rebif do wstrzykiwań podskórnych we wkładzie jest przeznaczony do wielokrotnego dawkowania za pomocą elektronicznego wstrzykiwacza RebiSmart po odpowiednim przeszkoleniu pacjenta i (lub) opiekuna.

Podczas podawania należy przestrzegać instrukcji zawartej w ulotce dla pacjenta oraz w odpowiedniej instrukcji obsługi dołączonej do wstrzykiwacza RebiSmart.

W celu zmniejszenia objawów grypopodobnych związanych ze stosowaniem produktu Rebif zaleca się podanie przeciwgorączkowego leku przeciwbólowego przed wykonaniem wstrzyknięcia i dodatkowo 24 godziny po każdym wstrzyknięciu.

Obecnie nie wiadomo, jak długo pacjenci powinni być leczeni. Nie wykazano bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu Rebif w leczeniu trwającym ponad 4 lata. Zaleca się, aby pacjenci byli poddawani ocenie co najmniej raz na 2 lata w okresie 4 lat po rozpoczęciu leczenia produktem Rebif. Decyzja o dłuższym czasie leczenia powinna być podjęta w każdym przypadku indywidualnie przez lekarza prowadzącego.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na naturalny lub rekombinowany interferon beta lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Aktualne ciężkie zaburzenia depresyjne i (lub) myśli samobójcze (patrz punkt 4.4 i 4.8).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Ogólne zalecenia

Pacjentów należy poinformować o najczęstszych działaniach niepożądanych, związanych z podawaniem interferonu beta, włącznie z objawami zespołu grypopodobnego (patrz punkt 4.8). Objawy te są zwykle najsilniej wyrażone na początku leczenia, jednakże częstość ich występowania i intensywność zmniejsza się w dalszym toku leczenia.

Mikroangiopatia zakrzepowa (ang. *thrombotic microangiopathy*, TMA)

Podczas leczenia interferonem beta zgłaszano przypadki TMA (w tym przypadki śmiertelne), występującej pod postacią zakrzepowej plamicy małopłytkowej (TTP) lub hemolitycznego zespołu mocznicowego (HUS). Zdarzenia zgłaszano w różnych okresach leczenia i mogą one występować po kilku tygodniach, a nawet kilku latach, od rozpoczęcia leczenia interferonem beta. Wczesne objawy kliniczne obejmują trombocytopenię, nowo rozpoznane nadciśnienie, gorączkę, objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego (np. splątanie i niedowład) i zaburzenie czynności nerek. Do wyników badań laboratoryjnych wskazujących na TMA należą: zmniejszona liczba płytek, podwyższone stężenie dehydrogenazy mleczanowej (LDH) w surowicy wskutek hemolizy oraz obecność schistocytów (fragmentów erytrocytów) w rozmazie krwi. Dlatego w razie stwierdzenia klinicznych objawów TMA zaleca się wykonanie dodatkowych badań poziomu płytek, LDH w surowicy, rozmazu krwi i czynności nerek. W razie rozpoznania TMA, konieczne jest bezzwłoczne wdrożenie leczenia (w tym rozważenie wymiany osocza) i zalecane jest natychmiastowe odstawienie produktu Rebif.

Depresja i myśli samobójcze

Należy zachować ostrożność w przypadku przepisywania produktu Rebif pacjentom cierpiącym na zaburzenia depresyjne w przeszłości lub obecnie, szczególnie tym, którzy mieli myśli samobójcze (patrz punkt 4.3). Wiadomo, że depresja i myśli samobójcze częściej występują w populacji osób ze stwardnieniem rozsianym oraz w związku ze stosowaniem interferonów. Pacjentów leczonych produktem Rebif należy poinformować, aby natychmiast zgłaszali wszelkie objawy depresji i (lub) myśli samobójcze lekarzowi prowadzącemu. Pacjenci wykazujący depresję powinni być ściśle monitorowani podczas terapii produktem Rebif i odpowiednio leczeni. Należy również rozważyć przerwanie leczenia produktem Rebif (patrz punkt 4.3 i punkt 4.8).

Zaburzenia drgawkowe

Należy zachować ostrożność w przypadku przepisywania produktu Rebif pacjentom z napadami drgawkowymi występującymi w przeszłości, oraz pacjentom z padaczką, u których w wywiadzie napady padaczkowe były niewystarczająco kontrolowane przez leczenie (patrz punkt 4.5 i 4.8).

Choroba serca

Pacjenci z chorobą serca, taką jak dławica piersiowa, zastoinowa niewydolność serca lub arytmia, powinni być ściśle monitorowani w celu wykrycia pogorszenia ich stanu klinicznego podczas rozpoczynania leczenia interferonem beta-1a. Objawy zespołu grypopodobnego, związane z leczeniem interferonem beta-1a, mogą okazać się obciążające dla pacjentów z chorobami serca.

Martwica w miejscu wstrzyknięcia

U pacjentów stosujących Rebif opisywano martwicę w miejscu wstrzyknięcia (patrz punkt 4.8). W celu zminimalizowania ryzyka wystąpienia martwicy w miejscu wstrzyknięcia, pacjentów należy poinformować o konieczności:

- stosowania aseptycznej techniki wstrzyknięcia,
- zmiany miejsca wstrzyknięcia przy każdej dawce.

Należy okresowo sprawdzać, w jaki sposób pacjent podaje sobie lek, zwłaszcza gdy występowały reakcje w miejscu wstrzyknięcia.

Jeżeli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek uszkodzenia skóry, którym może towarzyszyć obrzęk lub sączenie się płynu z miejsca wstrzyknięcia, należy skonsultować się z lekarzem przed podaniem kolejnej dawki produktu Rebif. W razie wystąpienia rozległych uszkodzeń skóry, należy przerwać leczenie produktem Rebif aż do momentu wygojenia skóry. Pacjenci z pojedynczymi zmianami mogą kontynuować leczenie pod warunkiem, że martwica nie jest zbyt rozległa.

Zaburzenia czynności wątroby

W badaniach klinicznych z produktem Rebif często obserwowano bezobjawowe zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych (w szczególności AlAT), a u 1-3% pacjentów aktywność aminotransferazy wątrobowej zwiększyła się nawet ponad 5-ciokrotnie w stosunku do górnej granicy normy (GGN). Aktywność AlAT w surowicy należy oznaczyć przed rozpoczęciem terapii, po 1, 3 i 6 miesiącach leczenia, a następnie, jeżeli nie występują żadne objawy kliniczne, badania powinny być okresowo powtarzane. Jeżeli aktywność AlAT zwiększy się ponad 5-ciokrotnie w stosunku do górnej granicy normy, należy zmniejszyć dawkę produktu Rebif, a następnie, po unormowaniu aktywności AlAT, stopniowo zwiększać dawkę. U pacjentów z poważnymi chorobami wątroby w wywiadzie, z klinicznymi objawami czynnej choroby wątroby, uzależnionych od alkoholu lub ze zwiększoną aktywnością AlAT ($>2,5 \times$ GGN), należy zachować szczególną ostrożność na początku leczenia produktem Rebif. Leczenie produktem Rebif należy przerwać, jeżeli pojawi się żółtaczka lub inne kliniczne objawy zaburzenia czynności wątroby.

Rebif, podobnie jak inne interferony beta, może spowodować ciężkie uszkodzenie wątroby, w tym ostrą niewydolność wątroby (patrz punkt 4.8). Większość przypadków ciężkiego uszkodzenia wątroby odnotowano w pierwszych sześciu miesiącach leczenia. Mechanizm tej rzadko występującej objawowej dysfunkcji wątroby nie jest znany. Nie zidentyfikowano również żadnych specyficznych czynników ryzyka.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Zespół nercycowy

Podczas leczenia produktami zawierającymi interferon beta zgłaszano przypadki zespołu nercycowego wywołanego przez różne rodzaje nefropatii, w tym ogniskowe segmentalne stwardnienie kłębuszków nerkowych z zapadnięciem pętli włosniczkowych (ang. collapsing FSGS), zmianę minimalną (ang. MCD), błoniasto-rozplamowe kłębuszkowe zapalenie nerek (ang. MPGN) i mezangialne kłębuszkowe zapalenie nerek (ang. MGN). Zdarzenia te zgłaszano w różnych okresach w trakcie leczenia i mogą one występować po kilku latach stosowania interferonu beta. Zaleca się okresowe monitorowanie wczesnych objawów podmiotowych lub przedmiotowych, takich jak obrzęki, białkomocz czy zaburzona czynność nerek, zwłaszcza u pacjentów z wysokim ryzykiem wystąpienia choroby nerek. Konieczne jest szybkie podjęcie leczenia zespołu nercycowego i rozważenie przerwania leczenia produktem Rebif.

Zmiany wyników badań laboratoryjnych

Ze stosowaniem interferonów związane są zmiany wyników badań laboratoryjnych. Całkowita częstość występowania takich zmian jest nieco wyższa podczas leczenia produktem Rebif 44 niż podczas leczenia produktem Rebif 22 mikrogramy. Dlatego oprócz badań zazwyczaj wymaganych do monitorowania pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, podczas leczenia produktem Rebif zaleca się dodatkowo wykonywanie testów czynnościowych wątroby, określanie liczby leukocytów wraz z rozmazem i oznaczanie liczby płytek krwi po 1, 3 i 6 miesiącach leczenia, a następnie, jeżeli nie występują żadne objawy kliniczne, okresowe powtarzanie badań. Powinny być one przeprowadzane częściej, gdy rozpoczyna się leczenie produktem Rebif 44 mikrogramy.

Zaburzenia czynności tarczycy

U pacjentów stosujących produkt Rebif mogą wystąpić nowe lub nasilić się istniejące zaburzenia czynności tarczycy. Zaleca się wykonanie podstawowych testów czynnościowych tarczycy w początkowej fazie leczenia i, jeśli badania te wykażą nieprawidłowość, powtarzanie ich co 6-12 miesięcy. Jeżeli badanie początkowe nie wskazuje na nieprawidłowości czynności tarczycy, dalsze rutynowe badania nie są konieczne. Należy je jednak wykonać w przypadku wystąpienia objawów sugerujących dysfunkcję tego narządu (patrz punkt 4.8).

Ciężka niewydolność nerek lub wątroby i ciężkie zahamowanie czynności szpiku kostnego

Należy zachować ostrożność i rozważyć ściśle monitorowanie podczas podawania interferonu beta-1a pacjentom z ciężką niewydolnością nerek i wątroby oraz pacjentom z ciężkim zahamowaniem czynności szpiku kostnego.

Przeciwciała neutralizujące

W surowicy mogą powstawać przeciwciała neutralizujące, skierowane przeciw interferonowi beta-1a. Częstość występowania tych przeciwciał jak dotąd nie jest dokładnie poznana. Z danych klinicznych wynika, że po 24-48 miesiącach leczenia produktem Rebif 44 mikrogramy, u około 13% do 14% pacjentów powstają przeciwciała przeciw interferonowi beta-1a, których poziom w surowicy się utrzymuje. Jak wykazano, obecność przeciwciał osłabia odpowiedź farmakodynamiczną na interferon beta-1a (beta-2 mikroglobulina i neopteryna). Chociaż kliniczne znaczenie indukcji powstawania przeciwciał nie zostało w pełni wyjaśnione, powstawanie przeciwciał neutralizujących związane jest ze zmniejszoną skutecznością w odniesieniu do objawów klinicznych i zmian w MRI (rezonansie magnetycznym). Jeśli pacjent słabo odpowiada na leczenie produktem Rebif, a stwierdza się obecność przeciwciał neutralizujących, lekarz prowadzący powinien rozważyć stosunek korzyści do ryzyka kontynuowania leczenia produktem Rebif.

Stosowanie różnych testów w celu wykrycia przeciwciał w surowicy i różniące się definicje dodatnich wyników badań na przeciwciała, powodują ograniczenie możliwości porównywania antygenowości pomiędzy różnymi produktami.

Inne postacie stwardnienia rozsianego

Dostępne są nieliczne dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i skuteczności u niechodzących pacjentów ze stwardnieniem rozsianym. Produkt Rebif nie był badany u pacjentów z pierwotnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego i nie należy go stosować w tej grupie chorych.

Substancje pomocnicze

Zawartość sodu

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

Alkohol benzylowy

Produkt leczniczy zawiera alkohol benzylowy. Alkohol benzylowy może powodować reakcje alergiczne.

Pacjenci w wieku poniżej 3 lat powinni być monitorowani pod kątem objawów ze strony układu oddechowego.

Należy poinformować kobiety w ciąży lub karmiące piersią o możliwym ryzyku związanym z obecnością substancji pomocniczej - alkoholu benzylowego, który z czasem może się kumulować i powodować kwasicę metaboliczną. Produkt leczniczy należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby ze względu na możliwe ryzyko związane z substancją pomocniczą - alkoholem benzylowym, który z czasem może się kumulować i powodować kwasicę metaboliczną.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji interferonu beta-1a z innymi lekami u ludzi.

Opisywano, że interferony zmniejszają aktywność enzymów zależnych od wątrobowego cytochromu P450 u ludzi i zwierząt. Należy zachować ostrożność w przypadku podawania produktu Rebif w skojarzeniu z lekami, które mają mały indeks terapeutyczny i których klirens jest przede wszystkim zależny od aktywności układu cytochromu P450 w wątrobie, jak np. leki przeciwpadaczkowe i niektóre grupy leków przeciwdepresyjnych.

Nie prowadzono badań dotyczących interakcji produktu Rebif z kortykosteroidami lub adrenokortykotropiną (ACTH). Badania kliniczne wskazują, że pacjenci ze stwardnieniem rozsianym mogą otrzymywać produkt Rebif i kortykosteroidy lub ACTH podczas rzutów choroby.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Dane pochodzące z dużej liczby rejestrów (ponad 1000 kobiet w ciąży) i doświadczenia po wprowadzeniu produktu do obrotu wykazują brak zwiększonego ryzyka wystąpienia poważnych wad wrodzonych po ekspozycji na interferon-beta przed zapłodnieniem lub w pierwszym trymestrze ciąży. Czas trwania ekspozycji w pierwszym trymestrze ciąży jest jednak niepewny, ponieważ dane zbierano, gdy stosowanie interferonu beta było w ciąży przeciwwskazane i leczenie prawdopodobnie przerwano, gdy wykryto i (lub) potwierdzono ciążę. Doświadczenie z ekspozycją w drugim i trzecim trymestrze jest bardzo ograniczone.

Dane z badań na zwierzętach (patrz punkt 5.3) wskazują na możliwość zwiększonego ryzyka samoistnego poronienia. Na podstawie obecnie dostępnych danych nie można odpowiednio ocenić ryzyka samoistnych poronień u kobiet w ciąży po ekspozycji na interferon beta, ale dane te nie sugerują jak dotąd zwiększonego zagrożenia.

Jeśli jest to uzasadnione klinicznie, można rozważyć stosowanie produktu Rebif w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Ograniczone informacje dotyczące przenikania interferonu beta-1a do mleka ludzkiego, w połączeniu z właściwościami chemicznymi/fizjologicznymi interferonu beta sugerują, że ilości interferonu beta-1a przenikającego do mleka ludzkiego są znikome. Nie należy się spodziewać szkodliwych skutków działania na organizm noworodka/dziecka karmionego piersią.

Produkt Rebif można stosować w okresie karmienia piersią.

Płodność

Nie badano wpływu produktu Rebif na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Działania niepożądane ze strony ośrodkowego układu nerwowego związane ze stosowaniem interferonu beta (np. zawroty głowy) mogą wywierać wpływ na zdolność pacjenta do prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi związanymi z terapią produktem Rebif są objawy grypopodobne. Objawy te są zwykle najsilniej wyrażone na początku terapii, a częstość występowania tych objawów zmniejsza się w trakcie leczenia.

W pierwszych 6-ciu miesiącach terapii u około 70% pacjentów przyjmujących produkt Rebif występuje typowy dla terapii interferonem zespół objawów grypopodobnych. U około 30% pacjentów występują też reakcje w miejscu wstrzyknięcia, przeważnie w postaci łagodnego odczynu zapalnego lub rumienia. Często badania laboratoryjne wykazują również bezobjawowe zaburzenia czynności wątroby i zmniejszenie liczby leukocytów.

Większość działań niepożądanych zaobserwowanych podczas terapii interferonem beta-1a jest zwykle łagodna, przemijająca i ustępuje po zmniejszeniu dawki leku. W przypadku ciężkich lub długo utrzymujących się objawów niepożądanych, po uzgodnieniu z lekarzem można okresowo zmniejszyć dawkę produktu Rebif lub przerwać leczenie.

Podsumowanie działań niepożądanych

Przedstawione działania niepożądane rozpoznano podczas badań klinicznych, a także zgłoszono po wprowadzeniu produktu do obrotu (*gwiazdka [*] wskazuje działania niepożądane zidentyfikowane podczas nadzoru po wprowadzeniu do obrotu*). Częstości występowania zdefiniowano następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$), bardzo rzadko ($< 1/10\,000$), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Bardzo często:	neutropenia, limfopenia, leukopenia, małopłytkowość, niedokrwistość.
Rzadko:	mikroangiopatia zakrzepowa, w tym zakrzepowa płamica małopłytkowa i zespół hemolityczno-mocznicowy* (dotyczy klasy produktów zawierających interferon beta; patrz punkt 4.4), pancytopenia*.

Zaburzenia endokrynologiczne

Niezbyt często:	zaburzenia czynności tarczycy, najczęściej objawiające się nadczynnością lub niedoczynnością tarczycy.
-----------------	--

Zaburzenia układu immunologicznego

Rzadko:	reakcje anafilaktyczne*
---------	-------------------------

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Bardzo często:	bezobjawowe zwiększenie aktywności aminotransferaz.
Często:	znaczne zwiększenie aktywności aminotransferaz.
Niezbyt często:	zapalenie wątroby z żółtaczką lub bez żółtaczk*.
Rzadko:	niewydolność wątroby* (patrz punkt 4.4), autoimmunologiczne zapalenie wątroby*.

Zaburzenia psychiczne

Często: depresja, bezsenność.
Rzadko: próby samobójcze*.

Zaburzenia układu nerwowego

Bardzo często: ból głowy.
Niezbyst często: drgawki*.
Częstość nieznana: przejściowe objawy neurologiczne (tzn. zmniejszenie czucia, skurcze mięśni, parestezje, zaburzenia chodu, sztywność mięśni i stawów) mogące naśladować zaostrzenia objawów stwardnienia rozsianego*.

Zaburzenia oka

Niezbyst często: zaburzenia naczyniowe siatkówki (np. retinopatia, wysięki o wyglądzie kłęбка waty w siatkówce, niedrożność tętnicy lub żyły siatkówki)*.

Zaburzenia naczyniowe

Niezbyst często: incydenty zakrzepowo-zatorowe*.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Niezbyst często: duszność*.
Częstość nieznana: tętnicze nadciśnienie płucne* (oznaczenie grupy produktów zawierających interferon, patrz punkt „Tętnicze nadciśnienie płucne”).

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: biegunka, wymioty, nudności.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często: świąd, wysypka, wysypka rumieniowa, wysypka grudkowo-plamkowa, łysienie*.
Niezbyst często: pokrzywka*.
Rzadko: obrzęk Quinckego (obrzęk naczynioruchowy)*, rumień wielopostaciowy*, reakcje skórne podobne do objawów rumienia wielopostaciowego*, zespół Stevensa-Johnsona*.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Często: ból mięśni, ból stawów.
Rzadko: toczень rumieniowaty indukowany lekami*.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Rzadko: zespół nerczycowy*, stwardnienie kłębuszków nerkowych* (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Bardzo często: stany zapalne w miejscu wstrzyknięcia, reakcje w miejscu wstrzyknięcia, objawy grypopodobne.
Często: ból w miejscu wstrzyknięcia, zmęczenie, dreszcze, gorączka.
Niezbyst często: martwica w miejscu wstrzyknięcia, nacieki w miejscu wstrzyknięcia, ropień w miejscu wstrzyknięcia, zakażenia w miejscu wstrzyknięcia*, zwiększona potliwość*.
Rzadko: zapalenie tkanki łącznej w miejscu wstrzyknięcia*.
Częstość nieznana: zapalenie tkanki podskórnej (występowało w miejscu wstrzyknięcia).

Dzieci i młodzież

Nie prowadzono żadnych formalnych badań klinicznych ani farmakokinetycznych u dzieci i młodzieży. Nieliczne dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania wskazują, że bezpieczeństwo

stosowania produktu Rebif 22 mikrogramy lub 44 mikrogramy trzy razy w tygodniu u dzieci i młodzieży (od 2 do 17 lat) jest podobne, jak u osób dorosłych.

Działania typowe dla klasy leków

Przyjmowanie interferonów jest związane z występowaniem jadłowstrętu, zawrotów głowy, lęku, zaburzeń rytmu, rozszerzenia naczyń i kołatania serca, obfitego krwawienia miesięczkowego i krwotoków z dróg rodnych.

Podczas leczenia interferonem beta może wystąpić zwiększona produkcja autoprzeciwciał.

Tętnicze nadciśnienie płucne

W związku ze stosowaniem produktów zawierających interferon beta zgłaszano przypadki tętniczego nadciśnienia płucnego (ang. pulmonary arterial hypertension, PAH). Zdarzenia zgłaszano w różnych momentach leczenia, w tym kilka lat po rozpoczęciu leczenia interferonem beta.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

W razie przedawkowania, pacjentów należy hospitalizować w celu przeprowadzenia obserwacji oraz należy wdrożyć odpowiednie leczenie podtrzymujące.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunostymulujące, interferony, kod ATC: L03AB07

Interferony są grupą endogennych glikoprotein, o właściwościach immunomodulujących, przeciwwirusowych i antyproliferacyjnych.

Rebif (interferon beta-1a) ma taką samą sekwencję aminokwasów jak endogenne ludzki interferon beta. Jest on wytwarzany w komórkach ssaków (jajnik chomika chińskiego) i dlatego jest glikozylowany jak białko naturalne.

Bez względu na drogę podawania, ze stosowaniem produktu Rebif wiążą się wyraźne zmiany farmakodynamiczne. Po podaniu dawki pojedynczej, aktywność wewnątrzkomórkowa i aktywność w surowicy syntetazy 2-5A oraz stężenia beta-2 mikroglobuliny i neopteryny w surowicy zwiększają się w ciągu 24 godzin i zaczynają zmniejszać się w ciągu 2 dni. Podania domięśniowe i podskórne powodują odpowiedzi mogące się w pełni na siebie nakładać. Po podaniu podskórnym kolejno czterech dawek w odstępach co 48 godzin, te odpowiedzi biologiczne są silniej wyrażone bez objawów rozwoju tolerancji.

U zdrowych ochotników interferon beta-1a podany podskórnie indukuje biologiczne markery odpowiedzi na leczenie (np. aktywność 2',5'-OAS, neopterynę i beta-2-mikroglobulinę). Po pojedynczym wstrzyknięciu podskórnym, maksymalne stężenie neopteryny, beta-2-mikroglobuliny i 2'5'OAS występowało po 24-48 godzinach, MX1 po 12 godzinach, natomiast ekspresji genów OAS1 i OAS2 po 24 godzinach. Maksymalne stężenia o podobnej wartości i podobnym czasie występowania obserwowano dla większości tych markerów po pierwszym i szóstym podaniu.

Dokładny mechanizm działania produktu Rebif w stwardnieniu rozsianym jest w dalszym ciągu badany.

Pojedynczy epizod kliniczny sugerujący stwardnienie rozsiane

Przeprowadzono jedno 2-letnie, kontrolowane placebo badanie kliniczne z udziałem pacjentów z pojedynczym epizodem klinicznym sugerującym demielinizację z powodu stwardnienia rozsianego. Pacjenci włączeni do badania mieli przynajmniej dwie zmiany nieme klinicznie w obrazach T2-zależnych w badaniu MRI, o rozmiarze przynajmniej 3 mm, z których przynajmniej jedna była jajowata, albo okołokomorowa, lub podnamiotowa. Należało wykluczyć inne niż stwardnienie rozsiane choroby, które mogłyby lepiej tłumaczyć objawy przedmiotowe i podmiotowe.

Pacjentów przydzielono losowo metodą podwójnie ślepej próby do grupy otrzymującej produkt Rebif 44 mikrogramy trzy razy na tydzień, produkt Rebif 44 mikrogramy raz na tydzień lub placebo. W razie wystąpienia drugiego epizodu klinicznego demielinizacji potwierdzającego jawne stwardnienie rozsiane, pacjenci przeszli na zalecane dawkowanie produktu Rebif 44 mikrogramy trzy razy na tydzień w sposób otwarty z zachowaniem zaślepienia, jak w początkowej randomizacji.

Wyniki skuteczności produktu Rebif 44 mikrogramy podawanego trzy razy na tydzień w porównaniu z placebo uzyskane w tym badaniu są następujące:

Parametr Statystyka	Leczenie		Porównanie leczenia			
	Placebo (n=171)	Rebif 44 µg 3x tydzień (n=171)	Rebif 44 µg 3x tydzień z placebo	Redukcja ryzyka	Współczynnik proporcjonalnego hazardu Coxa [95% CI]	Log-rank wartość p
Zmiana wg kryteriów McDonalda (2005)						
Liczba epizodów	144	106	51%	0,49 [0,38; 0,64]	<0,001	
Estymator KM	85,8%	62,5%				
Zmiana w klinicznie jawne stwardnienie rozsiane						
Liczba epizodów	60	33	52%	0,48 [0,31; 0,73]	<0,001	
Estymator KM	37,5%	20,6%				
Średnia łączna liczba pojedynczych zmian aktywnych na osobę na badanie w okresie podwójnie ślepej próby						
Średnie najmniejszych kwadratów (SE)	2,59 (0,30)	0,50 (0,06)	81%	0,19 [0,14; 0,26]*	<0,001	
3x tydzień: trzy razy na tydzień, CI: przedział ufności (ang. confidence interval)						
* stosunek średnich najmniejszych kwadratów [95% CI]						

Dotychczas nie zdefiniowano pacjentów wysokiego ryzyka, chociaż bardziej konserwatywne stanowisko przyjmuje przynajmniej dziewięć hiperintensywnych zmian T2-zależnych we wstępnym badaniu MRI i przynajmniej jedną nową zmianę T2-zależną lub jedną nową zmianę wzmacniającą się po podaniu gadolinu w kolejnym badaniu MRI wykonanym przynajmniej 1 miesiąc po badaniu wstępnym. W każdym przypadku leczenie powinno się rozważać jedynie u pacjentów wysokiego ryzyka.

Remitująco-rzutowa postać stwardnienia rozsianego

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu Rebif oceniano u pacjentów z remitująco-rzutową postacią stwardnienia rozsianego w dawkach od 11 do 44 mikrogramów (3-12 milionów j.m.), podawanych podskórnie trzy razy w tygodniu. Wykazano, że Rebif 44 mikrogramy w zalecanej dawce zmniejszał częstość występowania (o około 30% przez 2 lata) i nasilenie rzutów klinicznych u pacjentów, u których wystąpiły co najmniej dwa rzuty w ciągu ostatnich dwóch lat i u których początkowa wartość EDSS wynosiła 0-5,0. Odsetek pacjentów, u których postęp niepełnosprawności definiowanej jako zwiększenie o co najmniej 1 punkt w skali EDSS

potwierdzonej w odstępie 3 miesięcy, zmniejszał się z 39% (w grupie placebo) do 27% (w grupie Rebif 44 mikrogramy). Powyżej 4 lat, obserwowano zmniejszenie średniego wskaźnika zaostrzeń choroby o 22% u pacjentów leczonych produktem Rebif 22 mikrogramy i o 29% u pacjentów leczonych produktem Rebif 44 mikrogramy w porównaniu z grupą pacjentów leczonych placebo przez 2 lata, a następnie produktem Rebif 22 lub Rebif 44 mikrogramy przez kolejne 2 lata.

Wtórnie postępująca postać stwardnienia rozsianego

W trwającym trzy lata badaniu pacjentów z wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego (EDSS 3-6,5), u których stwierdzono kliniczny postęp choroby w ciągu ostatnich dwóch lat i u których nie wystąpiły rzuty choroby w ciągu ostatnich 8 tygodni, nie stwierdzono, by Rebif miał jakikolwiek wpływ na postęp niesprawności ruchowej, ale liczba rzutów zmniejszyła się o ok. 30%. Dziеляc pacjentów na dwie podgrupy (na tych, u których wystąpił rzut w ciągu dwóch lat przed rozpoczęciem badania i na tych, u których nie wystąpił rzut choroby w podanym okresie), nie stwierdzono żadnego wpływu na niesprawność ruchową u pacjentów bez rzutów choroby, ale u pacjentów cierpiących na rzutową postać choroby, stopień postępu niesprawności ruchowej zmniejszył się pod koniec badania z 70% (grupa placebo) do 57% (kuracja łączona Rebif 22 mikrogramy i Rebif 44 mikrogramy). Z rozważyć należy interpretować podane powyżej wyniki badań wykonanych na podgrupach pacjentów.

Pierwotnie postępująca postać stwardnienia rozsianego

Produkt Rebif nie był badany u pacjentów z pierwotnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego, i nie należy go stosować w tej grupie pacjentów.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wełnianie

U zdrowych ochotników, po podaniu dożylnym stężenie interferonu beta-1a wykazuje ostry, wielowykładniczy spadek, a stężenia w surowicy są proporcjonalne do jego dawki. Po podaniu podskórnym i domięśniowym produktu Rebif ekspozycja na interferon beta jest równoważna.

Dystrybucja

Po wielokrotnych wstrzyknięciach podskórnych produktu Rebif w dawkach 22 i 44 mikrogramów, maksymalne stężenie obserwowano zazwyczaj po 8 godzinach, ale było to bardzo zmienne.

Eliminacja

Po wielokrotnym podawaniu podskórnym zdrowym ochotnikom, główne parametry farmakokinetyczne (AUC_{tau} i C_{max}) zwiększały się proporcjonalnie do zwiększenia dawki od 22 mikrogramów do 44 mikrogramów. Szacowany pozorny okres półtrwania wynosi 50-60 godzin, co jest zgodne z akumulacją obserwowaną po wielokrotnym dawkowaniu.

Metabolizm

Interferon beta-1a jest głównie metabolizowany i wydalany przez wątrobę i nerki.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym i genotoksyczności, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Nie badano wpływu produktu Rebif na powstawanie nowotworów.

Badania wykonane na małpach nie wykazały toksycznego wpływu na zarodek i płód. W badaniach na zwierzętach po zastosowaniu innych alfa i beta-interferonów zgłaszano zwiększone ryzyko poronień. Nie ma dostępnych informacji dotyczących wpływu interferonu beta-1a na płodność samców.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Mannitol
Poloksamer 188
L-metionina
Alkohol benzylowy
Octan sodu
Kwas octowy do dostosowania pH
Wodorotlenek sodu do dostosowania pH
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

18 miesięcy
Po pierwszym wstrzyknięciu użyć w ciągu 28 dni.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C-8°C), należy unikać przechowywania leku w pobliżu komory zamrażalnika. Nie zamrażać. Przechowywać wkład w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Wstrzykiwacz (RebiSmart) zawierający napełniony wkład Rebif należy przechowywać w lodówce (2°C-8°C) w pojemniku do przechowywania.

Stosując lek ambulatoryjnie, pacjent może wyjąć Rebif z lodówki i przechowywać w temperaturze nie wyższej niż 25°C jednorazowo przez okres do 14 dni. Następnie Rebif należy umieścić w lodówce i zużyć przed upływem terminu ważności.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Wkłady (ze szkła typu I) z korkiem (z gumy) i karbowanym wieczkiem (z aluminium i gumy halobutyłowej), zawierające 1,5 ml roztwór do wstrzykiwań.

Opakowanie zawiera 4 lub 12 wkładów.
Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Roztwór do wstrzykiwań w napełnionym wkładzie jest gotowy do użycia za pomocą elektronicznego wstrzykiwacza RebiSmart. Przechowywanie wstrzykiwacza z wkładem, patrz punkt 6.4.

Do wielokrotnego użytku. Nie należy wstrzykiwać roztworu, jeśli nie jest on przejrzysty do opalizującego, gdy zawiera cząstki lub inne widoczne oznaki rozkładu.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 04 maja 1998
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 04 maja 2008

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rebif 8,8 mikrograma/0,1 ml roztwór do wstrzykiwań we wkładzie
Rebif 22 mikrogramy/0,25 ml roztwór do wstrzykiwań we wkładzie

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy napełniony wkład zawiera 132 mikrogramy (36 mln j.m.*) interferonu beta-1a** w 1,5 ml roztworu, co odpowiada 88 µg/ml.

* milion jednostek międzynarodowych, mierzony biologiczną metodą efektu cytopatycznego (CPE) wobec własnego standardu wytwórcy interferonu beta-1a, kalibrowanego wobec aktualnego międzynarodowego standardu NIH (GB-23-902-531).

** wytwarzany metodą rekombinacji DNA w komórkach jajnika chomika chińskiego (ang. *Chinese hamster ovary Cells* – CHO-K1).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: Zawiera 0,5 mg alkoholu benzylowego na dawkę 0,1 ml i 1,25 mg alkoholu benzylowego na dawkę 0,25 ml.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań we wkładzie.

Roztwór przejrzysty do opalizującego o pH 3,7 do 4,1 i osmolarności 250 do 450 mOsm/l.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Rebif jest wskazany w leczeniu:

- pacjentów z pojedynczym epizodem demielinizacji z czynnym procesem zapalnym, jeśli wykluczono inne rozpoznania i jeśli u pacjentów występuje duże ryzyko rozwoju pewnego klinicznie stwardnienia rozsianego (patrz punkt 5.1);
- pacjentów z postacią stwardnienia rozsianego przebiegającą z rzutami. W badaniach klinicznych oznacza to wystąpienie przynajmniej dwóch lub większej liczby rzutów w ciągu ostatnich dwóch lat (patrz punkt 5.1).

Nie udowodniono skuteczności u pacjentów z wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego przebiegającą bez rzutów (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie należy rozpoczynać pod nadzorem lekarza doświadczonego w leczeniu tej choroby.

Dawkowanie

Zestaw startowy Rebif odpowiada potrzebom pacjenta podczas pierwszego miesiąca terapii. Na początku leczenia produktem Rebif, w celu umożliwienia rozwoju tachyfilaksji i zmniejszenia w ten sposób działań niepożądanych, zaleca się dawkę podskórną 8,8 mikrograma i zwiększanie jej przez okres 4 tygodni, aż do dawki docelowej, zgodnie z poniższym schematem:

	Zalecane zwiększanie dawki (% dawki ostatecznej)	Zwiększanie dawki dla Rebif 44 mikrogramy trzy razy na tydzień (3x tydzień)
Tygodnie 1-2	20%	8,8 mikrograma 3x tydzień
Tygodnie 3-4	50%	22 mikrogramy 3x tydzień
Tygodnie 5+	100%	44 mikrogramy 3x tydzień

Dzieci i młodzież

Nie prowadzono żadnych formalnych badań klinicznych ani farmakokinetycznych u dzieci i młodzieży. W ramach retrospektywnego badania kohortowego obejmującego dzieci i młodzież zebrano jednak dane na temat bezpieczeństwa stosowania produktu Rebif, uzyskane w oparciu o dokumentację medyczną dzieci (n=52) i młodzieży (n=255). Wyniki tego badania wskazują, że bezpieczeństwo stosowania produktu Rebif 22 mikrogramy lub 44 mikrogramy po podaniu podskórnym trzy razy w tygodniu u dzieci (od 2 do 11 lat) i młodzieży (od 12 do 17 lat) jest podobne, jak u osób dorosłych.

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Rebif u dzieci w wieku do 2 lat. Produktu leczniczego Rebif nie należy stosować w tej grupie wiekowej.

Sposób podawania

Roztwór Rebif do wstrzykiwań podskórnych we wkładzie jest przeznaczony do wielokrotnego dawkowania za pomocą elektronicznego wstrzykiwacza RebiSmart po odpowiednim przeszkoleniu pacjenta i (lub) opiekuna.

Podczas podawania należy przestrzegać instrukcji zawartej w ulotce dla pacjenta oraz w odpowiedniej instrukcji obsługi dołączonej do wstrzykiwacza RebiSmart.

W celu zmniejszenia objawów grypopodobnych związanych ze stosowaniem produktu Rebif zaleca się podanie przeciwgorączkowego leku przeciwbólowego przed wykonaniem wstrzyknięcia i dodatkowo 24 godziny po każdym wstrzyknięciu.

Obecnie nie wiadomo, jak długo pacjenci powinni być leczeni. Nie wykazano bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu Rebif w leczeniu trwającym ponad 4 lata. Zaleca się, aby pacjenci byli poddawani ocenie co najmniej raz na 2 lata w okresie 4 lat po rozpoczęciu leczenia produktem Rebif. Decyzja o dłuższym czasie leczenia powinna być podjęta w każdym przypadku indywidualnie przez lekarza prowadzącego.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na naturalny lub rekombinowany interferon beta lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Aktualne ciężkie zaburzenia depresyjne i (lub) myśli samobójcze (patrz punkt 4.4 i 4.8).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Ogólne zalecenia

Pacjentów należy poinformować o najczęstszych działaniach niepożądanych, związanych z podawaniem interferonu beta, włącznie z objawami zespołu grypopodobnego (patrz punkt 4.8).

Objawy te są zwykle najsilniej wyrażone na początku leczenia, jednakże częstość ich występowania i intensywność zmniejsza się w dalszym toku leczenia.

Mikroangiopatia zakrzepowa (ang. *thrombotic microangiopathy*, TMA)

Podczas leczenia interferonem beta zgłaszano przypadki TMA (w tym przypadki śmiertelne), występującej pod postacią zakrzepowej plamicy małopłytkowej (TTP) lub hemolitycznego zespołu mocznicowego (HUS). Zdarzenia zgłaszano w różnych okresach leczenia i mogą one występować po kilku tygodniach, a nawet kilku latach, od rozpoczęcia leczenia interferonem beta. Wczesne objawy kliniczne obejmują trombocytopenię, nowo rozpoznane nadciśnienie, gorączkę, objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego (np. splątanie i niedowład) i zaburzenie czynności nerek. Do wyników badań laboratoryjnych wskazujących na TMA należą: zmniejszona liczba płytek, podwyższone stężenie dehydrogenazy mleczanowej (LDH) w surowicy wskutek hemolizy oraz obecność schistocytów (fragmentów erytrocytów) w rozmazie krwi. Dlatego w razie stwierdzenia klinicznych objawów TMA zaleca się wykonanie dodatkowych badań poziomu płytek, LDH w surowicy, rozmazu krwi i czynności nerek. W razie rozpoznania TMA, konieczne jest bezzwłoczne wdrożenie leczenia (w tym rozważenie wymiany osocza) i zalecane jest natychmiastowe odstawienie produktu Rebif.

Depresja i myśli samobójcze

Należy zachować ostrożność w przypadku przepisywania produktu Rebif pacjentom cierpiącym na zaburzenia depresyjne w przeszłości lub obecnie, szczególnie tym, którzy mieli myśli samobójcze (patrz punkt 4.3). Wiadomo, że depresja i myśli samobójcze częściej występują w populacji osób ze stwardnieniem rozsianym oraz w związku ze stosowaniem interferonów. Pacjentów leczonych produktem Rebif należy poinformować, aby natychmiast zgłaszali wszelkie objawy depresji i (lub) myśli samobójcze lekarzowi prowadzącemu. Pacjenci wykazujący depresję powinni być ściśle monitorowani podczas terapii produktem Rebif i odpowiednio leczeni. Należy również rozważyć przerwanie leczenia produktem Rebif (patrz punkt 4.3 i punkt 4.8).

Zaburzenia drgawkowe

Należy zachować ostrożność w przypadku przepisywania produktu Rebif pacjentom z napadami drgawkowymi występującymi w przeszłości, oraz pacjentom z padaczką, u których w wywiadzie napady padaczkowe były niewystarczająco kontrolowane przez leczenie (patrz punkt 4.5 i 4.8).

Choroba serca

Pacjenci z chorobą serca, taką jak dławica piersiowa, zastoinowa niewydolność serca lub arytmia, powinni być ściśle monitorowani w celu wykrycia pogorszenia ich stanu klinicznego podczas rozpoczynania leczenia interferonem beta-1a. Objawy zespołu grypopodobnego, związane z leczeniem interferonem beta-1a, mogą okazać się obciążające dla pacjentów z chorobami serca.

Martwica w miejscu wstrzyknięcia

U pacjentów stosujących Rebif opisywano martwicę w miejscu wstrzyknięcia (patrz punkt 4.8). W celu zminimalizowania ryzyka wystąpienia martwicy w miejscu wstrzyknięcia, pacjentów należy poinformować o konieczności:

- stosowania aseptycznej techniki wstrzyknięcia,
- zmiany miejsca wstrzyknięcia przy każdej dawce.

Należy okresowo sprawdzać, w jaki sposób pacjent podaje sobie lek, zwłaszcza gdy występowały reakcje w miejscu wstrzyknięcia.

Jeżeli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek uszkodzenia skóry, którym może towarzyszyć obrzęk lub sączenie się płynu z miejsca wstrzyknięcia, należy skonsultować się z lekarzem przed podaniem kolejnej dawki produktu Rebif. W razie wystąpienia rozległych uszkodzeń skóry, należy przerwać

leczenie produktem Rebif aż do momentu wygojenia skóry. Pacjenci z pojedynczymi zmianami mogą kontynuować leczenie pod warunkiem, że martwica nie jest zbyt rozległa.

Zaburzenia czynności wątroby

W badaniach klinicznych z produktem Rebif często obserwowano bezobjawowe zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych (w szczególności AlAT), a u 1-3% pacjentów aktywność aminotransferazy wątrobowej zwiększyła się nawet ponad 5-ciokrotnie w stosunku do górnej granicy normy (GGN). Aktywność AlAT w surowicy należy oznaczyć przed rozpoczęciem terapii, po 1, 3 i 6 miesiącach leczenia, a następnie, jeżeli nie występują żadne objawy kliniczne, badania powinny być okresowo powtarzane. Jeżeli aktywność AlAT zwiększy się ponad 5-ciokrotnie w stosunku do górnej granicy normy, należy zmniejszyć dawkę produktu Rebif, a następnie, po unormowaniu aktywności AlAT, stopniowo zwiększać dawkę. U pacjentów z poważnymi chorobami wątroby w wywiadzie, z klinicznymi objawami czynnej choroby wątroby, uzależnionych od alkoholu lub ze zwiększoną aktywnością AlAT ($>2,5 \times \text{GGN}$), należy zachować szczególną ostrożność na początku leczenia produktem Rebif. Leczenie produktem Rebif należy przerwać, jeżeli pojawi się żółtaczka lub inne kliniczne objawy zaburzenia czynności wątroby.

Rebif, podobnie jak inne interferony beta, może spowodować ciężkie uszkodzenie wątroby, w tym ostrą niewydolność wątroby (patrz punkt 4.8). Większość przypadków ciężkiego uszkodzenia wątroby odnotowano w pierwszych sześciu miesiącach leczenia. Mechanizm tej rzadko występującej objawowej dysfunkcji wątroby nie jest znany. Nie zidentyfikowano również żadnych specyficznych czynników ryzyka.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Zespół nerczycowy

Podczas leczenia produktami zawierającymi interferon beta zgłaszano przypadki zespołu nerczycowego wywołanego przez różne rodzaje nefropatii, w tym ogniskowe segmentalne stwardnienie kłębuszków nerkowych z zapadnięciem pętli włosniczkowych (ang. collapsing FSGS), zmianę minimalną (ang. MCD), błoniasto-rozplemowe kłębuszkowe zapalenie nerek (ang. MPGN) i mezangialne kłębuszkowe zapalenie nerek (ang. MGN). Zdarzenia te zgłaszano w różnych okresach w trakcie leczenia i mogą one występować po kilku latach stosowania interferonu beta. Zaleca się okresowe monitorowanie wczesnych objawów podmiotowych lub przedmiotowych, takich jak obrzęki, białkomocz czy zaburzona czynność nerek, zwłaszcza u pacjentów z wysokim ryzykiem wystąpienia choroby nerek. Konieczne jest szybkie podjęcie leczenia zespołu nerczycowego i rozważenie przerwania leczenia produktem Rebif.

Zmiany wyników badań laboratoryjnych

Ze stosowaniem interferonów związane są zmiany wyników badań laboratoryjnych. Dlatego oprócz badań zwykle wymaganych do monitorowania pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, podczas leczenia interferonem beta-1a zaleca się dodatkowo wykonywanie testów czynnościowych wątroby, określanie liczby leukocytów wraz z rozmazem i oznaczanie liczby płytek krwi po 1, 3 i 6 miesiącach leczenia, a następnie, jeżeli nie występują żadne objawy kliniczne, okresowe powtarzanie badań.

Zaburzenia czynności tarczycy

U pacjentów stosujących produkt Rebif mogą wystąpić nowe lub nasilić się istniejące zaburzenia czynności tarczycy. Zaleca się wykonanie podstawowych testów czynnościowych tarczycy w początkowej fazie leczenia i, jeśli badania te wykażą nieprawidłowość, powtarzanie ich co 6-12 miesięcy. Jeżeli badanie początkowe nie wskazuje na nieprawidłowości czynności tarczycy, dalsze rutynowe badania nie są konieczne. Należy je jednak wykonać w przypadku wystąpienia objawów sugerujących dysfunkcję tego narządu (patrz punkt 4.8).

Ciężka niewydolność nerek lub wątroby i ciężkie zahamowanie czynności szpiku kostnego

Należy zachować ostrożność i rozważyć ściśle monitorowanie podczas podawania interferonu beta-1a pacjentom z ciężką niewydolnością nerek i wątroby oraz pacjentom z ciężkim zahamowaniem czynności szpiku kostnego.

Przeciwciała neutralizujące

W surowicy mogą powstawać przeciwciała neutralizujące, skierowane przeciw interferonowi beta-1a. Częstość występowania tych przeciwciał jak dotąd nie jest dokładnie poznana. Z danych klinicznych wynika, że po 24-48 miesiącach leczenia produktem Rebif 22 mikrogramy, u około 24% pacjentów powstają przeciwciała przeciw interferonowi beta-1a, których poziom w surowicy się utrzymuje. Jak wykazano, obecność przeciwciał osłabia odpowiedź farmakodynamiczną na interferon beta-1a (beta-2 mikroglobulina i neopteryna). Chociaż kliniczne znaczenie indukcji powstawania przeciwciał nie zostało w pełni wyjaśnione, powstawanie przeciwciał neutralizujących związane jest ze zmniejszoną skutecznością w odniesieniu do objawów klinicznych i zmian w MRI (rezonansie magnetycznym). Jeśli pacjent słabo odpowiada na leczenie produktem Rebif, a stwierdza się obecność przeciwciał neutralizujących, lekarz prowadzący powinien rozważyć stosunek korzyści do ryzyka kontynuowania leczenia produktem Rebif.

Stosowanie różnych testów w celu wykrycia przeciwciał w surowicy i różniące się definicje dodatnich wyników badań na przeciwciała, powodują ograniczenie możliwości porównywania antygenowości pomiędzy różnymi produktami.

Inne postacie stwardnienia rozsianego

Dostępne są nieliczne dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i skuteczności u niechodzących pacjentów ze stwardnieniem rozsianym. Produkt Rebif nie był badany u pacjentów z pierwotnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego i nie należy go stosować w tej grupie chorych.

Substancje pomocnicze

Zawartość sodu

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

Alkohol benzylowy

Produkt leczniczy zawiera alkohol benzylowy. Alkohol benzylowy może powodować reakcje alergiczne.

Pacjenci w wieku poniżej 3 lat powinni być monitorowani pod kątem objawów ze strony układu oddechowego.

Należy poinformować kobiety w ciąży lub karmiące piersią o możliwym ryzyku związanym z obecnością substancji pomocniczej - alkoholu benzylowego, który z czasem może się kumulować i powodować kwasicę metaboliczną. Produkt leczniczy należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby ze względu na możliwe ryzyko związane z substancją pomocniczą - alkoholem benzylowym, który z czasem może się kumulować i powodować kwasicę metaboliczną.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji interferonu beta-1a z innymi lekami u ludzi.

Opisywano, że interferony zmniejszają aktywność enzymów zależnych od wątrobowego cytochromu P450 u ludzi i zwierząt. Należy zachować ostrożność w przypadku podawania produktu Rebif w skojarzeniu z lekami, które mają mały indeks terapeutyczny i których klirens jest przede wszystkim zależny od aktywności układu cytochromu P450 w wątrobie, jak np. leki przeciwpadaczkowe i niektóre grupy leków przeciwdepresyjnych.

Nie prowadzono badań dotyczących interakcji produktu Rebif z kortykosteroidami lub adrenokortykotropiną (ACTH). Badania kliniczne wskazują, że pacjenci ze stwardnieniem rozsianym mogą otrzymywać produkt Rebif i kortykosteroidy lub ACTH podczas rzutów choroby.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Dane pochodzące z dużej liczby rejestrów (ponad 1000 kobiet w ciąży) i doświadczenia po wprowadzeniu produktu do obrotu wykazują brak zwiększonego ryzyka wystąpienia poważnych wad wrodzonych po ekspozycji na interferon-beta przed zapłodnieniem lub w pierwszym trymestrze ciąży. Czas trwania ekspozycji w pierwszym trymestrze ciąży jest jednak niepewny, ponieważ dane zbierano, gdy stosowanie interferonu beta było w ciąży przeciwwskazane i leczenie prawdopodobnie przerwano, gdy wykryto i (lub) potwierdzono ciążę. Doświadczenie z ekspozycją w drugim i trzecim trymestrze jest bardzo ograniczone.

Dane z badań na zwierzętach (patrz punkt 5.3) wskazują na możliwość zwiększonego ryzyka samoistnego poronienia. Na podstawie obecnie dostępnych danych nie można odpowiednio ocenić ryzyka samoistnych poronień u kobiet w ciąży po ekspozycji na interferon beta, ale dane te nie sugerują jak dotąd zwiększonego zagrożenia.

Jeśli jest to uzasadnione klinicznie, można rozważyć stosowanie produktu Rebif w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Ograniczone informacje dotyczące przenikania interferonu beta-1a do mleka ludzkiego, w połączeniu z właściwościami chemicznymi/fizjologicznymi interferonu beta sugerują, że ilości interferonu beta-1a przenikającego do mleka ludzkiego są znikome. Nie należy się spodziewać szkodliwych skutków działania na organizm noworodka/dziecka karmionego piersią.

Produkt Rebif można stosować w okresie karmienia piersią.

Płodność

Nie badano wpływu produktu Rebif na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Działania niepożądane ze strony ośrodkowego układu nerwowego związane ze stosowaniem interferonu beta (np. zawroty głowy) mogą wywierać wpływ na zdolność pacjenta do prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi związanymi z terapią produktem Rebif są objawy grypopodobne. Objawy te są zwykle najsilniej wyrażone na początku terapii, a częstość występowania tych objawów zmniejsza się w trakcie leczenia.

W pierwszych 6-ciu miesiącach terapii u około 70% pacjentów przyjmujących produkt Rebif występuje typowy dla terapii interferonem zespół objawów grypopodobnych. U około 30% pacjentów występują też reakcje w miejscu wstrzyknięcia, przeważnie w postaci łagodnego odczynu zapalnego lub rumienia. Często badania laboratoryjne wykazują również bezobjawowe zaburzenia czynności wątroby i zmniejszenie liczby leukocytów.

Większość działań niepożądanych zaobserwowanych podczas terapii interferonem beta-1a jest zwykle łagodna, przemijająca i ustępuje po zmniejszeniu dawki leku. W przypadku ciężkich lub długo utrzymujących się objawów niepożądanych, po uzgodnieniu z lekarzem można okresowo zmniejszyć dawkę produktu Rebif lub przerwać leczenie.

Podsumowanie działań niepożądanych

Przedstawione działania niepożądane rozpoznano podczas badań klinicznych, a także zgłoszono po wprowadzeniu produktu do obrotu (*gwiazdka [*] wskazuje działania niepożądane zidentyfikowane podczas nadzoru po wprowadzeniu do obrotu*). Częstości występowania zdefiniowano następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Bardzo często: neutropenia, limfopenia, leukopenia, małopłytkowość, niedokrwistość.
Rzadko: mikroangiopatia zakrzepowa, w tym zakrzepowa płamica małopłytkowa i zespół hemolityczno-mocznicowy* (dotyczy klasy produktów zawierających interferon beta; patrz punkt 4.4), pancytopenia*.

Zaburzenia endokrynologiczne

Niezbyt często: zaburzenia czynności tarczycy, najczęściej objawiające się nadczynnością lub niedoczynnością tarczycy.

Zaburzenia układu immunologicznego

Rzadko: reakcje anafilaktyczne*

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Bardzo często: bezobjawowe zwiększenie aktywności aminotransferaz.
Często: znaczne zwiększenie aktywności aminotransferaz.
Niezbyt często: zapalenie wątroby z żółtaczką lub bez żółtaczki*.
Rzadko: niewydolność wątroby* (patrz punkt 4.4), autoimmunologiczne zapalenie wątroby*.

Zaburzenia psychiczne

Często: depresja, bezsenność.
Rzadko: próby samobójcze*.

Zaburzenia układu nerwowego

Bardzo często: ból głowy.
Niezbyt często: drgawki*.
Częstość nieznana: przejściowe objawy neurologiczne (tzn. zmniejszenie czucia, skurcze mięśni, parestezje, zaburzenia chodu, sztywność mięśni i stawów) mogące naśladować zaostrzenia objawów stwardnienia rozsianego*.

Zaburzenia oka

Niezbyt często: zaburzenia naczyniowe siatkówki (np. retinopatia, wysięki o wyglądzie kłębka waty w siatkówce, niedrożność tętnicy lub żyły siatkówki)*.

Zaburzenia naczyniowe

Niezbyt często: incydenty zakrzepowo-zatorowe*.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Niezbyt często: duszność*.

Częstość nieznana: tętnicze nadciśnienie płucne* (oznaczenie grupy produktów zawierających interferon, patrz punkt „Tętnicze nadciśnienie płucne”).

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: biegunka, wymioty, nudności.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często: świąd, wysypka, wysypka rumieniowa, wysypka grudkowo-plamkowa, łysienie*.

Niezbyt często: pokrzywka*.

Rzadko: obrzęk Quinckego (obrzęk naczynioruchowy)*, rumień wielopostaciowy*, reakcje skórne podobne do objawów rumienia wielopostaciowego*, zespół Stevensa-Johnsona*.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Często: ból mięśni, ból stawów.

Rzadko: toczень rumieniowaty indukowany lekami*.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Rzadko: zespół nerczycowy*, stwardnienie kłębuszków nerkowych* (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Bardzo często: stany zapalne w miejscu wstrzyknięcia, reakcje w miejscu wstrzyknięcia, objawy grypopodobne.

Często: ból w miejscu wstrzyknięcia, zmęczenie, dreszcze, gorączka.

Niezbyt często: martwica w miejscu wstrzyknięcia, naciek w miejscu wstrzyknięcia, ropień w miejscu wstrzyknięcia, zakażenia w miejscu wstrzyknięcia*, zwiększona potliwość*.

Rzadko: zapalenie tkanki łącznej w miejscu wstrzyknięcia*.

Częstość nieznana: zapalenie tkanki podskórnej (występowało w miejscu wstrzyknięcia).

Dzieci i młodzież

Nie prowadzono żadnych formalnych badań klinicznych ani farmakokinetycznych u dzieci i młodzieży. Nieliczne dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania wskazują, że bezpieczeństwo stosowania produktu Rebif 22 mikrogramy lub 44 mikrogramy trzy razy w tygodniu u dzieci i młodzieży (od 2 do 17 lat) jest podobne, jak u osób dorosłych.

Działania typowe dla klasy leków

Przyjmowanie interferonów jest związane z występowaniem jadłowstrętu, zawrotów głowy, lęku, zaburzeń rytmu, rozszerzenia naczyń i kołatania serca, obfitego krwawienia miesięczkowego i krwotoków z dróg rodnych.

Podczas leczenia interferonem beta może wystąpić zwiększona produkcja autoprzeciwciał.

Tętnicze nadciśnienie płucne

W związku ze stosowaniem produktów zawierających interferon beta zgłaszano przypadki tętniczego nadciśnienia płucnego (ang. pulmonary arterial hypertension, PAH). Zdarzenia zgłaszano w różnych momentach leczenia, w tym kilka lat po rozpoczęciu leczenia interferonem beta.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

W razie przedawkowania, pacjentów należy hospitalizować w celu przeprowadzenia obserwacji oraz należy wdrożyć odpowiednie leczenie podtrzymujące.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunostymulujące, interferony, kod ATC: L03AB07

Interferony są grupą endogennych glikoprotein, o właściwościach immunomodulujących, przeciwwirusowych i antyproliferacyjnych.

Rebif (interferon beta-1a) ma taką samą sekwencję aminokwasów jak endogenne ludzki interferon beta. Jest on wytwarzany w komórkach ssaków (jajnik chomika chińskiego) i dlatego jest glikozylowany jak białko naturalne.

Bez względu na drogę podawania, ze stosowaniem produktu Rebif wiążą się wyraźne zmiany farmakodynamiczne. Po podaniu dawki pojedynczej, aktywność wewnątrzkomórkowa i aktywność w surowicy syntetazy 2-5A oraz stężenia beta-2 mikroglobuliny i neopteryny w surowicy zwiększają się w ciągu 24 godzin i zaczynają zmniejszać się w ciągu 2 dni. Podania domięśniowe i podskórne powodują odpowiedzi mogące się w pełni na siebie nakładać. Po podaniu podskórnym kolejno czterech dawek w odstępach co 48 godzin, te odpowiedzi biologiczne są silniej wyrażone bez objawów rozwoju tolerancji.

U zdrowych ochotników interferon beta-1a podany podskórnie indukuje biologiczne markery odpowiedzi na leczenie (np. aktywność 2',5'-OAS, neopterynę i beta-2-mikroglobulinę). Po pojedynczym wstrzyknięciu podskórnym, maksymalne stężenie neopteryny, beta-2-mikroglobuliny i 2',5'-OAS występowało po 24-48 godzinach, MX1 po 12 godzinach, natomiast ekspresji genów OAS1 i OAS2 po 24 godzinach. Maksymalne stężenia o podobnej wartości i podobnym czasie występowania obserwowano dla większości tych markerów po pierwszym i szóstym podaniu.

Dokładny mechanizm działania produktu Rebif w stwardnieniu rozsianym jest w dalszym ciągu badany.

Pojedynczy epizod kliniczny sugerujący stwardnienie rozsiane

Przeprowadzono jedno 2-letnie, kontrolowane placebo badanie kliniczne z udziałem pacjentów z pojedynczym epizodem klinicznym sugerującym demielinizację z powodu stwardnienia rozsianego. Pacjenci włączeni do badania mieli przynajmniej dwie zmiany nieme klinicznie w obrazach T2-zależnych w badaniu MRI, o rozmiarze przynajmniej 3 mm, z których przynajmniej jedna była

jajowata, albo okołokomorowa, lub podnamiotowa. Należało wykluczyć inne niż stwardnienie rozsiane choroby, które mogłyby lepiej tłumaczyć objawy przedmiotowe i podmiotowe.

Pacjentów przydzielono losowo metodą podwójnie ślepej próby do grupy otrzymującej produkt Rebif 44 mikrogramy trzy razy na tydzień, produkt Rebif 44 mikrogramy raz na tydzień lub placebo. W razie wystąpienia drugiego epizodu klinicznego demielinizacji potwierdzającego jawne stwardnienie rozsiane, pacjenci przeszli na zalecane dawkowanie produktu Rebif 44 mikrogramy trzy razy na tydzień w sposób otwarty z zachowaniem zaślepienia, jak w początkowej randomizacji.

Wyniki skuteczności produktu Rebif 44 mikrogramy podawanego trzy razy na tydzień w porównaniu z placebo uzyskane w tym badaniu są następujące:

Parametr Statystyka	Leczenie		Porównanie leczenia		
	Placebo (n=171)	Rebif 44 µg 3x tydzień (n=171)	Rebif 44 µg 3x tydzień z placebo Redukcja ryzyka	Współczynnik proporcjonalnego hazardu Coxa [95% CI]	Log-rank wartość p
Zmiana wg kryteriów McDonalda (2005)					
Liczba epizodów	144	106	51%	0,49 [0,38; 0,64]	<0,001
Estymator KM	85,8%	62,5%			
Zmiana w klinicznie jawne stwardnienie rozsiane					
Liczba epizodów	60	33	52%	0,48 [0,31; 0,73]	<0,001
Estymator KM	37,5%	20,6%			
Średnia łączna liczba pojedynczych zmian aktywnych na osobę na badanie w okresie podwójnie ślepej próby					
Średnie najmniejszych kwadratów (SE)	2,59 (0,30)	0,50 (0,06)	81%	0,19 [0,14; 0,26]*	<0,001
3x tydzień: trzy razy na tydzień, CI: przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)					
* stosunek średnich najmniejszych kwadratów [95% CI]					

Dotychczas nie zdefiniowano pacjentów wysokiego ryzyka, chociaż bardziej konserwatywne stanowisko przyjmuje przynajmniej dziewięć hiperintensywnych zmian T2-zależnych we wstępnym badaniu MRI i przynajmniej jedną nową zmianę T2-zależną lub jedną nową zmianę wzmacniającą się po podaniu gadolinu w kolejnym badaniu MRI wykonanym przynajmniej 1 miesiąc po badaniu wstępnym. W każdym przypadku leczenie powinno się rozważać jedynie u pacjentów wysokiego ryzyka.

Remitująco-rzutowa postać stwardnienia rozsianego

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu Rebif oceniano u pacjentów z remitująco-rzutową postacią stwardnienia rozsianego w dawkach od 11 do 44 mikrogramów (3-12 milionów j.m.), podawanych podskórnym trzy razy w tygodniu. Wykazano, że Rebif 22 mikrogramy w zalecanej dawce zmniejszał częstość występowania (o około 30% przez 2 lata) i nasilenie rzutów klinicznych u pacjentów, u których wystąpiły co najmniej dwa rzuty w ciągu ostatnich dwóch lat i u których początkowa wartość EDSS wynosiła 0-5,0. Odsetek pacjentów, u których postęp niepełnosprawności definiowanej jako zwiększenie o co najmniej 1 punkt w skali EDSS potwierdzonej w odstępie 3 miesięcy, zmniejszał się z 39% (w grupie placebo) do 30% (w grupie Rebif 22 mikrogramy). Powyżej 4 lat, obserwowano zmniejszenie średniego wskaźnika zaostreżeń choroby o 22% u pacjentów leczonych produktem Rebif 22 mikrogramy i o 29% u pacjentów leczonych produktem Rebif 44 mikrogramy w porównaniu z grupą pacjentów leczonych placebo przez 2 lata, a następnie produktem Rebif 22 lub Rebif 44 mikrogramy przez kolejne 2 lata.

Wtórnie postępująca postać stwardnienia rozsianego

W trwającym trzy lata badaniu pacjentów z wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego (EDSS 3-6,5), u których stwierdzono kliniczny postęp choroby w ciągu ostatnich dwóch lat

i u których nie wystąpiły rzuty choroby w ciągu ostatnich 8 tygodni, nie stwierdzono, by Rebif miał jakiegokolwiek wpływ na postęp niesprawności ruchowej, ale liczba rzutów zmniejszyła się o ok. 30%. Dzieląc pacjentów na dwie podgrupy (na tych, u których wystąpił rzut w ciągu dwóch lat przed rozpoczęciem badania i na tych, u których nie wystąpił rzut choroby w podanym okresie), nie stwierdzono żadnego wpływu na niesprawność ruchową u pacjentów bez rzutów choroby, ale u pacjentów cierpiących na rzutową postać choroby, stopień postępu niesprawności ruchowej zmniejszył się pod koniec badania z 70% (grupa placebo) do 57% (kuracja łączona Rebif 22 mikrogramy i Rebif 44 mikrogramy). Z rozważą należy interpretować podane powyżej wyniki badań wykonanych na podgrupach pacjentów.

Pierwotnie postępująca postać stwardnienia rozsianego

Produkt Rebif nie był badany u pacjentów z pierwotnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego, i nie należy go stosować w tej grupie pacjentów.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

U zdrowych ochotników, po podaniu dożylnym stężenie interferonu beta-1a wykazuje ostry, wielowykładniczy spadek, a stężenia w surowicy są proporcjonalne do jego dawki. Po podaniu podskórnym i domięśniowym produktu Rebif ekspozycja na interferon beta jest równoważna.

Dystrybucja

Po wielokrotnych wstrzyknięciach podskórnych produktu Rebif w dawkach 22 i 44 mikrogramów, maksymalne stężenie obserwowano zazwyczaj po 8 godzinach, ale było to bardzo zmienne.

Eliminacja

Po wielokrotnym podawaniu podskórnym zdrowym ochotnikom, główne parametry farmakokinetyczne (AUC_{tau} i C_{max}) zwiększały się proporcjonalnie do zwiększenia dawki od 22 mikrogramów do 44 mikrogramów. Szacowany pozorny okres półtrwania wynosi 50-60 godzin, co jest zgodne z akumulacją obserwowaną po wielokrotnym dawkowaniu.

Metabolizm

Interferon beta-1a jest głównie metabolizowany i wydalany przez wątrobę i nerki.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym i genotoksyczności, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Nie badano wpływu produktu Rebif na powstawanie nowotworów.

Badania wykonane na małpach nie wykazały toksycznego wpływu na zarodek i płód. W badaniach na zwierzętach po zastosowaniu innych alfa i beta-interferonów zgłaszano zwiększone ryzyko poronień. Nie ma dostępnych informacji dotyczących wpływu interferonu beta-1a na płodność samców.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Mannitol
Poloksamer 188
L-metionina
Alkohol benzylowy
Octan sodu

Kwas octowy do dostosowania pH
Wodorotlenek sodu do dostosowania pH
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

18 miesięcy

Po pierwszym wstrzyknięciu użyć w ciągu 28 dni.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C-8°C), należy unikać przechowywania leku w pobliżu komory zamrażalnika. Nie zamrażać. Przechowywać wkład w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Wstrzykiwacz (RebiSmart) zawierający napełniony wkład Rebif należy przechowywać w lodówce (2°C-8°C) w pojemniku do przechowywania.

Stosując lek ambulatoryjnie, pacjent może wyjąć Rebif z lodówki i przechowywać w temperaturze nie wyższej niż 25°C jednorazowo przez okres do 14 dni. Następnie Rebif należy umieścić w lodówce i zużyć przed upływem terminu ważności.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Wkłady (ze szkła typu I) z korkiem (z gumy) i karbowanym wieczkiem (z aluminium i gumy halobutylowej), zawierające 1,5 ml roztwór do wstrzykiwań.

Opakowanie zawiera 2 wkłady.

Opakowanie zawiera dawkę wymaganą dla pacjenta podczas pierwszego miesiąca terapii.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Roztwór do wstrzykiwań w napełnionym wkładzie jest gotowy do użycia za pomocą elektronicznego wstrzykiwacza RebiSmart. Przechowywanie wstrzykiwacza z wkładem, patrz punkt 6.4.

Do wielokrotnego użytku. Nie należy wstrzykiwać roztworu, jeśli nie jest on przejrzysty do opalizującego, gdy zawiera cząstki lub inne widoczne oznaki rozkładu.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/98/063/010

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 04 maja 1998

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 04 maja 2008

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rebif 22 mikrogramy, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony zawiera 22 mikrogramy (6 mln j.m.*) interferonu beta-1a** w 0,5 ml roztworu.

* milion jednostek międzynarodowych, mierzony biologiczną metodą efektu cytopatycznego (CPE) wobec własnego standardu wytwórcy interferonu beta-1a, kalibrowanego wobec aktualnego międzynarodowego standardu NIH (GB-23-902-531).

** wytwarzany metodą rekombinacji DNA w komórkach jajnika chomika chińskiego (ang. *Chinese hamster ovary Cells* – CHO-K1).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: Zawiera 2,5 mg alkoholu benzylowego na dawkę 0,5 ml. Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu.

Roztwór przejrzysty do opalizującego o pH 3,5 do 4,5 i osmolarności 250 do 450 mOsm/l.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Rebif jest wskazany w leczeniu postaci stwardnienia rozsianego przebiegającej z rzutami. W badaniach klinicznych oznacza to wystąpienie przynajmniej dwóch lub większej liczby rzutów w ciągu ostatnich dwóch lat (patrz punkt 5.1).

Nie udowodniono skuteczności u pacjentów z wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego przebiegającą bez rzutów (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie należy rozpoczynać pod nadzorem lekarza doświadczonego w leczeniu tej choroby.

Produkt Rebif dostępny jest w trzech dawkach: 8,8 mikrograma, 22 mikrogramy i 44 mikrogramy. Dla pacjentów rozpoczynających leczenie dostępne są produkty Rebif 8,8 mikrograma i Rebif 22 mikrogramy w opakowaniu zawierającym dawkę wymaganą dla pacjenta podczas pierwszego miesiąca terapii.

Dawkowanie

Zalecane dawkowanie produktu Rebif to 44 mikrogramy podawane trzy razy w tygodniu we wstrzyknięciu podskórnym. Mniejsza dawka 22 mikrogramy, także podawana trzy razy w tygodniu we wstrzyknięciu podskórnym, jest zalecana pacjentom, którzy w ocenie lekarza prowadzącego leczenie nie tolerują większych dawek.

Na początku leczenia produktem Rebif należy stopniowo zwiększać dawkę w celu umożliwienia rozwoju tachyfilaksji i zmniejszenia w ten sposób działań niepożądanych. Zestaw startowy Rebif odpowiada potrzebom pacjenta podczas pierwszego miesiąca terapii.

Dzieci i młodzież

Nie prowadzono żadnych formalnych badań klinicznych ani farmakokinetycznych u dzieci i młodzieży. W ramach retrospektywnego badania kohortowego obejmującego dzieci i młodzież zebrano jednak dane na temat bezpieczeństwa stosowania produktu Rebif, uzyskane w oparciu o dokumentację medyczną dzieci (n=52) i młodzieży (n=255). Wyniki tego badania wskazują, że bezpieczeństwo stosowania produktu Rebif 22 mikrogramy lub 44 mikrogramy po podaniu podskórnym trzy razy w tygodniu u dzieci (od 2 do 11 lat) i młodzieży (od 12 do 17 lat) jest podobne, jak u osób dorosłych.

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Rebif u dzieci w wieku do 2 lat. Produktu leczniczego Rebif nie należy stosować w tej grupie wiekowej.

Sposób podawania

RebiDose jest gotowym do użycia wstrzykiwaczem półautomatycznym napelnionym do wstrzyknięcia podskórnego. Jest przeznaczony do jednorazowego użytku i można go stosować wyłącznie po odpowiednim przeszkoleniu pacjenta i (lub) opiekuna.

Aby podać produkt Rebif przy użyciu RebiDose, należy przestrzegać instrukcji zawartej w ulotce dla pacjenta.

W celu zmniejszenia objawów grypopodobnych związanych ze stosowaniem produktu Rebif zaleca się podanie przeciwgorączkowego leku przeciwbólowego przed wykonaniem wstrzyknięcia i dodatkowo 24 godziny po każdym wstrzyknięciu.

Obecnie nie wiadomo, jak długo pacjenci powinni być leczeni. Nie wykazano bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu Rebif w leczeniu trwającym ponad 4 lata. Zaleca się, aby pacjenci byli poddawani ocenie co najmniej raz na 2 lata w okresie 4 lat po rozpoczęciu leczenia produktem Rebif. Decyzja o dłuższym czasie leczenia powinna być podjęta w każdym przypadku indywidualnie przez lekarza prowadzącego.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na naturalny lub rekombinowany interferon beta lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Aktualne ciężkie zaburzenia depresyjne i (lub) myśli samobójcze (patrz punkt 4.4 i 4.8).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Ogólne zalecenia

Pacjentów należy poinformować o najczęstszych działaniach niepożądanych, związanych z podawaniem interferonu beta, włącznie z objawami zespołu grypopodobnego (patrz punkt 4.8). Objawy te są zwykle najsilniej wyrażone na początku leczenia, jednakże częstość ich występowania i intensywność zmniejsza się w dalszym toku leczenia.

Mikroangiopatia zakrzepowa (ang. *thrombotic microangiopathy*, TMA)

Podczas leczenia interferonem beta zgłaszano przypadki TMA (w tym przypadki śmiertelne), występującej pod postacią zakrzepowej plamicy małopłytkowej (TTP) lub hemolitycznego zespołu mocznicowego (HUS). Zdarzenia zgłaszano w różnych okresach leczenia i mogą one występować po kilku tygodniach, a nawet kilku latach, od rozpoczęcia leczenia interferonem beta. Wczesne objawy

kliniczne obejmują trombocytopenię, nowo rozpoznane nadciśnienie, gorączkę, objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego (np. splątanie i niedowład) i zaburzenie czynności nerek. Do wyników badań laboratoryjnych wskazujących na TMA należą: zmniejszona liczba płytek, podwyższone stężenie dehydrogenazy mleczanowej (LDH) w surowicy wskutek hemolizy oraz obecność schistocytów (fragmentów erytrocytów) w rozmazie krwi. Dlatego w razie stwierdzenia klinicznych objawów TMA zaleca się wykonanie dodatkowych badań poziomu płytek, LDH w surowicy, rozmazu krwi i czynności nerek. W razie rozpoznania TMA, konieczne jest bezzwłoczne wdrożenie leczenia (w tym rozważenie wymiany osocza) i zalecane jest natychmiastowe odstawienie produktu Rebif.

Depresja i myśli samobójcze

Należy zachować ostrożność w przypadku przepisywania produktu Rebif pacjentom cierpiącym na zaburzenia depresyjne w przeszłości lub obecnie, szczególnie tym, którzy mieli myśli samobójcze (patrz punkt 4.3). Wiadomo, że depresja i myśli samobójcze częściej występują w populacji osób ze stwardnieniem rozsianym oraz w związku ze stosowaniem interferonów. Pacjentów leczonych produktem Rebif należy poinformować, aby natychmiast zgłaszali wszelkie objawy depresji i (lub) myśli samobójcze lekarzowi prowadzącemu. Pacjenci wykazujący depresję powinni być ściśle monitorowani podczas terapii produktem Rebif i odpowiednio leczeni. Należy również rozważyć przerwanie leczenia produktem Rebif (patrz punkt 4.3 i punkt 4.8).

Zaburzenia drgawkowe

Należy zachować ostrożność w przypadku przepisywania produktu Rebif pacjentom z napadami drgawkowymi występującymi w przeszłości, oraz pacjentom z padaczką, u których w wywiadzie napady padaczkowe były niewystarczająco kontrolowane przez leczenie (patrz punkt 4.5 i 4.8).

Choroba serca

Pacjenci z chorobą serca, taką jak dławica piersiowa, zastoinowa niewydolność serca lub arytmia, powinni być ściśle monitorowani w celu wykrycia pogorszenia ich stanu klinicznego podczas rozpoczynania leczenia interferonem beta-1a. Objawy zespołu grypopodobnego, związane z leczeniem interferonem beta-1a, mogą okazać się obciążające dla pacjentów z chorobami serca.

Martwica w miejscu wstrzyknięcia

U pacjentów stosujących Rebif opisywano martwicę w miejscu wstrzyknięcia (patrz punkt 4.8). W celu zminimalizowania ryzyka wystąpienia martwicy w miejscu wstrzyknięcia, pacjentów należy poinformować o konieczności:

- stosowania aseptycznej techniki wstrzyknięcia,
- zmiany miejsca wstrzyknięcia przy każdej dawce.

Należy okresowo sprawdzać, w jaki sposób pacjent podaje sobie lek, zwłaszcza gdy występowały reakcje w miejscu wstrzyknięcia.

Jeżeli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek uszkodzenia skóry, którym może towarzyszyć obrzęk lub sączenie się płynu z miejsca wstrzyknięcia, należy skonsultować się z lekarzem przed podaniem kolejnej dawki produktu Rebif. W razie wystąpienia rozległych uszkodzeń skóry, należy przerwać leczenie produktem Rebif aż do momentu wygojenia skóry. Pacjenci z pojedynczymi zmianami mogą kontynuować leczenie pod warunkiem, że martwica nie jest zbyt rozległa.

Zaburzenia czynności wątroby

W badaniach klinicznych z produktem Rebif często obserwowano bezobjawowe zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych (w szczególności ALAT), a u 1-3% pacjentów aktywność aminotransferazy wątrobowej zwiększyła się nawet ponad 5-ciokrotnie w stosunku do górnej granicy normy (GGN). Aktywność ALAT w surowicy należy oznaczyć przed rozpoczęciem terapii, po 1,

3 i 6 miesiącach leczenia, a następnie, jeżeli nie występują żadne objawy kliniczne, badania powinny być okresowo powtarzane. Jeżeli aktywność ALAT zwiększy się ponad 5-ciokrotnie w stosunku do górnej granicy normy, należy zmniejszyć dawkę produktu Rebif, a następnie, po unormowaniu aktywności ALAT, stopniowo zwiększać dawkę. U pacjentów z poważnymi chorobami wątroby w wywiadzie, z klinicznymi objawami czynnej choroby wątroby, uzależnionych od alkoholu lub ze zwiększoną aktywnością ALAT ($>2,5 \times \text{GGN}$), należy zachować szczególną ostrożność na początku leczenia produktem Rebif. Leczenie produktem Rebif należy przerwać, jeżeli pojawi się żółtaczka lub inne kliniczne objawy zaburzenia czynności wątroby.

Rebif, podobnie jak inne interferony beta, może spowodować ciężkie uszkodzenie wątroby, w tym ostrą niewydolność wątroby (patrz punkt 4.8). Większość przypadków ciężkiego uszkodzenia wątroby odnotowano w pierwszych sześciu miesiącach leczenia. Mechanizm tej rzadko występującej objawowej dysfunkcji wątroby nie jest znany. Nie zidentyfikowano również żadnych specyficznych czynników ryzyka.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Zespół nerczycowy

Podczas leczenia produktami zawierającymi interferon beta zgłaszano przypadki zespołu nerczycowego wywołanego przez różne rodzaje nefropatii, w tym ogniskowe segmentalne stwardnienie kłębuszków nerkowych z zapadnięciem pętli włosniczkowych (ang. collapsing FSGS), zmianę minimalną (ang. MCD), błoniasto-rozplamowe kłębuszkowe zapalenie nerek (ang. MPGN) i mezangialne kłębuszkowe zapalenie nerek (ang. MGN). Zdarzenia te zgłaszano w różnych okresach w trakcie leczenia i mogą one występować po kilku latach stosowania interferonu beta. Zaleca się okresowe monitorowanie wczesnych objawów podmiotowych lub przedmiotowych, takich jak obrzęki, białkomocz czy zaburzona czynność nerek, zwłaszcza u pacjentów z wysokim ryzykiem wystąpienia choroby nerek. Konieczne jest szybkie podjęcie leczenia zespołu nerczycowego i rozważenie przerwania leczenia produktem Rebif.

Zmiany wyników badań laboratoryjnych

Ze stosowaniem interferonów związane są zmiany wyników badań laboratoryjnych. Dlatego oprócz badań zwykle wymaganych do monitorowania pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, podczas leczenia interferonem beta-1a zaleca się dodatkowo wykonywanie testów czynnościowych wątroby, określanie liczby leukocytów wraz z rozmazem i oznaczanie liczby płytek krwi po 1, 3 i 6 miesiącach leczenia, a następnie, jeżeli nie występują żadne objawy kliniczne, okresowe powtarzanie badań.

Zaburzenia czynności tarczycy

U pacjentów stosujących produkt Rebif mogą wystąpić nowe lub nasilić się istniejące zaburzenia czynności tarczycy. Zaleca się wykonanie podstawowych testów czynnościowych tarczycy w początkowej fazie leczenia i, jeśli badania te wykażą nieprawidłowość, powtarzanie ich co 6-12 miesięcy. Jeżeli badanie początkowe nie wskazuje na nieprawidłowości czynności tarczycy, dalsze rutynowe badania nie są konieczne. Należy je jednak wykonać w przypadku wystąpienia objawów sugerujących dysfunkcję tego narządu (patrz punkt 4.8).

Ciężka niewydolność nerek lub wątroby i ciężkie zahamowanie czynności szpiku kostnego

Należy zachować ostrożność i rozważyć ściśle monitorowanie podczas podawania interferonu beta-1a pacjentom z ciężką niewydolnością nerek i wątroby oraz pacjentom z ciężkim zahamowaniem czynności szpiku kostnego.

Przeciwciała neutralizujące

W surowicy mogą powstawać przeciwciała neutralizujące, skierowane przeciw interferonowi beta-1a. Częstość występowania tych przeciwciał jak dotąd nie jest dokładnie poznana. Z danych klinicznych

wynika, że po 24-48 miesiącach leczenia produktem Rebif 22 mikrogramy, u około 24% pacjentów powstają przeciwciała przeciw interferonowi beta-1a, których poziom w surowicy się utrzymuje. Jak wykazano, obecność przeciwciał osłabia odpowiedź farmakodynamiczną na interferon beta-1a (beta-2 mikroglobulina i neopteryna). Chociaż kliniczne znaczenie indukcji powstawania przeciwciał nie zostało w pełni wyjaśnione, powstawanie przeciwciał neutralizujących związane jest ze zmniejszoną skutecznością w odniesieniu do objawów klinicznych i zmian w MRI (rezonansie magnetycznym). Jeśli pacjent słabo odpowiada na leczenie produktem Rebif, a stwierdza się obecność przeciwciał neutralizujących, lekarz prowadzący powinien rozważyć stosunek korzyści do ryzyka kontynuowania leczenia produktem Rebif.

Stosowanie różnych testów w celu wykrycia przeciwciał w surowicy i różniące się definicje dodatnich wyników badań na przeciwciała, powodują ograniczenie możliwości porównywania antygenowości pomiędzy różnymi produktami.

Inne postacie stwardnienia rozsianego

Dostępne są nieliczne dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i skuteczności u niechodzących pacjentów ze stwardnieniem rozsianym. Produkt Rebif nie był badany u pacjentów z pierwotnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego i nie należy go stosować w tej grupie chorych.

Substancje pomocnicze

Zawartość sodu

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

Alkohol benzylowy

Produkt leczniczy zawiera alkohol benzylowy. Alkohol benzylowy może powodować reakcje alergiczne.

Pacjenci w wieku poniżej 3 lat powinni być monitorowani pod kątem objawów ze strony układu oddechowego.

Należy poinformować kobiety w ciąży lub karmiące piersią o możliwym ryzyku związanym z obecnością substancji pomocniczej - alkoholu benzylowego, który z czasem może się kumulować i powodować kwasicę metaboliczną. Produkt leczniczy należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby ze względu na możliwe ryzyko związane z substancją pomocniczą - alkoholem benzylowym, który z czasem może się kumulować i powodować kwasicę metaboliczną.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji interferonu beta-1a z innymi lekami u ludzi.

Opisywano, że interferony zmniejszają aktywność enzymów zależnych od wątrobowego cytochromu P450 u ludzi i zwierząt. Należy zachować ostrożność w przypadku podawania produktu Rebif w skojarzeniu z lekami, które mają mały indeks terapeutyczny i których klirens jest przede wszystkim zależny od aktywności układu cytochromu P450 w wątrobie, jak np. leki przeciwpadaczkowe i niektóre grupy leków przeciwdepresyjnych.

Nie prowadzono badań dotyczących interakcji produktu Rebif z kortykosteroidami lub adrenokortykotropiną (ACTH). Badania kliniczne wskazują, że pacjenci ze stwardnieniem rozsianym mogą otrzymywać produkt Rebif i kortykosteroidy lub ACTH podczas rzutów choroby.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Dane pochodzące z dużej liczby rejestrów (ponad 1000 kobiet w ciąży) i doświadczenia po wprowadzeniu produktu do obrotu wykazują brak zwiększonego ryzyka wystąpienia poważnych wad wrodzonych po ekspozycji na interferon-beta przed zapłodnieniem lub w pierwszym trymestrze ciąży. Czas trwania ekspozycji w pierwszym trymestrze ciąży jest jednak niepewny, ponieważ dane zbierano, gdy stosowanie interferonu beta było w ciąży przeciwwskazane i leczenie prawdopodobnie przerwano, gdy wykryto i (lub) potwierdzono ciążę. Doświadczenie z ekspozycją w drugim i trzecim trymestrze jest bardzo ograniczone.

Dane z badań na zwierzętach (patrz punkt 5.3) wskazują na możliwość zwiększonego ryzyka samoistnego poronienia. Na podstawie obecnie dostępnych danych nie można odpowiednio ocenić ryzyka samoistnych poronień u kobiet w ciąży po ekspozycji na interferon beta, ale dane te nie sugerują jak dotąd zwiększonego zagrożenia.

Jeśli jest to uzasadnione klinicznie, można rozważyć stosowanie produktu Rebif w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Ograniczone informacje dotyczące przenikania interferonu beta-1a do mleka ludzkiego, w połączeniu z właściwościami chemicznymi/fizjologicznymi interferonu beta sugerują, że ilości interferonu beta-1a przenikającego do mleka ludzkiego są znikome. Nie należy się spodziewać szkodliwych skutków działania na organizm noworodka/dziecka karmionego piersią.

Produkt Rebif można stosować w okresie karmienia piersią.

Płodność

Nie badano wpływu produktu Rebif na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Działania niepożądane ze strony ośrodkowego układu nerwowego związane ze stosowaniem interferonu beta (np. zawroty głowy) mogą wywierać wpływ na zdolność pacjenta do prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi związanymi z terapią produktem Rebif są objawy grypopodobne. Objawy te są zwykle najsilniej wyrażone na początku terapii, a częstość występowania tych objawów zmniejsza się w trakcie leczenia.

W pierwszych 6-ciu miesiącach terapii u około 70% pacjentów przyjmujących produkt Rebif występuje typowy dla terapii interferonem zespół objawów grypopodobnych. U około 30% pacjentów występują też reakcje w miejscu wstrzyknięcia, przeważnie w postaci łagodnego odczynu zapalnego lub rumienia. Często badania laboratoryjne wykazują również bezobjawowe zaburzenia czynności wątroby i zmniejszenie liczby leukocytów.

Większość działań niepożądanych zaobserwowanych podczas terapii interferonem beta-1a jest zwykle łagodna, przemijająca i ustępuje po zmniejszeniu dawki leku. W przypadku ciężkich lub długo utrzymujących się objawów niepożądanych, po uzgodnieniu z lekarzem można okresowo zmniejszyć dawkę produktu Rebif lub przerwać leczenie.

Podsumowanie działań niepożądanych

Przedstawione działania niepożądane rozpoznano podczas badań klinicznych, a także zgłoszono po wprowadzeniu produktu do obrotu (*gwiazdka [*] wskazuje działania niepożądane zidentyfikowane podczas nadzoru po wprowadzeniu do obrotu*). Częstości występowania zdefiniowano następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$), bardzo rzadko ($< 1/10\,000$), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Bardzo często: neutropenia, limfopenia, leukopenia, małopłytkowość, niedokrwistość.
Rzadko: mikroangiopatia zakrzepowa, w tym zakrzepowa plamica małopłytkowa i zespół hemolityczno-mocznicowy* (dotyczy klasy produktów zawierających interferon beta; patrz punkt 4.4), pancytopenia*.

Zaburzenia endokrynologiczne

Niezbyt często: zaburzenia czynności tarczycy, najczęściej objawiające się nadczynnością lub niedoczynnością tarczycy.

Zaburzenia układu immunologicznego

Rzadko: reakcje anafilaktyczne*.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Bardzo często: bezobjawowe zwiększenie aktywności aminotransferaz.
Często: znaczne zwiększenie aktywności aminotransferaz.
Niezbyt często: zapalenie wątroby z żółtaczką lub bez żółtaczki*.
Rzadko: niewydolność wątroby* (patrz punkt 4.4), autoimmunologiczne zapalenie wątroby*.

Zaburzenia psychiczne

Często: depresja, bezsenność.
Rzadko: próby samobójcze*.

Zaburzenia układu nerwowego

Bardzo często: ból głowy.
Niezbyt często: drgawki*.
Częstość nieznana: przejściowe objawy neurologiczne (tzn. zmniejszenie czucia, skurcze mięśni, parestezje, zaburzenia chodu, sztywność mięśni i stawów) mogące naśladować zaostrzenia objawów stwardnienia rozsianego*.

Zaburzenia oka

Niezbyt często: zaburzenia naczyniowe siatkówki (np. retinopatia, wysięki o wyglądzie kłęбка waty w siatkówce, niedrożność tętnicy lub żyły siatkówki)*.

Zaburzenia naczyniowe

Niezbyt często: incydenty zakrzepowo-zatorowe*.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Niezbyt często: duszność*.
Częstość nieznana: tętnicze nadciśnienie płucne* (oznaczenie grupy produktów zawierających interferon, patrz punkt „Tętnicze nadciśnienie płucne”).

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: biegunka, wymioty, nudności.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często:	świąd, wysypka, wysypka rumieniowa, wysypka grudkowo-plamkowa, łysienie*.
Niezbyt często:	pokrzywka*.
Rzadko:	obrzęk Quinckiego (obrzęk naczynioruchowy)*, rumień wielopostaciowy*, reakcje skórne podobne do objawów rumienia wielopostaciowego*, zespół Stevensa-Johnsona*.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Często:	ból mięśni, ból stawów.
Rzadko:	toczeń rumieniowaty indukowany lekami*.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Rzadko:	zespół nerczycowy*, stwardnienie kłębuszków nerkowych* (patrz punkt 4.4).
---------	---

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Bardzo często:	stany zapalne w miejscu wstrzyknięcia, reakcje w miejscu wstrzyknięcia, objawy grypopodobne.
Często:	ból w miejscu wstrzyknięcia, zmęczenie, dreszcze, gorączka.
Niezbyt często:	martwica w miejscu wstrzyknięcia, naciek w miejscu wstrzyknięcia, ropień w miejscu wstrzyknięcia, zakażenia w miejscu wstrzyknięcia*, zwiększona podatliwość*.
Rzadko:	zapalenie tkanki łącznej w miejscu wstrzyknięcia*.
Częstość nieznana:	zapalenie tkanki podskórnej (występowało w miejscu wstrzyknięcia).

Dzieci i młodzież

Nie prowadzono żadnych formalnych badań klinicznych ani farmakokinetycznych u dzieci i młodzieży. Nieliczne dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania wskazują, że bezpieczeństwo stosowania produktu Rebif 22 mikrogramy lub 44 mikrogramy trzy razy w tygodniu u dzieci i młodzieży (od 2 do 17 lat) jest podobne, jak u osób dorosłych.

Działania typowe dla klasy leków

Przyjmowanie interferonów jest związane z występowaniem jadłowstrętu, zawrotów głowy, lęku, zaburzeń rytmu, rozszerzenia naczyń i kołatania serca, obfitego krwawienia miesiączkowego i krwotoków z dróg rodnych. Podczas leczenia interferonem beta może wystąpić zwiększona produkcja autoprzeciwciał.

Tętnicze nadciśnienie płucne

W związku ze stosowaniem produktów zawierających interferon beta zgłaszano przypadki tętniczego nadciśnienia płucnego (ang. pulmonary arterial hypertension, PAH). Zdarzenia zgłaszano w różnych momentach leczenia, w tym kilka lat po rozpoczęciu leczenia interferonem beta.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

W razie przedawkowania, pacjentów należy hospitalizować w celu przeprowadzenia obserwacji oraz należy wdrożyć odpowiednie leczenie podtrzymujące.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunostymulujące, interferony, kod ATC: L03AB07

Interferony są grupą endogennych glikoprotein, o właściwościach immunomodulujących, przeciwwirusowych i antyproliferacyjnych.

Rebif (interferon beta-1a) ma taką samą sekwencję aminokwasów jak endogenne ludzki interferon beta. Jest on wytwarzany w komórkach ssaków (jajnik chomika chińskiego) i dlatego jest glikozylowany jak białko naturalne.

Bez względu na drogę podawania, ze stosowaniem produktu Rebif wiążą się wyraźne zmiany farmakodynamiczne. Po podaniu dawki pojedynczej, aktywność wewnątrzkomórkowa i aktywność w surowicy syntetazy 2-5A oraz stężenia beta-2 mikroglobuliny i neopteryny w surowicy zwiększają się w ciągu 24 godzin i zaczynają zmniejszać się w ciągu 2 dni. Podania domięśniowe i podskórne powodują odpowiedzi mogące się w pełni na siebie nakładać. Po podaniu podskórnym kolejno czterech dawek w odstępach co 48 godzin, te odpowiedzi biologiczne są silniej wyrażone bez objawów rozwoju tolerancji.

U zdrowych ochotników interferon beta-1a podany podskórnie indukuje biologiczne markery odpowiedzi na leczenie (np. aktywność 2',5'-OAS, neopterynę i beta-2-mikroglobulinę). Po pojedynczym wstrzyknięciu podskórnym, maksymalne stężenie neopteryny, beta-2-mikroglobuliny i 2'5'OAS występowało po 24-48 godzinach, MX1 po 12 godzinach, natomiast ekspresji genów OAS1 i OAS2 po 24 godzinach. Maksymalne stężenia o podobnej wartości i podobnym czasie występowania obserwowano dla większości tych markerów po pierwszym i szóstym podaniu.

Dokładny mechanizm działania produktu Rebif w stwardnieniu rozsianym jest w dalszym ciągu badany.

Remitująco-rzutowa postać stwardnienia rozsianego

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu Rebif oceniano u pacjentów z remitująco-rzutową postacią stwardnienia rozsianego w dawkach od 11 do 44 mikrogramów (3-12 milionów j.m.), podawanych podskórnie trzy razy w tygodniu. Wykazano, że Rebif 22 mikrogramy w zalecanej dawce zmniejszał częstość występowania (o około 30% przez 2 lata) i nasilenie rzutów klinicznych u pacjentów, u których wystąpiły co najmniej dwa rzuty w ciągu ostatnich dwóch lat i u których początkowa wartość EDSS wynosiła 0-5,0. Odsetek pacjentów, u których postęp niepełnosprawności definiowanej jako zwiększenie o co najmniej 1 punkt w skali EDSS potwierdzonej w odstępie 3 miesięcy, zmniejszał się z 39% (w grupie placebo) do 30% (w grupie Rebif 22 mikrogramy). Powyżej 4 lat, obserwowano zmniejszenie średniego wskaźnika zaostrzeń choroby o 22% u pacjentów leczonych produktem Rebif 22 mikrogramy i o 29% u pacjentów leczonych produktem Rebif 44 mikrogramy w porównaniu z grupą pacjentów leczonych placebo przez 2 lata, a następnie produktem Rebif 22 lub Rebif 44 mikrogramy przez kolejne 2 lata.

Wtórnie postępująca postać stwardnienia rozsianego

W trwającym trzy lata badaniu pacjentów z wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego (EDSS 3-6,5), u których stwierdzono kliniczny postęp choroby w ciągu ostatnich dwóch lat i u których nie wystąpiły rzuty choroby w ciągu ostatnich 8 tygodni, nie stwierdzono, by Rebif miał

jakikolwiek wpływ na postęp niesprawności ruchowej, ale liczba rzutów zmniejszyła się o ok. 30%. Dzieląc pacjentów na dwie podgrupy (na tych, u których wystąpił rzut w ciągu dwóch lat przed rozpoczęciem badania i na tych, u których nie wystąpił rzut choroby w podanym okresie), nie stwierdzono żadnego wpływu na niesprawność ruchową u pacjentów bez rzutów choroby, ale u pacjentów cierpiących na rzutową postać choroby, stopień postępu niesprawności ruchowej zmniejszył się pod koniec badania z 70% (grupa placebo) do 57% (kuracja łączona Rebif 22 mikrogramy i Rebif 44 mikrogramy). Z rozważą należy interpretować podane powyżej wyniki badań wykonanych na podgrupach pacjentów.

Pierwotnie postępująca postać stwardnienia rozsianego

Produkt Rebif nie był badany u pacjentów z pierwotnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego, i nie należy go stosować w tej grupie pacjentów.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

U zdrowych ochotników, po podaniu dożylnym stężenie interferonu beta-1a wykazuje ostry, wielowykładniczy spadek, a stężenia w surowicy są proporcjonalne do jego dawki. Po podaniu podskórnym i domięśniowym produktu Rebif ekspozycja na interferon beta jest równoważna.

Dystrybucja

Po wielokrotnych wstrzyknięciach podskórnych produktu Rebif w dawkach 22 i 44 mikrogramów, maksymalne stężenie obserwowano zazwyczaj po 8 godzinach, ale było to bardzo zmienne.

Eliminacja

Po wielokrotnym podawaniu podskórnym zdrowym ochotnikom, główne parametry farmakokinetyczne (AUC_{tau} i C_{max}) zwiększały się proporcjonalnie do zwiększenia dawki od 22 mikrogramów do 44 mikrogramów. Szacowany pozorny okres półtrwania wynosi 50-60 godzin, co jest zgodne z akumulacją obserwowaną po wielokrotnym dawkowaniu.

Metabolizm

Interferon beta-1a jest głównie metabolizowany i wydalany przez wątrobę i nerki.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym i genotoksyczności, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Nie badano wpływu produktu Rebif na powstawanie nowotworów.

Badania wykonane na małpach nie wykazały toksycznego wpływu na zarodek i płód. W badaniach na zwierzętach po zastosowaniu innych alfa i beta-interferonów zgłaszano zwiększone ryzyko poronień. Nie ma dostępnych informacji dotyczących wpływu interferonu beta-1a na płodność samców.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Mannitol
Poloksamer 188
L-metionina
Alkohol benzylowy
Octan sodu
Kwas octowy do dostosowania pH

Wodorotlenek sodu do dostosowania pH
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

18 miesięcy

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C-8°C), należy unikać przechowywania leku w pobliżu komory zamrażalnika. Nie zamrażać. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Stosując lek ambulatoryjnie, pacjent może wyjąć Rebif z lodówki i przechowywać w temperaturze nie wyższej niż 25°C jednorazowo przez okres do 14 dni. Następnie Rebif należy umieścić w lodówce i zużyć przed upływem terminu ważności.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Strzykawka ze szkła typu I, o pojemności 1 ml wraz z igłą wykonaną ze stali nierdzewnej, zawierająca 0,5 ml roztworu.

Strzykawka jest umieszczona w jednorazowym wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym RebiDose.

Opakowania po 1, 3 lub 12 wstrzykiwaczy półautomatycznych napełnionych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu jest gotowy do użycia. Opakowanie zawiera ulotkę dla pacjenta z kompletną instrukcją dotyczącą stosowania i przygotowania leku do użyciu.

Do jednorazowego użytku. Nie należy wstrzykiwać roztworu, jeśli nie jest on przejrzysty do opalizującego, gdy zawiera cząstki lub inne widoczne oznaki rozkładu.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 04 maja 1998

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 04 maja 2008

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rebif 44 mikrogramy, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony zawiera 44 mikrogramy (12 mln j.m.*) interferonu beta-1a** w 0,5 ml roztworu.

* milion jednostek międzynarodowych, mierzony biologiczną metodą efektu cytopatycznego (CPE) wobec własnego standardu wytwórcy interferonu beta-1a, kalibrowanego wobec aktualnego międzynarodowego standardu NIH (GB-23-902-531).

** wytwarzany metodą rekombinacji DNA w komórkach jajnika chomika chińskiego (ang. *Chinese hamster ovary Cells* – CHO-K1).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: Zawiera 2,5 mg alkoholu benzylowego na dawkę 0,5 ml. Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu.

Roztwór przejrzysty do opalizującego o pH 3,5 do 4,5 i osmolarności 250 do 450 mOsm/l.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Rebif jest wskazany w leczeniu:

- pacjentów z pojedynczym epizodem demielinizacji z czynnym procesem zapalnym, jeśli wykluczono inne rozpoznania i jeśli u pacjentów występuje duże ryzyko rozwoju pewnego klinicznie stwardnienia rozsianego (patrz punkt 5.1);
- pacjentów z postacią stwardnienia rozsianego przebiegającą z rzutami. W badaniach klinicznych oznacza to wystąpienie przynajmniej dwóch lub większej liczby rzutów w ciągu ostatnich dwóch lat (patrz punkt 5.1).

Nie udowodniono skuteczności u pacjentów z wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego przebiegającą bez rzutów (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie należy rozpoczynać pod nadzorem lekarza doświadczonego w leczeniu tej choroby.

Produkt Rebif dostępny jest w trzech dawkach: 8,8 mikrograma, 22 mikrogramy i 44 mikrogramy. Dla pacjentów rozpoczynających leczenie dostępne są produkty Rebif 8,8 mikrograma i 22 mikrogramy w opakowaniu zawierającym dawkę wymaganą dla pacjenta podczas pierwszego miesiąca terapii.

Dawkowanie

W celu umożliwienia rozwoju tachyfilaksji i zmniejszenia w ten sposób działań niepożądanych, zaleca się rozpoczynanie leczenia produktem Rebif od dawki podskórnej 8,8 mikrograma i zwiększanie jej przez okres 4 tygodni, aż do dawki docelowej, zgodnie z poniższym schematem:

	Zalecane zwiększanie dawki (% dawki ostatecznej)	Zwiększanie dawki dla Rebif 44 mikrogramy trzy razy na tydzień (3x tydzień)
Tygodnie 1-2	20%	8,8 mikrograma 3x tydzień
Tygodnie 3-4	50%	22 mikrogramy 3x tydzień
Tygodnie 5+	100%	44 mikrogramy 3x tydzień

Pierwszy epizod demielinizacyjny

Dawkowanie u pacjentów, u których wystąpił pierwszy epizod demielinizacyjny, to 44 mikrogramy produktu Rebif podawane trzy razy na tydzień w postaci wstrzyknięcia podskórnego.

Nawracająca postać stwardnienia rozsianego

Zalecane dawkowanie produktu Rebif to 44 mikrogramy podawane trzy razy w tygodniu we wstrzyknięciu podskórnym. Mniejsza dawka 22 mikrogramy, także podawana trzy razy w tygodniu we wstrzyknięciu podskórnym, jest zalecana pacjentom, którzy w ocenie lekarza prowadzącego leczenie nie tolerują większych dawek.

Dzieci i młodzież

Nie prowadzono żadnych formalnych badań klinicznych ani farmakokinetycznych u dzieci i młodzieży. W ramach retrospektywnego badania kohortowego obejmującego dzieci i młodzież zebrano jednak dane na temat bezpieczeństwa stosowania produktu Rebif, uzyskane w oparciu o dokumentację medyczną dzieci (n=52) i młodzieży (n=255). Wyniki tego badania wskazują, że bezpieczeństwo stosowania produktu Rebif 22 mikrogramy lub 44 mikrogramy po podaniu podskórnym trzy razy w tygodniu u dzieci (od 2 do 11 lat) i młodzieży (od 12 do 17 lat) jest podobne, jak u osób dorosłych.

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Rebif u dzieci w wieku do 2 lat. Produktu leczniczego Rebif nie należy stosować w tej grupie wiekowej.

Sposób podawania

RebiDose jest gotowym do użycia wstrzykiwaczem półautomatycznym napełnionym do wstrzyknięcia podskórnego. Jest przeznaczony do jednorazowego użytku i można go stosować wyłącznie po odpowiednim przeszkoleniu pacjenta i (lub) opiekuna.

Aby podać produkt Rebif przy użyciu RebiDose, należy przestrzegać instrukcji zawartej w ulotce dla pacjenta.

W celu zmniejszenia objawów grypopodobnych związanych ze stosowaniem produktu Rebif zaleca się podanie przeciwgorączkowego leku przeciwbólowego przed wykonaniem wstrzyknięcia i dodatkowo 24 godziny po każdym wstrzyknięciu.

Obecnie nie wiadomo, jak długo pacjenci powinni być leczeni. Nie wykazano bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu Rebif w leczeniu trwającym ponad 4 lata. Zaleca się, aby pacjenci byli poddawani ocenie co najmniej raz na 2 lata w okresie 4 lat po rozpoczęciu leczenia produktem Rebif. Decyzja o dłuższym czasie leczenia powinna być podjęta w każdym przypadku indywidualnie przez lekarza prowadzącego.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na naturalny lub rekombinowany interferon beta lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Aktualne ciężkie zaburzenia depresyjne i (lub) myśli samobójcze (patrz punkt 4.4 i 4.8).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Ogólne zalecenia

Pacjentów należy poinformować o najczęstszych działaniach niepożądanych, związanych z podawaniem interferonu beta, włącznie z objawami zespołu grypopodobnego (patrz punkt 4.8). Objawy te są zwykle najsilniej wyrażone na początku leczenia, jednakże częstość ich występowania i intensywność zmniejsza się w dalszym toku leczenia.

Mikroangiopatia zakrzepowa (ang. *thrombotic microangiopathy*, TMA)

Podczas leczenia interferonem beta zgłaszano przypadki TMA (w tym przypadki śmiertelne), występującej pod postacią zakrzepowej plamicy małopłytkowej (TTP) lub hemolitycznego zespołu mocznicowego (HUS). Zdarzenia zgłaszano w różnych okresach leczenia i mogą one występować po kilku tygodniach, a nawet kilku latach, od rozpoczęcia leczenia interferonem beta. Wczesne objawy kliniczne obejmują trombocytopenię, nowo rozpoznane nadciśnienie, gorączkę, objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego (np. splątanie i niedowład) i zaburzenie czynności nerek. Do wyników badań laboratoryjnych wskazujących na TMA należą: zmniejszona liczba płytek, podwyższone stężenie dehydrogenazy mleczanowej (LDH) w surowicy wskutek hemolizy oraz obecność schistocytów (fragmentów erytrocytów) w rozmazie krwi. Dlatego w razie stwierdzenia klinicznych objawów TMA zaleca się wykonanie dodatkowych badań poziomu płytek, LDH w surowicy, rozmazu krwi i czynności nerek. W razie rozpoznania TMA, konieczne jest bezzwłoczne wdrożenie leczenia (w tym rozważenie wymiany osocza) i zalecane jest natychmiastowe odstawienie produktu Rebif.

Depresja i myśli samobójcze

Należy zachować ostrożność w przypadku przepisywania produktu Rebif pacjentom cierpiącym na zaburzenia depresyjne w przeszłości lub obecnie, szczególnie tym, którzy mieli myśli samobójcze (patrz punkt 4.3). Wiadomo, że depresja i myśli samobójcze częściej występują w populacji osób ze stwardnieniem rozsianym oraz w związku ze stosowaniem interferonów. Pacjentów leczonych produktem Rebif należy poinformować, aby natychmiast zgłaszali wszelkie objawy depresji i (lub) myśli samobójcze lekarzowi prowadzącemu. Pacjenci wykazujący depresję powinni być ściśle monitorowani podczas terapii produktem Rebif i odpowiednio leczeni. Należy również rozważyć przerwanie leczenia produktem Rebif (patrz punkt 4.3 i punkt 4.8).

Zaburzenia drgawkowe

Należy zachować ostrożność w przypadku przepisywania produktu Rebif pacjentom z napadami drgawkowymi występującymi w przeszłości, oraz pacjentom z padaczką, u których w wywiadzie napady padaczkowe były niewystarczająco kontrolowane przez leczenie (patrz punkt 4.5 i 4.8).

Choroba serca

Pacjenci z chorobą serca, taką jak dławica piersiowa, zastoinowa niewydolność serca lub arytmia, powinni być ściśle monitorowani w celu wykrycia pogorszenia ich stanu klinicznego podczas rozpoczynania leczenia interferonem beta-1a. Objawy zespołu grypopodobnego, związane z leczeniem interferonem beta-1a, mogą okazać się obciążające dla pacjentów z chorobami serca.

Martwica w miejscu wstrzyknięcia

U pacjentów stosujących Rebif opisywano martwicę w miejscu wstrzyknięcia (patrz punkt 4.8). W celu zminimalizowania ryzyka wystąpienia martwicy w miejscu wstrzyknięcia, pacjentów należy poinformować o konieczności:

- stosowania aseptycznej techniki wstrzyknięcia,
- zmiany miejsca wstrzyknięcia przy każdej dawce.

Należy okresowo sprawdzać, w jaki sposób pacjent podaje sobie lek, zwłaszcza gdy występowały reakcje w miejscu wstrzyknięcia.

Jeżeli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek uszkodzenia skóry, którym może towarzyszyć obrzęk lub sączenie się płynu z miejsca wstrzyknięcia, należy skonsultować się z lekarzem przed podaniem kolejnej dawki produktu Rebif. W razie wystąpienia rozległych uszkodzeń skóry, należy przerwać leczenie produktem Rebif aż do momentu wygojenia skóry. Pacjenci z pojedynczymi zmianami mogą kontynuować leczenie pod warunkiem, że martwica nie jest zbyt rozległa.

Zaburzenia czynności wątroby

W badaniach klinicznych z produktem Rebif często obserwowano bezobjawowe zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych (w szczególności AlAT), a u 1-3% pacjentów aktywność aminotransferazy wątrobowej zwiększyła się nawet ponad 5-ciokrotnie w stosunku do górnej granicy normy (GGN). Aktywność AlAT w surowicy należy oznaczyć przed rozpoczęciem terapii, po 1, 3 i 6 miesiącach leczenia, a następnie, jeżeli nie występują żadne objawy kliniczne, badania powinny być okresowo powtarzane. Jeżeli aktywność AlAT zwiększy się ponad 5-ciokrotnie w stosunku do górnej granicy normy, należy zmniejszyć dawkę produktu Rebif, a następnie, po unormowaniu aktywności AlAT, stopniowo zwiększać dawkę. U pacjentów z poważnymi chorobami wątroby w wywiadzie, z klinicznymi objawami czynnej choroby wątroby, uzależnionych od alkoholu lub ze zwiększoną aktywnością AlAT ($>2,5 \times$ GGN), należy zachować szczególną ostrożność na początku leczenia produktem Rebif. Leczenie produktem Rebif należy przerwać, jeżeli pojawi się żółtaczka lub inne kliniczne objawy zaburzenia czynności wątroby.

Rebif, podobnie jak inne interferony beta, może spowodować ciężkie uszkodzenie wątroby, w tym ostrą niewydolność wątroby (patrz punkt 4.8). Większość przypadków ciężkiego uszkodzenia wątroby odnotowano w pierwszych sześciu miesiącach leczenia. Mechanizm tej rzadko występującej objawowej dysfunkcji wątroby nie jest znany. Nie zidentyfikowano również żadnych specyficznych czynników ryzyka.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Zespół nerczycowy

Podczas leczenia produktami zawierającymi interferon beta zgłaszano przypadki zespołu nerczycowego wywołanego przez różne rodzaje nefropatii, w tym ogniskowe segmentalne stwardnienie kłębuszków nerkowych z zapadnięciem pętli włosniczkowych (ang. collapsing FSGS), zmianę minimalną (ang. MCD), błoniasto-rozplamowe kłębuszkowe zapalenie nerek (ang. MPGN) i mezangialne kłębuszkowe zapalenie nerek (ang. MGN). Zdarzenia te zgłaszano w różnych okresach w trakcie leczenia i mogą one występować po kilku latach stosowania interferonu beta. Zaleca się okresowe monitorowanie wczesnych objawów podmiotowych lub przedmiotowych, takich jak obrzęki, białkomocz czy zaburzona czynność nerek, zwłaszcza u pacjentów z wysokim ryzykiem wystąpienia choroby nerek. Konieczne jest szybkie podjęcie leczenia zespołu nerczycowego i rozważenie przerwania leczenia produktem Rebif.

Zmiany wyników badań laboratoryjnych

Ze stosowaniem interferonów związane są zmiany wyników badań laboratoryjnych. Całkowita częstość występowania takich zmian jest nieco wyższa podczas leczenia produktem Rebif 44 niż

podczas leczenia produktem Rebif 22 mikrogramy. Dlatego oprócz badań zazwyczaj wymaganych do monitorowania pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, podczas leczenia produktem Rebif zaleca się dodatkowo wykonywanie testów czynnościowych wątroby, określanie liczby leukocytów wraz z rozmazem i oznaczanie liczby płytek krwi po 1, 3 i 6 miesiącach leczenia, a następnie, jeżeli nie występują żadne objawy kliniczne, okresowe powtarzanie badań. Powinny być one przeprowadzane częściej, gdy rozpoczyna się leczenie produktem Rebif 44 mikrogramy.

Zaburzenia czynności tarczycy

U pacjentów stosujących produkt Rebif mogą wystąpić nowe lub nasilić się istniejące zaburzenia czynności tarczycy. Zaleca się wykonanie podstawowych testów czynnościowych tarczycy w początkowej fazie leczenia i, jeśli badania te wykażą nieprawidłowość, powtarzanie ich co 6-12 miesięcy. Jeżeli badanie początkowe nie wskazuje na nieprawidłowości czynności tarczycy, dalsze rutynowe badania nie są konieczne. Należy je jednak wykonać w przypadku wystąpienia objawów sugerujących dysfunkcję tego narządu (patrz punkt 4.8).

Ciężka niewydolność nerek lub wątroby i ciężkie zahamowanie czynności szpiku kostnego

Należy zachować ostrożność i rozważyć ściśle monitorowanie podczas podawania interferonu beta-1a pacjentom z ciężką niewydolnością nerek i wątroby oraz pacjentom z ciężkim zahamowaniem czynności szpiku kostnego.

Przeciwciała neutralizujące

W surowicy mogą powstawać przeciwciała neutralizujące, skierowane przeciw interferonowi beta-1a. Częstość występowania tych przeciwciał jak dotąd nie jest dokładnie poznana. Z danych klinicznych wynika, że po 24-48 miesiącach leczenia produktem Rebif 44 mikrogramy, u około 13% do 14% pacjentów powstają przeciwciała przeciw interferonowi beta-1a, których poziom w surowicy się utrzymuje. Jak wykazano, obecność przeciwciał osłabia odpowiedź farmakodynamiczną na interferon beta-1a (beta-2 mikroglobulina i neopteryna). Chociaż kliniczne znaczenie indukcji powstawania przeciwciał nie zostało w pełni wyjaśnione, powstawanie przeciwciał neutralizujących związane jest ze zmniejszoną skutecznością w odniesieniu do objawów klinicznych i zmian w MRI (rezonansie magnetycznym). Jeśli pacjent słabo odpowiada na leczenie produktem Rebif, a stwierdza się obecność przeciwciał neutralizujących, lekarz prowadzący powinien rozważyć stosunek korzyści do ryzyka kontynuowania leczenia produktem Rebif.

Stosowanie różnych testów w celu wykrycia przeciwciał w surowicy i różniące się definicje dodatnich wyników badań na przeciwciała, powodują ograniczenie możliwości porównywania antygenowości pomiędzy różnymi produktami.

Inne postacie stwardnienia rozsianego

Dostępne są nieliczne dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i skuteczności u niechodzących pacjentów ze stwardnieniem rozsianym. Produkt Rebif nie był badany u pacjentów z pierwotnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego i nie należy go stosować w tej grupie chorych.

Substancje pomocnicze

Zawartość sodu

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

Alkohol benzyłowy

Produkt leczniczy zawiera alkohol benzyłowy. Alkohol benzyłowy może powodować reakcje alergiczne.

Pacjenci w wieku poniżej 3 lat powinni być monitorowani pod kątem objawów ze strony układu oddechowego.

Należy poinformować kobiety w ciąży lub karmiące piersią o możliwym ryzyku związanym z obecnością substancji pomocniczej - alkoholu benzyłowego, który z czasem może się kumulować i powodować kwasicę metaboliczną. Produkt leczniczy należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby ze względu na możliwe ryzyko związane z substancją pomocniczą - alkoholem benzyłowym, który z czasem może się kumulować i powodować kwasicę metaboliczną.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji interferonu beta-1a z innymi lekami u ludzi.

Opisywano, że interferony zmniejszają aktywność enzymów zależnych od wątrobowego cytochromu P450 u ludzi i zwierząt. Należy zachować ostrożność w przypadku podawania produktu Rebif w skojarzeniu z lekami, które mają mały indeks terapeutyczny i których klirens jest przede wszystkim zależny od aktywności układu cytochromu P450 w wątrobie, jak np. leki przeciwpadaczkowe i niektóre grupy leków przeciwdepresyjnych.

Nie prowadzono badań dotyczących interakcji produktu Rebif z kortykosteroidami lub adrenokortykotropiną (ACTH). Badania kliniczne wskazują, że pacjenci ze stwardnieniem rozsianym mogą otrzymywać produkt Rebif i kortykosteroidy lub ACTH podczas rzutów choroby.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Dane pochodzące z dużej liczby rejestrów (ponad 1000 kobiet w ciąży) i doświadczenia po wprowadzeniu produktu do obrotu wykazują brak zwiększonego ryzyka wystąpienia poważnych wad wrodzonych po ekspozycji na interferon-beta przed zapłodnieniem lub w pierwszym trymestrze ciąży. Czas trwania ekspozycji w pierwszym trymestrze ciąży jest jednak niepewny, ponieważ dane zbierano, gdy stosowanie interferonu beta było w ciąży przeciwwskazane i leczenie prawdopodobnie przerwano, gdy wykryto i (lub) potwierdzono ciążę. Doświadczenie z ekspozycją w drugim i trzecim trymestrze jest bardzo ograniczone.

Dane z badań na zwierzętach (patrz punkt 5.3) wskazują na możliwość zwiększonego ryzyka samoistnego poronienia. Na podstawie obecnie dostępnych danych nie można odpowiednio ocenić ryzyka samoistnych poronień u kobiet w ciąży po ekspozycji na interferon beta, ale dane te nie sugerują jak dotąd zwiększonego zagrożenia.

Jeśli jest to uzasadnione klinicznie, można rozważyć stosowanie produktu Rebif w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Ograniczone informacje dotyczące przenikania interferonu beta-1a do mleka ludzkiego, w połączeniu z właściwościami chemicznymi/fizjologicznymi interferonu beta sugerują, że ilości interferonu beta-1a przenikającego do mleka ludzkiego są znikome. Nie należy się spodziewać szkodliwych skutków działania na organizm noworodka/dziecka karmionego piersią.

Produkt Rebif można stosować w okresie karmienia piersią.

Płodność

Nie badano wpływu produktu Rebif na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Działania niepożądane ze strony ośrodkowego układu nerwowego związane ze stosowaniem interferonu beta (np. zawroty głowy) mogą wywierać wpływ na zdolność pacjenta do prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi związanymi z terapią produktem Rebif są objawy grypopodobne. Objawy te są zwykle najsilniej wyrażone na początku terapii, a częstość występowania tych objawów zmniejsza się w trakcie leczenia.

W pierwszych 6-ciu miesiącach terapii u około 70% pacjentów przyjmujących produkt Rebif występuje typowy dla terapii interferonem zespół objawów grypopodobnych. U około 30% pacjentów występują też reakcje w miejscu wstrzyknięcia, przeważnie w postaci łagodnego odczynu zapalnego lub rumienia. Często badania laboratoryjne wykazują również bezobjawowe zaburzenia czynności wątroby i zmniejszenie liczby leukocytów.

Większość działań niepożądanych zaobserwowanych podczas terapii interferonem beta-1a jest zwykle łagodna, przemijająca i ustępuje po zmniejszeniu dawki leku. W przypadku ciężkich lub długo utrzymujących się objawów niepożądanych, po uzgodnieniu z lekarzem można okresowo zmniejszyć dawkę produktu Rebif lub przerwać leczenie.

Podsumowanie działań niepożądanych

Przedstawione działania niepożądane rozpoznano podczas badań klinicznych, a także zgłoszono po wprowadzeniu produktu do obrotu (*gwiazdka [*] wskazuje działania niepożądane zidentyfikowane podczas nadzoru po wprowadzeniu do obrotu*). Częstości występowania zdefiniowano następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Bardzo często:	neutropenia, limfopenia, leukopenia, małopłytkowość, niedokrwistość.
Rzadko:	mikroangiopatia zakrzepowa, w tym zakrzepowa płamica małopłytkowa i zespół hemolityczno-mocznicowy* (dotyczy klasy produktów zawierających interferon beta; patrz punkt 4.4), pancytopenia*.

Zaburzenia endokrynologiczne

Niezbyt często:	zaburzenia czynności tarczycy, najczęściej objawiające się nadczynnością lub niedoczynnością tarczycy.
-----------------	--

Zaburzenia układu immunologicznego

Rzadko:	reakcje anafilaktyczne*.
---------	--------------------------

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Bardzo często:	bezobjawowe zwiększenie aktywności aminotransferaz.
Często:	znaczne zwiększenie aktywności aminotransferaz.
Niezbyt często:	zapalenie wątroby z żółtaczką lub bez żółtaczki*.
Rzadko:	niewydolność wątroby* (patrz punkt 4.4), autoimmunologiczne zapalenie wątroby*.

Zaburzenia psychiczne

Często:	depresja, bezsenność.
Rzadko:	próby samobójcze*.

Zaburzenia układu nerwowego

Bardzo często: ból głowy.
Niezbyst często: drgawki*.
Częstość nieznana: przejściowe objawy neurologiczne (tzn. zmniejszenie czucia, skurcze mięśni, parestezje, zaburzenia chodu, sztywność mięśni i stawów) mogące naśladować zaostrzenia objawów stwardnienia rozsianego*.

Zaburzenia oka

Niezbyst często: zaburzenia naczyniowe siatkówki (np. retinopatia, wysięki o wyglądzie kłębka waty w siatkówce, niedrożność tętnicy lub żyły siatkówki)*.

Zaburzenia naczyniowe

Niezbyst często: incydenty zakrzepowo-zatorowe*.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Niezbyst często: duszność*.
Częstość nieznana: tętnicze nadciśnienie płucne* (oznaczenie grupy produktów zawierających interferon, patrz punkt „Tętnicze nadciśnienie płucne”).

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: biegunka, wymioty, nudności.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często: świąd, wysypka, wysypka rumieniowa, wysypka grudkowo-plamkowa, łysienie*.
Niezbyst często: pokrzywka*.
Rzadko: obrzęk Quinckego (obrzęk naczynioruchowy)*, rumień wielopostaciowy*, reakcje skórne podobne do objawów rumienia wielopostaciowego*, zespół Stevensa-Johnsona*.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Często: ból mięśni, ból stawów.
Rzadko: toczeń rumieniowaty indukowany lekami*.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Rzadko: zespół nerczycowy*, stwardnienie kłębuszków nerkowych* (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Bardzo często: stany zapalne w miejscu wstrzyknięcia, reakcje w miejscu wstrzyknięcia, objawy grypopodobne.
Często: ból w miejscu wstrzyknięcia, zmęczenie, dreszcze, gorączka.
Niezbyst często: martwica w miejscu wstrzyknięcia, naciek w miejscu wstrzyknięcia, ropień w miejscu wstrzyknięcia, zakażenia w miejscu wstrzyknięcia*, zwiększona potliwość*.
Rzadko: zapalenie tkanki łącznej w miejscu wstrzyknięcia*.
Częstość nieznana: zapalenie tkanki podskórnej (występowało w miejscu wstrzyknięcia).

Dzieci i młodzież

Nie prowadzono żadnych formalnych badań klinicznych ani farmakokinetycznych u dzieci i młodzieży. Nieliczne dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania wskazują, że bezpieczeństwo stosowania produktu Rebif 22 mikrogramy lub 44 mikrogramy trzy razy w tygodniu u dzieci i młodzieży (od 2 do 17 lat) jest podobne, jak u osób dorosłych.

Działania typowe dla klasy leków

Przyjmowanie interferonów jest związane z występowaniem jadłowstrętu, zawrotów głowy, lęku, zaburzeń rytmu, rozszerzenia naczyń i kołatania serca, obfitego krwawienia miesiączkowego i krwotoków z dróg rodnych.

Podczas leczenia interferonem beta może wystąpić zwiększona produkcja autoprzeciwciał.

Tętnicze nadciśnienie płucne

W związku ze stosowaniem produktów zawierających interferon beta zgłaszano przypadki tętniczego nadciśnienia płucnego (ang. pulmonary arterial hypertension, PAH). Zdarzenia zgłaszano w różnych momentach leczenia, w tym kilka lat po rozpoczęciu leczenia interferonem beta.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

W razie przedawkowania, pacjentów należy hospitalizować w celu przeprowadzenia obserwacji oraz należy wdrożyć odpowiednie leczenie podtrzymujące.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunostymulujące, interferony, kod ATC: L03AB07

Interferony są grupą endogennych glikoprotein, o właściwościach immunomodulujących, przeciwwirusowych i antyproliferacyjnych.

Rebif (interferon beta-1a) ma taką samą sekwencję aminokwasów jak endogenne ludzki interferon beta. Jest on wytwarzany w komórkach ssaków (jajnik chomika chińskiego) i dlatego jest glikozylowany jak białko naturalne.

Bez względu na drogę podawania, ze stosowaniem produktu Rebif wiążą się wyraźne zmiany farmakodynamiczne. Po podaniu dawki pojedynczej, aktywność wewnątrzkomórkowa i aktywność w surowicy syntetazy 2-5A oraz stężenia beta-2 mikroglobuliny i neopteryny w surowicy zwiększają się w ciągu 24 godzin i zaczynają zmniejszać się w ciągu 2 dni. Podania domięśniowe i podskórne powodują odpowiedzi mogące się w pełni na siebie nakładać. Po podaniu podskórnym kolejno czterech dawek w odstępach co 48 godzin, te odpowiedzi biologiczne są silniej wyrażone bez objawów rozwoju tolerancji.

U zdrowych ochotników interferon beta-1a podany podskórnie indukuje biologiczne markery odpowiedzi na leczenie (np. aktywność 2',5'-OAS, neopterynę i beta-2-mikroglobulinę). Po pojedynczym wstrzyknięciu podskórnym, maksymalne stężenie neopteryny, beta-2-mikroglobuliny i 2'5'OAS występowało po 24-48 godzinach, MX1 po 12 godzinach, natomiast ekspresji genów OAS1 i OAS2 po 24 godzinach. Maksymalne stężenia o podobnej wartości i podobnym czasie występowania obserwowano dla większości tych markerów po pierwszym i szóstym podaniu.

Dokładny mechanizm działania produktu Rebif w stwardnieniu rozsianym jest w dalszym ciągu badany.

Pojedynczy epizod kliniczny sugerujący stwardnienie rozsiane

Przeprowadzono jedno 2-letnie, kontrolowane placebo badanie kliniczne z udziałem pacjentów z pojedynczym epizodem klinicznym sugerującym demielinizację z powodu stwardnienia rozsianego. Pacjenci włączeni do badania mieli przynajmniej dwie zmiany nieme klinicznie w obrazach T2-zależnych w badaniu MRI, o rozmiarze przynajmniej 3 mm, z których przynajmniej jedna była jajowata, albo okołokomorowa, lub podnamiotowa. Należało wykluczyć inne niż stwardnienie rozsiane choroby, które mogłyby lepiej tłumaczyć objawy przedmiotowe i podmiotowe.

Pacjentów przydzielono losowo metodą podwójnie ślepej próby do grupy otrzymującej produkt Rebif 44 mikrogramy trzy razy na tydzień, produkt Rebif 44 mikrogramy raz na tydzień lub placebo. W razie wystąpienia drugiego epizodu klinicznego demielinizacji potwierdzającego jawne stwardnienie rozsiane, pacjenci przeszli na zalecane dawkowanie produktu Rebif 44 mikrogramy trzy razy na tydzień w sposób otwarty z zachowaniem zaślepienia, jak w początkowej randomizacji.

Wyniki skuteczności produktu Rebif 44 mikrogramy podawanego trzy razy na tydzień w porównaniu z placebo uzyskane w tym badaniu są następujące:

Parametr Statystyka	Leczenie		Porównanie leczenia Rebif 44 µg 3x tydzień z placebo		
	Placebo (n=171)	Rebif 44 µg 3x tydzień (n=171)	Redukcja ryzyka	Współczynnik proporcjonalnego hazardu Coxa [95% CI]	Log-rank wartość p
Zmiana wg kryteriów McDonalda (2005)					
Liczba epizodów	144	106	51%	0,49 [0,38; 0,64]	<0,001
Estymator KM	85,8%	62,5%			
Zmiana w klinicznie jawne stwardnienie rozsiane					
Liczba epizodów	60	33	52%	0,48 [0,31; 0,73]	<0,001
Estymator KM	37,5%	20,6%			
Średnia łączna liczba pojedynczych zmian aktywnych na osobę na badanie w okresie podwójnie ślepej próby					
Średnie najmniejszych kwadratów (SE)	2,59 (0,30)	0,50 (0,06)	81%	0,19 [0,14; 0,26]*	<0,001
3x tydzień: trzy razy na tydzień, CI: przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)					
* stosunek średnich najmniejszych kwadratów [95% CI]					

Dotychczas nie zdefiniowano pacjentów wysokiego ryzyka, chociaż bardziej konserwatywne stanowisko przyjmuje przynajmniej dziewięć hiperintensywnych zmian T2-zależnych we wstępnym badaniu MRI i przynajmniej jedną nową zmianę T2-zależną lub jedną nową zmianę wzmacniającą się po podaniu gadolinu w kolejnym badaniu MRI wykonanym przynajmniej 1 miesiąc po badaniu wstępnym. W każdym przypadku leczenie powinno się rozważać jedynie u pacjentów wysokiego ryzyka.

Remitująco-rzutowa postać stwardnienia rozsianego

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu Rebif oceniano u pacjentów z remitująco-rzutową postacią stwardnienia rozsianego w dawkach od 11 do 44 mikrogramów (3-12 milionów j.m.), podawanych podskórnie trzy razy w tygodniu. Wykazano, że Rebif 44 mikrogramy w zalecanej dawce zmniejszał częstość występowania (o około 30% przez 2 lata) i nasilenie rzutów klinicznych u pacjentów, u których wystąpiły co najmniej dwa rzuty w ciągu ostatnich dwóch lat i u których początkowa wartość EDSS wynosiła 0-5,0. Odsetek pacjentów, u których postęp niepełnosprawności definiowanej jako zwiększenie o co najmniej 1 punkt w skali EDSS potwierdzonej w odstępie 3 miesięcy, zmniejszał się z 39% (w grupie placebo) do 27% (w grupie Rebif 44 mikrogramy). Powyżej 4 lat, obserwowano zmniejszenie średniego wskaźnika zaostrzeń choroby o 22% u pacjentów leczonych produktem Rebif 22 mikrogramy i o 29% u pacjentów

leczonych produktem Rebif 44 mikrogramy w porównaniu z grupą pacjentów leczonych placebo przez 2 lata, a następnie produktem Rebif 22 lub Rebif 44 mikrogramy przez kolejne 2 lata.

Wtórnie postępująca postać stwardnienia rozsianego

W trwającym trzy lata badaniu pacjentów z wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego (EDSS 3-6,5), u których stwierdzono kliniczny postęp choroby w ciągu ostatnich dwóch lat i u których nie wystąpiły rzuty choroby w ciągu ostatnich 8 tygodni, nie stwierdzono, by Rebif miał jakikolwiek wpływ na postęp niesprawności ruchowej, ale liczba rzutów zmniejszyła się o ok. 30%. Dzieląc pacjentów na dwie podgrupy (na tych, u których wystąpił rzut w ciągu dwóch lat przed rozpoczęciem badania i na tych, u których nie wystąpił rzut choroby w podanym okresie), nie stwierdzono żadnego wpływu na niesprawność ruchową u pacjentów bez rzutów choroby, ale u pacjentów cierpiących na rzutową postać choroby, stopień postępu niesprawności ruchowej zmniejszył się pod koniec badania z 70% (grupa placebo) do 57% (kuracja łączona Rebif 22 mikrogramy i Rebif 44 mikrogramy). Z rozważyć należy interpretować podane powyżej wyniki badań wykonanych na podgrupach pacjentów.

Pierwotnie postępująca postać stwardnienia rozsianego

Produkt Rebif nie był badany u pacjentów z pierwotnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego, i nie należy go stosować w tej grupie pacjentów.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

U zdrowych ochotników, po podaniu dożylnym stężenie interferonu beta-1a wykazuje ostry, wielowykładniczy spadek, a stężenia w surowicy są proporcjonalne do jego dawki. Po podaniu podskórnym i domięśniowym produktu Rebif ekspozycja na interferon beta jest równoważna.

Dystrybucja

Po wielokrotnych wstrzyknięciach podskórnych produktu Rebif w dawkach 22 i 44 mikrogramów, maksymalne stężenie obserwowano zazwyczaj po 8 godzinach, ale było to bardzo zmienne.

Eliminacja

Po wielokrotnym podawaniu podskórnym zdrowym ochotnikom, główne parametry farmakokinetyczne (AUC_{tau} i C_{max}) zwiększały się proporcjonalnie do zwiększenia dawki od 22 mikrogramów do 44 mikrogramów. Szacowany pozorny okres półtrwania wynosi 50-60 godzin, co jest zgodne z akumulacją obserwowaną po wielokrotnym dawkowaniu.

Metabolizm

Interferon beta-1a jest głównie metabolizowany i wydalany przez wątrobę i nerki.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym i genotoksyczności, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Nie badano wpływu produktu Rebif na powstawanie nowotworów.

Badania wykonane na małpach nie wykazały toksycznego wpływu na zarodek i płód. W badaniach na zwierzętach po zastosowaniu innych alfa i beta-interferonów zgłaszano zwiększone ryzyko poronień. Nie ma dostępnych informacji dotyczących wpływu interferonu beta-1a na płodność samców.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Mannitol
Poloksamer 188
L-metionina
Alkohol benzylowy
Octan sodu
Kwas octowy do dostosowania pH
Wodorotlenek sodu do dostosowania pH
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

18 miesięcy

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C-8°C), należy unikać przechowywania leku w pobliżu komory zamrażalnika. Nie zamrażać. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Stosując lek ambulatoryjnie, pacjent może wyjąć Rebif z lodówki i przechowywać w temperaturze nie wyższej niż 25°C jednorazowo przez okres do 14 dni. Następnie Rebif należy umieścić w lodówce i zużyć przed upływem terminu ważności.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Strzykawka ze szkła typu I, o pojemności 1 ml wraz z igłą wykonaną ze stali nierdzewnej, zawierająca 0,5 ml roztworu.

Strzykawka jest umieszczona w jednorazowym wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym RebiDose.

Opakowania po 1, 3 lub 12 wstrzykiwaczy półautomatycznych napełnionych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu jest gotowy do użycia. Opakowanie zawiera ulotkę dla pacjenta z kompletną instrukcją dotyczącą stosowania i przygotowania leku do użytku.

Do jednorazowego użytku. Nie należy wstrzykiwać roztworu, jeśli nie jest on przejrzysty do opalizującego, gdy zawiera cząstki lub inne widoczne oznaki rozkładu.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 04 maja 1998
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 04 maja 2008

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rebif 8,8 mikrograma, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

Rebif 22 mikrogramy, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony zawiera 8,8 mikrograma (2,4 mln j.m.*) interferonu beta-1a** w 0,2 ml roztworu.

* milion jednostek międzynarodowych, mierzony biologiczną metodą efektu cytopatycznego (CPE) wobec własnego standardu wytwórcy interferonu beta-1a, kalibrowanego wobec aktualnego międzynarodowego standardu NIH (GB-23-902-531).

** wytwarzany metodą rekombinacji DNA w komórkach jajnika chomika chińskiego (ang. *Chinese hamster ovary Cells* – CHO-K1).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: Zawiera 1,0 mg alkoholu benzylowego na dawkę 0,2 ml. Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

Każdy wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony zawiera 22 mikrogramy (6 mln j.m.*) interferonu beta-1** w 0,5 ml roztworu.

* milion jednostek międzynarodowych, mierzone biologiczną metodą efektu cytopatycznego (CPE) wobec własnego standardu wytwórcy interferonu beta-1a, kalibrowanego wobec aktualnego międzynarodowego standardu NIH (GB-23-902-531).

** wytwarzany metodą rekombinacji DNA w komórkach jajnika chomika chińskiego (ang. *Chinese hamster ovary Cells* – CHO-K1).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: Zawiera 2,5 mg alkoholu benzylowego na dawkę 0,5 ml. Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu.

Roztwór przejrzysty do opalizującego o pH 3,5 do 4,5 i osmolarności 250 do 450 mOsm/l.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Rebif jest wskazany w leczeniu:

- pacjentów z pojedynczym epizodem demielinizacji z czynnym procesem zapalnym, jeśli wykluczono inne rozpoznania i jeśli u pacjentów występuje duże ryzyko rozwoju pewnego klinicznie stwardnienia rozsianego (patrz punkt 5.1);
- pacjentów z postacią stwardnienia rozsianego przebiegającą z rzutami. W badaniach klinicznych oznacza to wystąpienie przynajmniej dwóch lub większej liczby rzutów w ciągu ostatnich dwóch lat (patrz punkt 5.1).

Nie udowodniono skuteczności u pacjentów z wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego przebiegającą bez rzutów (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie należy rozpoczynać pod nadzorem lekarza doświadczonego w leczeniu tej choroby.

Dawkowanie

Zestaw startowy Rebif odpowiada potrzebom pacjenta podczas pierwszego miesiąca terapii. Na początku leczenia produktem Rebif, w celu umożliwienia rozwoju tachyfilaksji i zmniejszenia w ten sposób działań niepożądanych, zaleca się dawkę podskórną 8,8 mikrograma i zwiększanie jej przez okres 4 tygodni, aż do dawki docelowej, zgodnie z poniższym schematem:

	Zalecane zwiększanie dawki (% dawki ostatecznej)	Zwiększanie dawki dla Rebif 44 mikrogramy trzy razy na tydzień (3x tydzień)
Tygodnie 1-2	20%	8,8 mikrograma 3x tydzień
Tygodnie 3-4	50%	22 mikrogramy 3x tydzień
Tygodnie 5+	100%	44 mikrogramy 3x tydzień

Dzieci i młodzież

Nie prowadzono żadnych formalnych badań klinicznych ani farmakokinetycznych u dzieci i młodzieży. W ramach retrospektywnego badania kohortowego obejmującego dzieci i młodzież zebrano jednak dane na temat bezpieczeństwa stosowania produktu Rebif, uzyskane w oparciu o dokumentację medyczną dzieci (n=52) i młodzieży (n=255). Wyniki tego badania wskazują, że bezpieczeństwo stosowania produktu Rebif 22 mikrogramy lub 44 mikrogramy po podaniu podskórnym trzy razy w tygodniu u dzieci (od 2 do 11 lat) i młodzieży (od 12 do 17 lat) jest podobne, jak u osób dorosłych.

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Rebif u dzieci w wieku do 2 lat. Produktu leczniczego Rebif nie należy stosować w tej grupie wiekowej.

Sposób podawania

RebiDose jest gotowym do użycia wstrzykiwaczem półautomatycznym napełnionym do wstrzyknięcia podskórnego. Jest przeznaczony do jednorazowego użytku i można go stosować wyłącznie po odpowiednim przeszkoleniu pacjenta i (lub) opiekuna.

Aby podać produkt Rebif przy użyciu RebiDose, należy przestrzegać instrukcji zawartej w ulotce dla pacjenta.

W celu zmniejszenia objawów grypopodobnych związanych ze stosowaniem produktu Rebif zaleca się podanie przeciwgorączkowego leku przeciwbólowego przed wykonaniem wstrzyknięcia i dodatkowo 24 godziny po każdym wstrzyknięciu.

Obecnie nie wiadomo, jak długo pacjenci powinni być leczeni. Nie wykazano bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu Rebif w leczeniu trwającym ponad 4 lata. Zaleca się, aby pacjenci byli poddawani ocenie co najmniej raz na 2 lata w okresie 4 lat po rozpoczęciu leczenia produktem Rebif. Decyzja o dłuższym czasie leczenia powinna być podjęta w każdym przypadku indywidualnie przez lekarza prowadzącego.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na naturalny lub rekombinowany interferon beta lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Aktualne ciężkie zaburzenia depresyjne i (lub) myśli samobójcze (patrz punkt 4.4 i 4.8).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Ogólne zalecenia

Pacjentów należy poinformować o najczęstszych działaniach niepożądanych, związanych z podawaniem interferonu beta, włącznie z objawami zespołu grypopodobnego (patrz punkt 4.8). Objawy te są zwykle najsilniej wyrażone na początku leczenia, jednakże częstość ich występowania i intensywność zmniejsza się w dalszym toku leczenia.

Mikroangiopatia zakrzepowa (ang. *thrombotic microangiopathy*, TMA)

Podczas leczenia interferonem beta zgłaszano przypadki TMA (w tym przypadki śmiertelne), występującej pod postacią zakrzepowej plamicy małopłytkowej (TTP) lub hemolitycznego zespołu mocznicowego (HUS). Zdarzenia zgłaszano w różnych okresach leczenia i mogą one występować po kilku tygodniach, a nawet kilku latach, od rozpoczęcia leczenia interferonem beta. Wczesne objawy kliniczne obejmują trombocytopenię, nowo rozpoznane nadciśnienie, gorączkę, objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego (np. splątanie i niedowład) i zaburzenie czynności nerek. Do wyników badań laboratoryjnych wskazujących na TMA należą: zmniejszona liczba płytek, podwyższone stężenie dehydrogenazy mleczanowej (LDH) w surowicy wskutek hemolizy oraz obecność schistocytów (fragmentów erytrocytów) w rozmazie krwi. Dlatego w razie stwierdzenia klinicznych objawów TMA zaleca się wykonanie dodatkowych badań poziomu płytek, LDH w surowicy, rozmazu krwi i czynności nerek. W razie rozpoznania TMA, konieczne jest bezzwłoczne wdrożenie leczenia (w tym rozważenie wymiany osocza) i zalecane jest natychmiastowe odstawienie produktu Rebif.

Depresja i myśli samobójcze

Należy zachować ostrożność w przypadku przepisywania produktu Rebif pacjentom cierpiącym na zaburzenia depresyjne w przeszłości lub obecnie, szczególnie tym, którzy mieli myśli samobójcze (patrz punkt 4.3). Wiadomo, że depresja i myśli samobójcze częściej występują w populacji osób ze stwardnieniem rozsianym oraz w związku ze stosowaniem interferonów. Pacjentów leczonych produktem Rebif należy poinformować, aby natychmiast zgłaszali wszelkie objawy depresji i (lub) myśli samobójcze lekarzowi prowadzącemu. Pacjenci wykazujący depresję powinni być ściśle monitorowani podczas terapii produktem Rebif i odpowiednio leczeni. Należy również rozważyć przerwanie leczenia produktem Rebif (patrz punkt 4.3 i punkt 4.8).

Zaburzenia drgawkowe

Należy zachować ostrożność w przypadku przepisywania produktu Rebif pacjentom z napadami drgawkowymi występującymi w przeszłości, oraz pacjentom z padaczką, u których w wywiadzie napady padaczkowe były niewystarczająco kontrolowane przez leczenie (patrz punkt 4.5 i 4.8).

Choroba serca

Pacjenci z chorobą serca, taką jak dławica piersiowa, zastoinowa niewydolność serca lub arytmia, powinni być ściśle monitorowani w celu wykrycia pogorszenia ich stanu klinicznego podczas rozpoczynania leczenia interferonem beta-1a. Objawy zespołu grypopodobnego, związane z leczeniem interferonem beta-1a, mogą okazać się obciążające dla pacjentów z chorobami serca.

Martwica w miejscu wstrzyknięcia

U pacjentów stosujących Rebif opisywano martwicę w miejscu wstrzyknięcia (patrz punkt 4.8). W celu zminimalizowania ryzyka wystąpienia martwicy w miejscu wstrzyknięcia, pacjentów należy poinformować o konieczności:

- stosowania aseptycznej techniki wstrzyknięcia,
- zmiany miejsca wstrzyknięcia przy każdej dawce.

Należy okresowo sprawdzać, w jaki sposób pacjent podaje sobie lek, zwłaszcza gdy występowały reakcje w miejscu wstrzyknięcia.

Jeżeli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek uszkodzenia skóry, którym może towarzyszyć obrzęk lub sączenie się płynu z miejsca wstrzyknięcia, należy skonsultować się z lekarzem przed podaniem kolejnej dawki produktu Rebif. W razie wystąpienia rozległych uszkodzeń skóry, należy przerwać leczenie produktem Rebif aż do momentu wygojenia skóry. Pacjenci z pojedynczymi zmianami mogą kontynuować leczenie pod warunkiem, że martwica nie jest zbyt rozległa.

Zaburzenia czynności wątroby

W badaniach klinicznych z produktem Rebif często obserwowano bezobjawowe zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych (w szczególności AlAT), a u 1-3% pacjentów aktywność aminotransferazy wątrobowej zwiększyła się nawet ponad 5-ciokrotnie w stosunku do górnej granicy normy (GGN). Aktywność AlAT w surowicy należy oznaczyć przed rozpoczęciem terapii, po 1, 3 i 6 miesiącach leczenia, a następnie, jeżeli nie występują żadne objawy kliniczne, badania powinny być okresowo powtarzane. Jeżeli aktywność AlAT zwiększy się ponad 5-ciokrotnie w stosunku do górnej granicy normy, należy zmniejszyć dawkę produktu Rebif, a następnie, po unormowaniu aktywności AlAT, stopniowo zwiększać dawkę. U pacjentów z poważnymi chorobami wątroby w wywiadzie, z klinicznymi objawami czynnej choroby wątroby, uzależnionych od alkoholu lub ze zwiększoną aktywnością AlAT ($>2,5 \times$ GGN), należy zachować szczególną ostrożność na początku leczenia produktem Rebif. Leczenie produktem Rebif należy przerwać, jeżeli pojawi się żółtaczka lub inne kliniczne objawy zaburzenia czynności wątroby.

Rebif, podobnie jak inne interferony beta, może spowodować ciężkie uszkodzenie wątroby, w tym ostrą niewydolność wątroby (patrz punkt 4.8). Większość przypadków ciężkiego uszkodzenia wątroby odnotowano w pierwszych sześciu miesiącach leczenia. Mechanizm tej rzadko występującej objawowej dysfunkcji wątroby nie jest znany. Nie zidentyfikowano również żadnych specyficznych czynników ryzyka.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Zespół nerczycowy

Podczas leczenia produktami zawierającymi interferon beta zgłaszano przypadki zespołu nerczycowego wywołanego przez różne rodzaje nefropatii, w tym ogniskowe segmentalne stwardnienie kłębuszków nerkowych z zapadnięciem pętli włosniczkowych (ang. collapsing FSGS), zmianę minimalną (ang. MCD), błoniasto-rozplamowe kłębuszkowe zapalenie nerek (ang. MPGN) i mezangialne kłębuszkowe zapalenie nerek (ang. MGN). Zdarzenia te zgłaszano w różnych okresach w trakcie leczenia i mogą one występować po kilku latach stosowania interferonu beta. Zaleca się okresowe monitorowanie wczesnych objawów podmiotowych lub przedmiotowych, takich jak obrzęki, białkomocz czy zaburzona czynność nerek, zwłaszcza u pacjentów z wysokim ryzykiem wystąpienia choroby nerek. Konieczne jest szybkie podjęcie leczenia zespołu nerczycowego i rozważenie przerwania leczenia produktem Rebif.

Zmiany wyników badań laboratoryjnych

Ze stosowaniem interferonów związane są zmiany wyników badań laboratoryjnych. Dlatego oprócz badań zwykle wymaganych do monitorowania pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, podczas

leczenia interferonem beta-1a zaleca się dodatkowo wykonywanie testów czynnościowych wątroby, określanie liczby leukocytów wraz z rozmazem i oznaczanie liczby płytek krwi po 1, 3 i 6 miesiącach leczenia, a następnie, jeżeli nie występują żadne objawy kliniczne, okresowe powtarzanie badań.

Zaburzenia czynności tarczycy

U pacjentów stosujących produkt Rebif mogą wystąpić nowe lub nasilić się istniejące zaburzenia czynności tarczycy. Zaleca się wykonanie podstawowych testów czynnościowych tarczycy w początkowej fazie leczenia i, jeśli badania te wykażą nieprawidłowość, powtarzanie ich co 6-12 miesięcy. Jeżeli badanie początkowe nie wskazuje na nieprawidłowości czynności tarczycy, dalsze rutynowe badania nie są konieczne. Należy je jednak wykonać w przypadku wystąpienia objawów sugerujących dysfunkcję tego narządu (patrz punkt 4.8).

Ciężka niewydolność nerek lub wątroby i ciężkie zahamowanie czynności szpiku kostnego

Należy zachować ostrożność i rozważyć ściśle monitorowanie podczas podawania interferonu beta-1a pacjentom z ciężką niewydolnością nerek i wątroby oraz pacjentom z ciężkim zahamowaniem czynności szpiku kostnego.

Przeciwciała neutralizujące

W surowicy mogą powstawać przeciwciała neutralizujące, skierowane przeciw interferonowi beta-1a. Częstość występowania tych przeciwciał jak dotąd nie jest dokładnie poznana. Z danych klinicznych wynika, że po 24-48 miesiącach leczenia produktem Rebif 22 mikrogramy, u około 24% pacjentów powstają przeciwciała przeciw interferonowi beta-1a, których poziom w surowicy się utrzymuje. Jak wykazano, obecność przeciwciał osłabia odpowiedź farmakodynamiczną na interferon beta-1a (beta-2 mikroglobulina i neopteryna). Chociaż kliniczne znaczenie indukcji powstawania przeciwciał nie zostało w pełni wyjaśnione, powstawanie przeciwciał neutralizujących związane jest ze zmniejszoną skutecznością w odniesieniu do objawów klinicznych i zmian w MRI (rezonansie magnetycznym). Jeśli pacjent słabo odpowiada na leczenie produktem Rebif, a stwierdza się obecność przeciwciał neutralizujących, lekarz prowadzący powinien rozważyć stosunek korzyści do ryzyka kontynuowania leczenia produktem Rebif.

Stosowanie różnych testów w celu wykrycia przeciwciał w surowicy i różniące się definicje dodatnich wyników badań na przeciwciała, powodują ograniczenie możliwości porównywania antygenowości pomiędzy różnymi produktami.

Inne postacie stwardnienia rozsianego

Dostępne są nieliczne dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i skuteczności u niechodzących pacjentów ze stwardnieniem rozsianym. Produkt Rebif nie był badany u pacjentów z pierwotnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego i nie należy go stosować w tej grupie chorych.

Substancje pomocnicze

Zawartość sodu

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

Alkohol benzylowy

Produkt leczniczy zawiera alkohol benzylowy. Alkohol benzylowy może powodować reakcje alergiczne.

Pacjenci w wieku poniżej 3 lat powinni być monitorowani pod kątem objawów ze strony układu oddechowego.

Należy poinformować kobiety w ciąży lub karmiące piersią o możliwym ryzyku związanym z obecnością substancji pomocniczej - alkoholu benzyloвого, który z czasem może się kumulować i powodować kwasicę metaboliczną. Produkt leczniczy należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby ze względu na możliwe ryzyko związane z substancją pomocniczą - alkoholem benzylowym, który z czasem może się kumulować i powodować kwasicę metaboliczną.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji interferonu beta-1a z innymi lekami u ludzi.

Opisywano, że interferony zmniejszają aktywność enzymów zależnych od wątrobowego cytochromu P450 u ludzi i zwierząt. Należy zachować ostrożność w przypadku podawania produktu Rebif w skojarzeniu z lekami, które mają mały indeks terapeutyczny i których klirens jest przede wszystkim zależny od aktywności układu cytochromu P450 w wątrobie, jak np. leki przeciwpadaczkowe i niektóre grupy leków przeciwdepresyjnych.

Nie prowadzono badań dotyczących interakcji produktu Rebif z kortykosteroidami lub adrenokortykotropiną (ACTH). Badania kliniczne wskazują, że pacjenci ze stwardnieniem rozsianym mogą otrzymywać produkt Rebif i kortykosteroidy lub ACTH podczas rzutów choroby.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Dane pochodzące z dużej liczby rejestrów (ponad 1000 kobiet w ciąży) i doświadczenia po wprowadzeniu produktu do obrotu wykazują brak zwiększonego ryzyka wystąpienia poważnych wad wrodzonych po ekspozycji na interferon-beta przed zapłodnieniem lub w pierwszym trymestrze ciąży. Czas trwania ekspozycji w pierwszym trymestrze ciąży jest jednak niepewny, ponieważ dane zbierano, gdy stosowanie interferonu beta było w ciąży przeciwwskazane i leczenie prawdopodobnie przerwano, gdy wykryto i (lub) potwierdzono ciążę. Doświadczenie z ekspozycją w drugim i trzecim trymestrze jest bardzo ograniczone.

Dane z badań na zwierzętach (patrz punkt 5.3) wskazują na możliwość zwiększonego ryzyka samoistnego poronienia. Na podstawie obecnie dostępnych danych nie można odpowiednio ocenić ryzyka samoistnych poronień u kobiet w ciąży po ekspozycji na interferon beta, ale dane te nie sugerują jak dotąd zwiększonego zagrożenia.

Jeśli jest to uzasadnione klinicznie, można rozważyć stosowanie produktu Rebif w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Ograniczone informacje dotyczące przenikania interferonu beta-1a do mleka ludzkiego, w połączeniu z właściwościami chemicznymi/fizjologicznymi interferonu beta sugerują, że ilości interferonu beta-1a przenikającego do mleka ludzkiego są znikome. Nie należy się spodziewać szkodliwych skutków działania na organizm noworodka/dziecka karmionego piersią.

Produkt Rebif można stosować w okresie karmienia piersią.

Płodność

Nie badano wpływu produktu Rebif na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Działania niepożądane ze strony ośrodkowego układu nerwowego związane ze stosowaniem interferonu beta (np. zawroty głowy) mogą wywierać wpływ na zdolność pacjenta do prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi związanymi z terapią produktem Rebif są objawy grypopodobne. Objawy te są zwykle najsilniej wyrażone na początku terapii, a częstość występowania tych objawów zmniejsza się w trakcie leczenia.

W pierwszych 6-ciu miesiącach terapii u około 70% pacjentów przyjmujących produkt Rebif występuje typowy dla terapii interferonem zespół objawów grypopodobnych. U około 30% pacjentów występują też reakcje w miejscu wstrzyknięcia, przeważnie w postaci łagodnego odczynu zapalnego lub rumienia. Często badania laboratoryjne wykazują również bezobjawowe zaburzenia czynności wątroby i zmniejszenie liczby leukocytów.

Większość działań niepożądanych zaobserwowanych podczas terapii interferonem beta-1a jest zwykle łagodna, przemijająca i ustępuje po zmniejszeniu dawki leku. W przypadku ciężkich lub długo utrzymujących się objawów niepożądanych, po uzgodnieniu z lekarzem można okresowo zmniejszyć dawkę produktu Rebif lub przerwać leczenie.

Podsumowanie działań niepożądanych

Przedstawione działania niepożądane rozpoznano podczas badań klinicznych, a także zgłoszono po wprowadzeniu produktu do obrotu (*gwiazdka [*] wskazuje działania niepożądane zidentyfikowane podczas nadzoru po wprowadzeniu do obrotu*). Częstości występowania zdefiniowano następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$), bardzo rzadko ($< 1/10\,000$), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Bardzo często:	neutropenia, limfopenia, leukopenia, małopłytkowość, niedokrwistość.
Rzadko:	mikroangiopatia zakrzepowa, w tym zakrzepowa płamica małopłytkowa i zespół hemolityczno-mocznicowy* (dotyczy klasy produktów zawierających interferon beta; patrz punkt 4.4), pancytopenia*.

Zaburzenia endokrynologiczne

Niezbyt często:	zaburzenia czynności tarczycy, najczęściej objawiające się nadczynnością lub niedoczynnością tarczycy.
-----------------	--

Zaburzenia układu immunologicznego

Rzadko:	reakcje anafilaktyczne*.
---------	--------------------------

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Bardzo często:	bezobjawowe zwiększenie aktywności aminotransferaz.
Często:	znaczne zwiększenie aktywności aminotransferaz.
Niezbyt często:	zapalenie wątroby z żółtaczką lub bez żółtaczki*.
Rzadko:	niewydolność wątroby* (patrz punkt 4.4), autoimmunologiczne zapalenie wątroby*.

Zaburzenia psychiczne

Często:	depresja, bezsenność.
Rzadko:	próby samobójcze*.

Zaburzenia układu nerwowego

Bardzo często: ból głowy.
Niezbyst często: drgawki*.
Częstość nieznana: przejściowe objawy neurologiczne (tzn. zmniejszenie czucia, skurcze mięśni, parestezje, zaburzenia chodu, sztywność mięśni i stawów) mogące naśladować zaostrzenia objawów stwardnienia rozsianego*.

Zaburzenia oka

Niezbyst często: zaburzenia naczyniowe siatkówki (np. retinopatia, wysięki o wyglądzie kłębka waty w siatkówce, niedrożność tętnicy lub żyły siatkówki)*.

Zaburzenia naczyniowe

Niezbyst często: incydenty zakrzepowo-zatorowe*.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Niezbyst często: duszność*.
Częstość nieznana: tętnicze nadciśnienie płucne* (oznaczenie grupy produktów zawierających interferon, patrz punkt „Tętnicze nadciśnienie płucne”).

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: biegunka, wymioty, nudności.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często: świąd, wysypka, wysypka rumieniowa, wysypka grudkowo-plamkowa, łysienie*.
Niezbyst często: pokrzywka*.
Rzadko: obrzęk Quinckego (obrzęk naczynioruchowy)*, rumień wielopostaciowy*, reakcje skórne podobne do objawów rumienia wielopostaciowego*, zespół Stevensa-Johnsona*.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Często: ból mięśni, ból stawów.
Rzadko: toczeń rumieniowaty indukowany lekami*.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Rzadko: zespół nerczycowy*, stwardnienie kłębuszków nerkowych* (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Bardzo często: stany zapalne w miejscu wstrzyknięcia, reakcje w miejscu wstrzyknięcia, objawy grypopodobne.
Często: ból w miejscu wstrzyknięcia, zmęczenie, dreszcze, gorączka.
Niezbyst często: martwica w miejscu wstrzyknięcia, naciek w miejscu wstrzyknięcia, ropień w miejscu wstrzyknięcia, zakażenia w miejscu wstrzyknięcia*, zwiększona potliwość*.
Rzadko: zapalenie tkanki łącznej w miejscu wstrzyknięcia*.
Częstość nieznana: zapalenie tkanki podskórnej (występowało w miejscu wstrzyknięcia).

Dzieci i młodzież

Nie prowadzono żadnych formalnych badań klinicznych ani farmakokinetycznych u dzieci i młodzieży. Nieliczne dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania wskazują, że bezpieczeństwo stosowania produktu Rebif 22 mikrogramy lub 44 mikrogramy trzy razy w tygodniu u dzieci i młodzieży (od 2 do 17 lat) jest podobne, jak u osób dorosłych.

Działania typowe dla klasy leków

Przyjmowanie interferonów jest związane z występowaniem jadłowstrętu, zawrotów głowy, lęku, zaburzeń rytmu, rozszerzenia naczyń i kołatania serca, obfitego krwawienia miesiączkowego i krwotoków z dróg rodnych.

Podczas leczenia interferonem beta może wystąpić zwiększona produkcja autoprzeciwciał.

Tętnicze nadciśnienie płucne

W związku ze stosowaniem produktów zawierających interferon beta zgłaszano przypadki tętniczego nadciśnienia płucnego (ang. pulmonary arterial hypertension, PAH). Zdarzenia zgłaszano w różnych momentach leczenia, w tym kilka lat po rozpoczęciu leczenia interferonem beta.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

W razie przedawkowania, pacjentów należy hospitalizować w celu przeprowadzenia obserwacji oraz należy wdrożyć odpowiednie leczenie podtrzymujące.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunostymulujące, interferony, kod ATC: L03AB07

Interferony są grupą endogennych glikoprotein, o właściwościach immunomodulujących, przeciwwirusowych i antyproliferacyjnych.

Rebif (interferon beta-1a) ma taką samą sekwencję aminokwasów jak endogenne ludzki interferon beta. Jest on wytwarzany w komórkach ssaków (jajnik chomika chińskiego) i dlatego jest glikozylowany jak białko naturalne.

Bez względu na drogę podawania, ze stosowaniem produktu Rebif wiążą się wyraźne zmiany farmakodynamiczne. Po podaniu dawki pojedynczej, aktywność wewnątrzkomórkowa i aktywność w surowicy syntetazy 2-5A oraz stężenia beta-2 mikroglobuliny i neopteryny w surowicy zwiększają się w ciągu 24 godzin i zaczynają zmniejszać się w ciągu 2 dni. Podania domięśniowe i podskórne powodują odpowiedzi mogące się w pełni na siebie nakładać. Po podaniu podskórnym kolejno czterech dawek w odstępach co 48 godzin, te odpowiedzi biologiczne są silniej wyrażone bez objawów rozwoju tolerancji.

U zdrowych ochotników interferon beta-1a podany podskórnie indukuje biologiczne markery odpowiedzi na leczenie (np. aktywność 2',5'-OAS, neopterynę i beta-2-mikroglobulinę). Po pojedynczym wstrzyknięciu podskórnym, maksymalne stężenie neopteryny, beta-2-mikroglobuliny i 2'5'OAS występowało po 24-48 godzinach, MX1 po 12 godzinach, natomiast ekspresji genów OAS1 i OAS2 po 24 godzinach. Maksymalne stężenia o podobnej wartości i podobnym czasie występowania obserwowano dla większości tych markerów po pierwszym i szóstym podaniu.

Dokładny mechanizm działania produktu Rebif w stwardnieniu rozsianym jest w dalszym ciągu badany.

Pojedynczy epizod kliniczny sugerujący stwardnienie rozsiane

Przeprowadzono jedno 2-letnie, kontrolowane placebo badanie kliniczne z udziałem pacjentów z pojedynczym epizodem klinicznym sugerującym demielinizację z powodu stwardnienia rozsianego. Pacjenci włączeni do badania mieli przynajmniej dwie zmiany nieme klinicznie w obrazach T2-zależnych w badaniu MRI, o rozmiarze przynajmniej 3 mm, z których przynajmniej jedna była jajowata, albo okołokomorowa, lub podnamiotowa. Należało wykluczyć inne niż stwardnienie rozsiane choroby, które mogłyby lepiej tłumaczyć objawy przedmiotowe i podmiotowe.

Pacjentów przydzielono losowo metodą podwójnie ślepej próby do grupy otrzymującej produkt Rebif 44 mikrogramy trzy razy na tydzień, produkt Rebif 44 mikrogramy raz na tydzień lub placebo. W razie wystąpienia drugiego epizodu klinicznego demielinizacji potwierdzającego jawne stwardnienie rozsiane, pacjenci przeszli na zalecane dawkowanie produktu Rebif 44 mikrogramy trzy razy na tydzień w sposób otwarty z zachowaniem zaślepienia, jak w początkowej randomizacji.

Wyniki skuteczności produktu Rebif 44 mikrogramy podawanego trzy razy na tydzień w porównaniu z placebo uzyskane w tym badaniu są następujące:

Parametr Statystyka	Leczenie		Porównanie leczenia Rebif 44 µg 3x tydzień z placebo		
	Placebo (n=171)	Rebif 44 µg 3x tydzień (n=171)	Redukcja ryzyka	Współczynnik proporcjonalnego hazardu Coxa [95% CI]	Log-rank wartość p
Zmiana wg kryteriów McDonald (2005)					
Liczba epizodów	144	106	51%	0,49 [0,38; 0,64]	<0,001
Estymator KM	85,8%	62,5%			
Zmiana w klinicznie jawne stwardnienie rozsiane					
Liczba epizodów	60	33	52%	0,48 [0,31; 0,73]	<0,001
Estymator KM	37,5%	20,6%			
Średnia łączna liczba pojedynczych zmian aktywnych na osobę na badanie w okresie podwójnie ślepej próby					
Średnie najmniejszych kwadratów (SE)	2,59 (0,30)	0,50 (0,06)	81%	0,19 [0,14; 0,26]*	<0,001
3x tydzień: trzy razy na tydzień, CI: przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)					
* stosunek średnich najmniejszych kwadratów [95% CI]					

Dotychczas nie zdefiniowano pacjentów wysokiego ryzyka, chociaż bardziej konserwatywne stanowisko przyjmuje przynajmniej dziewięć hiperintensywnych zmian T2-zależnych we wstępnym badaniu MRI i przynajmniej jedną nową zmianę T2-zależną lub jedną nową zmianę wzmacniającą się po podaniu gadolinu w kolejnym badaniu MRI wykonanym przynajmniej 1 miesiąc po badaniu wstępnym. W każdym przypadku leczenie powinno się rozważać jedynie u pacjentów wysokiego ryzyka.

Remitująco-rzutowa postać stwardnienia rozsianego

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu Rebif oceniano u pacjentów z remitująco-rzutową postacią stwardnienia rozsianego w dawkach od 11 do 44 mikrogramów (3-12 milionów j.m.), podawanych podskórnie trzy razy w tygodniu. Wykazano, że Rebif 22 mikrogramy w zalecanej dawce zmniejszał częstość występowania (o około 30% przez 2 lata) i nasilenie rzutów klinicznych u pacjentów, u których wystąpiły co najmniej dwa rzuty w ciągu ostatnich dwóch lat i u których początkowa wartość EDSS wynosiła 0-5,0. Odsetek pacjentów, u których postęp niepełnosprawności definiowanej jako zwiększenie o co najmniej 1 punkt w skali EDSS potwierdzonej w odstępie 3 miesięcy, zmniejszał się z 39% (w grupie placebo) do 30% (w grupie Rebif 22 mikrogramy). Powyżej 4 lat, obserwowano zmniejszenie średniego wskaźnika zaostrzeń choroby o 22% u pacjentów leczonych produktem Rebif 22 mikrogramy i o 29% u pacjentów

leczonych produktem Rebif 44 mikrogramy w porównaniu z grupą pacjentów leczonych placebo przez 2 lata, a następnie produktem Rebif 22 lub Rebif 44 mikrogramy przez kolejne 2 lata.

Wtórnie postępująca postać stwardnienia rozsianego

W trwającym trzy lata badaniu pacjentów z wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego (EDSS 3-6,5), u których stwierdzono kliniczny postęp choroby w ciągu ostatnich dwóch lat i u których nie wystąpiły rzuty choroby w ciągu ostatnich 8 tygodni, nie stwierdzono, by Rebif miał jakikolwiek wpływ na postęp niesprawności ruchowej, ale liczba rzutów zmniejszyła się o ok. 30%. Dzieląc pacjentów na dwie podgrupy (na tych, u których wystąpił rzut w ciągu dwóch lat przed rozpoczęciem badania i na tych, u których nie wystąpił rzut choroby w podanym okresie), nie stwierdzono żadnego wpływu na niesprawność ruchową u pacjentów bez rzutów choroby, ale u pacjentów cierpiących na rzutową postać choroby, stopień postępu niesprawności ruchowej zmniejszył się pod koniec badania z 70% (grupa placebo) do 57% (kuracja łączona Rebif 22 mikrogramy i Rebif 44 mikrogramy). Z rozważyć należy interpretować podane powyżej wyniki badań wykonanych na podgrupach pacjentów.

Pierwotnie postępująca postać stwardnienia rozsianego

Produkt Rebif nie był badany u pacjentów z pierwotnie postępującą postacią stwardnienia rozsianego, i nie należy go stosować w tej grupie pacjentów.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

U zdrowych ochotników, po podaniu dożylnym stężenie interferonu beta-1a wykazuje ostry, wielowykładniczy spadek, a stężenia w surowicy są proporcjonalne do jego dawki. Po podaniu podskórnym i domięśniowym produktu Rebif ekspozycja na interferon beta jest równoważna.

Dystrybucja

Po wielokrotnych wstrzyknięciach podskórnych produktu Rebif w dawkach 22 i 44 mikrogramów, maksymalne stężenie obserwowano zazwyczaj po 8 godzinach, ale było to bardzo zmienne.

Eliminacja

Po wielokrotnym podawaniu podskórnym zdrowym ochotnikom, główne parametry farmakokinetyczne (AUC_{tau} i C_{max}) zwiększały się proporcjonalnie do zwiększenia dawki od 22 mikrogramów do 44 mikrogramów. Szacowany pozorny okres półtrwania wynosi 50-60 godzin, co jest zgodne z akumulacją obserwowaną po wielokrotnym dawkowaniu.

Metabolizm

Interferon beta-1a jest głównie metabolizowany i wydalany przez wątrobę i nerki.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym i genotoksyczności, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Nie badano wpływu produktu Rebif na powstawanie nowotworów.

Badania wykonane na małpach nie wykazały toksycznego wpływu na zarodek i płód. W badaniach na zwierzętach po zastosowaniu innych alfa i beta-interferonów zgłaszano zwiększone ryzyko poronień. Nie ma dostępnych informacji dotyczących wpływu interferonu beta-1a na płodność samców.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Mannitol
Poloksamer 188
L-metionina
Alkohol benzylowy
Octan sodu
Kwas octowy do dostosowania pH
Wodorotlenek sodu do dostosowania pH
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

18 miesięcy

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C-8°C), należy unikać przechowywania leku w pobliżu komory zamrażalnika. Nie zamrażać. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Stosując lek ambulatoryjnie, pacjent może wyjąć Rebif z lodówki i przechowywać w temperaturze nie wyższej niż 25°C jednorazowo przez okres do 14 dni. Następnie Rebif należy umieścić w lodówce i zużyć przed upływem terminu ważności.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Dla pacjentów rozpoczynających terapię, produkt Rebif 8,8 mikrograma i Rebif 22 mikrogramy dostępny jest w zestawach startowych. Zestaw zawiera sześć pojedynczych dawek po 0,2 ml produktu Rebif 8,8 mikrograma roztwór do wstrzykiwań w strzykawce ze szkła typu I, o pojemności 1 ml wraz z igłą wykonaną ze stali nierdzewnej i sześć pojedynczych dawek po 0,5 ml produktu Rebif 22 mikrogramy roztwór do wstrzykiwań w strzykawce ze szkła typu I, o pojemności 1 ml wraz z igłą wykonaną ze stali nierdzewnej. Strzykawki są umieszczone w jednorazowych wstrzykiwaczach półautomatycznych napełnionych RebiDose.

Opakowanie zawiera dawkę wymaganą dla pacjenta podczas pierwszego miesiąca terapii.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu jest gotowy do użycia. Opakowanie zawiera ulotkę dla pacjenta z kompletną instrukcją dotyczącą stosowania i przygotowania leku do użytku.

Do jednorazowego użytku. Nie należy wstrzykiwać roztworu, jeśli nie jest on przejrzysty do opalizującego, gdy zawiera cząstki lub inne widoczne oznaki rozkładu.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/98/063/017

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 04 maja 1998
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 04 maja 2008

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCY BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ
ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE
SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA
PRODUKTU LECZNICZEGO**

**A. WYTWÓRCY BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA
ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**

Nazwa i adres wytwórców biologicznej substancji czynnej

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

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2)

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia PSURs tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

**D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO
I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmuje wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH
OPAKOWANIE ZAWIERA 1, 3, 12 LUB 36 STRZYKAWEK**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rebif 22 mikrogramy, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
interferon beta-1a

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Skład: każda ampułko-strzykawka (0,5 ml) zawiera: 22 mikrogramy (6 mln j.m.) interferonu beta-1a.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Mannitol, poloksamer 188, L-metionina, alkohol benzylowy, octan sodu, kwas octowy, wodorotlenek sodu do dostosowania pH i woda do wstrzykiwań.
Szczegółowe informacje w ulotce dołączonej do opakowania.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań.

1 ampułko-strzykawka
3 ampułko-strzykawki
12 ampułko-strzykawk
36 ampułko-strzykawk

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie podskórne
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Wyłącznie jednorazowa dawka

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Przechowywać strzykawkę w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem. Pacjent może przechowywać Rebif w temperaturze nie wyższej niż 25°C jednorazowo przez okres do 14 dni.

Następnie Rebif należy umieścić w lodówce i zużyć przed upływem terminu ważności.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Merck Europe B.V.

Gustav Mahlerplein 102

1082 MA Amsterdam

Holandia

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/98/063/001 – 1 ampułko-strzykawka

EU/1/98/063/002 – 3 ampułko-strzykawki

EU/1/98/063/003 – 12 ampułko-strzykawk

EU/1/98/063/020 – 36 ampułko-strzykawk

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

rebif 22

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH
AMPULKO-STRZYKAWKA**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Rebif 22 µg, roztwór do wstrzykiwań

interferon beta-1a

Podanie podskórne

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

22 mikrogramy (6 milionów j.m.)/0,5 ml

6. INNE

Merck Europe B.V.

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH
OPAKOWANIE ZAWIERA 1, 3, 12 LUB 36 STRZYKAWEK**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rebif 44 mikrogramy, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
interferon beta-1a

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Skład: każda ampułko-strzykawka (0,5 ml) zawiera: 44 mikrogramy (12 mln j.m.) interferonu beta-1a.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Mannitol, poloksamer 188, L-metionina, alkohol benzylowy, octan sodu, kwas octowy, wodorotlenek sodu do dostosowania pH i woda do wstrzykiwań.
Szczegółowe informacje w ulotce dołączonej do opakowania.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań.

1 ampułko-strzykawka
3 ampułko-strzykawki
12 ampułko-strzykawk
36 ampułko-strzykawk

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie podskórne
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Wyłącznie jednorazowa dawka

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Przechowywać strzykawkę w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem. Pacjent może przechowywać Rebif w temperaturze nie wyższej niż 25°C jednorazowo przez okres do 14 dni.

Następnie Rebif należy umieścić w lodówce i zużyć przed upływem terminu ważności.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Merck Europe B.V.

Gustav Mahlerplein 102

1082 MA Amsterdam

Holandia

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/98/063/004 – 1 ampułko-strzykawka

EU/1/98/063/005 – 3 ampułko-strzykawki

EU/1/98/063/006 – 12 ampułko-strzykawk

EU/1/98/063/021 – 36 ampułko-strzykawk

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

rebif 44

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH
AMPULKO-STRZYKAWKA**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Rebif 44 µg, roztwór do wstrzykiwań

interferon beta-1a

Podanie podskórne

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

44 mikrogramy (12 milionów j.m.)/0,5 ml

6. INNE

Merck Europe B.V.

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH
OPAKOWANIE ZAWIERA 6 STRZYKAWEK PO 8,8 MIKROGRAMA + 6 STRZYKAWEK
PO 22 MIKROGRAMY

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rebif 8,8 mikrograma, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

Rebif 22 mikrogramy, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

interferon beta-1a

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Skład: każda ampułko-strzykawka (0,2 ml) zawiera 8,8 mikrograma (2,4 mln j.m.) interferonu beta-1a.

Każda ampułko-strzykawka (0,5 ml) zawiera 22 mikrogramy (6 mln j.m.) interferonu beta-1a.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Mannitol, poloksamer 188, L-metionina, alkohol benzylowy, octan sodu, kwas octowy, wodorotlenek sodu do dostosowania pH i woda do wstrzykiwań.

Szczegółowe informacje w ulotce dołączonej do opakowania.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań.

Zestaw startowy

Zawiera 6 ampułko-strzykawk z produktem Rebif 8,8 mikrograma i 6 ampułko-strzykawk z produktem Rebif 22 mikrogramy.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie podskórne

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Wyłącznie jednorazowa dawka

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Przechowywać strzykawkę w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem. Pacjent może przechowywać Rebif w temperaturze nie wyższej niż 25°C jednorazowo przez okres do 14 dni.

Następnie Rebif należy umieścić w lodówce i zużyć przed upływem terminu ważności.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Merck Europe B.V.

Gustav Mahlerplein 102

1082 MA Amsterdam

Holandia

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/98/063/007

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

rebif 8,8

rebif 22

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA
--

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH AMPULKO-STRZYKAWKA
--

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA
--

Rebif 8,8 µg, roztwór do wstrzykiwań

interferon beta-1a

Podanie podskórne

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK
--

8,8 mikrograma (2,4 miliona j.m.)/0,2 ml

6. INNE

Merck Europe B.V.

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH AMPULKO-STRZYKAWKA
--

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA
--

Rebif 22 µg, roztwór do wstrzykiwań

interferon beta-1a

Podanie podskórne

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK
--

22 mikrogramy (6 milionów j.m.)/0,5 ml

6. INNE

Merck Europe B.V.

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA WARSTWACH ODDZIELAJĄCYCH
W OPAKOWANIU STARTOWYM**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

(GÓRNA KLAPKA)

Rebif 8,8 mikrograma, roztwór do wstrzykiwań

interferon beta-1a

Podanie podskórne

INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A: rebif 8,8

(DOLNA KLAPKA)

Rebif 22 mikrogramy, roztwór do wstrzykiwań

interferon beta-1a

Podanie podskórne

INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A: rebif 22

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

4. NUMER SERII

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

6. INNE

(GÓRNA KLAPKA)

6 ampułko-strzykawek z produktem Rebif 8,8 mikrograma

(DOLNA KLAPKA)

6 ampułko-strzykawek z produktem Rebif 22 mikrogramy

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH
OPAKOWANIE ZAWIERA 4 LUB 12 WKŁADÓW**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rebif 22 mikrogramy/0,5 ml, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie

interferon beta-1a

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Skład: każdy napełniony wkład wielodawkowy zawiera 66 mikrogramów (18 mln j.m.) interferonu beta-1a w 1,5 ml roztworu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Mannitol, poloksamer 188, L-metionina, alkohol benzylowy, octan sodu, kwas octowy, wodorotlenek sodu do dostosowania pH i woda do wstrzykiwań.

Szczegółowe informacje w ulotce dołączonej do opakowania.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań.

4 wkłady

12 wkładów

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie podskórne

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Do wielokrotnego dawkowania.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

Po pierwszym wstrzyknięciu użyć w ciągu 28 dni.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Przechowywać wkład w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Wstrzykiwacz zawierający wkład Rebif należy przechowywać w lodówce (2°C-8°C) w pojemniku do przechowywania. Pacjent może przechowywać Rebif w temperaturze nie wyższej niż 25°C jednorazowo przez okres do 14 dni. Następnie Rebif należy umieścić w lodówce i zużyć przed upływem terminu ważności.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/98/063/008 4 wkłady
EU/1/98/063/018 12 wkładów

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

rebif 22/0,5

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH WKŁAD

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA
--

Rebif 22 µg/0,5 ml, roztwór do wstrzykiwań

interferon beta-1a

Podanie podskórne

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK
--

66 mikrogramów (18 milionów j.m.)/1,5 ml

6. INNE

Merck Europe B.V.

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH
OPAKOWANIE ZAWIERA 4 LUB 12 WKŁADÓW**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rebif 44 mikrogramy/0,5 ml, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie

interferon beta-1a

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Skład: każdy napełniony wkład wielodawkowy zawiera 132 mikrogramy (36 mln j.m.) interferonu beta-1a w 1,5 ml roztworu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Mannitol, poloksamer 188, L-metionina, alkohol benzylowy, octan sodu, kwas octowy, wodorotlenek sodu do dostosowania pH i woda do wstrzykiwań.

Szczegółowe informacje w ulotce dołączonej do opakowania.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań.

4 wkłady

12 wkładów

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie podskórne

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Do wielokrotnego dawkowania.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

Po pierwszym wstrzyknięciu użyć w ciągu 28 dni.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Przechowywać wkład w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Wstrzykiwacz zawierający wkład Rebif należy przechowywać w lodówce (2°C-8°C) w pojemniku do przechowywania. Pacjent może przechowywać Rebif w temperaturze nie wyższej niż 25°C jednorazowo przez okres do 14 dni. Następnie Rebif należy umieścić w lodówce i zużyć przed upływem terminu ważności.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/98/063/009 4 wkłady
EU/1/98/063/019 12 wkładów

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

rebif 44/0,5

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH WKŁAD

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA
--

Rebif 44 µg/0,5 ml, roztwór do wstrzykiwań

interferon beta-1a

Podanie podskórne

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK
--

132 mikrogramy (36 milionów j.m.)/1,5 ml

6. INNE

Merck Europe B.V.

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH
OPAKOWANIE ZAWIERA 2 WKŁADY

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rebif 8,8 mikrograma/0,1 ml roztwór do wstrzykiwań we wkładzie
Rebif 22 mikrogramy/0,25 ml roztwór do wstrzykiwań we wkładzie

interferon beta-1a

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Skład: każdy napełniony wkład wielodawkowy zawiera 132 mikrogramy (36 mln j.m.) interferonu beta-1a w 1,5 ml roztworu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Mannitol, poloksamer 188, L-metionina, alkohol benzylowy, octan sodu, kwas octowy, wodorotlenek sodu do dostosowania pH i woda do wstrzykiwań.
Szczegółowe informacje w ulotce dołączonej do opakowania.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań.

Zestaw startowy
2 wkłady

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie podskórne
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Do wielokrotnego dawkowania.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)
Po pierwszym wstrzyknięciu użyć w ciągu 28 dni.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Przechowywać wkład w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Wstrzykiwacz zawierający wkład Rebif należy przechowywać w lodówce (2°C-8°C) w pojemniku do przechowywania. Pacjent może przechowywać Rebif w temperaturze nie wyższej niż 25°C jednorazowo przez okres do 14 dni. Następnie Rebif należy umieścić w lodówce i zużyć przed upływem terminu ważności.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/98/063/010

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

rebif 8,8/0,1 / 22/0,25

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH
WKŁAD**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Rebif 8,8 µg/0,1 ml
Rebif 22 µg/0,25 ml
Roztwór do wstrzykiwań

interferon beta-1a
Podanie podskórne

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

132 mikrogramy (36 milionów j.m.)/1,5 ml

6. INNE

Merck Europe B.V.

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH
OPAKOWANIE ZAWIERA 1, 3 LUB 12 WSTRZYKIWACZY PÓLAUTOMATYCZNYCH
NAPEŁNIONYCH**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rebif 22 mikrogramy, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

interferon beta-1a

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Skład: każdy wstrzykiwacz półautomatyczny napelnlony zawiera: 22 mikrogramy (6 mln j.m.) interferonu beta-1a w 0,5 ml roztworu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Mannitol, poloksamer 188, L-metionina, alkohol benzylowy, octan sodu, kwas octowy, wodorotlenek sodu do dostosowania pH i woda do wstrzykiwań.

Szczegółowe informacje w ulotce dołączanej do opakowania.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań

1 wstrzykiwacz półautomatyczny napelnlony. RebiDose.

3 wstrzykiwacze półautomatyczne napelnlone. RebiDose.

12 wstrzykiwaczy półautomatycznych napelnlonych. RebiDose.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie podskórne

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Wyłącznie jednorazowa dawka

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Przechowywać wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem. Pacjent może przechowywać Rebif w temperaturze nie wyższej niż 25°C jednorazowo przez okres do 14 dni. Następnie Rebif należy umieścić w lodówce i zużyć przed upływem terminu ważności.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/98/063/011 – 1 wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony
EU/1/98/063/012 – 3 wstrzykiwacze półautomatyczne napełnione
EU/1/98/063/013 – 12 wstrzykiwaczy półautomatycznych napełnionych

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

rebif 22

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH WSTRZYKIWACZ PÓLAUTOMATYCZNY NAPEŁNIONY

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA
--

Rebif 22 mikrogramy, roztwór do wstrzykiwań

interferon beta-1a

Podanie podskórne

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK
--

22 mikrogramy (6 milionów j.m.)/0,5 ml

6. INNE

Merck Europe B.V.

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH
OPAKOWANIE ZAWIERA 1, 3 LUB 12 WSTRZYKIWACZY PÓLAUTOMATYCZNYCH
NAPEŁNIONYCH**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rebif 44 mikrogramy, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

interferon beta-1a

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Skład: każdy wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony zawiera: 44 mikrogramy (12 mln j.m.) interferonu beta-1a w 0,5 ml roztworu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Mannitol, poloksamer 188, L-metionina, alkohol benzylowy, octan sodu, kwas octowy, wodorotlenek sodu do dostosowania pH i woda do wstrzykiwań.

Szczegółowe informacje w ulotce dołączonej do opakowania.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań

1 wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony. RebiDose.

3 wstrzykiwacze półautomatyczne napełnione. RebiDose.

12 wstrzykiwaczy półautomatycznych napełnionych. RebiDose.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie podskórne

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Wyłącznie jednorazowa dawka

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Przechowywać wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem. Pacjent może przechowywać Rebif w temperaturze nie wyższej niż 25°C jednorazowo przez okres do 14 dni. Następnie Rebif należy umieścić w lodówce i zużyć przed upływem terminu ważności.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/98/063/014 – 1 wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony
EU/1/98/063/015 – 3 wstrzykiwacze półautomatyczne napełnione
EU/1/98/063/016 – 12 wstrzykiwaczy półautomatycznych napełnionych

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

rebif 44

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH
WSTRZYKIWACZ PÓŁAUTOMATYCZNY NAPEŁNIONY**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Rebif 44 mikrogramy, roztwór do wstrzykiwań

interferon beta-1a

Podanie podskórne

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

44 mikrogramy (12 milionów j.m.)/0,5 ml

6. INNE

Merck Europe B.V.

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH
OPAKOWANIE ZAWIERA 6 WSTRZYKIWACZY PÓŁAUTOMATYCZNYCH
NAPEŁNIONYCH PO 8,8 MIKROGRAMA + 6 WSTRZYKIWACZY
PÓŁAUTOMATYCZNYCH NAPEŁNIONYCH PO 22 MIKROGRAMY

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Rebif 8,8 mikrograma, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu
Rebif 22 mikrogramy, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

interferon beta-1a

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Skład: każdy wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony zawiera 8,8 mikrograma (2,4 mln j.m.) interferonu beta-1a w 0,2 ml roztworu.

Każdy wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony zawiera 22 mikrogramy (6 mln j.m.) interferonu beta-1a w 0,5 ml roztworu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Mannitol, poloksamer 188, L-metionina, alkohol benzylowy, octan sodu, kwas octowy, wodorotlenek sodu do dostosowania pH i woda do wstrzykiwań.

Szczegółowe informacje w ulotce dołączonej do opakowania.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań

Zestaw startowy

6 wstrzykiwaczy półautomatycznych napełnionych po 8,8 mikrograma i 6 wstrzykiwaczy półautomatycznych napełnionych po 22 mikrogramy. RebiDose.

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie podskórne

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Wyłącznie jednorazowa dawka

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Przechowywać wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem. Pacjent może przechowywać Rebif w temperaturze nie wyższej niż 25°C jednorazowo przez okres do 14 dni. Następnie Rebif należy umieścić w lodówce i zużyć przed upływem terminu ważności.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/98/063/017

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

rebif 8,8
rebif 22

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH
WSTRZYKIWACZ PÓŁAUTOMATYCZNY NAPEŁNIONY**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Rebif 8,8 mikrograma, roztwór do wstrzykiwań

interferon beta-1a

Podanie podskórne

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

8,8 mikrograma (2,4 miliona j.m.)/0,2 ml

6. INNE

Merck Europe B.V.

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH WSTRZYKIWACZ PÓLAUTOMATYCZNY NAPEŁNIONY

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA
--

Rebif 22 mikrogramy, roztwór do wstrzykiwań

interferon beta-1a

Podanie podskórne

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK
--

22 mikrogramy (6 milionów j.m.)/0,5 ml

6. INNE

Merck Europe B.V.

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA WARSTWACH ODDZIELAJĄCYCH W OPAKOWANIU STARTOWYM

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA
--

(GÓRNA KLAPKA)

Rebif 8,8 mikrograma, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu
interferon beta-1a

Podanie podskórne

INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A: rebif 8,8

(DOLNA KLAPKA)

Rebif 22 mikrogramy, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu
interferon beta-1a

Podanie podskórne

INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A: rebif 22

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

4. NUMER SERII

5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK
--

6. INNE

(GÓRNA KLAPKA)

6 wstrzykiwaczy półautomatycznych napełnionych
RebiDose

(DOLNA KLAPKA)

6 wstrzykiwaczy półautomatycznych napełnionych
RebiDose

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Rebif 22 mikrogramy, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce interferon beta-1a

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakiegokolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Rebif i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Rebif
3. Jak stosować lek Rebif
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Rebif
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Rebif i w jakim celu się go stosuje

Rebif należy do grupy leków znanych jako interferony. Interferony są naturalnymi substancjami, które przekazują informacje pomiędzy komórkami. Interferony są wytwarzane przez organizm i odgrywają zasadniczą rolę w funkcjonowaniu systemu immunologicznego. Poprzez mechanizmy, które nie są całkowicie poznane, interferony pomagają ograniczyć uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego występujące w stwardnieniu rozsianym.

Rebif jest wysokooczyszczonym rozpuszczalnym białkiem podobnym do naturalnego interferonu beta wytwarzanego przez organizm ludzki.

Rebif jest stosowany w leczeniu stwardnienia rozsianego. Ogranicza liczbę i nasilenie rzutów choroby oraz spowalnia postęp niepełnosprawności.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Rebif

Kiedy nie stosować leku Rebif

- jeśli pacjent ma uczulenie na naturalny lub rekombinowany interferon beta lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6),
- jeśli u pacjenta występuje aktualnie ciężka depresja.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Rebif należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką.

- Lek Rebif należy stosować wyłącznie pod ścisłym nadzorem lekarza.
- Przed zastosowaniem leku Rebif, w celu zminimalizowania ryzyka wystąpienia martwicy w miejscu wstrzyknięcia (uszkodzenia skóry i tkanek), która zgłaszana była przez pacjentów stosujących lek Rebif, należy przeczytać uważnie i zastosować się do wskazówek zawartych w punkcie „Jak stosować lek Rebif”. Jeśli powstaną zmiany w miejscu podania leku, należy skontaktować się z lekarzem prowadzącym.

- Przed rozpoczęciem stosowania leku Rebif należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty, jeśli pacjent ma uczulenie (nadwrażliwość) na jakikolwiek inny lek.
- W trakcie leczenia u pacjenta mogą powstawać zakrzepy w małych naczyniach krwionośnych. Zakrzepy te mogą wpływać na czynność nerek. Mogą pojawić się po kilku tygodniach, a nawet kilku latach, od rozpoczęcia leczenia lekiem Rebif. Z tego względu lekarz może zalecić mierzenie ciśnienia krwi pacjenta, badanie krwi (liczby płytek we krwi) i czynności nerek.

Należy poinformować lekarza prowadzącego o istniejących chorobach:

- szpiku kostnego,
- nerek,
- wątroby,
- serca,
- tarczycy,
- wcześniejszej depresji,
- lub o napadach padaczkowych w przeszłości,

aby lekarz mógł dokładnie monitorować leczenie i rozpoznać pogorszenie stanu pacjenta.

Lek Rebif a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach stosowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować.

W szczególności należy poinformować lekarza o stosowaniu leków przeciwpadaczkowych lub przeciwdepresyjnych.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Nie przewiduje się szkodliwego wpływu na organizm noworodka/dziecka karmionego piersią. Lek Rebif można stosować w okresie karmienia piersią.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Przebieg choroby lub stosowane leczenie może zaburzać zdolność prowadzenia pojazdu lub obsługi maszyn. W razie wątpliwości należy zasięgnąć porady lekarza.

Lek Rebif zawiera sód i alkohol benzylowy

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

Lek zawiera 2,5 mg alkoholu benzylowego na dawkę. Alkohol benzylowy może powodować reakcje alergiczne.

Podawanie alkoholu benzylowego małym dzieciom wiąże się z ryzykiem ciężkich działań niepożądanych, w tym zaburzeń oddychania (zespołu niewydolności oddechowej u niemowląt tzw. gasping syndrome”).

Nie podawać małym dzieciom (w wieku poniżej 3 lat) dłużej niż przez tydzień, jeśli nie zaleci inaczej lekarz lub farmaceuta.

Kobiety w ciąży lub karmiące piersią oraz pacjenci z chorobami wątroby lub nerek powinni skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą przed zastosowaniem leku, gdyż w miarę trwania leczenia w ich organizmie może nagromadzić się duża ilość alkoholu benzylowego i powodować działania niepożądane (tzw. kwasicę metaboliczną).

3. Jak stosować lek Rebif

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza.

Dawka

Zazwyczaj stosowana dawka to 44 mikrogramy (12 milionów j.m.), podawana trzy razy w tygodniu. Lekarz przepisał pacjentowi mniejszą dawkę 22 mikrogramy (6 milionów j.m.), do podawania trzy razy w tygodniu. Taka mniejsza dawka jest zalecana pacjentom, którzy nie tolerują większych dawek.

Lek Rebif należy podawać trzy razy w tygodniu i w miarę możliwości:

- w tych samych trzech dniach każdego tygodnia (z przerwą co najmniej 48-godziną, np.: w poniedziałek, środę, piątek);
- o tej samej porze dnia (najlepiej wieczorem).

Stosowanie u dzieci i młodzieży (od 2 do 17 lat)

Nie prowadzono żadnych formalnych badań klinicznych z udziałem dzieci lub młodzieży. Jednak z dostępnych danych klinicznych wynika, że u dzieci i młodzieży bezpieczeństwo stosowania produktu Rebif 22 mikrogramy lub Rebif 44 mikrogramy trzy razy w tygodniu jest podobne, jak u osób dorosłych.

Stosowanie u dzieci (w wieku do 2 lat)

Nie zaleca się stosowania produktu Rebif u dzieci w wieku do 2 lat.

Sposób podawania

Rebif jest przeznaczony do wstrzykiwania podskórnego.

Pierwsze wstrzyknięcie(-a) należy wykonać pod kontrolą lekarza lub pielęgniarki. Po odpowiednim przeszkoleniu pacjent, członek jego rodziny, znajomy lub opiekun mogą stosować strzykawki Rebif do podawania leku w domu. Lek może być także podany za pomocą właściwego wstrzykiwacza.

Przed podaniem leku Rebif należy uważnie przeczytać poniższą instrukcję:

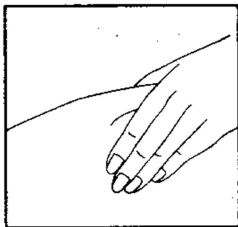
Lek do jednorazowego użycia.

Roztwór można podawać tylko, jeśli jest przejrzysty do opalizującego. Nie stosować, jeśli widoczne są cząstki lub inne oznaki zepsucia leku.

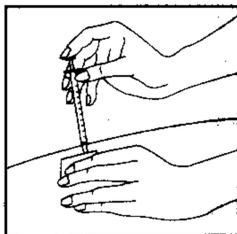
Jak wstrzykiwać lek Rebif



- Wybrać miejsce wstrzyknięcia. Lekarz prowadzący powinien wskazać możliwe miejsca wstrzyknięcia (górną część uda lub podbrzusze). Strzykawkę należy trzymać jak ołówek lub rzutkę. Należy pamiętać o zmianie miejsca wstrzyknięcia, aby nie wstrzykiwać leku zbyt często w to samo miejsce, co pozwoli zminimalizować ryzyko wystąpienia martwicy w miejscu wstrzyknięcia.
UWAGA: nie należy wstrzykiwać leku w miejsca gdzie są wyczuwalne guzki, zgrubienia lub występuje ból; należy poinformować lekarza w przypadku stwierdzenia jakiejkolwiek zmiany w miejscu wstrzyknięcia.
- Należy dokładnie umyć ręce wodą i mydłem.
- Należy wyjąć ampułko-strzykawkę z lekiem Rebif z opakowania odrywając plastikową folię.
- Przed wstrzyknięciami należy zdezynfekować skórę w miejscu wstrzyknięcia przecierając ją wacikiem z alkoholem. Należy poczekać do wyschnięcia skóry. Jeśli pozostanie na niej choć trochę alkoholu, odczuwalne może być pieczenie skóry.



- Ująć delikatnie fałd skóry wokół miejsca wstrzyknięcia (lekko go unieść).
- Opierając nadgarstek na ciele blisko miejsca wstrzyknięcia, wbić igłę w skórę pod kątem prostym szybkim, zdecydowanym ruchem.



- Należy wstrzykiwać lek stosując powolny, stały nacisk (naciskając tłok do oporu, aż strzykawka będzie pusta).
- Przytrzymać gazik w miejscu wstrzyknięcia i wyjąć igłę ze skóry.

- Delikatnie rozmasować miejsce wstrzyknięcia suchym wacikiem lub gazikiem.
- Po wykonaniu wstrzyknięcia należy natychmiast wyrzucić wszystkie używane sprzęty (strzykawkę, opakowanie, gazik) do odpowiedniego pojemnika na odpady.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Rebif

W przypadku przedawkowania należy natychmiast skontaktować się z lekarzem.

Pominięcie zastosowania leku Rebif

W razie pominięcia dawki, należy kontynuować wstrzyknięcia od dnia, w którym należy podać kolejną dawkę zgodnie z zalecanym schematem dawkowania. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie stosowania leku Rebif

Efekty działania leku Rebif mogą nie być widoczne natychmiast. Z tego powodu nie należy przerywać stosowania leku Rebif, lecz kontynuować jego regularne dawkowanie, aby osiągnąć pożądane efekty działania. W razie wątpliwości co do skuteczności leczenia, należy skonsultować się z lekarzem.

Nie należy przerywać leczenia bez uprzedniej konsultacji z lekarzem.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Należy natychmiast zawiadomić lekarza i zaprzestać stosowania leku Rebif w razie wystąpienia któregośkolwiek z następujących poważnych działań niepożądanych:

- **poważne reakcje alergiczne (nadwrażliwości).** Jeśli bezpośrednio po podaniu leku Rebif wystąpią nagle trudności w oddychaniu, którym może towarzyszyć obrzęk twarzy, warg, języka lub gardła, pokrzywka, swędzenie całego ciała oraz uczucie osłabienia lub omdlenia, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem lub poszukać szybkiej pomocy medycznej. Te reakcje są *rzadkie* (mogą występować u mniej niż 1 na 1 000 osób);
- należy natychmiast zawiadomić lekarza, jeśli wystąpi którykolwiek z objawów mogących świadczyć o **zaburzeniach czynności wątroby**: żółtaczka (zażółcenie skóry oraz białek oczu), swędzenie całego ciała, utrata apetytu połączona z nudnościami i wymiotami oraz skłonność do

siniaków. Poważne problemy z wątrobą mogą występować w połączeniu z dodatkowymi objawami, np. trudnościami z koncentracją, sennością i dezorientacją;

- **depresja** występuje *często* (może występować u mniej niż 1 na 10 osób) u leczonych pacjentów ze stwardnieniem rozsianym. W przypadku objawów **depresji lub występowania myśli samobójczych**, należy natychmiast poinformować o tym lekarza.

Należy zwrócić się do lekarza, jeśli u pacjenta wystąpi którykolwiek z następujących działań niepożądanych:

- **objawy grypopodobne**, takie jak ból głowy, gorączka, dreszcze, bóle mięśni i stawów, zmęczenie i nudności są *bardzo częste* (mogą występować u więcej niż 1 na 10 osób). Objawy te są zwykle łagodne, występują częściej na początku leczenia i słabną w miarę jego kontynuacji.
W celu zmniejszenia tych objawów lekarz może zalecić stosowanie leku przeciwbólowego obniżającego gorączkę przed podaniem dawki leku Rebif, a następnie 24 godziny po każdym wstrzyknięciu;
- **reakcje w miejscu wstrzyknięcia** obejmujące zaczerwienienie, obrzęk, odbarwienie skóry, stan zapalny ból i pęknięcie skóry są *bardzo częste*.
Po pewnym czasie trwania leczenia reakcje w miejscu wstrzyknięcia zazwyczaj zdarzają się rzadziej.
Martwica tkanki, ropień oraz masa tkankowa w miejscu wstrzyknięcia są *niezbyt częste* (mogą występować u mniej niż 1 na 100 osób).
W celu minimalizacji ryzyka reakcji w miejscu wstrzyknięcia patrz zalecenia w punkcie „Ostrzeżenia i środki ostrożności”.
W miejscu wstrzyknięcia może wystąpić zakażenie (*niezbyt często*); skóra może stać się tkliwa, twarda i obrzęknięta, a cała okolica bolesna. Jeśli wystąpią takie objawy, należy poradzić się lekarza;
- wyniki niektórych **badan laboratoryjnych** mogą się zmienić. Zmiany te są zwykle niezauważalne przez pacjenta (brak objawów), na ogół łagodne, odwracalne i najczęściej nie wymagają szczególnego leczenia.
Liczba krwinek czerwonych, krwinek białych lub płytek krwi może się zmniejszyć, co dotyczy jednego rodzaju krwinek (*bardzo często*) lub ich wszystkich (*rzadko*). Do możliwych objawów wynikających z powyższych zmian mogą należeć: zmęczenie, zmniejszona odporność na zakażenia, wybroczyny lub nieoczekiwane krwawienia.
Wyniki badań czynnościowych wątroby mogą być zmienione (*bardzo często*). Opisano także zapalenie wątroby (*niezbyt często*). W razie wystąpienia objawów mogących świadczyć o zaburzeniach czynności wątroby, takich jak utrata apetytu z towarzyszącymi nudnościami, wymiotami, żółtaczką, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem (patrz powyżej „Natychmiast zawiadomić lekarza ...”);
- **zaburzenia czynności tarczycy** występują *niezbyt często*. Może występować nadczynność lub niedoczynność tarczycy. Pacjent prawie nigdy nie odczuwa objawów zmiany aktywności tarczycy, jednak w stosownych przypadkach lekarz może zlecić odpowiednie badania;
- **rzekomy nawrót SM (częstość nieznana)**. Istnieje możliwość, że na początku leczenia lekiem Rebif mogą wystąpić objawy przypominające nawrót stwardnienia rozsianego, na przykład wzmożone napięcie lub osłabienie mięśni uniemożliwiające poruszanie się. Objawom tym towarzyszy niekiedy gorączka lub opisane powyżej objawy grypopodobne. W razie stwierdzenia któregośkolwiek z tych działań niepożądanych, należy poinformować o tym lekarza.

Do innych możliwych działań niepożądanych należą:

Bardzo często (mogą występować u więcej niż 1 na 10 osób):

- ból głowy.

Często (mogą występować u mniej niż 1 na 10 osób):

- bezsenność (trudności ze snem),
- biegunka, nudności, wymioty,
- świąd, wysypka (wykwity skórne),
- bóle mięśni i stawów,
- zmęczenie, gorączka, dreszcze,
- wypadanie włosów.

Niezbyt często (mogą występować u mniej niż 1 na 100 osób):

- pokrzywka,
- napady padaczkowe,
- zapalenie wątroby,
- trudności z oddychaniem,
- zakrzepy, takie jak w zakrzepicy żył głębokich,
- zaburzenia siatkówki oka, takie jak zapalenie lub zakrzepica naczyń z następczymi zaburzeniami widzenia (zaburzenia wzroku, utrata wzroku),
- zwiększona potliwość.

Rzadko (mogą występować u mniej niż 1 na 1 000 osób):

- próby samobójcze,
- ciężkie reakcje skórne – niektóre ze zmianami błony śluzowej,
- zakrzepy w małych naczyniach krwionośnych, które mogą wpływać na czynność nerek pacjenta (zakrzepowa płamica małopłytkowa lub zespół hemolityczno-mocznicowy). Do objawów należą: zwiększone powstawanie siniaków, krwawienie, gorączka, bardzo silne zmęczenie, ból głowy, zawroty głowy lub zaburzenia świadomości. Lekarz może stwierdzić zmiany w wynikach badań krwi i czynności nerek;
- toczень rumieniowaty wywołany lekami: działanie niepożądane długotrwałego stosowania leku Rebif. Objawy mogą obejmować bóle mięśni, bóle i obrzęk stawów oraz wysypkę. Mogą również wystąpić inne oznaki, takie jak gorączka, zmniejszenie masy ciała i zmęczenie. Zazwyczaj objawy ustępują w ciągu jednego lub dwóch tygodni po przerwaniu leczenia;
- problemy z nerkami, w tym bliznowacenie, mogące powodować upośledzenie czynności nerek. W razie wystąpienia któregośkolwiek lub wszystkich z następujących objawów:
 - pienisty moczu,
 - zmęczenie,
 - obrzęk, zwłaszcza kostek i powiek, i zwiększenie masy ciała.

Należy powiedzieć o tym lekarzowi, ponieważ mogą to być objawy problemów z nerkami.

Po stosowaniu interferonu beta opisano następujące działania niepożądane (częstość występowania nieznana)

- zawroty głowy,
- nerwowość,
- utrata apetytu,
- rozszerzenie naczyń krwionośnych i kołatanie serca,
- nieregularne miesiączki i (lub) zmiany w krwawieniach miesięczkowych,
- tętnicze nadciśnienie płucne — poważne zwężenie naczyń krwionośnych w płucach skutkujące wysokim ciśnieniem krwi w naczyniach krwionośnych przenoszących krew z serca do płuc. Tętnicze nadciśnienie płucne może wystąpić w różnych punktach czasowych w czasie trwania leczenia, zazwyczaj kilka miesięcy po rozpoczęciu leczenia produktem Rebif;
- zapalenie podskórnej tkanki tłuszczowej, które może sprawić, że skóra stanie się twarda, i może powodować bolesne czerwone grudki lub plamy.

Nie należy przerywać ani zmieniać leczenia bez zalecenia lekarza.

Dzieci i młodzież

Objawy niepożądane u dzieci i młodzieży są podobne do obserwowanych u dorosłych.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Rebif

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie po: EXP.

Przechowywać w lodówce (2°C-8°C).

Nie zamrażać. (Aby nie dopuścić do przypadkowego zamrożenia, należy unikać przechowywania leku w pobliżu komory zamrażalnika).

Stosując lek ambulatoryjnie, pacjent może wyjąć Rebif z lodówki i przechowywać w temperaturze nie wyższej niż 25°C jednorazowo przez okres do 14 dni. Następnie Rebif należy umieścić w lodówce i zużyć przed upływem terminu ważności.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Nie stosować tego leku, jeśli zauważy się oznaki zepsucia, takie jak zmętnienie roztworu lub widoczne cząstki.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Rebif

- Substancją czynną leku jest interferon beta-1a. Każda strzykawka zawiera 22 mikrogramy, co odpowiada 6 milionom jednostek międzynarodowych (j.m.) interferonu beta-1a.
- Pozostałe składniki to: mannitol, poloksamer 188, L-metionina, alkohol benzylowy, octan sodu, kwas octowy, wodorotlenek sodu i woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek Rebif i co zawiera opakowanie

Rebif jest dostępny jako roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawkach z igłą i jest przeznaczony do samodzielnego podawania. Roztwór leku Rebif jest przejrzysty do opalizującego. Ampułko-strzykawka jest gotowa do użycia i zawiera 0,5 ml roztworu.

Rebif dostępny jest w opakowaniach zawierających 1, 3, 12 lub 36 ampułko-strzykawek. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:**Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>.

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Rebif 44 mikrogramy, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce interferon beta-1a

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakiegokolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Rebif i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Rebif
3. Jak stosować lek Rebif
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Rebif
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Rebif i w jakim celu się go stosuje

Rebif należy do grupy leków znanych jako interferony. Interferony są naturalnymi substancjami, które przekazują informacje pomiędzy komórkami. Interferony są wytwarzane przez organizm i odgrywają zasadniczą rolę w funkcjonowaniu systemu immunologicznego.

Poprzez mechanizmy, które nie są całkowicie poznane, interferony pomagają ograniczyć uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego występujące w stwardnieniu rozsianym.

Rebif jest wysokooczyszczonym, rozpuszczalnym białkiem podobnym do naturalnego interferonu beta wytwarzanego przez organizm ludzki.

Rebif jest stosowany w leczeniu stwardnienia rozsianego. Ogranicza liczbę i nasilenie rzutów choroby oraz spowalnia postęp niepełnosprawności. Jest również zatwierdzony do stosowania u pacjentów, u których wystąpił pojedynczy epizod kliniczny, prawdopodobnie będący pierwszym objawem stwardnienia rozsianego.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Rebif

Kiedy nie stosować leku Rebif

- jeśli pacjent ma uczulenie na naturalny lub rekombinowany interferon beta lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6),
- jeśli u pacjenta występuje aktualnie ciężka depresja.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Rebif należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką.

- Lek Rebif należy stosować wyłącznie pod ścisłym nadzorem lekarza.
- Przed zastosowaniem leku Rebif, w celu zminimalizowania ryzyka wystąpienia martwicy w miejscu wstrzyknięcia (uszkodzenia skóry i tkanek), która zgłaszana była przez pacjentów stosujących lek Rebif, należy przeczytać uważnie i zastosować się do wskazówek zawartych

w punkcie „Jak stosować lek Rebif”. Jeśli powstaną zmiany w miejscu podania leku, należy skontaktować się z lekarzem prowadzącym.

- Przed rozpoczęciem stosowania leku Rebif należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty, jeśli pacjent ma uczulenie (nadwrażliwość) na jakikolwiek inny lek.
- W trakcie leczenia u pacjenta mogą powstawać zakrzepy w małych naczyniach krwionośnych. Zakrzepy te mogą wpływać na czynność nerek. Mogą pojawić się po kilku tygodniach, a nawet kilku latach, od rozpoczęcia leczenia lekiem Rebif. Z tego względu lekarz może zalecić mierzenie ciśnienia krwi pacjenta, badanie krwi (liczby płytek we krwi) i czynności nerek.

Należy poinformować lekarza prowadzącego o istniejących chorobach:

- szpiku kostnego,
- nerek,
- wątroby,
- serca,
- tarczycy,
- wcześniejszej depresji,
- lub o napadach padaczkowych w przeszłości,

aby lekarz mógł dokładnie monitorować leczenie i rozpoznać pogorszenie stanu pacjenta.

Lek Rebif a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach stosowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować.

W szczególności należy poinformować lekarza o stosowaniu leków przeciwpadaczkowych lub przeciwdepresyjnych.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Nie przewiduje się szkodliwego wpływu na organizm noworodka/dziecka karmionego piersią. Lek Rebif można stosować w okresie karmienia piersią.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Przebieg choroby lub stosowane leczenie może zaburzać zdolność prowadzenia pojazdu lub obsługi maszyn. W razie wątpliwości należy zasięgnąć porady lekarza.

Lek Rebif zawiera sód i alkohol benzylový

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

Lek zawiera 2,5 mg alkoholu benzylového na dawkę. Alkohol benzylový może powodować reakcje alergiczne.

Podawanie alkoholu benzylového małym dzieciom wiąże się z ryzykiem ciężkich działań niepożądanych, w tym zaburzeń oddychania (zespołu niewydolności oddechowej u niemowląt tzw. gasping syndrome”).

Nie podawać małym dzieciom (w wieku poniżej 3 lat) dłużej niż przez tydzień, jeśli nie zaleci inaczej lekarz lub farmaceuta.

Kobiety w ciąży lub karmiące piersią oraz pacjenci z chorobami wątroby lub nerek powinni skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą przed zastosowaniem leku, gdyż w miarę trwania leczenia w ich organizmie może nagromadzić się duża ilość alkoholu benzylového i powodować działania niepożądane (tzw. kwasicę metaboliczną).

3. Jak stosować lek Rebif

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza.

Dawka

Pacjenci, u których wystąpił pojedynczy epizod kliniczny

Zazwyczaj stosowana dawka to 44 mikrogramy (12 milionów j.m.), podawana trzy razy w tygodniu.

Pacjenci ze stwardnieniem rozsianym

Zazwyczaj stosowana dawka to 44 mikrogramy (12 milionów j.m.), podawana trzy razy w tygodniu.

Mniejsza dawka 22 mikrogramy (6 milionów j.m.), podawana trzy razy w tygodniu, jest zalecana pacjentom, którzy nie tolerują większych dawek.

Lek Rebif należy podawać trzy razy w tygodniu i w miarę możliwości:

- w tych samych trzech dniach każdego tygodnia (z przerwą co najmniej 48-godziną, np.: w poniedziałek, środę, piątek);
- o tej samej porze dnia (najlepiej wieczorem).

Stosowanie u dzieci i młodzieży (od 2 do 17 lat)

Nie prowadzono żadnych formalnych badań klinicznych z udziałem dzieci lub młodzieży. Jednak z dostępnych danych klinicznych wynika, że u dzieci i młodzieży bezpieczeństwo stosowania produktu Rebif 22 mikrogramy lub Rebif 44 mikrogramy trzy razy w tygodniu jest podobne, jak u osób dorosłych.

Stosowanie u dzieci (w wieku do 2 lat)

Nie zaleca się stosowania produktu Rebif u dzieci w wieku do 2 lat.

Sposób podawania

Rebif jest przeznaczony do wstrzykiwania podskórnego.

Pierwsze wstrzyknięcie(-a) należy wykonać pod kontrolą lekarza lub pielęgniarki. Po odpowiednim przeszkoleniu pacjent, członek jego rodziny, znajomy lub opiekun mogą stosować strzykawki Rebif do podawania leku w domu. Lek może być także podany za pomocą właściwego wstrzykiwacza.

Przed podaniem leku Rebif należy uważnie przeczytać poniższą instrukcję:

Lek do jednorazowego użycia.

Roztwór można podawać tylko, jeśli jest przejrzysty do opalizującego. Nie stosować, jeśli widoczne są cząstki lub inne oznaki zepsucia leku.

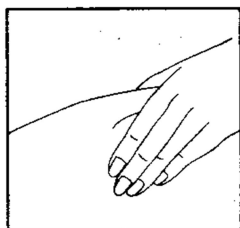
Jak wstrzykiwać lek Rebif



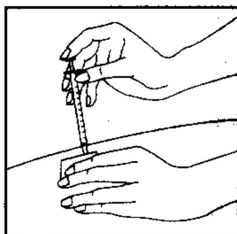
- Wybrać miejsce wstrzyknięcia. Lekarz prowadzący powinien wskazać możliwe miejsca wstrzyknięcia (górną część ud lub podbrzusze). Strzykawkę należy trzymać jak ołówek lub rzutkę. Należy pamiętać o zmianie miejsca wstrzyknięcia, aby nie wstrzykiwać leku zbyt często w to samo miejsce, co pozwoli zminimalizować ryzyko wystąpienia martwicy w miejscu wstrzyknięcia.
UWAGA: nie należy wstrzykiwać leku w miejsca gdzie są wyczuwalne guzki, zgrubienia lub występuje ból; należy poinformować lekarza w przypadku stwierdzenia jakiejkolwiek zmiany w miejscu wstrzyknięcia.

- Należy dokładnie umyć ręce wodą i mydłem.
- Należy wyjąć ampułko-strzykawkę z lekiem Rebif z opakowania odrywając plastikową folię.

- Przed wstrzyknięciami należy zdezynfekować skórę w miejscu wstrzyknięcia przecierając ją wacikiem z alkoholem. Należy poczekać do wyschnięcia skóry. Jeśli pozostanie na niej choć trochę alkoholu, odczuwalne może być pieczenie skóry.



- Ująć delikatnie fałd skóry wokół miejsca wstrzyknięcia (lekko go unieść).
- Opierając nadgarstek na ciele blisko miejsca wstrzyknięcia, wbić igłę w skórę pod kątem prostym szybkim, zdecydowanym ruchem.



- Należy wstrzykiwać lek stosując powolny, stały nacisk (naciskając tłok do oporu, aż strzykawka będzie pusta).
- Przytrzymać gazik w miejscu wstrzyknięcia i wyjąć igłę ze skóry.

- Delikatnie rozmasować miejsce wstrzyknięcia suchym wacikiem lub gazikiem.
- Po wykonaniu wstrzyknięcia należy natychmiast wyrzucić wszystkie używane sprzęty (strzykawkę, opakowanie, gazik) do odpowiedniego pojemnika na odpady.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Rebif

W przypadku przedawkowania należy natychmiast skontaktować się z lekarzem.

Pominięcie zastosowania leku Rebif

W razie pominięcia dawki, należy kontynuować wstrzyknięcia od dnia, w którym należy podać kolejną dawkę zgodnie z zalecanym schematem dawkowania. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie stosowania leku Rebif

Efekty działania leku Rebif mogą nie być widoczne natychmiast. Z tego powodu nie należy przerywać stosowania leku Rebif, lecz kontynuować jego regularne dawkowanie, aby osiągnąć pożądane efekty działania. W razie wątpliwości co do skuteczności leczenia, należy skonsultować się z lekarzem. Nie należy przerywać leczenia bez uprzedniej konsultacji z lekarzem.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Należy natychmiast zawiadomić lekarza i zaprzestać stosowania leku Rebif w razie wystąpienia któregokolwiek z następujących poważnych działań niepożądanych:

- **poważne reakcje alergiczne (nadwrażliwości).** Jeśli bezpośrednio po podaniu leku Rebif wystąpią nagle trudności w oddychaniu, którym może towarzyszyć obrzęk twarzy, warg, języka lub gardła, pokrzywka, swędzenie całego ciała oraz uczucie osłabienia lub omdlenia, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem lub poszukać szybkiej pomocy medycznej. Te reakcje są **rzadkie** (mogą występować u mniej niż 1 na 1 000 osób);

- należy natychmiast zawiadomić lekarza, jeśli wystąpi którykolwiek z objawów mogących świadczyć o **zaburzeniach czynności wątroby**: żółtaczką (zażółcenie skóry oraz białek oczu), swędzenie całego ciała, utrata apetytu połączona z nudnościami i wymiotami oraz skłonność do siniaków. Poważne problemy z wątrobą mogą występować w połączeniu z dodatkowymi objawami, np. trudnościami z koncentracją, sennością i dezorientacją;
- **depresja** występuje *często* (może występować u mniej niż 1 na 10 osób) u leczonych pacjentów ze stwardnieniem rozsianym. W przypadku objawów **depresji lub występowania myśli samobójczych**, należy natychmiast poinformować o tym lekarza.

Należy zwrócić się do lekarza, jeśli u pacjenta wystąpi którykolwiek z następujących działań niepożądanych:

- **objawy grypopodobne**, takie jak ból głowy, gorączka, dreszcze, bóle mięśni i stawów, zmęczenie i nudności są *bardzo częste* (mogą występować u więcej niż 1 na 10 osób). Objawy te są zwykle łagodne, występują częściej na początku leczenia i słabną w miarę jego kontynuacji.
W celu zmniejszenia tych objawów lekarz może zalecić stosowanie leku przeciwbólowego obniżającego gorączkę przed podaniem dawki leku Rebif, a następnie 24 godziny po każdym wstrzyknięciu;
- **reakcje w miejscu wstrzyknięcia** obejmujące zaczerwienienie, obrzęk, odbarwienie skóry, stan zapalny ból i pęknięcie skóry są *bardzo częste*.
Po pewnym czasie trwania leczenia reakcje w miejscu wstrzyknięcia zazwyczaj zdarzają się rzadziej.
Martwica tkanki, ropień oraz masa tkankowa w miejscu wstrzyknięcia są *niezbyt częste* (mogą występować u mniej niż 1 na 100 osób).
W celu minimalizacji ryzyka reakcji w miejscu wstrzyknięcia patrz zalecenia w punkcie „Ostrzeżenia i środki ostrożności”.
W miejscu wstrzyknięcia może wystąpić zakażenie (*niezbyt często*); skóra może stać się tkliwa, twarda i obrzęknięta, a cała okolica bolesna. Jeśli wystąpią takie objawy, należy poradzić się lekarza;
- wyniki niektórych **badan laboratoryjnych** mogą się zmienić. Zmiany te są zwykle niezauważalne przez pacjenta (brak objawów), na ogół łagodne, odwracalne i najczęściej nie wymagają szczególnego leczenia.
Liczba krwinek czerwonych, krwinek białych lub płytek krwi może się zmniejszyć, co dotyczy jednego rodzaju krwinek (*bardzo często*) lub ich wszystkich (*rzadko*). Do możliwych objawów wynikających z powyższych zmian mogą należeć: zmęczenie, zmniejszona odporność na zakażenia, wybroczyny lub nieoczekiwane krwawienia.
Wyniki badań czynnościowych wątroby mogą być zmienione (*bardzo często*). Opisano także zapalenie wątroby (*niezbyt często*). W razie wystąpienia objawów mogących świadczyć o zaburzeniach czynności wątroby, takich jak utrata apetytu z towarzyszącymi nudnościami, wymiotami, żółtaczką, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem (patrz powyżej „Natychmiast zawiadomić lekarza ...”);
- **zaburzenia czynności tarczycy** występują *niezbyt często*. Może występować nadczynność lub niedoczynność tarczycy. Pacjent prawie nigdy nie odczuwa objawów zmiany aktywności tarczycy, jednak w stosownych przypadkach lekarz może zlecić odpowiednie badania;
- **rzekomy nawrót SM (częstość nieznana)**. Istnieje możliwość, że na początku leczenia lekiem Rebif mogą wystąpić objawy przypominające nawrót stwardnienia rozsianego, na przykład wzmożone napięcie lub osłabienie mięśni uniemożliwiające poruszanie się. Objawom tym towarzyszy niekiedy gorączka lub opisane powyżej objawy grypopodobne. W razie stwierdzenia któregośkolwiek z tych działań niepożądanych, należy poinformować o tym lekarza.

Do innych możliwych działań niepożądanych należą:

Bardzo często (mogą występować u więcej niż 1 na 10 osób):

- ból głowy.

Często (mogą występować u mniej niż 1 na 10 osób):

- bezsenność (trudności ze snem),
- biegunka, nudności, wymioty,
- świąd, wysypka (wykwity skórne),
- bóle mięśni i stawów,
- zmęczenie, gorączka, dreszcze,
- wypadanie włosów.

Niezbyt często (mogą występować u mniej niż 1 na 100 osób):

- pokrzywka,
- napady padaczkowe,
- zapalenie wątroby,
- trudności z oddychaniem,
- zakrzepy, takie jak w zakrzepicy żył głębokich,
- zaburzenia siatkówki oka, takie jak zapalenie lub zakrzepica naczyń z następczymi zaburzeniami widzenia (zaburzenia wzroku, utrata wzroku),
- zwiększona potliwość.

Rzadko (mogą występować u mniej niż 1 na 1 000 osób):

- próby samobójcze,
- ciężkie reakcje skórne – niektóre ze zmianami błony śluzowej,
- zakrzepy w małych naczyniach krwionośnych, które mogą wpływać na czynność nerek pacjenta (zakrzepowa plamica małopłytkowa lub zespół hemolityczno-mocznicowy). Do objawów należą: zwiększone powstawanie siniaków, krwawienie, gorączka, bardzo silne zmęczenie, ból głowy, zawroty głowy lub zaburzenia świadomości. Lekarz może stwierdzić zmiany w wynikach badań krwi i czynności nerek;
- toczень rumieniowaty wywołany lekami: działanie niepożądane długotrwałego stosowania leku Rebif. Objawy mogą obejmować bóle mięśni, bóle i obrzęk stawów oraz wysypkę. Mogą również wystąpić inne oznaki, takie jak gorączka, zmniejszenie masy ciała i zmęczenie. Zazwyczaj objawy ustępują w ciągu jednego lub dwóch tygodni po przerwaniu leczenia;
- problemy z nerkami, w tym bliznowacenie, mogące powodować upośledzenie czynności nerek. W razie wystąpienia któregośkolwiek lub wszystkich z następujących objawów:
 - pienisty mocz,
 - zmęczenie,
 - obrzęk, zwłaszcza kostek i powiek, i zwiększenie masy ciała.Należy powiedzieć o tym lekarzowi, ponieważ mogą to być objawy problemów z nerkami.

Po stosowaniu interferonu beta opisano następujące działania niepożądane (częstość występowania nieznana)

- zawroty głowy,
- nerwowość,
- utrata apetytu,
- rozszerzenie naczyń krwionośnych i kołatanie serca,
- nieregularne miesiączki i (lub) zmiany w krwawieniach miesięczkowych,
- tętnicze nadciśnienie płucne — poważne zwężenie naczyń krwionośnych w płucach skutkujące wysokim ciśnieniem krwi w naczyniach krwionośnych przenoszących krew z serca do płuc. Tętnicze nadciśnienie płucne może wystąpić w różnych punktach czasowych w czasie trwania leczenia, zazwyczaj kilka miesięcy po rozpoczęciu leczenia produktem Rebif;

- zapalenie podskórnej tkanki tłuszczowej, które może sprawić, że skóra stanie się twarda, i może powodować bolesne czerwone grudki lub plamy.

Nie należy przerywać ani zmieniać leczenia bez zalecenia lekarza.

Dzieci i młodzież

Objawy niepożądane u dzieci i młodzieży są podobne do obserwowanych u dorosłych.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Rebif

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie po: EXP.

Przechowywać w lodówce (2°C-8°C).

Nie zamrażać. (Aby nie dopuścić do przypadkowego zamrożenia, należy unikać przechowywania leku w pobliżu komory zamrażalnika).

Stosując lek ambulatoryjnie, pacjent może wyjąć Rebif z lodówki i przechowywać w temperaturze nie wyższej niż 25°C jednorazowo przez okres do 14 dni. Następnie Rebif należy umieścić w lodówce i zużyć przed upływem terminu ważności.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Nie stosować tego leku, jeśli zauważy się oznaki zepsucia, takie jak zmętnienie roztworu lub widoczne cząstki.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Rebif

- Substancją czynną leku jest interferon beta-1a. Każda strzykawka zawiera 44 mikrogramy, co odpowiada 12 milionom jednostek międzynarodowych (j.m.) interferonu beta-1a.
- Pozostałe składniki to: mannitol, poloksamer 188, L-metionina, alkohol benzylowy, octan sodu, kwas octowy, wodorotlenek sodu i woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek Rebif i co zawiera opakowanie

Rebif jest dostępny jako roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawkach z igłą i jest przeznaczony do samodzielnego podawania. Roztwór leku Rebif jest przejrzysty do opalizującego. Ampułko-strzykawka jest gotowa do użycia i zawiera 0,5 ml roztworu.

Rebif dostępny jest w opakowaniach zawierających 1, 3, 12 lub 36 ampułko-strzykawek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:**Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>.

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Rebif 8,8 mikrograma, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce

Rebif 22 mikrogramy, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce

interferon beta-1a

Zestaw rozpoczynający leczenie

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Rebif i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Rebif
3. Jak stosować lek Rebif
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Rebif
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Rebif i w jakim celu się go stosuje

Rebif należy do grupy leków znanych jako interferony. Interferony są naturalnymi substancjami, które przekazują informacje pomiędzy komórkami. Interferony są wytwarzane przez organizm i odgrywają zasadniczą rolę w funkcjonowaniu systemu immunologicznego.

Poprzez mechanizmy, które nie są całkowicie poznane, interferony pomagają ograniczyć uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego występujące w stwardnieniu rozsianym.

Rebif jest wysokooczyszczonym, rozpuszczalnym białkiem podobnym do naturalnego interferonu beta wytwarzanego przez organizm ludzki.

Rebif jest stosowany w leczeniu stwardnienia rozsianego. Ogranicza liczbę i nasilenie rzutów choroby oraz spowalnia postęp niepełnosprawności. Jest również zatwierdzony do stosowania u pacjentów, u których wystąpił pojedynczy epizod kliniczny, prawdopodobnie będący pierwszym objawem stwardnienia rozsianego.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Rebif

Kiedy nie stosować leku Rebif

- jeśli pacjent ma uczulenie na naturalny lub rekombinowany interferon beta lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6),
- jeśli u pacjenta występuje aktualnie ciężka depresja.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Rebif należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką.

- Lek Rebif należy stosować wyłącznie pod ścisłym nadzorem lekarza.
- Przed zastosowaniem leku Rebif, w celu zminimalizowania ryzyka wystąpienia martwicy w miejscu wstrzyknięcia (uszkodzenia skóry i tkanek), która zgłaszana była przez pacjentów stosujących lek Rebif, należy przeczytać uważnie i zastosować się do wskazówek zawartych w punkcie „Jak stosować lek Rebif”. Jeśli powstaną zmiany w miejscu podania leku, należy skontaktować się z lekarzem prowadzącym.
- Przed rozpoczęciem stosowania leku Rebif należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty, jeśli pacjent ma uczulenie (nadwrażliwość) na jakikolwiek inny lek.
- W trakcie leczenia u pacjenta mogą powstawać zakrzepy w małych naczyniach krwionośnych. Zakrzepy te mogą wpływać na czynność nerek. Mogą pojawić się po kilku tygodniach, a nawet kilku latach, od rozpoczęcia leczenia lekiem Rebif. Z tego względu lekarz może zalecić mierzenie ciśnienia krwi pacjenta, badanie krwi (liczby płytek we krwi) i czynności nerek.

Należy poinformować lekarza prowadzącego o istniejących chorobach:

- szpiku kostnego,
 - nerek,
 - wątroby,
 - serca,
 - tarczycy,
 - wcześniejszej depresji,
 - lub o napadach padaczkowych w przeszłości,
- aby lekarz mógł dokładnie monitorować leczenie i rozpoznać pogorszenie stanu pacjenta.

Lek Rebif a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach stosowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować.

W szczególności należy poinformować lekarza o stosowaniu leków przeciwpadaczkowych lub przeciwdepresyjnych.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Nie przewiduje się szkodliwego wpływu na organizm noworodka/dziecka karmionego piersią. Lek Rebif można stosować w okresie karmienia piersią.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Przebieg choroby lub stosowane leczenie może zaburzać zdolność prowadzenia pojazdu lub obsługi maszyn. W razie wątpliwości należy zasięgnąć porady lekarza.

Lek Rebif zawiera sód i alkohol benzylowy

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

Lek zawiera 1,0 mg alkoholu benzylowego na dawkę 0,2 ml i 2,5 mg alkoholu benzylowego na dawkę 0,5 ml. Alkohol benzylowy może powodować reakcje alergiczne.

Podawanie alkoholu benzylowego małym dzieciom wiąże się z ryzykiem ciężkich działań niepożądanych, w tym zaburzeń oddychania (zespołu niewydolności oddechowej u niemowląt tzw. gasping syndrome”).

Nie podawać małym dzieciom (w wieku poniżej 3 lat) dłużej niż przez tydzień, jeśli nie zaleci inaczej lekarz lub farmaceuta.

Kobiety w ciąży lub karmiące piersią oraz pacjenci z chorobami wątroby lub nerek powinni skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą przed zastosowaniem leku, gdyż w miarę trwania leczenia w ich organizmie może nagromadzić się duża ilość alkoholu benzylowego i powodować działania niepożądane (tzw. kwasicę metaboliczną).

3. Jak stosować lek Rebif

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza.

Rozpoczęcie leczenia

Leczenie rozpoczyna się stopniowo zwiększając dawkę (tzw. dostosowanie dawki) przez okres 4 tygodni. W celu zmniejszenia niektórych działań niepożądanych zaleca się następujący schemat stosowania leku:

- przez pierwszy i drugi tydzień - Rebif 8,8 mikrograma 3 razy w tygodniu;
- przez trzeci i czwarty tydzień - Rebif 22 mikrogramy 3 razy w tygodniu.

Od piątego tygodnia leczenia, po zakończeniu okresu początkowego, pacjent będzie stosować zwykły schemat dawkowania przepisany przez lekarza.

Dawka

Zazwyczaj stosowana dawka to 44 mikrogramy (12 milionów j.m.), podawana trzy razy w tygodniu.

Mniejsza dawka 22 mikrogramy (6 milionów j.m.) podawana trzy razy w tygodniu, jest zalecana pacjentom ze stwardnieniem rozsianym, którzy nie tolerują większych dawek.

Lek Rebif należy podawać trzy razy w tygodniu i w miarę możliwości:

- w tych samych trzech dniach każdego tygodnia (z przerwą co najmniej 48-godziną, np.: w poniedziałek, środę, piątek);
- o tej samej porze dnia (najlepiej wieczorem).

Stosowanie u dzieci i młodzieży (od 2 do 17 lat)

Nie prowadzono żadnych formalnych badań klinicznych z udziałem dzieci lub młodzieży. Jednak z dostępnych danych klinicznych wynika, że u dzieci i młodzieży bezpieczeństwo stosowania produktu Rebif 22 mikrogramy lub Rebif 44 mikrogramy trzy razy w tygodniu jest podobne, jak u osób dorosłych.

Stosowanie u dzieci (w wieku do 2 lat)

Nie zaleca się stosowania produktu Rebif u dzieci w wieku do 2 lat.

Sposób podawania

Rebif jest przeznaczony do wstrzykiwania podskórnego.

Pierwsze wstrzyknięcie(-a) należy wykonać pod kontrolą lekarza lub pielęgniarki. Po odpowiednim przeszkoleniu pacjent, członek jego rodziny, znajomy lub opiekun mogą stosować strzykawki Rebif do podawania leku w domu. Lek może być także podany za pomocą właściwego wstrzykiwacza.

Przed podaniem leku Rebif należy uważnie przeczytać poniższą instrukcję:

Lek do jednorazowego użycia.

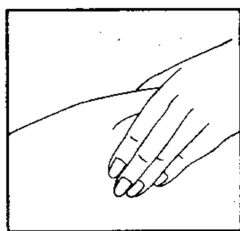
Roztwór można podawać tylko, jeśli jest przejrzysty do opalizującego. Nie stosować, jeśli widoczne są cząstki lub inne oznaki zepsucia leku.

Jak wstrzykiwać lek Rebif

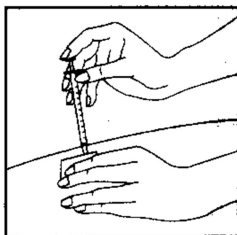


- Wybrać miejsce wstrzyknięcia. Lekarz prowadzący powinien wskazać możliwe miejsca wstrzyknięcia (górną część uda lub podbrzusze). Strzykawkę należy trzymać jak ołówek lub rzutkę. Należy pamiętać o zmianie miejsca wstrzyknięcia, aby nie wstrzykiwać leku zbyt często w to samo miejsce, co pozwoli zminimalizować ryzyko wystąpienia martwicy w miejscu wstrzyknięcia.
UWAGA: nie należy wstrzykiwać leku w miejsca gdzie są wyczuwalne guzki, zgrubienia lub występuje ból; należy poinformować lekarza w przypadku stwierdzenia jakiejkolwiek zmiany w miejscu wstrzyknięcia.

- Należy dokładnie umyć ręce wodą i mydłem.
- Należy wyjąć ampułko-strzykawkę z lekiem Rebif z opakowania odrywając plastikową folię.
- Przed wstrzyknięciami należy zdezynfekować skórę w miejscu wstrzyknięcia przecierając ją wacikiem z alkoholem. Należy poczekać do wyschnięcia skóry. Jeśli pozostanie na niej choć trochę alkoholu, odczuwalne może być pieczenie skóry.



- Ująć delikatnie fałd skóry wokół miejsca wstrzyknięcia (lekko go unieść).
- Opierając nadgarstek na ciele blisko miejsca wstrzyknięcia, wbić igłę w skórę pod kątem prostym szybkim, zdecydowanym ruchem.



- Należy wstrzykiwać lek stosując powolny, stały nacisk (naciskając tłok do oporu, aż strzykawka będzie pusta).
- Przytrzymać gazik w miejscu wstrzyknięcia i wyjąć igłę ze skóry.

- Delikatnie rozmasować miejsce wstrzyknięcia suchym wacikiem lub gazikiem.
- Po wykonaniu wstrzyknięcia należy natychmiast wyrzucić wszystkie używane sprzęty (strzykawkę, opakowanie, gazik) do odpowiedniego pojemnika na odpady.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Rebif

W przypadku przedawkowania należy natychmiast skontaktować się z lekarzem.

Pominięcie zastosowania leku Rebif

W razie pominięcia dawki, należy kontynuować wstrzyknięcia od dnia, w którym należy podać kolejną dawkę zgodnie z zalecanym schematem dawkowania. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie stosowania leku Rebif

Efekty działania leku Rebif mogą nie być widoczne natychmiast. Z tego powodu nie należy przerywać stosowania leku Rebif, lecz kontynuować jego regularne dawkowanie, aby osiągnąć pożądane efekty działania. W razie wątpliwości co do skuteczności leczenia, należy skonsultować się z lekarzem. Nie należy przerywać leczenia bez uprzedniej konsultacji z lekarzem.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Należy natychmiast zawiadomić lekarza i zaprzestać stosowania leku Rebif w razie wystąpienia któregośkolwiek z następujących poważnych działań niepożądanych:

- **poważne reakcje alergiczne (nadwrażliwości).** Jeśli bezpośrednio po podaniu leku Rebif wystąpią nagle trudności w oddychaniu, którym może towarzyszyć obrzęk twarzy, warg, języka lub gardła, pokrzywka, swędzenie całego ciała oraz uczucie osłabienia lub omdlenia, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem lub poszukać szybkiej pomocy medycznej. Te reakcje są *rzadkie* (mogą występować u mniej niż 1 na 1 000 osób);
- należy natychmiast zawiadomić lekarza, jeśli wystąpi którykolwiek z objawów mogących świadczyć o **zaburzeniach czynności wątroby**: żółtaczka (zażółcenie skóry oraz białek oczu), swędzenie całego ciała, utrata apetytu połączona z nudnościami i wymiotami oraz skłonność do siniaków. Poważne problemy z wątrobą mogą występować w połączeniu z dodatkowymi objawami, np. trudnościami z koncentracją, sennością i dezorientacją;
- **depresja** występuje *często* (może występować u mniej niż 1 na 10 osób) u leczonych pacjentów ze stwardnieniem rozsianym. W przypadku objawów **depresji lub występowania myśli samobójczych**, należy natychmiast poinformować o tym lekarza.

Należy zwrócić się do lekarza, jeśli u pacjenta wystąpi którykolwiek z następujących działań niepożądanych:

- **objawy grypopodobne**, takie jak ból głowy, gorączka, dreszcze, bóle mięśni i stawów, zmęczenie i nudności są *bardzo częste* (mogą występować u więcej niż 1 na 10 osób). Objawy te są zwykle łagodne, występują częściej na początku leczenia i słabną w miarę jego kontynuacji.
W celu zmniejszenia tych objawów lekarz może zalecić stosowanie leku przeciwbólowego obniżającego gorączkę przed podaniem dawki leku Rebif, a następnie 24 godziny po każdym wstrzyknięciu;
- **reakcje w miejscu wstrzyknięcia** obejmujące zaczerwienienie, obrzęk, odbarwienie skóry, stan zapalny ból i pęknięcie skóry są *bardzo częste*.
Po pewnym czasie trwania leczenia reakcje w miejscu wstrzyknięcia zazwyczaj zdarzają się rzadziej.
Martwica tkanki, ropień oraz masa tkankowa w miejscu wstrzyknięcia są *niezbyt częste* (mogą występować u mniej niż 1 na 100 osób).
W celu minimalizacji ryzyka reakcji w miejscu wstrzyknięcia patrz zalecenia w punkcie „Ostrzeżenia i środki ostrożności”.
W miejscu wstrzyknięcia może wystąpić zakażenie (*niezbyt często*); skóra może stać się tkliwa, twarda i obrzęknięta, a cała okolica bolesna. Jeśli wystąpią takie objawy, należy poradzić się lekarza;
- wyniki niektórych **badan laboratoryjnych** mogą się zmienić. Zmiany te są zwykle niezauważalne przez pacjenta (brak objawów), na ogół łagodne, odwracalne i najczęściej nie wymagają szczególnego leczenia.
Liczba krwinek czerwonych, krwinek białych lub płytek krwi może się zmniejszyć, co dotyczy jednego rodzaju krwinek (*bardzo często*) lub ich wszystkich (*rzadko*). Do możliwych objawów wynikających z powyższych zmian mogą należeć: zmęczenie, zmniejszona odporność na zakażenia, wybroczyny lub nieoczekiwane krwawienia.

Wyniki badań czynnościowych wątroby mogą być zmienione (*bardzo często*). Opisano także zapalenie wątroby (*niezbyt często*). W razie wystąpienia objawów mogących świadczyć o zaburzeniach czynności wątroby, takich jak utrata apetytu z towarzyszącymi nudnościami, wymiotami, żółtaczką, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem (patrz powyżej „Natychmiast zawiadomić lekarza ...”);

- **zaburzenia czynności tarczycy** występują *niezbyt często*. Może występować nadczynność lub niedoczynność tarczycy. Pacjent prawie nigdy nie odczuwa objawów zmiany aktywności tarczycy, jednak w stosownych przypadkach lekarz może zlecić odpowiednie badania;
- **rzekomy nawrót SM (częstość nieznana)**. Istnieje możliwość, że na początku leczenia lekiem Rebif mogą wystąpić objawy przypominające nawrót stwardnienia rozsianego, na przykład wzmożone napięcie lub osłabienie mięśni uniemożliwiające poruszanie się. Objawom tym towarzyszy niekiedy gorączka lub opisane powyżej objawy grypopodobne. W razie stwierdzenia któregośkolwiek z tych działań niepożądanych, należy poinformować o tym lekarza.

Do innych możliwych działań niepożądanych należą:

Bardzo często (mogą występować u więcej niż 1 na 10 osób):

- ból głowy.

Często (mogą występować u mniej niż 1 na 10 osób):

- bezsenność (trudności ze snem),
- biegunka, nudności, wymioty,
- świąd, wysypka (wykwity skórne),
- bóle mięśni i stawów,
- zmęczenie, gorączka, dreszcze,
- wypadanie włosów.

Niezbyt często (mogą występować u mniej niż 1 na 100 osób):

- pokrzywka,
- napady padaczkowe,
- zapalenie wątroby,
- trudności z oddychaniem,
- zakrzepy, takie jak w zakrzepicy żył głębokich,
- zaburzenia siatkówki oka, takie jak zapalenie lub zakrzepica naczyń z następczymi zaburzeniami widzenia (zaburzenia wzroku, utrata wzroku),
- zwiększona potliwość.

Rzadko (mogą występować u mniej niż 1 na 1 000 osób):

- próby samobójcze,
- ciężkie reakcje skórne – niektóre ze zmianami błony śluzowej,
- zakrzepy w małych naczyniach krwionośnych, które mogą wpływać na czynność nerek pacjenta (zakrzepowa płamica małopłytkowa lub zespół hemolityczno-mocznicowy). Do objawów należą: zwiększone powstawanie siniaków, krwawienie, gorączka, bardzo silne zmęczenie, ból głowy, zawroty głowy lub zaburzenia świadomości. Lekarz może stwierdzić zmiany w wynikach badań krwi i czynności nerek;
- toczень rumieniowaty wywołany lekami: działanie niepożądane długotrwałego stosowania leku Rebif. Objawy mogą obejmować bóle mięśni, bóle i obrzęk stawów oraz wysypkę. Mogą również wystąpić inne oznaki, takie jak gorączka, zmniejszenie masy ciała i zmęczenie. Zazwyczaj objawy ustępują w ciągu jednego lub dwóch tygodni po przerwaniu leczenia;

- problemy z nerkami, w tym bliznowacenie, mogące powodować upośledzenie czynności nerek. W razie wystąpienia któregoś lub wszystkich z następujących objawów:
 - pienisty mocz,
 - zmęczenie,
 - obrzęk, zwłaszcza kostek i powiek, i zwiększenie masy ciała.
 Należy powiedzieć o tym lekarzowi, ponieważ mogą to być objawy problemów z nerkami.

Po stosowaniu interferonu beta opisano następujące działania niepożądane (częstość występowania nieznana)

- zawroty głowy,
- nerwowość,
- utrata apetytu,
- rozszerzenie naczyń krwionośnych i kołatanie serca,
- nieregularne miesiączki i (lub) zmiany w krwawieniach miesięczkowych,
- tętnicze nadciśnienie płucne — poważne zwężenie naczyń krwionośnych w płucach skutkujące wysokim ciśnieniem krwi w naczyniach krwionośnych przenoszących krew z serca do płuc. Tętnicze nadciśnienie płucne może wystąpić w różnych punktach czasowych w czasie trwania leczenia, zazwyczaj kilka miesięcy po rozpoczęciu leczenia produktem Rebif;
- zapalenie podskórnej tkanki tłuszczowej, które może sprawić, że skóra stanie się twarda, i może powodować bolesne czerwone grudki lub plamy.

Nie należy przerywać ani zmieniać leczenia bez zalecenia lekarza.

Dzieci i młodzież

Objawy niepożądane u dzieci i młodzieży są podobne do obserwowanych u dorosłych.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Rebif

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie po: EXP.

Przechowywać w lodówce (2°C-8°C).

Nie zamrażać. (Aby nie dopuścić do przypadkowego zamrożenia, należy unikać przechowywania leku w pobliżu komory zamrażalnika).

Stosując lek ambulatoryjnie, pacjent może wyjąć Rebif z lodówki i przechowywać w temperaturze nie wyższej niż 25°C jednorazowo przez okres do 14 dni. Następnie Rebif należy umieścić w lodówce i zużyć przed upływem terminu ważności.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Nie stosować tego leku, jeśli zauważy się oznaki zepsucia, takie jak zmętnienie roztworu lub widoczne cząstki.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Rebif

- Substancją czynną leku jest interferon beta-1a.
 - Każda 8,8 mikrogramowa strzykawka zawiera 8,8 mikrograma interferonu beta-1a (2,4 miliona j.m.).
 - Każda 22 mikrogramowa strzykawka zawiera 22 mikrogramy interferonu beta-1a (6 milionów j.m.).
- Pozostałe składniki to: mannitol, poloksamer 188, L-metionina, alkohol benzylowy, octan sodu, kwas octowy, wodorotlenek sodu i woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek Rebif i co zawiera opakowanie

Rebif 8,8 mikrograma jest dostępny jako roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawkach z igłą i jest przeznaczony do samodzielnego podawania. Ampułko-strzykawka jest gotowa do użycia i zawiera 0,2 ml roztworu.

Rebif 22 mikrogramy jest dostępny jako roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawkach z igłą i jest przeznaczony do samodzielnego podawania. Ampułko-strzykawka jest gotowa do użycia i zawiera 0,5 ml roztworu.

Roztwór leku Rebif jest przejrzysty do opalizującego.

Rebif 8,8 mikrograma i Rebif 22 mikrogramy dostępne są w opakowaniach z zestawem rozpoczynającym leczenie przeznaczonych do użycia w ciągu pierwszego miesiąca leczenia, podczas którego zalecane jest stopniowe zwiększanie dawki leku Rebif.

Jednomiesięczne opakowanie z zestawem rozpoczynającym leczenie zawiera sześć ampułko-strzykawk z lekiem Rebif 8,8 mikrograma i sześć ampułko-strzykawk z lekiem Rebif 22 mikrogramy.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Rebif 22 mikrogramy/0,5 ml, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie interferon beta-1a

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakiegokolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Rebif i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Rebif
3. Jak stosować lek Rebif
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Rebif
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Rebif i w jakim celu się go stosuje

Rebif należy do grupy leków znanych jako interferony. Interferony są naturalnymi substancjami, które przekazują informacje pomiędzy komórkami. Interferony są wytwarzane przez organizm i odgrywają zasadniczą rolę w funkcjonowaniu systemu immunologicznego. Poprzez mechanizmy, które nie są całkowicie poznane, interferony pomagają ograniczyć uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego występujące w stwardnieniu rozsianym.

Rebif jest wysokooczyszczonym rozpuszczalnym białkiem podobnym do naturalnego interferonu beta wytwarzanego przez organizm ludzki.

Rebif jest stosowany w leczeniu stwardnienia rozsianego. Ogranicza liczbę i nasilenie rzutów choroby oraz spowalnia postęp niepełnosprawności.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Rebif

Kiedy nie stosować leku Rebif

- jeśli pacjent ma uczulenie na naturalny lub rekombinowany interferon beta lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6),
- jeśli u pacjenta występuje aktualnie ciężka depresja.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Rebif należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką.

- Lek Rebif należy stosować wyłącznie pod ścisłym nadzorem lekarza.
- Przed zastosowaniem leku Rebif, w celu zminimalizowania ryzyka wystąpienia martwicy w miejscu wstrzyknięcia (uszkodzenia skóry i tkanek), która zgłaszana była przez pacjentów stosujących lek Rebif, należy przeczytać uważnie i zastosować się do wskazówek zawartych w punkcie „Jak stosować lek Rebif”. Jeśli powstaną zmiany w miejscu podania leku, należy skontaktować się z lekarzem prowadzącym.

- Przed rozpoczęciem stosowania leku Rebif należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty, jeśli pacjent ma uczulenie (nadwrażliwość) na jakikolwiek inny lek.
- W trakcie leczenia u pacjenta mogą powstawać zakrzepy w małych naczyniach krwionośnych. Zakrzepy te mogą wpływać na czynność nerek. Mogą pojawić się po kilku tygodniach, a nawet kilku latach, od rozpoczęcia leczenia lekiem Rebif. Z tego względu lekarz może zalecić mierzenie ciśnienia krwi pacjenta, badanie krwi (liczby płytek we krwi) i czynności nerek.

Należy poinformować lekarza prowadzącego o istniejących chorobach:

- szpiku kostnego,
- nerek,
- wątroby,
- serca,
- tarczycy,
- wcześniejszej depresji,
- lub o napadach padaczkowych w przeszłości,

aby lekarz mógł dokładnie monitorować leczenie i rozpoznać pogorszenie stanu pacjenta.

Lek Rebif a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach stosowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować.

W szczególności należy poinformować lekarza o stosowaniu leków przeciwpadaczkowych lub przeciwdepresyjnych.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Nie przewiduje się szkodliwego wpływu na organizm noworodka/dziecka karmionego piersią. Lek Rebif można stosować w okresie karmienia piersią.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Przebieg choroby lub stosowane leczenie może zaburzać zdolność prowadzenia pojazdu lub obsługi maszyn. W razie wątpliwości należy zasięgnąć porady lekarza.

Lek Rebif zawiera sód i alkohol benzylowy

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

Lek zawiera 2,5 mg alkoholu benzylowego na dawkę. Alkohol benzylowy może powodować reakcje alergiczne.

Podawanie alkoholu benzylowego małym dzieciom wiąże się z ryzykiem ciężkich działań niepożądanych, w tym zaburzeń oddychania (zespołu niewydolności oddechowej u niemowląt tzw. gasping syndrome”).

Nie podawać małym dzieciom (w wieku poniżej 3 lat) dłużej niż przez tydzień, jeśli nie zaleci inaczej lekarz lub farmaceuta.

Kobiety w ciąży lub karmiące piersią oraz pacjenci z chorobami wątroby lub nerek powinni skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą przed zastosowaniem leku, gdyż w miarę trwania leczenia w ich organizmie może nagromadzić się duża ilość alkoholu benzylowego i powodować działania niepożądane (tzw. kwasicę metaboliczną).

3. Jak stosować lek Rebif

Ten lek przeznaczony jest do wielokrotnego dawkowania.

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza.

Dawka

Zazwyczaj stosowana dawka to 44 mikrogramy (12 milionów j.m.), podawana trzy razy w tygodniu. Lekarz przepisał pacjentowi mniejszą dawkę 22 mikrogramy (6 milionów j.m.), do podawania trzy razy w tygodniu. Taka mniejsza dawka jest zalecana pacjentom, którzy nie tolerują większych dawek.

Lek Rebif należy podawać trzy razy w tygodniu i w miarę możliwości:

- w tych samych trzech dniach każdego tygodnia (z przerwą co najmniej 48-godzinną, np.: w poniedziałek, środę, piątek);
- o tej samej porze dnia (najlepiej wieczorem).

Stosowanie u dzieci i młodzieży (od 2 do 17 lat)

Nie prowadzono żadnych formalnych badań klinicznych z udziałem dzieci lub młodzieży. Jednak z dostępnych danych klinicznych wynika, że u dzieci i młodzieży bezpieczeństwo stosowania produktu Rebif 22 mikrogramy lub Rebif 44 mikrogramy trzy razy w tygodniu jest podobne, jak u osób dorosłych.

Stosowanie u dzieci (w wieku do 2 lat)

Nie zaleca się stosowania produktu Rebif u dzieci w wieku do 2 lat.

Sposób podawania

- Rebif jest przeznaczony do wstrzykiwania podskórnego.
- Pierwsze wstrzyknięcie(-a) należy wykonać pod kontrolą lekarza lub pielęgniarki. Po odpowiednim przeszkoleniu pacjent, członek jego rodziny, znajomy lub opiekun mogą stosować wkłady Rebif za pomocą wstrzykiwacza do podawania leku w domu.
- Wkład należy stosować z elektronicznym wstrzykiwaczem RebiSmart.
- Pełna instrukcja obsługi jest dołączona do wstrzykiwacza. Należy starannie jej przestrzegać.
- Skrócona instrukcja używania wkładów z lekiem Rebif jest podana poniżej.

Przed rozpoczęciem

- Należy dokładnie umyć ręce wodą i mydłem.
- Należy wyjąć wkład z lekiem Rebif z opakowania, odrywając plastikową folię.
- Sprawdzić (zaraz po wyjęciu z lodówki), czy wkład przypadkowo nie zamrzł w opakowaniu lub we wstrzykiwaczu. Roztwór można podawać tylko, jeśli jest przejrzysty do opalizującego. Nie stosować, jeśli widoczne są cząstki lub inne oznaki zepsucia leku.
- W celu umieszczenia wkładu we wstrzykiwaczu i wykonania wstrzyknięcia, należy postępować zgodnie z instrukcją obsługi dołączoną do wstrzykiwacza.

Gdzie wstrzykiwać lek Rebif



- Wybrać miejsce wstrzyknięcia. Lekarz prowadzący powinien wskazać możliwe miejsca wstrzyknięcia (górną część ud lub podbrzusze). Należy pamiętać o zmianie miejsca wstrzyknięcia, aby nie wstrzykiwać leku zbyt często w to samo miejsce, co pozwoli zminimalizować ryzyko wystąpienia martwicy w miejscu wstrzyknięcia. UWAGA: nie należy wstrzykiwać leku w miejsca gdzie są wyczuwalne guzki, zgrubienia lub występuje ból; należy poinformować lekarza w przypadku stwierdzenia jakiegokolwiek zmiany w miejscu wstrzyknięcia.

- Przed wstrzyknięciami należy zdezynfekować skórę w miejscu wstrzyknięcia, przecierając ją wacikiem z alkoholem. Należy poczekać do wyschnięcia skóry. Jeśli pozostanie na niej choć trochę alkoholu, odczuwalne może być pieczenie skóry.

Jak wstrzykiwać lek Rebif

- Lekarz poinformuje, jak wybrać prawidłową dawkę 22 mikrogramów. Należy również przeczytać informacje w instrukcji obsługi dołączonej do wstrzykiwacza (RebiSmart).

RebiSmart	• Przed wstrzyknięciem należy upewnić się, że dawka wyświetlana na ekranie wstrzykiwacza odpowiada przepisanej dawce 22 mikrogramów. • Przyłożyć wstrzykiwacz RebiSmart pod kątem prostym (90°) do skóry. • Nacisnąć przycisk wstrzykiwania. Podczas wstrzykiwania przycisk będzie migać. • Począć, aż wyłączy się światło. Oznacza to koniec wstrzyknięcia. • Odsunąć RebiSmart od skóry.
-----------	--

Po wstrzyknięciu leku Rebif za pomocą wstrzykiwacza RebiSmart

- Wyjąć i wyrzucić igłę zgodnie z instrukcją obsługi dołączoną do wstrzykiwacza.
- Delikatnie rozmasować miejsce wstrzyknięcia suchym wacikiem lub gazikiem.
- Wstrzykiwacz z wkładem Rebif przechowywać w sposób podany w punkcie 5 „Jak przechowywać lek Rebif”.

W razie jakichkolwiek dalszych pytań należy zwrócić się do lekarza, pielęgniarki lub farmaceuty.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Rebif

W przypadku przedawkowania należy natychmiast skontaktować się z lekarzem.

Pominięcie zastosowania leku Rebif

W razie pominięcia dawki, należy kontynuować wstrzyknięcia od dnia, w którym należy podać kolejną dawkę zgodnie z zalecanym schematem dawkowania. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie stosowania leku Rebif

Efekty działania leku Rebif mogą nie być widoczne natychmiast. Z tego powodu nie należy przerywać stosowania leku Rebif, lecz kontynuować jego regularne dawkowanie, aby osiągnąć pożądane efekty działania. W razie wątpliwości co do skuteczności leczenia, należy skonsultować się z lekarzem. Nie należy przerywać leczenia bez uprzedniej konsultacji z lekarzem.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Należy natychmiast zawiadomić lekarza i zaprzestać stosowania leku Rebif w razie wystąpienia któregośkolwiek z następujących poważnych działań niepożądanych:

- **poważne reakcje alergiczne (nadwrażliwości).** Jeśli bezpośrednio po podaniu leku Rebif wystąpią nagle trudności w oddychaniu, którym może towarzyszyć obrzęk twarzy, warg, języka lub gardła, pokrzywka, swędzenie całego ciała oraz uczucie osłabienia lub omdlenia, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem lub poszukać szybkiej pomocy medycznej. Te reakcje są *rzadkie* (mogą występować u mniej niż 1 na 1 000 osób);

- należy natychmiast zawiadomić lekarza, jeśli wystąpi którykolwiek z objawów mogących świadczyć o **zaburzeniach czynności wątroby**: żółtaczką (zażółcenie skóry oraz białek oczu), swędzenie całego ciała, utrata apetytu połączona z nudnościami i wymiotami oraz skłonność do siniaków. Poważne problemy z wątrobą mogą występować w połączeniu z dodatkowymi objawami, np. trudnościami z koncentracją, sennością i dezorientacją;
- **depresja** występuje *często* (może występować u mniej niż 1 na 10 osób) u leczonych pacjentów ze stwardnieniem rozsianym. W przypadku objawów **depresji lub występowania myśli samobójczych**, należy natychmiast poinformować o tym lekarza.

Należy zwrócić się do lekarza, jeśli u pacjenta wystąpi którykolwiek z następujących działań niepożądanych:

- **objawy grypopodobne**, takie jak ból głowy, gorączka, dreszcze, bóle mięśni i stawów, zmęczenie i nudności są *bardzo częste* (mogą występować u więcej niż 1 na 10 osób). Objawy te są zwykle łagodne, występują częściej na początku leczenia i słabną w miarę jego kontynuacji.
W celu zmniejszenia tych objawów lekarz może zalecić stosowanie leku przeciwbólowego obniżającego gorączkę przed podaniem dawki leku Rebif, a następnie 24 godziny po każdym wstrzyknięciu;
- **reakcje w miejscu wstrzyknięcia** obejmujące zaczerwienienie, obrzęk, odbarwienie skóry, stan zapalny ból i pęknięcie skóry są *bardzo częste*.
Po pewnym czasie trwania leczenia reakcje w miejscu wstrzyknięcia zazwyczaj zdarzają się rzadziej.
Martwica tkanki, ropień oraz masa tkankowa w miejscu wstrzyknięcia są *niezbyt częste* (mogą występować u mniej niż 1 na 100 osób).
W celu minimalizacji ryzyka reakcji w miejscu wstrzyknięcia patrz zalecenia w punkcie „Ostrzeżenia i środki ostrożności”.
W miejscu wstrzyknięcia może wystąpić zakażenie (*niezbyt często*); skóra może stać się tkliwa, twarda i obrzęknięta, a cała okolica bolesna. Jeśli wystąpią takie objawy, należy poradzić się lekarza;
- wyniki niektórych **badan laboratoryjnych** mogą się zmienić. Zmiany te są zwykle niezauważalne przez pacjenta (brak objawów), na ogół łagodne, odwracalne i najczęściej nie wymagają szczególnego leczenia.
Liczba krwinek czerwonych, krwinek białych lub płytek krwi może się zmniejszyć, co dotyczy jednego rodzaju krwinek (*bardzo często*) lub ich wszystkich (*rzadko*). Do możliwych objawów wynikających z powyższych zmian mogą należeć: zmęczenie, zmniejszona odporność na zakażenia, wybroczyny lub nieoczekiwane krwawienia.
Wyniki badań czynnościowych wątroby mogą być zmienione (*bardzo często*). Opisano także zapalenie wątroby (*niezbyt często*). W razie wystąpienia objawów mogących świadczyć o zaburzeniach czynności wątroby, takich jak utrata apetytu z towarzyszącymi nudnościami, wymiotami, żółtaczką, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem (patrz powyżej „Natychmiast zawiadomić lekarza ...”);
- **zaburzenia czynności tarczycy** występują *niezbyt często*. Może występować nadczynność lub niedoczynność tarczycy. Pacjent prawie nigdy nie odczuwa objawów zmiany aktywności tarczycy, jednak w stosownych przypadkach lekarz może zlecić odpowiednie badania;
- **rzekomy nawrót SM (częstość nieznana)**. Istnieje możliwość, że na początku leczenia lekiem Rebif mogą wystąpić objawy przypominające nawrót stwardnienia rozsianego, na przykład wzmożone napięcie lub osłabienie mięśni uniemożliwiające poruszanie się. Objawom tym towarzyszy niekiedy gorączka lub opisane powyżej objawy grypopodobne. W razie stwierdzenia któregośkolwiek z tych działań niepożądanych, należy poinformować o tym lekarza.

Do innych możliwych działań niepożądanych należą:

Bardzo często (mogą występować u więcej niż 1 na 10 osób):

- ból głowy.

Często (mogą występować u mniej niż 1 na 10 osób):

- bezsenność (trudności ze snem),
- biegunka, nudności, wymioty,
- świąd, wysypka (wykwity skórne),
- bóle mięśni i stawów,
- zmęczenie, gorączka, dreszcze,
- wypadanie włosów.

Niezbyt często (mogą występować u mniej niż 1 na 100 osób):

- pokrzywka,
- napady padaczkowe,
- zapalenie wątroby,
- trudności z oddychaniem,
- zakrzepy, takie jak w zakrzepicy żył głębokich,
- zaburzenia siatkówki oka, takie jak zapalenie lub zakrzepica naczyń z następczymi zaburzeniami widzenia (zaburzenia wzroku, utrata wzroku),
- zwiększona potliwość.

Rzadko (mogą występować u mniej niż 1 na 1 000 osób):

- próby samobójcze,
- ciężkie reakcje skórne – niektóre ze zmianami błony śluzowej,
- zakrzepy w małych naczyniach krwionośnych, które mogą wpływać na czynność nerek pacjenta (zakrzepowa płamica małopłytkowa lub zespół hemolityczno-mocznicowy). Do objawów należą: zwiększone powstawanie siniaków, krwawienie, gorączka, bardzo silne zmęczenie, ból głowy, zawroty głowy lub zaburzenia świadomości. Lekarz może stwierdzić zmiany w wynikach badań krwi i czynności nerek;
- toczень rumieniowaty wywołany lekami: działanie niepożądane długotrwałego stosowania leku Rebif. Objawy mogą obejmować bóle mięśni, bóle i obrzęk stawów oraz wysypkę. Mogą również wystąpić inne oznaki, takie jak gorączka, zmniejszenie masy ciała i zmęczenie. Zazwyczaj objawy ustępują w ciągu jednego lub dwóch tygodni po przerwaniu leczenia;
- problemy z nerkami, w tym bliznowacenie, mogące powodować upośledzenie czynności nerek. W razie wystąpienia któregośkolwiek lub wszystkich z następujących objawów:
 - pienisty mocz,
 - zmęczenie,
 - obrzęk, zwłaszcza kostek i powiek, i zwiększenie masy ciała.Należy powiedzieć o tym lekarzowi, ponieważ mogą to być objawy problemów z nerkami.

Po stosowaniu interferonu beta opisano następujące działania niepożądane (częstość występowania nieznana)

- zawroty głowy,
- nerwowość,
- utrata apetytu,
- rozszerzenie naczyń krwionośnych i kołatanie serca,
- nieregularne miesiączki i (lub) zmiany w krwawieniach miesięczkowych,
- tętnicze nadciśnienie płucne — poważne zwężenie naczyń krwionośnych w płucach skutkujące wysokim ciśnieniem krwi w naczyniach krwionośnych przenoszących krew z serca do płuc. Tętnicze nadciśnienie płucne może wystąpić w różnych punktach czasowych w czasie trwania leczenia, zazwyczaj kilka miesięcy po rozpoczęciu leczenia produktem Rebif;

- zapalenie podskórnej tkanki tłuszczowej, które może sprawić, że skóra stanie się twarda, i może powodować bolesne czerwone grudki lub plamy.

Nie należy przerywać ani zmieniać leczenia bez zalecenia lekarza.

Dzieci i młodzież

Objawy niepożądane u dzieci i młodzieży są podobne do obserwowanych u dorosłych.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Rebif

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie po: EXP.

Przechowywać w lodówce (2°C-8°C).

Nie zamrażać. (Aby nie dopuścić do przypadkowego zamrożenia, należy unikać przechowywania leku w pobliżu komory zamrażalnika).

Po pierwszym wstrzyknięciu użyć w ciągu 28 dni.

Wstrzykiwacz (RebiSmart) zawierający napełniony wkład Rebif należy przechowywać w lodówce (2°C-8°C) w pojemniku do przechowywania.

Stosując lek ambulatoryjnie, pacjent może wyjąć Rebif z lodówki i przechowywać w temperaturze nie wyższej niż 25°C jednorazowo przez okres do 14 dni. Następnie Rebif należy umieścić w lodówce i zużyć przed upływem terminu ważności.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Nie stosować tego leku, jeśli zauważy się oznaki zepsucia, takie jak zmętnienie roztworu we wkładzie, zabarwienie, widoczne cząstki.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Rebif

- Substancją czynną leku jest interferon beta-1a. Każdy wkład zawiera 66 mikrogramów, co odpowiada 18 milionom jednostek międzynarodowych (j.m.) interferonu beta-1a.
- Pozostałe składniki to: mannitol, poloksamer 188, L-metionina, alkohol benzylowy, octan sodu, kwas octowy, wodorotlenek sodu i woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek Rebif i co zawiera opakowanie

Napełniony wkład (ze szkła typu I) z korkiem (z gumy) i karbowanym wieczkiem (z aluminium i gumy halobutylowej), zawierający 1,5 ml roztworu. Opakowanie zawiera 4 lub 12 wkładów. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Wkład należy stosować z elektronicznym wstrzykiwaczem RebiSmart. Wstrzykiwacz jest dostarczany oddzielnie.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Rebif 44 mikrogramy/0,5 ml, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie interferon beta-1a

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakiegokolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Rebif i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Rebif
3. Jak stosować lek Rebif
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Rebif
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Rebif i w jakim celu się go stosuje

Rebif należy do grupy leków znanych jako interferony. Interferony są naturalnymi substancjami, które przekazują informacje pomiędzy komórkami. Interferony są wytwarzane przez organizm i odgrywają zasadniczą rolę w funkcjonowaniu systemu immunologicznego. Poprzez mechanizmy, które nie są całkowicie poznane, interferony pomagają ograniczyć uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego występujące w stwardnieniu rozsianym.

Rebif jest wysokooczyszczonym, rozpuszczalnym białkiem podobnym do naturalnego interferonu beta wytwarzanego przez organizm ludzki.

Rebif jest stosowany w leczeniu stwardnienia rozsianego. Ogranicza liczbę i nasilenie rzutów choroby oraz spowalnia postęp niepełnosprawności. Jest również zatwierdzony do stosowania u pacjentów, u których wystąpił pojedynczy epizod kliniczny, prawdopodobnie będący pierwszym objawem stwardnienia rozsianego.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Rebif

Kiedy nie stosować leku Rebif

- jeśli pacjent ma uczulenie na naturalny lub rekombinowany interferon beta lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6),
- jeśli u pacjenta występuje aktualnie ciężka depresja.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Rebif należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką.

- Lek Rebif należy stosować wyłącznie pod ścisłym nadzorem lekarza.
- Przed zastosowaniem leku Rebif, w celu zminimalizowania ryzyka wystąpienia martwicy w miejscu wstrzyknięcia (uszkodzenia skóry i tkanek), która zgłaszana była przez pacjentów stosujących lek Rebif, należy przeczytać uważnie i zastosować się do wskazówek zawartych

w punkcie „Jak stosować lek Rebif”. Jeśli powstaną zmiany w miejscu podania leku, należy skontaktować się z lekarzem prowadzącym.

- Przed rozpoczęciem stosowania leku Rebif należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty, jeśli pacjent ma uczulenie (nadwrażliwość) na jakikolwiek inny lek.
- W trakcie leczenia u pacjenta mogą powstawać zakrzepy w małych naczyniach krwionośnych. Zakrzepy te mogą wpływać na czynność nerek. Mogą pojawić się po kilku tygodniach, a nawet kilku latach, od rozpoczęcia leczenia lekiem Rebif. Z tego względu lekarz może zalecić mierzenie ciśnienia krwi pacjenta, badanie krwi (liczby płytek we krwi) i czynności nerek.

Należy poinformować lekarza prowadzącego o istniejących chorobach:

- szpiku kostnego,
- nerek,
- wątroby,
- serca,
- tarczycy,
- wcześniejszej depresji,
- lub o napadach padaczkowych w przeszłości,

aby lekarz mógł dokładnie monitorować leczenie i rozpoznać pogorszenie stanu pacjenta.

Lek Rebif a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach stosowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować.

W szczególności należy poinformować lekarza o stosowaniu leków przeciwpadaczkowych lub przeciwdepresyjnych.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Nie przewiduje się szkodliwego wpływu na organizm noworodka/dziecka karmionego piersią. Lek Rebif można stosować w okresie karmienia piersią.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Przebieg choroby lub stosowane leczenie może zaburzać zdolność prowadzenia pojazdu lub obsługi maszyn. W razie wątpliwości należy zasięgnąć porady lekarza.

Lek Rebif zawiera sód i alkohol benzylovowy

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

Lek zawiera 2,5 mg alkoholu benzylovowego na dawkę. Nie podawać wcześniakom ani noworodkom. Alkohol benzylovowy może powodować reakcje alergiczne.

Podawanie alkoholu benzylovowego małym dzieciom wiąże się z ryzykiem ciężkich działań niepożądanych, w tym zaburzeń oddychania (zespołu niewydolności oddechowej u niemowląt tzw. gasping syndrome”).

Nie podawać małym dzieciom (w wieku poniżej 3 lat) dłużej niż przez tydzień, jeśli nie zaleci inaczej lekarz lub farmaceuta.

Kobiety w ciąży lub karmiące piersią oraz pacjenci z chorobami wątroby lub nerek powinni skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą przed zastosowaniem leku, gdyż w miarę trwania leczenia w ich organizmie może nagromadzić się duża ilość alkoholu benzylovowego i powodować działania niepożądane (tzw. kwasicę metaboliczną).

3. Jak stosować lek Rebif

Ten lek przeznaczony jest do wielokrotnego dawkowania.

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza.

Dawka

Pacjenci, u których wystąpił pojedynczy epizod kliniczny

Zazwyczaj stosowana dawka to 44 mikrogramy (12 milionów j.m.), podawana trzy razy w tygodniu.

Pacjenci ze stwardnieniem rozsianym

Zazwyczaj stosowana dawka to 44 mikrogramy (12 milionów j.m.), podawana trzy razy w tygodniu.

Mniejsza dawka 22 mikrogramy (6 milionów j.m.), podawana trzy razy w tygodniu, jest zalecana pacjentom, którzy nie tolerują większych dawek.

Lek Rebif należy podawać trzy razy w tygodniu i w miarę możliwości:

- w tych samych trzech dniach każdego tygodnia (z przerwą co najmniej 48-godzinną, np.: w poniedziałek, środę, piątek);
- o tej samej porze dnia (najlepiej wieczorem).

Stosowanie u dzieci i młodzieży (od 2 do 17 lat)

Nie prowadzono żadnych formalnych badań klinicznych z udziałem dzieci lub młodzieży. Jednak z dostępnych danych klinicznych wynika, że u dzieci i młodzieży bezpieczeństwo stosowania produktu Rebif 22 mikrogramy lub Rebif 44 mikrogramy trzy razy w tygodniu jest podobne, jak u osób dorosłych.

Stosowanie u dzieci (w wieku do 2 lat)

Nie zaleca się stosowania produktu Rebif u dzieci w wieku do 2 lat.

Sposób podawania

- Rebif jest przeznaczony do wstrzykiwania podskórnego.
- Pierwsze wstrzyknięcie(-a) należy wykonać pod kontrolą lekarza lub pielęgniarki. Po odpowiednim przeszkoleniu pacjent, członek jego rodziny, znajomy lub opiekun mogą stosować wkłady Rebif za pomocą wstrzykiwacza do podawania leku w domu.
- Wkład należy stosować z elektronicznym wstrzykiwaczem RebiSmart.
- Pełna instrukcja obsługi jest dołączona do wstrzykiwacza. Należy starannie jej przestrzegać.
- Skrócona instrukcja używania wkładów z lekiem Rebif jest podana poniżej.

Przed rozpoczęciem

- Należy dokładnie umyć ręce wodą i mydłem.
- Należy wyjąć wkład z lekiem Rebif z opakowania, odrywając plastikową folię.
- Sprawdzić (zaraz po wyjęciu z lodówki), czy wkład przypadkowo nie zamarzł w opakowaniu lub we wstrzykiwaczu. Roztwór można podawać tylko, jeśli jest przejrzysty do opalizującego. Nie stosować, jeśli widoczne są cząstki lub inne oznaki zepsucia leku.
- W celu umieszczenia wkładu we wstrzykiwaczu i wykonania wstrzyknięcia, należy postępować zgodnie z instrukcją obsługi dołączoną do wstrzykiwacza.

Gdzie wstrzykiwać lek Rebif



- Wybrać miejsce wstrzyknięcia. Lekarz prowadzący powinien wskazać możliwe miejsca wstrzyknięcia (górną część uda lub podbrzusze). Należy pamiętać o zmianie miejsca wstrzyknięcia, aby nie wstrzykiwać leku zbyt często w to samo miejsce, co pozwoli zminimalizować ryzyko wystąpienia martwicy w miejscu wstrzyknięcia. UWAGA: nie należy wstrzykiwać leku w miejsca gdzie są wyczuwalne guzki, zgrubienia lub występuje ból; należy poinformować lekarza w przypadku stwierdzenia jakiegokolwiek zmiany w miejscu wstrzyknięcia.
- Przed wstrzyknięciami należy zdezynfekować skórę w miejscu wstrzyknięcia, przecierając ją wacikiem z alkoholem. Należy poczekać do wyschnięcia skóry. Jeśli pozostanie na niej choć trochę alkoholu, odczuwalne może być pieczenie skóry.

Jak wstrzykiwać lek Rebif

- Lekarz poinformuje, jak wybrać prawidłową dawkę 44 mikrogramów. Należy również przeczytać informacje w instrukcji obsługi dołączonej do wstrzykiwacza (RebiSmart).

RebiSmart	- Przed wstrzyknięciem należy upewnić się, że dawka wyświetlana na ekranie wstrzykiwacza odpowiada przepisanej dawce 44 mikrogramów. - Przyłożyć wstrzykiwacz RebiSmart pod kątem prostym (90°) do skóry. - Nacisnąć przycisk wstrzykiwania. Podczas wstrzykiwania przycisk będzie migać. - Poczekać, aż wyłączy się światło. Oznacza to koniec wstrzyknięcia. - Odsunąć RebiSmart od skóry.
------------------	--

Po wstrzyknięciu leku Rebif za pomocą wstrzykiwacza RebiSmart

- Wyjąć i wyrzucić igłę zgodnie z instrukcją obsługi dołączoną do wstrzykiwacza.
- Delikatnie rozmasować miejsce wstrzyknięcia suchym wacikiem lub gazikiem.
- Wstrzykiwacz z wkładem Rebif przechowywać w sposób podany w punkcie 5 „Jak przechowywać lek Rebif”.

W razie jakichkolwiek dalszych pytań należy zwrócić się do lekarza, pielęgniarki lub farmaceuty.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Rebif

W przypadku przedawkowania należy natychmiast skontaktować się z lekarzem.

Pominięcie zastosowania leku Rebif

W razie pominięcia dawki, należy kontynuować wstrzyknięcia od dnia, w którym należy podać kolejną dawkę zgodnie z zalecanym schematem dawkowania. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie stosowania leku Rebif

Efekty działania leku Rebif mogą nie być widoczne natychmiast. Z tego powodu nie należy przerywać stosowania leku Rebif, lecz kontynuować jego regularne dawkowanie, aby osiągnąć pożądane efekty działania. W razie wątpliwości co do skuteczności leczenia, należy skonsultować się z lekarzem. Nie należy przerywać leczenia bez uprzedniej konsultacji z lekarzem.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Należy natychmiast zawiadomić lekarza i zaprzestać stosowania leku Rebif w razie wystąpienia któregokolwiek z następujących poważnych działań niepożądanych:

- **poważne reakcje alergiczne (nadwrażliwości).** Jeśli bezpośrednio po podaniu leku Rebif wystąpią nagle trudności w oddychaniu, którym może towarzyszyć obrzęk twarzy, warg, języka lub gardła, pokrzywka, swędzenie całego ciała oraz uczucie osłabienia lub omdlenia, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem lub poszukać szybkiej pomocy medycznej. Te reakcje są *rzadkie* (mogą występować u mniej niż 1 na 1 000 osób);
- należy natychmiast zawiadomić lekarza, jeśli wystąpi którykolwiek z objawów mogących świadczyć o **zaburzeniach czynności wątroby**: żółtaczka (zażółcenie skóry oraz białek oczu), swędzenie całego ciała, utrata apetytu połączona z nudnościami i wymiotami oraz skłonność do siniaków. Poważne problemy z wątrobą mogą występować w połączeniu z dodatkowymi objawami, np. trudnościami z koncentracją, sennością i dezorientacją;
- **depresja** występuje *często* (może występować u mniej niż 1 na 10 osób) u leczonych pacjentów ze stwardnieniem rozsianym. W przypadku objawów **depresji lub występowania myśli samobójczych**, należy natychmiast poinformować o tym lekarza.

Należy zwrócić się do lekarza, jeśli u pacjenta wystąpi którykolwiek z następujących działań niepożądanych:

- **objawy grypopodobne**, takie jak ból głowy, gorączka, dreszcze, bóle mięśni i stawów, zmęczenie i nudności są *bardzo częste* (mogą występować u więcej niż 1 na 10 osób). Objawy te są zwykle łagodne, występują częściej na początku leczenia i słabną w miarę jego kontynuacji.
W celu zmniejszenia tych objawów lekarz może zalecić stosowanie leku przeciwbólowego obniżającego gorączkę przed podaniem dawki leku Rebif, a następnie 24 godziny po każdym wstrzyknięciu;
- **reakcje w miejscu wstrzyknięcia** obejmujące zaczerwienienie, obrzęk, odbarwienie skóry, stan zapalny ból i pęknięcie skóry są *bardzo częste*.
Po pewnym czasie trwania leczenia reakcje w miejscu wstrzyknięcia zazwyczaj zdarzają się rzadziej.
Martwica tkanki, ropień oraz masa tkankowa w miejscu wstrzyknięcia są *niezbyt częste* (mogą występować u mniej niż 1 na 100 osób).
W celu minimalizacji ryzyka reakcji w miejscu wstrzyknięcia patrz zalecenia w punkcie „Ostrzeżenia i środki ostrożności”.
W miejscu wstrzyknięcia może wystąpić zakażenie (*niezbyt często*); skóra może stać się tkliwa, twarda i obrzęknięta, a cała okolica bolesna. Jeśli wystąpią takie objawy, należy poradzić się lekarza;
- wyniki niektórych **badan laboratoryjnych** mogą się zmienić. Zmiany te są zwykle niezauważalne przez pacjenta (brak objawów), na ogół łagodne, odwracalne i najczęściej nie wymagają szczególnego leczenia.
Liczba krwinek czerwonych, krwinek białych lub płytek krwi może się zmniejszyć, co dotyczy jednego rodzaju krwinek (*bardzo często*) lub ich wszystkich (*rzadko*). Do możliwych objawów wynikających z powyższych zmian mogą należeć: zmęczenie, zmniejszona odporność na zakażenia, wybroczyny lub nieoczekiwane krwawienia.
Wyniki badań czynnościowych wątroby mogą być zmienione (*bardzo często*). Opisano także zapalenie wątroby (*niezbyt często*). W razie wystąpienia objawów mogących świadczyć o zaburzeniach czynności wątroby, takich jak utrata apetytu z towarzyszącymi nudnościami,

wymiotami, żółtaczką, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem (patrz powyżej „Natychmiast zawiadomić lekarza ...”);

- **zaburzenia czynności tarczycy** występują *niezbyt często*. Może występować nadczynność lub niedoczynność tarczycy. Pacjent prawie nigdy nie odczuwa objawów zmiany aktywności tarczycy, jednak w stosownych przypadkach lekarz może zlecić odpowiednie badania;
- **rzekomy nawrót SM** (*częstość nieznana*). Istnieje możliwość, że na początku leczenia lekiem Rebif mogą wystąpić objawy przypominające nawrót stwardnienia rozsianego, na przykład wzmożone napięcie lub osłabienie mięśni uniemożliwiające poruszanie się. Objawom tym towarzyszy niekiedy gorączka lub opisane powyżej objawy grypopodobne. W razie stwierdzenia któregośkolwiek z tych działań niepożądanych, należy poinformować o tym lekarza.

Do innych możliwych działań niepożądanych należą:

Bardzo często (mogą występować u więcej niż 1 na 10 osób):

- ból głowy.

Często (mogą występować u mniej niż 1 na 10 osób):

- bezsenność (trudności ze snem),
- biegunka, nudności, wymioty,
- świąd, wysypka (wykwity skórne),
- bóle mięśni i stawów,
- zmęczenie, gorączka, dreszcze,
- wypadanie włosów.

Niezbyt często (mogą występować u mniej niż 1 na 100 osób):

- pokrzywka,
- napady padaczkowe,
- zapalenie wątroby,
- trudności z oddychaniem,
- zakrzepy, takie jak w zakrzepicy żył głębokich,
- zaburzenia siatkówki oka, takie jak zapalenie lub zakrzepica naczyń z następczymi zaburzeniami widzenia (zaburzenia wzroku, utrata wzroku),
- zwiększona potliwość.

Rzadko (mogą występować u mniej niż 1 na 1 000 osób):

- próby samobójcze,
- ciężkie reakcje skórne – niektóre ze zmianami błony śluzowej,
- zakrzepy w małych naczyniach krwionośnych, które mogą wpływać na czynność nerek pacjenta (zakrzepowa plamica małopłytkowa lub zespół hemolityczno-mocznicowy). Do objawów należą: zwiększone powstawanie siniaków, krwawienie, gorączka, bardzo silne zmęczenie, ból głowy, zawroty głowy lub zaburzenia świadomości. Lekarz może stwierdzić zmiany w wynikach badań krwi i czynności nerek;
- toczень rumieniowaty wywołany lekami: działanie niepożądane długotrwałego stosowania leku Rebif. Objawy mogą obejmować bóle mięśni, bóle i obrzęk stawów oraz wysypkę. Mogą również wystąpić inne oznaki, takie jak gorączka, zmniejszenie masy ciała i zmęczenie. Zazwyczaj objawy ustępują w ciągu jednego lub dwóch tygodni po przerwaniu leczenia;
- problemy z nerkami, w tym bliznowacenie, mogące powodować upośledzenie czynności nerek. W razie wystąpienia któregośkolwiek lub wszystkich z następujących objawów:
 - pienisty mocz,
 - zmęczenie,
 - obrzęk, zwłaszcza kostek i powiek, i zwiększenie masy ciała.Należy powiedzieć o tym lekarzowi, ponieważ mogą to być objawy problemów z nerkami.

Po stosowaniu interferonu beta opisano następujące działania niepożądane (częstość występowania nieznana)

- zawroty głowy,
- nerwowość,
- utrata apetytu,
- rozszerzenie naczyń krwionośnych i kołatanie serca,
- nieregularne miesiączki i (lub) zmiany w krwawieniach miesięczkowych,
- tętnicze nadciśnienie płucne — poważne zwężenie naczyń krwionośnych w płucach skutkujące wysokim ciśnieniem krwi w naczyniach krwionośnych przenoszących krew z serca do płuc. Tętnicze nadciśnienie płucne może wystąpić w różnych punktach czasowych w czasie trwania leczenia, zazwyczaj kilka miesięcy po rozpoczęciu leczenia produktem Rebif;
- zapalenie podskórnej tkanki tłuszczowej, które może sprawić, że skóra stanie się twarda, i może powodować bolesne czerwone grudki lub plamy.

Nie należy przerywać ani zmieniać leczenia bez zalecenia lekarza.

Dzieci i młodzież

Objawy niepożądane u dzieci i młodzieży są podobne do obserwowanych u dorosłych.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceutce lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Rebif

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie po: EXP.

Przechowywać w lodówce (2°C-8°C).

Nie zamrażać. (Aby nie dopuścić do przypadkowego zamrożenia, należy unikać przechowywania leku w pobliżu komory zamrażalnika).

Po pierwszym wstrzyknięciu użyć w ciągu 28 dni.

Wstrzykiwacz (RebiSmart) zawierający napełniony wkład Rebif należy przechowywać w lodówce (2°C-8°C) w pojemniku do przechowywania.

Stosując lek ambulatoryjnie, pacjent może wyjąć Rebif z lodówki i przechowywać w temperaturze nie wyższej niż 25°C jednorazowo przez okres do 14 dni. Następnie Rebif należy umieścić w lodówce i zużyć przed upływem terminu ważności.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Nie stosować tego leku, jeśli zauważy się oznaki zepsucia, takie jak zmętnienie roztworu we wkładzie, zabarwienie, widoczne cząstki.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Rebif

- Substancją czynną leku jest interferon beta-1a. Każdy wkład zawiera 132 mikrogramy, co odpowiada 36 milionom jednostek międzynarodowych (j.m.) interferonu beta-1a.
- Pozostałe składniki to: mannitol, poloksamer 188, L-metionina, alkohol benzyłowy, octan sodu, kwas octowy, wodorotlenek sodu i woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek Rebif i co zawiera opakowanie

Napełniony wkład (ze szkła typu I) z korkiem (z gumy) i karbowanym wieczkiem (z aluminium i gumy halobutylowej), zawierający 1,5 ml roztworu. Opakowanie zawiera 4 lub 12 wkładów. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Wkład należy stosować z elektronicznym wstrzykiwaczem RebiSmart. Wstrzykiwacz jest dostarczany oddzielnie.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Rebif 8,8 mikrograma/0,1 ml roztwór do wstrzykiwań we wkładzie
Rebif 22 mikrogramy/0,25 ml roztwór do wstrzykiwań we wkładzie
interferon beta-1a
Zestaw rozpoczynający leczenie

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Rebif i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Rebif
3. Jak stosować lek Rebif
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Rebif
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Rebif i w jakim celu się go stosuje

Rebif należy do grupy leków znanych jako interferony. Interferony są naturalnymi substancjami, które przekazują informacje pomiędzy komórkami. Interferony są wytwarzane przez organizm i odgrywają zasadniczą rolę w funkcjonowaniu systemu immunologicznego. Poprzez mechanizmy, które nie są całkowicie poznane, interferony pomagają ograniczyć uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego występujące w stwardnieniu rozsianym.

Rebif jest wysokooczyszczonym, rozpuszczalnym białkiem podobnym do naturalnego interferonu beta wytwarzanego przez organizm ludzki.

Rebif jest stosowany w leczeniu stwardnienia rozsianego. Ogranicza liczbę i nasilenie rzutów choroby oraz spowalnia postęp niepełnosprawności. Jest również zatwierdzony do stosowania u pacjentów, u których wystąpił pojedynczy epizod kliniczny, prawdopodobnie będący pierwszym objawem stwardnienia rozsianego.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Rebif

Kiedy nie stosować leku Rebif

- jeśli pacjent ma uczulenie na naturalny lub rekombinowany interferon beta lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6),
- jeśli u pacjenta występuje aktualnie ciężka depresja.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Rebif należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką.

- Lek Rebif należy stosować wyłącznie pod ścisłym nadzorem lekarza.
- Przed zastosowaniem leku Rebif, w celu zminimalizowania ryzyka wystąpienia martwicy w miejscu wstrzyknięcia (uszkodzenia skóry i tkanek), która zgłaszana była przez pacjentów

stosujących lek Rebif, należy przeczytać uważnie i zastosować się do wskazówek zawartych w punkcie „Jak stosować lek Rebif”. Jeśli powstaną zmiany w miejscu podania leku, należy skontaktować się z lekarzem prowadzącym.

- Przed rozpoczęciem stosowania leku Rebif należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty, jeśli pacjent ma uczulenie (nadwrażliwość) na jakikolwiek inny lek.
- W trakcie leczenia u pacjenta mogą powstawać zakrzepy w małych naczyniach krwionośnych. Zakrzepy te mogą wpływać na czynność nerek. Mogą pojawić się po kilku tygodniach, a nawet kilku latach, od rozpoczęcia leczenia lekiem Rebif. Z tego względu lekarz może zalecić mierzenie ciśnienia krwi pacjenta, badanie krwi (liczby płytek we krwi) i czynności nerek.

Należy poinformować lekarza prowadzącego o istniejących chorobach:

- szpiku kostnego,
- nerek,
- wątroby,
- serca,
- tarczycy,
- wcześniejszej depresji,
- lub o napadach padaczkowych w przeszłości,

aby lekarz mógł dokładnie monitorować leczenie i rozpoznać pogorszenie stanu pacjenta.

Lek Rebif a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach stosowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować.

W szczególności należy poinformować lekarza o stosowaniu leków przeciwpadaczkowych lub przeciwdepresyjnych.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Nie przewiduje się szkodliwego wpływu na organizm noworodka/dziecka karmionego piersią. Lek Rebif można stosować w okresie karmienia piersią.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Przebieg choroby lub stosowane leczenie może zaburzać zdolność prowadzenia pojazdu lub obsługi maszyn. W razie wątpliwości należy zasięgnąć porady lekarza.

Lek Rebif zawiera sód i alkohol benzylovowy

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

Lek zawiera 0,5 mg alkoholu benzylovowego na dawkę 0,1 ml i 1,25 mg alkoholu benzylovowego na dawkę 0,25 ml. Alkohol benzylovowy może powodować reakcje alergiczne.

Podawanie alkoholu benzylovowego małym dzieciom wiąże się z ryzykiem ciężkich działań niepożądanych, w tym zaburzeń oddychania (zespołu niewydolności oddechowej u niemowląt tzw. gasping syndrome”).

Nie podawać małym dzieciom (w wieku poniżej 3 lat) dłużej niż przez tydzień, jeśli nie zaleci inaczej lekarz lub farmaceuta.

Kobiety w ciąży lub karmiące piersią oraz pacjenci z chorobami wątroby lub nerek powinni skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą przed zastosowaniem leku, gdyż w miarę trwania leczenia w ich organizmie może nagromadzić się duża ilość alkoholu benzylovowego i powodować działania niepożądane (tzw. kwasicę metaboliczną).

3. Jak stosować lek Rebif

Ten lek przeznaczony jest do wielokrotnego dawkowania.

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza.

Rozpoczęcie leczenia

Leczenie rozpoczyna się stopniowo zwiększając dawkę (tzw. dostosowanie dawki) przez okres 4 tygodni. W celu zmniejszenia niektórych działań niepożądanych zaleca się następujący schemat stosowania leku:

- przez pierwszy i drugi tydzień - Rebif 8,8 mikrograma 3 razy w tygodniu;
- przez trzeci i czwarty tydzień - Rebif 22 mikrogramy 3 razy w tygodniu.

Od piątego tygodnia leczenia, po zakończeniu okresu początkowego, pacjent będzie stosować zwykły schemat dawkowania przepisany przez lekarza.

Dawka

Zazwyczaj stosowana dawka to 44 mikrogramy (12 milionów j.m.), podawana trzy razy w tygodniu.

Mniejsza dawka 22 mikrogramy (6 milionów j.m.), podawana trzy razy w tygodniu, jest zalecana pacjentom ze stwardnieniem rozsianym, którzy nie tolerują większych dawek.

Lek Rebif należy podawać trzy razy w tygodniu i w miarę możliwości:

- w tych samych trzech dniach każdego tygodnia (z przerwą co najmniej 48-godziną, np.: w poniedziałek, środę, piątek);
- o tej samej porze dnia (najlepiej wieczorem).

Stosowanie u dzieci i młodzieży (od 2 do 17 lat)

Nie prowadzono żadnych formalnych badań klinicznych z udziałem dzieci lub młodzieży. Jednak z dostępnych danych klinicznych wynika, że u dzieci i młodzieży bezpieczeństwo stosowania produktu Rebif 22 mikrogramy lub Rebif 44 mikrogramy trzy razy w tygodniu jest podobne, jak u osób dorosłych.

Stosowanie u dzieci (w wieku do 2 lat)

Nie zaleca się stosowania produktu Rebif u dzieci w wieku do 2 lat.

Sposób podawania

- Rebif jest przeznaczony do wstrzykiwania podskórnego.
- Pierwsze wstrzyknięcie(-a) należy wykonać pod kontrolą lekarza lub pielęgniarki. Po odpowiednim przeszkoleniu pacjent, członek jego rodziny, znajomy lub opiekun mogą stosować wkłady Rebif za pomocą wstrzykiwacza do podawania leku w domu.
- Opakowanie początkowe zawiera dwa identyczne wkłady z lekiem Rebif i możliwe jest rozpoczęcie leczenia od któregośkolwiek z nich.
- Wkład należy stosować z elektronicznym wstrzykiwaczem RebiSmart.
- Pełna instrukcja obsługi jest dołączona do wstrzykiwacza. Należy starannie jej przestrzegać.
- Skrócona instrukcja używania wkładów z lekiem Rebif jest podana poniżej.

Przed rozpoczęciem

- Należy dokładnie umyć ręce wodą i mydłem.
- Należy wyjąć wkład z lekiem Rebif z opakowania, odrywając plastikową folię.
- Sprawdzić (zaraz po wyjęciu z lodówki), czy wkład przypadkowo nie zamarzł w opakowaniu lub we wstrzykiwaczu. Roztwór można podawać tylko, jeśli jest przejrzysty do opalizującego. Nie stosować, jeśli widoczne są cząstki lub inne oznaki zepsucia leku.
- W celu umieszczenia wkładu we wstrzykiwaczu i wykonania wstrzyknięcia, należy postępować zgodnie z instrukcją obsługi dołączoną do wstrzykiwacza.

Gdzie wstrzykiwać lek Rebif



- Wybrać miejsce wstrzyknięcia. Lekarz prowadzący powinien wskazać możliwe miejsca wstrzyknięcia (górną część uda lub podbrzusze). Należy pamiętać o zmianie miejsca wstrzyknięcia, aby nie wstrzykiwać leku zbyt często w to samo miejsce, co pozwoli zminimalizować ryzyko wystąpienia martwicy w miejscu wstrzyknięcia. UWAGA: nie należy wstrzykiwać leku w miejsca gdzie są wyczuwalne guzki, zgrubienia lub występuje ból; należy poinformować lekarza w przypadku stwierdzenia jakiegokolwiek zmiany w miejscu wstrzyknięcia.
- Przed wstrzyknięciami należy zdezynfekować skórę w miejscu wstrzyknięcia, przecierając ją wacikiem z alkoholem. Należy poczekać do wyschnięcia skóry. Jeśli pozostanie na niej choć trochę alkoholu, odczuwalne może być pieczenie skóry.

Jak wstrzykiwać lek Rebif

- Lekarz poinformuje, jak wybrać prawidłową dawkę. Należy również przeczytać informacje w instrukcji obsługi dołączonej do wstrzykiwacza (RebiSmart).

RebiSmart	- RebiSmart jest zaprogramowany do przeprowadzenia pacjenta przez cały proces zapoczątkowania terapii i automatycznie zwiększa dawkę w czasie okresu początkowego. Zasygnalizuje również, kiedy należy wymienić wkład. - Konieczne jest wybranie przepisanej dawki za pomocą menu RebiSmart, aby upewnić się, że dawka pacjenta jest prawidłowo zapamiętana. - W celu aktywacji menu „rozpoczęcie/dostosowanie dawki” należy wybrać najpierw 44 mikrogramy, następnie „rozpoczęcie/dostosowanie dawki”, wybrać „wł.” i potwierdzić „rozpoczęcie/dostosowanie dawki wł.” przez naciśnięcie „ok”.
	- Stosowanie wstrzykiwacza gwarantuje, że: - przez pierwszy i drugi tydzień 3 razy w tygodniu wstrzykiwany jest lek Rebif w dawce 8,8 mikrograma, - przez trzeci i czwarty tydzień 3 razy w tygodniu wstrzykiwany jest lek Rebif w dawce 22 mikrogramów, - od piątego tygodnia leczenia RebiSmart przejdzie automatycznie na zwykły schemat dawkowania. - Przyłożyć wstrzykiwacz RebiSmart pod kątem prostym (90°) do skóry. - Nacisnąć przycisk wstrzykiwania. Podczas wstrzykiwania przycisk będzie migać. - Poczekać, aż wyłączy się światło. Oznacza to koniec wstrzyknięcia. - Odsunąć RebiSmart od skóry.

Po wstrzyknięciu leku Rebif za pomocą wstrzykiwacza RebiSmart

- Wyjąć i wyrzucić igłę zgodnie z instrukcją obsługi dołączoną do wstrzykiwacza.
- Delikatnie rozmasować miejsce wstrzyknięcia suchym wacikiem lub gazikiem.
- Wstrzykiwacz z wkładem Rebif przechowywać w sposób podany w punkcie 5 „Jak przechowywać lek Rebif”.

W razie jakichkolwiek dalszych pytań należy zwrócić się do lekarza, pielęgniarki lub farmaceuty.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Rebif

W przypadku przedawkowania należy natychmiast skontaktować się z lekarzem.

Pominięcie zastosowania leku Rebif

W razie pominięcia dawki, należy kontynuować wstrzyknięcia od dnia, w którym należy podać kolejną dawkę zgodnie z zalecanym schematem dawkowania. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie stosowania leku Rebif

Efekty działania leku Rebif mogą nie być widoczne natychmiast. Z tego powodu nie należy przerywać stosowania leku Rebif, lecz kontynuować jego regularne dawkowanie, aby osiągnąć pożądane efekty działania. W razie wątpliwości co do skuteczności leczenia, należy skonsultować się z lekarzem. Nie należy przerywać leczenia bez uprzedniej konsultacji z lekarzem.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Należy natychmiast zawiadomić lekarza i zaprzestać stosowania leku Rebif w razie wystąpienia któregośkolwiek z następujących poważnych działań niepożądanych:

- **poważne reakcje alergiczne (nadwrażliwości).** Jeśli bezpośrednio po podaniu leku Rebif wystąpią nagle trudności w oddychaniu, którym może towarzyszyć obrzęk twarzy, warg, języka lub gardła, pokrzywka, swędzenie całego ciała oraz uczucie osłabienia lub omdlenia, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem lub poszukać szybkiej pomocy medycznej. Te reakcje są *rzadkie* (mogą występować u mniej niż 1 na 1 000 osób);
- należy natychmiast zawiadomić lekarza, jeśli wystąpi którykolwiek z objawów mogących świadczyć o **zaburzeniach czynności wątroby**: żółtaczka (zażółcenie skóry oraz białek oczu), swędzenie całego ciała, utrata apetytu połączona z nudnościami i wymiotami oraz skłonność do siniaków. Poważne problemy z wątrobą mogą występować w połączeniu z dodatkowymi objawami, np. trudnościami z koncentracją, sennością i dezorientacją;
- **depresja** występuje *często* (może występować u mniej niż 1 na 10 osób) u leczonych pacjentów ze stwardnieniem rozsianym. W przypadku objawów **depresji lub występowania myśli samobójczych**, należy natychmiast poinformować o tym lekarza.

Należy zwrócić się do lekarza, jeśli u pacjenta wystąpi którykolwiek z następujących działań niepożądanych:

- **objawy grypopodobne**, takie jak ból głowy, gorączka, dreszcze, bóle mięśni i stawów, zmęczenie i nudności są *bardzo częste* (mogą występować u więcej niż 1 na 10 osób). Objawy te są zwykle łagodne, występują częściej na początku leczenia i słabną w miarę jego kontynuacji. W celu zmniejszenia tych objawów lekarz może zalecić stosowanie leku przeciwbólowego obniżającego gorączkę przed podaniem dawki leku Rebif, a następnie 24 godziny po każdym wstrzyknięciu;
- **reakcje w miejscu wstrzyknięcia** obejmujące zaczerwienienie, obrzęk, odbarwienie skóry, stan zapalny ból i pęknięcie skóry są *bardzo częste*. Po pewnym czasie trwania leczenia reakcje w miejscu wstrzyknięcia zazwyczaj zdarzają się rzadziej. Martwica tkanki, ropień oraz masa tkankowa w miejscu wstrzyknięcia są *niezbyt częste* (mogą występować u mniej niż 1 na 100 osób). W celu minimalizacji ryzyka reakcji w miejscu wstrzyknięcia patrz zalecenia w punkcie „Ostrzeżenia i środki ostrożności”.

W miejscu wstrzyknięcia może wystąpić zakażenie (*niezbyt często*); skóra może stać się tkliwa, twarda i obrzęknięta, a cała okolica bolesna. Jeśli wystąpią takie objawy, należy poradzić się lekarza;

- wyniki niektórych **badan laboratoryjnych** mogą się zmieniać. Zmiany te są zwykle niezauważalne przez pacjenta (brak objawów), na ogół łagodne, odwracalne i najczęściej nie wymagają szczególnego leczenia.
Liczba krwinek czerwonych, krwinek białych lub płytek krwi może się zmniejszyć, co dotyczy jednego rodzaju krwinek (*bardzo często*) lub ich wszystkich (*rzadko*). Do możliwych objawów wynikających z powyższych zmian mogą należeć: zmęczenie, zmniejszona odporność na zakażenia, wybroczyny lub nieoczekiwane krwawienia.
Wyniki badań czynnościowych wątroby mogą być zmienione (*bardzo często*). Opisano także zapalenie wątroby (*niezbyt często*). W razie wystąpienia objawów mogących świadczyć o zaburzeniach czynności wątroby, takich jak utrata apetytu z towarzyszącymi nudnościami, wymiotami, żółtaczką, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem (patrz powyżej „Natychmiast zawiadomić lekarza ...”);
- **zaburzenia czynności tarczycy** występują *niezbyt często*. Może występować nadczynność lub niedoczynność tarczycy. Pacjent prawie nigdy nie odczuwa objawów zmiany aktywności tarczycy, jednak w stosownych przypadkach lekarz może zlecić odpowiednie badania;
- **rzekomy nawrót SM (częstość nieznana)**. Istnieje możliwość, że na początku leczenia lekiem Rebif mogą wystąpić objawy przypominające nawrót stwardnienia rozsianego, na przykład wzmożone napięcie lub osłabienie mięśni uniemożliwiające poruszanie się. Objawom tym towarzyszy niekiedy gorączka lub opisane powyżej objawy grypopodobne. W razie stwierdzenia któregośkolwiek z tych działań niepożądanych, należy poinformować o tym lekarza.

Do innych możliwych działań niepożądanych należą:

Bardzo często (mogą występować u więcej niż 1 na 10 osób):

- ból głowy.

Często (mogą występować u mniej niż 1 na 10 osób):

- bezsenność (trudności ze snem),
- biegunka, nudności, wymioty,
- świąd, wysypka (wykwity skórne),
- bóle mięśni i stawów,
- zmęczenie, gorączka, dreszcze,
- wypadanie włosów.

Niezbyt często (mogą występować u mniej niż 1 na 100 osób):

- pokrzywka,
- napady padaczkowe,
- zapalenie wątroby,
- trudności z oddychaniem,
- zakrzepy, takie jak w zakrzepicy żył głębokich,
- zaburzenia siatkówki oka, takie jak zapalenie lub zakrzepica naczyń z następczymi zaburzeniami widzenia (zaburzenia wzroku, utrata wzroku),
- zwiększona potliwość.

Rzadko (mogą występować u mniej niż 1 na 1 000 osób):

- próby samobójcze,
- ciężkie reakcje skórne – niektóre ze zmianami błony śluzowej,
- zakrzepy w małych naczyniach krwionośnych, które mogą wpływać na czynność nerek pacjenta (zakrzepowa plamica małopłytkowa lub zespół hemolityczno-mocznicowy). Do objawów

należą: zwiększone powstawanie siniaków, krwawienie, gorączka, bardzo silne zmęczenie, ból głowy, zawroty głowy lub zaburzenia świadomości. Lekarz może stwierdzić zmiany w wynikach badań krwi i czynności nerek;

- toczень rumieniowaty wywołany lekami: działanie niepożądane długotrwałego stosowania leku Rebif. Objawy mogą obejmować bóle mięśni, bóle i obrzęk stawów oraz wysypkę. Mogą również wystąpić inne oznaki, takie jak gorączka, zmniejszenie masy ciała i zmęczenie. Zazwyczaj objawy ustępują w ciągu jednego lub dwóch tygodni po przerwaniu leczenia;
- problemy z nerkami, w tym bliznowacenie, mogące powodować upośledzenie czynności nerek. W razie wystąpienia któregośkolwiek lub wszystkich z następujących objawów:
 - pienisty mocz,
 - zmęczenie,
 - obrzęk, zwłaszcza kostek i powiek, i zwiększenie masy ciała.Należy powiedzieć o tym lekarzowi, ponieważ mogą to być objawy problemów z nerkami.

Po stosowaniu interferonu beta opisano następujące działania niepożądane (częstość występowania nieznana)

- zawroty głowy,
- nerwowość,
- utrata apetytu,
- rozszerzenie naczyń krwionośnych i kołatanie serca,
- nieregularne miesiączki i (lub) zmiany w krwawieniach miesięczkowych,
- tętnicze nadciśnienie płucne — poważne zwężenie naczyń krwionośnych w płucach skutkujące wysokim ciśnieniem krwi w naczyniach krwionośnych przenoszących krew z serca do płuc. Tętnicze nadciśnienie płucne może wystąpić w różnych punktach czasowych w czasie trwania leczenia, zazwyczaj kilka miesięcy po rozpoczęciu leczenia produktem Rebif;
- zapalenie podskórnej tkanki tłuszczowej, które może sprawić, że skóra stanie się twarda, i może powodować bolesne czerwone grudki lub plamy.

Nie należy przerywać ani zmieniać leczenia bez zalecenia lekarza.

Dzieci i młodzież

Objawy niepożądane u dzieci i młodzieży są podobne do obserwowanych u dorosłych.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceutce lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Rebif

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie po: EXP.

Przechowywać w lodówce (2°C-8°C).

Nie zamrażać. (Aby nie dopuścić do przypadkowego zamrożenia, należy unikać przechowywania leku w pobliżu komory zamrażalnika).

Po pierwszym wstrzyknięciu użyć w ciągu 28 dni.

Wstrzykiwacz (RebiSmart) zawierający napełniony wkład Rebif należy przechowywać w lodówce (2°C-8°C) w pojemniku do przechowywania.

Stosując lek ambulatoryjnie, pacjent może wyjąć Rebif z lodówki i przechowywać w temperaturze nie wyższej niż 25°C jednorazowo przez okres do 14 dni. Następnie Rebif należy umieścić w lodówce i użyć przed upływem terminu ważności.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Nie stosować tego leku, jeśli zauważy się oznaki zepsucia, takie jak zmętnienie roztworu we wkładzie, zabarwienie, widoczne cząstki.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Rebif

- Substancją czynną leku jest interferon beta-1a. Każdy wkład zawiera 132 mikrogramy, co odpowiada 36 milionom jednostek międzynarodowych (j.m.) interferonu beta-1a.
- Pozostałe składniki to: mannitol, poloksamer 188, L-metionina, alkohol benzylowy, octan sodu, kwas octowy, wodorotlenek sodu i woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek Rebif i co zawiera opakowanie

Napełniony wkład (ze szkła typu I) z korkiem (z gumy) i karbowanym wieczkiem (z aluminium i gumy halobutylovej), zawierający 1,5 ml roztworu. Opakowanie zawiera 2 wkłady.

Wkład należy stosować z elektronicznym wstrzykiwaczem RebiSmart. Wstrzykiwacz jest dostarczany oddzielnie.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Rebif 22 mikrogramy, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu interferon beta-1a

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakiegokolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Rebif i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Rebif
3. Jak stosować lek Rebif
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Rebif
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Rebif i w jakim celu się go stosuje

Rebif należy do grupy leków znanych jako interferony. Interferony są naturalnymi substancjami, które przekazują informacje pomiędzy komórkami. Interferony są wytwarzane przez organizm i odgrywają zasadniczą rolę w funkcjonowaniu systemu immunologicznego. Poprzez mechanizmy, które nie są całkowicie poznane, interferony pomagają ograniczyć uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego występujące w stwardnieniu rozsianym.

Rebif jest wysokooczyszczonym rozpuszczalnym białkiem podobnym do naturalnego interferonu beta wytwarzanego przez organizm ludzki.

Rebif jest stosowany w leczeniu stwardnienia rozsianego. Ogranicza liczbę i nasilenie rzutów choroby oraz spowalnia postęp niepełnosprawności.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Rebif

Kiedy nie stosować leku Rebif

- jeśli pacjent ma uczulenie na naturalny lub rekombinowany interferon beta lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6),
- jeśli u pacjenta występuje aktualnie ciężka depresja.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Rebif należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką.

- Lek Rebif należy stosować wyłącznie pod ścisłym nadzorem lekarza.
- Przed zastosowaniem leku Rebif, w celu zminimalizowania ryzyka wystąpienia martwicy w miejscu wstrzyknięcia (uszkodzenia skóry i tkanek), która zgłaszana była przez pacjentów stosujących lek Rebif, należy przeczytać uważnie i zastosować się do wskazówek zawartych w odrębnej broszurze „Instrukcja obsługi RebiDose”. Jeśli powstaną zmiany w miejscu podania leku, należy skontaktować się z lekarzem prowadzącym.

- Przed rozpoczęciem stosowania leku Rebif należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty, jeśli pacjent ma uczulenie (nadwrażliwość) na jakikolwiek inny lek.
- W trakcie leczenia u pacjenta mogą powstawać zakrzepy w małych naczyniach krwionośnych. Zakrzepy te mogą wpływać na czynność nerek. Mogą pojawić się po kilku tygodniach, a nawet kilku latach, od rozpoczęcia leczenia lekiem Rebif. Z tego względu lekarz może zalecić mierzenie ciśnienia krwi pacjenta, badanie krwi (liczby płytek we krwi) i czynności nerek.

Należy poinformować lekarza prowadzącego o istniejących chorobach:

- szpiku kostnego,
- nerek,
- wątroby,
- serca,
- tarczycy,
- wcześniejszej depresji,
- lub o napadach padaczkowych w przeszłości,

aby lekarz mógł dokładnie monitorować leczenie i rozpoznać pogorszenie stanu pacjenta.

Lek Rebif a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach stosowanych obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować.

W szczególności należy poinformować lekarza o stosowaniu leków przeciwpadaczkowych lub przeciwdepresyjnych.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Nie przewiduje się szkodliwego wpływu na organizm noworodka/dziecka karmionego piersią. Lek Rebif można stosować w okresie karmienia piersią.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Przebieg choroby lub stosowane leczenie może zaburzać zdolność prowadzenia pojazdu lub obsługi maszyn. W razie wątpliwości należy zasięgnąć porady lekarza.

Lek Rebif zawiera sód i alkohol benzylowy

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

Lek zawiera 2,5 mg alkoholu benzylowego na dawkę. Alkohol benzylowy może powodować reakcje alergiczne.

Podawanie alkoholu benzylowego małym dzieciom wiąże się z ryzykiem ciężkich działań niepożądanych, w tym zaburzeń oddychania (zespołu niewydolności oddechowej u niemowląt tzw. gasping syndrome”).

Nie podawać małym dzieciom (w wieku poniżej 3 lat) dłużej niż przez tydzień, jeśli nie zaleci inaczej lekarz lub farmaceuta.

Kobiety w ciąży lub karmiące piersią oraz pacjenci z chorobami wątroby lub nerek powinni skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą przed zastosowaniem leku, gdyż w miarę trwania leczenia w ich organizmie może nagromadzić się duża ilość alkoholu benzylowego i powodować działania niepożądane (tzw. kwasicę metaboliczną).

3. Jak stosować lek Rebif

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza.

Dawka

Zazwyczaj stosowana dawka to 44 mikrogramy (12 milionów j.m.), podawana trzy razy w tygodniu. Lekarz przepisał pacjentowi mniejszą dawkę 22 mikrogramy (6 milionów j.m.), do podawania trzy razy w tygodniu. Taka mniejsza dawka jest zalecana pacjentom, którzy nie tolerują większych dawek.

Lek Rebif należy podawać trzy razy w tygodniu i w miarę możliwości:

- w tych samych trzech dniach każdego tygodnia (z przerwą co najmniej 48-godziną, np.: w poniedziałek, środę, piątek);
- o tej samej porze dnia (najlepiej wieczorem).

Stosowanie u dzieci i młodzieży (od 2 do 17 lat)

Nie prowadzono żadnych formalnych badań klinicznych z udziałem dzieci lub młodzieży. Jednak z dostępnych danych klinicznych wynika, że u dzieci i młodzieży bezpieczeństwo stosowania produktu Rebif 22 mikrogramy lub Rebif 44 mikrogramy trzy razy w tygodniu jest podobne, jak u osób dorosłych.

Stosowanie u dzieci (w wieku do 2 lat)

Nie zaleca się stosowania produktu Rebif u dzieci w wieku do 2 lat.

Sposób podawania

- Rebif jest przeznaczony do wstrzykiwania podskórnego przy użyciu wstrzykiwacza RebiDose.
- Wstrzykiwacz RebiDose jest przeznaczony do jednorazowego użycia.
- Pierwsze wstrzyknięcie(-a) należy wykonać pod kontrolą lekarza lub pielęgniarki. Po odpowiednim przeszkoleniu pacjent, członek jego rodziny, znajomy lub opiekun mogą stosować wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony Rebif do podawania leku w domu.
- Podczas podawania należy uważnie przeczytać i zastosować się do odrębnej instrukcji obsługi „Jak używać wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego Rebif (RebiDose)”.

Roztwór można podawać tylko, jeśli jest przejrzysty do opalizującego. Nie stosować, jeśli widoczne są cząstki lub inne oznaki zepsucia leku.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Rebif

W przypadku przedawkowania należy natychmiast skontaktować się z lekarzem.

Pominięcie zastosowania leku Rebif

W przypadku pominięcia dawki, należy kontynuować wstrzyknięcia od dnia, w którym należy podać kolejną dawkę zgodnie z zalecanym schematem dawkowania. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie stosowania leku Rebif

Efekty działania leku Rebif mogą nie być widoczne natychmiast. Z tego powodu nie należy przerywać stosowania leku Rebif, lecz kontynuować jego regularne dawkowanie, aby osiągnąć pożądane efekty działania. W razie wątpliwości co do skuteczności leczenia, należy skonsultować się z lekarzem.

Nie należy przerywać leczenia bez uprzedniej konsultacji z lekarzem.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Należy natychmiast zawiadomić lekarza i zaprzestać stosowania leku Rebif w razie wystąpienia któregokolwiek z następujących poważnych działań niepożądanych:

- **poważne reakcje alergiczne (nadwrażliwości).** Jeśli bezpośrednio po podaniu leku Rebif wystąpią nagle trudności w oddychaniu, którym może towarzyszyć obrzęk twarzy, warg, języka lub gardła, pokrzywka, swędzenie całego ciała oraz uczucie osłabienia lub omdlenia, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem lub poszukać szybkiej pomocy medycznej. Te reakcje są *rzadkie* (mogą występować u mniej niż 1 na 1 000 osób);
- należy natychmiast zawiadomić lekarza, jeśli wystąpi którykolwiek z objawów mogących świadczyć o **zaburzeniach czynności wątroby**: żółtaczka (zażółcenie skóry oraz białek oczu), swędzenie całego ciała, utrata apetytu połączona z nudnościami i wymiotami oraz skłonność do siniaków. Poważne problemy z wątrobą mogą występować w połączeniu z dodatkowymi objawami, np. trudnościami z koncentracją, sennością i dezorientacją;
- **depresja** występuje *często* (może występować u mniej niż 1 na 10 osób) u leczonych pacjentów ze stwardnieniem rozsianym. W przypadku objawów depresji **depresji lub występowania myśli samobójczych**, należy natychmiast poinformować o tym lekarza.

Należy zwrócić się do lekarza, jeśli u pacjenta wystąpi którykolwiek z następujących działań niepożądanych:

- **objawy grypopodobne**, takie jak ból głowy, gorączka, dreszcze, bóle mięśni i stawów, zmęczenie i nudności są *bardzo częste* (mogą występować u więcej niż 1 na 10 osób). Objawy te są zwykle łagodne, występują częściej na początku leczenia i słabną w miarę jego kontynuacji.
W celu zmniejszenia tych objawów lekarz może zalecić stosowanie leku przeciwbólowego obniżającego gorączkę przed podaniem dawki leku Rebif, a następnie 24 godziny po każdym wstrzyknięciu;
- **reakcje w miejscu wstrzyknięcia** obejmujące zaczerwienienie, obrzęk, odbarwienie skóry, stan zapalny ból i pęknięcie skóry są *bardzo częste*.
Po pewnym czasie trwania leczenia reakcje w miejscu wstrzyknięcia zazwyczaj zdarzają się rzadziej.
Martwica tkanki, ropień oraz masa tkankowa w miejscu wstrzyknięcia są *niezbyt częste* (mogą występować u mniej niż 1 na 100 osób).
W celu minimalizacji ryzyka reakcji w miejscu wstrzyknięcia patrz zalecenia w punkcie „Ostrzeżenia i środki ostrożności”.
W miejscu wstrzyknięcia może wystąpić zakażenie (*niezbyt często*); skóra może stać się tkliwa, twarda i obrzęknięta, a cała okolica bolesna. Jeśli wystąpią takie objawy, należy poradzić się lekarza;
- wyniki niektórych **badan laboratoryjnych** mogą się zmienić. Zmiany te są zwykle niezauważalne przez pacjenta (brak objawów), na ogół łagodne, odwracalne i najczęściej nie wymagają szczególnego leczenia.
Liczba krwinek czerwonych, krwinek białych lub płytek krwi może się zmniejszyć, co dotyczy jednego rodzaju krwinek (*bardzo często*) lub ich wszystkich (*rzadko*). Do możliwych objawów wynikających z powyższych zmian mogą należeć: zmęczenie, zmniejszona odporność na zakażenia, wybroczyny lub nieoczekiwane krwawienia.
Wyniki badań czynnościowych wątroby mogą być zmienione (*bardzo często*). Opisano także zapalenie wątroby (*niezbyt często*). W razie wystąpienia objawów mogących świadczyć o zaburzeniach czynności wątroby, takich jak utrata apetytu z towarzyszącymi nudnościami,

wymiotami, żółtaczką, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem (patrz powyżej „Natychmiast zawiadomić lekarza ...”);

- **zaburzenia czynności tarczycy** występują *niezbyt często*. Może występować nadczynność lub niedoczynność tarczycy. Pacjent prawie nigdy nie odczuwa objawów zmiany aktywności tarczycy, jednak w stosownych przypadkach lekarz może zlecić odpowiednie badania;
- **rzekomy nawrót SM (częstość nieznana)**. Istnieje możliwość, że na początku leczenia lekiem Rebif mogą wystąpić objawy przypominające nawrót stwardnienia rozsianego, na przykład wzmożone napięcie lub osłabienie mięśni uniemożliwiające poruszanie się. Objawom tym towarzyszy niekiedy gorączka lub opisane powyżej objawy grypopodobne. W razie stwierdzenia któregośkolwiek z tych działań niepożądanych, należy poinformować o tym lekarza.

Do innych możliwych działań niepożądanych należą:

Bardzo często (mogą występować u więcej niż 1 na 10 osób):

- ból głowy.

Często (mogą występować u mniej niż 1 na 10 osób):

- bezsenność (trudności ze snem),
- biegunka, nudności, wymioty,
- świąd, wysypka (wykwity skórne),
- bóle mięśni i stawów,
- zmęczenie, gorączka, dreszcze,
- wypadanie włosów.

Niezbyt często (mogą występować u mniej niż 1 na 100 osób):

- pokrzywka,
- napady padaczkowe,
- zapalenie wątroby,
- trudności z oddychaniem,
- zakrzepy, takie jak w zakrzepicy żył głębokich,
- zaburzenia siatkówki oka, takie jak zapalenie lub zakrzepica naczyń z następczymi zaburzeniami widzenia (zaburzenia wzroku, utrata wzroku),
- zwiększona potliwość.

Rzadko (mogą występować u mniej niż 1 na 1 000 osób):

- próby samobójcze,
- ciężkie reakcje skórne – niektóre ze zmianami błony śluzowej,
- zakrzepy w małych naczyniach krwionośnych, które mogą wpływać na czynność nerek pacjenta (zakrzepowa plamica małopłytkowa lub zespół hemolityczno-mocznicowy). Do objawów należą: zwiększone powstawanie siniaków, krwawienie, gorączka, bardzo silne zmęczenie, ból głowy, zawroty głowy lub zaburzenia świadomości. Lekarz może stwierdzić zmiany w wynikach badań krwi i czynności nerek;
- toczень rumieniowaty wywołany lekami: działanie niepożądane długotrwałego stosowania leku Rebif. Objawy mogą obejmować bóle mięśni, bóle i obrzęk stawów oraz wysypkę. Mogą również wystąpić inne oznaki, takie jak gorączka, zmniejszenie masy ciała i zmęczenie. Zazwyczaj objawy ustępują w ciągu jednego lub dwóch tygodni po przerwaniu leczenia;
- problemy z nerkami, w tym bliznowacenie, mogące powodować upośledzenie czynności nerek. W razie wystąpienia któregośkolwiek lub wszystkich z następujących objawów:
 - pienisty mocz,
 - zmęczenie,
 - obrzęk, zwłaszcza kostek i powiek, i zwiększenie masy ciała.Należy powiedzieć o tym lekarzowi, ponieważ mogą to być objawy problemów z nerkami.

Po stosowaniu interferonu beta opisano następujące działania niepożądane (częstość występowania nieznana)

- zawroty głowy,
- nerwowość,
- utrata apetytu,
- rozszerzenie naczyń krwionośnych i kołatanie serca,
- nieregularne miesiączki i (lub) zmiany w krwawieniach miesięczkowych,
- tętnicze nadciśnienie płucne — poważne zwężenie naczyń krwionośnych w płucach skutkujące wysokim ciśnieniem krwi w naczyniach krwionośnych przenoszących krew z serca do płuc. Tętnicze nadciśnienie płucne może wystąpić w różnych punktach czasowych w czasie trwania leczenia, zazwyczaj kilka miesięcy po rozpoczęciu leczenia produktem Rebif;
- zapalenie podskórnej tkanki tłuszczowej, które może sprawić, że skóra stanie się twarda, i może powodować bolesne czerwone grudki lub plamy.

Nie należy przerywać ani zmieniać leczenia bez zalecenia lekarza.

Dzieci i młodzież

Objawy niepożądane u dzieci i młodzieży są podobne do obserwowanych u dorosłych.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Rebif

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie po: EXP.

Przechowywać w lodówce (2°C-8°C).

Nie zamrażać. (Aby nie dopuścić do przypadkowego zamrożenia, należy unikać przechowywania leku w pobliżu komory zamrażalnika).

Stosując lek ambulatoryjnie, pacjent może wyjąć Rebif z lodówki i przechowywać w temperaturze nie wyższej niż 25°C jednorazowo przez okres do 14 dni. Następnie Rebif należy umieścić w lodówce i zużyć przed upływem terminu ważności.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Nie stosować tego leku, jeśli zauważy się oznaki zepsucia, takie jak zmętnienie roztworu lub widoczne cząstki.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Rebif

- Substancją czynną leku jest interferon beta-1a. Każdy wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony zawiera 22 mikrogramy, co odpowiada 6 milionom jednostek międzynarodowych (j.m.) interferonu beta-1a.
- Pozostałe składniki to: mannitol, poloksamer 188, L-metionina, alkohol benzylowy, octan sodu, kwas octowy, wodorotlenek sodu i woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek Rebif i co zawiera opakowanie

Rebif jest dostępny jako roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu i jest przeznaczony do samodzielnego podawania. Roztwór leku Rebif jest przejrzysty do opalizującego. Wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony jest gotowy do użycia i zawiera 0,5 ml roztworu. Rebif dostępny jest w opakowaniach zawierających 1, 3 lub 12 wstrzykiwaczy półautomatycznych napełnionych (RebiDose). Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

Instrukcja obsługi RebiDose

JAK UŻYWAĆ WSTRZYKIWACZA PÓŁAUTOMATYCZNEGO NAPEŁNIONEGO REBIF (RebiDose)

- Niniejsza broszura zawiera informacje, jak używać wstrzykiwacza RebiDose.
- Rebif jest podawany we wstrzyknięciach pod skórę (podskórnie).
- Każdego wstrzykiwacza RebiDose należy używać tylko do jednego wstrzyknięcia.
- Pierwsze wstrzyknięcie(-a) należy wykonać pod kontrolą lekarza lub pielęgniarki. Po odpowiednim przeszkoleniu pacjent, członek jego rodziny, znajomy lub opiekun mogą stosować RebiDose do podawania leku w domu. W razie wątpliwości dotyczących sposobu wstrzykiwania, należy zwrócić się do lekarza, pielęgniarki lub farmaceuty w celu uzyskania pomocy.
- **Przed użyciem RebiDose należy uważnie przeczytać całą poniższą instrukcję.**

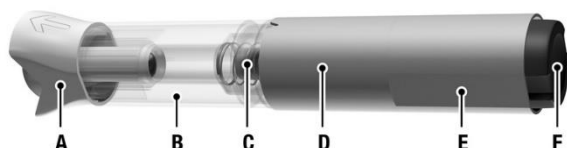
Sprzęt

Aby samodzielnie wykonać wstrzyknięcie leku potrzebne będą:

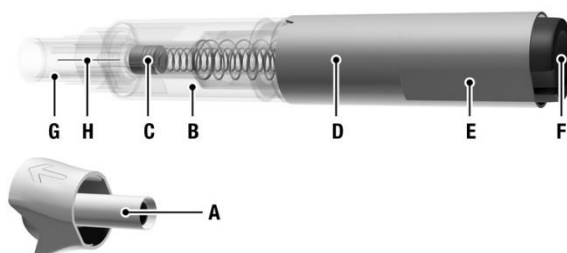
- nowy wstrzykiwacz RebiDose,
- waciki nasączone alkoholem lub innym środkiem dezynfekującym,
- suchy wacik lub gazik.

Poniżej znajduje się ilustracja przedstawiająca wstrzykiwacz RebiDose.

Przed wstrzyknięciem



Po wstrzyknięciu



- A. Włóczko
- B. Przezroczyste okienko
- C. Tłok
- D. Etykieta
- E. Korpus
- F. Przycisk
- G. Osłona zabezpieczająca
- H. Igła

Przed rozpoczęciem należy

- Dokładnie umyć ręce wodą i mydłem.
- Wyjąć RebiDose z opakowania, odrywając plastikową folię.

- Sprawdzić wygląd leku Rebif przez przezroczyste okienko. Roztwór musi być przejrzysty do opalizującego, bez widocznych cząstek ani innych oznak zepsucia leku. Jeśli występują cząstki lub inne oznaki zepsucia leku nie wolno go używać i należy skontaktować się z lekarzem, pielęgniarką lub farmaceutą w celu uzyskania pomocy.
- Sprawdzić termin ważności na etykiecie lub zewnętrznym pudełku wstrzykiwacza RebiDose (wskazany jako „Termin ważności”). Nie stosować wstrzykiwacza RebiDose po upływie terminu ważności.

Gdzie wykonywać wstrzyknięcie przy użyciu RebiDose



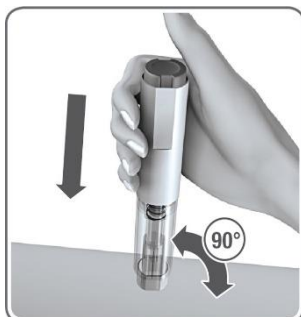
- Wybrać miejsce wstrzyknięcia. Lekarz prowadzący powinien wskazać miejsca wstrzyknięcia (dogodne miejsca obejmują górną część ud lub podbrzusze).
- Należy pamiętać o zmieniać miejsca wstrzyknięcia, aby nie wstrzykiwać leku zbyt często w to samo miejsce, co pozwoli zminimalizować ryzyko wystąpienia martwicy w miejscu wstrzyknięcia.
- UWAGA: nie należy wstrzykiwać leku w miejsca, gdzie są wyczuwalne guzki, zgrubienia lub występuje ból; należy poinformować lekarza w przypadku stwierdzenia jakiegokolwiek zmiany w miejscu wstrzyknięcia.

Jak wstrzykiwać przy użyciu RebiDose

- **Nie** zdejmować wieczka, dopóki pacjent nie będzie gotowy do wykonania wstrzyknięcia.
- Przed wstrzyknięciami należy zdezynfekować skórę w miejscu wstrzyknięcia, przecierając ją wacikiem z alkoholem. Należy poczekać do wyschnięcia skóry. Jeśli pozostanie na niej choć trochę alkoholu, odczuwalne może być pieczenie skóry.



- Wstrzykiwacz RebiDose trzymać za korpus i drugą ręką zdjąć wieczko.



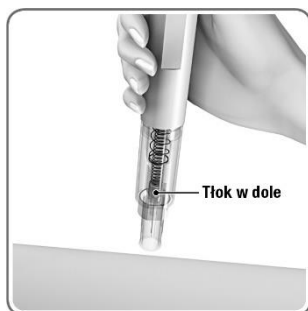
- Wstrzykiwacz RebiDose trzymać pod kątem prostym (90 stopni) do miejsca wstrzyknięcia. Docisnąć wstrzykiwacz do skóry do oporu. Spowoduje to odblokowanie przycisku.



- Utrzymywać odpowiedni nacisk na skórę i kciukiem nacisnąć przycisk. Słyszalne będzie kliknięcie, wskazujące rozpoczęcie wstrzykiwania, a tłok zacznie się przesuwąć. RebiDose należy trzymać przyciśnięty do skóry przez co najmniej 10 sekund, aby wstrzyknąć całą dawkę leku.
- Nie jest konieczne wciskanie przycisku kciukiem po rozpoczęciu wstrzykiwania.

- Odsunąć RebiDose od skóry. Osłona zabezpieczająca automatycznie otacza igłę i blokuje ją w odpowiednim miejscu w celu ochrony pacjenta przed igłą.

Po wstrzyknięciu



- Popatrzeć przez przezroczyste okienko i upewnić się, że tłok przesunął się w dół w sposób pokazany na ilustracji.
- Sprawdzić, czy nie ma pozostałości płynu. Jeśli widoczny jest płyn, to nie wstrzyknięto całego produktu leczniczego. Należy wówczas skonsultować się z lekarzem lub pielęgniarką w celu uzyskania pomocy.

- Delikatnie rozmasować miejsce wstrzyknięcia suchym wacikiem lub gazikiem.
- **Nie należy** nakładać wieczka z powrotem na zużyty wstrzykiwacz RebiDose, ponieważ igła zostaje zabezpieczona przez osłonę. **Nie należy wkładać palców w osłonę zabezpieczającą.**
- Wstrzykiwacz RebiDose jest przeznaczony do jednorazowego użytku i nie wolno go **nigdy** ponownie używać.
- Po wykonaniu wstrzyknięcia należy natychmiast wyrzucić wstrzykiwacz RebiDose. Należy zapytać farmaceutę, jak bezpiecznie wyrzucić wstrzykiwacz RebiDose.

W przypadku dalszych wątpliwości należy skontaktować się z lekarzem, pielęgniarką lub farmaceutą.

Data ostatniej aktualizacji „Instrukcji stosowania”:

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Rebif 44 mikrogramy, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu interferon beta-1a

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakiegokolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Rebif i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Rebif
3. Jak stosować lek Rebif
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Rebif
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Rebif i w jakim celu się go stosuje

Rebif należy do grupy leków znanych jako interferony. Interferony są naturalnymi substancjami, które przekazują informacje pomiędzy komórkami. Interferony są wytwarzane przez organizm i odgrywają zasadniczą rolę w funkcjonowaniu systemu immunologicznego. Poprzez mechanizmy, które nie są całkowicie poznane, interferony pomagają ograniczyć uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego występujące w stwardnieniu rozsianym.

Rebif jest wysokooczyszczonym, rozpuszczalnym białkiem podobnym do naturalnego interferonu beta wytwarzanego przez organizm ludzki.

Rebif jest stosowany w leczeniu stwardnienia rozsianego. Ogranicza liczbę i nasilenie rzutów choroby oraz spowalnia postęp niepełnosprawności. Jest również zatwierdzony do stosowania u pacjentów, u których wystąpił pojedynczy epizod kliniczny, prawdopodobnie będący pierwszym objawem stwardnienia rozsianego.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Rebif

Kiedy nie stosować leku Rebif

- jeśli pacjent ma uczulenie na naturalny lub rekombinowany interferon beta lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6),
- jeśli u pacjenta występuje aktualnie ciężka depresja.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Rebif należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką.

- Lek Rebif należy stosować wyłącznie pod ścisłym nadzorem lekarza.
- Przed zastosowaniem leku Rebif, w celu zminimalizowania ryzyka wystąpienia martwicy w miejscu wstrzyknięcia (uszkodzenia skóry i tkanek), która zgłaszana była przez pacjentów stosujących lek Rebif, należy przeczytać uważnie i zastosować się do wskazówek zawartych

w odrębnej broszurze „Instrukcja obsługi RebiDose”. Jeśli powstaną zmiany w miejscu podania leku, należy skontaktować się z lekarzem prowadzącym.

- Przed rozpoczęciem stosowania leku Rebif należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty, jeśli pacjent ma uczulenie (nadwrażliwość) na jakikolwiek inny lek.
- W trakcie leczenia u pacjenta mogą powstawać zakrzepy w małych naczyniach krwionośnych. Zakrzepy te mogą wpływać na czynność nerek. Mogą pojawić się po kilku tygodniach, a nawet kilku latach, od rozpoczęcia leczenia lekiem Rebif. Z tego względu lekarz może zalecić mierzenie ciśnienia krwi pacjenta, badanie krwi (liczby płytek we krwi) i czynności nerek.

Należy poinformować lekarza prowadzącego o istniejących chorobach:

- szpiku kostnego,
- nerek,
- wątroby,
- serca,
- tarczycy,
- wcześniejszej depresji,
- lub o napadach padaczkowych w przeszłości,

aby lekarz mógł dokładnie monitorować leczenie i rozpoznać pogorszenie stanu pacjenta.

Lek Rebif a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach stosowanych obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować.

W szczególności należy poinformować lekarza o stosowaniu leków przeciwpadaczkowych lub przeciwdepresyjnych.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Nie przewiduje się szkodliwego wpływu na organizm noworodka/dziecka karmionego piersią. Lek Rebif można stosować w okresie karmienia piersią.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Przebieg choroby lub stosowane leczenie może zaburzać zdolność prowadzenia pojazdu lub obsługi maszyn. W razie wątpliwości należy zasięgnąć porady lekarza.

Lek Rebif zawiera sód i alkohol benzylovowy

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

Lek zawiera 2,5 mg alkoholu benzylovowego na dawkę. Alkohol benzylovowy może powodować reakcje alergiczne.

Podawanie alkoholu benzylovowego małym dzieciom wiąże się z ryzykiem ciężkich działań niepożądanych, w tym zaburzeń oddychania (zespołu niewydolności oddechowej u niemowląt tzw. gasping syndrome”).

Nie podawać małym dzieciom (w wieku poniżej 3 lat) dłużej niż przez tydzień, jeśli nie zaleci inaczej lekarz lub farmaceuta.

Kobiety w ciąży lub karmiące piersią oraz pacjenci z chorobami wątroby lub nerek powinni skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą przed zastosowaniem leku, gdyż w miarę trwania leczenia w ich organizmie może nagromadzić się duża ilość alkoholu benzylovowego i powodować działania niepożądane (tzw. kwasicę metaboliczną).

3. Jak stosować lek Rebif

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza.

Dawka

Pacjenci, u których wystąpił pojedynczy epizod kliniczny

Zazwyczaj stosowana dawka to 44 mikrogramy (12 milionów j.m.), podawana trzy razy w tygodniu.

Pacjenci ze stwardnieniem rozsianym

Zazwyczaj stosowana dawka to 44 mikrogramy (12 milionów j.m.), podawana trzy razy w tygodniu.

Mniejsza dawka 22 mikrogramy (6 milionów j.m.), podawana trzy razy w tygodniu, jest zalecana pacjentom, którzy nie tolerują większych dawek.

Lek Rebif należy podawać trzy razy w tygodniu i w miarę możliwości:

- w tych samych trzech dniach każdego tygodnia (z przerwą co najmniej 48-godzinną, np.: w poniedziałek, środę, piątek);
- o tej samej porze dnia (najlepiej wieczorem).

Stosowanie u dzieci i młodzieży (od 2 do 17 lat)

Nie prowadzono żadnych formalnych badań klinicznych z udziałem dzieci lub młodzieży. Jednak z dostępnych danych klinicznych wynika, że u dzieci i młodzieży bezpieczeństwo stosowania produktu Rebif 22 mikrogramy lub Rebif 44 mikrogramy trzy razy w tygodniu jest podobne, jak u osób dorosłych.

Stosowanie u dzieci (w wieku do 2 lat)

Nie zaleca się stosowania produktu Rebif u dzieci w wieku do 2 lat.

Sposób podawania

- Rebif jest przeznaczony do wstrzykiwania podskórnego przy użyciu wstrzykiwacza RebiDose.
- Wstrzykiwacz RebiDose jest przeznaczony do jednorazowego użycia.
- Pierwsze wstrzyknięcie(-a) należy wykonać pod kontrolą lekarza lub pielęgniarki. Po odpowiednim przeszkoleniu pacjent, członek jego rodziny, znajomy lub opiekun mogą stosować wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony Rebif do podawania leku w domu.
- Podczas podawania należy uważnie przeczytać i zastosować się do odrębnej instrukcji obsługi „Jak używać wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego Rebif (RebiDose)”.

Roztwór można podawać tylko, jeśli jest przejrzysty do opalizującego. Nie stosować, jeśli widoczne są cząstki lub inne oznaki zepsucia leku.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Rebif

W przypadku przedawkowania należy natychmiast skontaktować się z lekarzem.

Pominięcie zastosowania leku Rebif

W przypadku pominięcia dawki, należy kontynuować wstrzyknięcia od dnia, w którym należy podać kolejną dawkę zgodnie z zalecanym schematem dawkowania. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie stosowania leku Rebif

Efekty działania leku Rebif mogą nie być widoczne natychmiast. Z tego powodu nie należy przerywać stosowania leku Rebif, lecz kontynuować jego regularne dawkowanie, aby osiągnąć pożądane efekty działania. W razie wątpliwości co do skuteczności leczenia, należy skonsultować się z lekarzem.

Nie należy przerywać leczenia bez uprzedniej konsultacji z lekarzem.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Należy natychmiast zawiadomić lekarza i zaprzestać stosowania leku Rebif w razie wystąpienia któregośkolwiek z następujących poważnych działań niepożądanych:

- **poważne reakcje alergiczne (nadwrażliwości).** Jeśli bezpośrednio po podaniu leku Rebif wystąpią nagle trudności w oddychaniu, którym może towarzyszyć obrzęk twarzy, warg, języka lub gardła, pokrzywka, swędzenie całego ciała oraz uczucie osłabienia lub omdlenia, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem lub poszukać szybkiej pomocy medycznej. Te reakcje są *rzadkie* (mogą występować u mniej niż 1 na 1 000 osób);
- należy natychmiast zawiadomić lekarza, jeśli wystąpi którykolwiek z objawów mogących świadczyć o **zaburzeniach czynności wątroby**: żółtaczka (zażółcenie skóry oraz białek oczu), swędzenie całego ciała, utrata apetytu połączona z nudnościami i wymiotami oraz skłonność do siniaków. Poważne problemy z wątrobą mogą występować w połączeniu z dodatkowymi objawami, np. trudnościami z koncentracją, sennością i dezorientacją;
- **depresja** występuje *często* (może występować u mniej niż 1 na 10 osób) u leczonych pacjentów ze stwardnieniem rozsianym. W przypadku objawów depresji **depresji lub występowania myśli samobójczych**, należy natychmiast poinformować o tym lekarza.

Należy zwrócić się do lekarza, jeśli u pacjenta wystąpi którykolwiek z następujących działań niepożądanych:

- **objawy grypopodobne**, takie jak ból głowy, gorączka, dreszcze, bóle mięśni i stawów, zmęczenie i nudności są *bardzo częste* (mogą występować u więcej niż 1 na 10 osób). Objawy te są zwykle łagodne, występują częściej na początku leczenia i słabną w miarę jego kontynuacji.
W celu zmniejszenia tych objawów lekarz może zalecić stosowanie leku przeciwbólowego obniżającego gorączkę przed podaniem dawki leku Rebif, a następnie 24 godziny po każdym wstrzyknięciu;
- **reakcje w miejscu wstrzyknięcia** obejmujące zaczerwienienie, obrzęk, odbarwienie skóry, stan zapalny ból i pęknięcie skóry są *bardzo częste*.
Po pewnym czasie trwania leczenia reakcje w miejscu wstrzyknięcia zazwyczaj zdarzają się rzadziej.
Martwica tkanki, ropień oraz masa tkankowa w miejscu wstrzyknięcia są *niezbyt częste* (mogą występować u mniej niż 1 na 100 osób).
W celu minimalizacji ryzyka reakcji w miejscu wstrzyknięcia patrz zalecenia w punkcie „Ostrzeżenia i środki ostrożności”.
W miejscu wstrzyknięcia może wystąpić zakażenie (*niezbyt często*); skóra może stać się tkliwa, twarda i obrzęknięta, a cała okolica bolesna. Jeśli wystąpią takie objawy, należy poradzić się lekarza;
- wyniki niektórych **badan laboratoryjnych** mogą się zmienić. Zmiany te są zwykle niezauważalne przez pacjenta (brak objawów), na ogół łagodne, odwracalne i najczęściej nie wymagają szczególnego leczenia.
Liczba krwinek czerwonych, krwinek białych lub płytek krwi może się zmniejszyć, co dotyczy jednego rodzaju krwinek (*bardzo często*) lub ich wszystkich (*rzadko*). Do możliwych objawów wynikających z powyższych zmian mogą należeć: zmęczenie, zmniejszona odporność na zakażenia, wybroczyny lub nieoczekiwane krwawienia.

Wyniki badań czynnościowych wątroby mogą być zmienione (*bardzo często*). Opisano także zapalenie wątroby (*niezbyt często*). W razie wystąpienia objawów mogących świadczyć o zaburzeniach czynności wątroby, takich jak utrata apetytu z towarzyszącymi nudnościami, wymiotami, żółtaczką, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem (patrz powyżej „Natychmiast zawiadomić lekarza ...”);

- **zaburzenia czynności tarczycy** występują *niezbyt często*. Może występować nadczynność lub niedoczynność tarczycy. Pacjent prawie nigdy nie odczuwa objawów zmiany aktywności tarczycy, jednak w stosownych przypadkach lekarz może zlecić odpowiednie badania;
- **rzekomy nawrót SM (częstość nieznana)**. Istnieje możliwość, że na początku leczenia lekiem Rebif mogą wystąpić objawy przypominające nawrót stwardnienia rozsianego, na przykład wzmożone napięcie lub osłabienie mięśni uniemożliwiające poruszanie się. Objawom tym towarzyszy niekiedy gorączka lub opisane powyżej objawy grypopodobne. W razie stwierdzenia któregośkolwiek z tych działań niepożądanych, należy poinformować o tym lekarza.

Do innych możliwych działań niepożądanych należą:

Bardzo często (mogą występować u więcej niż 1 na 10 osób):

- ból głowy.

Często (mogą występować u mniej niż 1 na 10 osób):

- bezsenność (trudności ze snem),
- biegunka, nudności, wymioty,
- świąd, wysypka (wykwity skórne),
- bóle mięśni i stawów,
- zmęczenie, gorączka, dreszcze,
- wypadanie włosów.

Niezbyt często (mogą występować u mniej niż 1 na 100 osób):

- pokrzywka,
- napady padaczkowe,
- zapalenie wątroby,
- trudności z oddychaniem,
- zakrzepy, takie jak w zakrzepicy żył głębokich,
- zaburzenia siatkówki oka, takie jak zapalenie lub zakrzepica naczyń z następczymi zaburzeniami widzenia (zaburzenia wzroku, utrata wzroku),
- zwiększona potliwość.

Rzadko (mogą występować u mniej niż 1 na 1 000 osób):

- próby samobójcze,
- ciężkie reakcje skórne – niektóre ze zmianami błony śluzowej,
- zakrzepy w małych naczyniach krwionośnych, które mogą wpływać na czynność nerek pacjenta (zakrzepowa plamica małopłytkowa lub zespół hemolityczno-mocznicowy). Do objawów należą: zwiększone powstawanie siniaków, krwawienie, gorączka, bardzo silne zmęczenie, ból głowy, zawroty głowy lub zaburzenia świadomości. Lekarz może stwierdzić zmiany w wynikach badań krwi i czynności nerek;
- toczень rumieniowaty wywołany lekami: działanie niepożądane długotrwałego stosowania leku Rebif. Objawy mogą obejmować bóle mięśni, bóle i obrzęk stawów oraz wysypkę. Mogą również wystąpić inne oznaki, takie jak gorączka, zmniejszenie masy ciała i zmęczenie. Zazwyczaj objawy ustępują w ciągu jednego lub dwóch tygodni po przerwaniu leczenia;

- problemy z nerkami, w tym bliznowacenie, mogące powodować upośledzenie czynności nerek. W razie wystąpienia któregoś lub wszystkich z następujących objawów:
 - pienisty mocz,
 - zmęczenie,
 - obrzęk, zwłaszcza kostek i powiek, i zwiększenie masy ciała.
 Należy powiedzieć o tym lekarzowi, ponieważ mogą to być objawy problemów z nerkami.

Po stosowaniu interferonu beta opisano następujące działania niepożądane (częstość występowania nieznana)

- zawroty głowy,
- nerwowość,
- utrata apetytu,
- rozszerzenie naczyń krwionośnych i kołatanie serca,
- nieregularne miesiączki i (lub) zmiany w krwawieniach miesięczkowych,
- tętnicze nadciśnienie płucne — poważne zwężenie naczyń krwionośnych w płucach skutkujące wysokim ciśnieniem krwi w naczyniach krwionośnych przenoszących krew z serca do płuc. Tętnicze nadciśnienie płucne może wystąpić w różnych punktach czasowych w czasie trwania leczenia, zazwyczaj kilka miesięcy po rozpoczęciu leczenia produktem Rebif;
- zapalenie podskórnej tkanki tłuszczowej, które może sprawić, że skóra stanie się twarda, i może powodować bolesne czerwone grudki lub plamy.

Nie należy przerywać ani zmieniać leczenia bez zalecenia lekarza.

Dzieci i młodzież

Objawy niepożądane u dzieci i młodzieży są podobne do obserwowanych u dorosłych.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Rebif

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie po: EXP.

Przechowywać w lodówce (2°C-8°C).

Nie zamrażać. (Aby nie dopuścić do przypadkowego zamrożenia, należy unikać przechowywania leku w pobliżu komory zamrażalnika).

Stosując lek ambulatoryjnie, pacjent może wyjąć Rebif z lodówki i przechowywać w temperaturze nie wyższej niż 25°C jednorazowo przez okres do 14 dni. Następnie Rebif należy umieścić w lodówce i zużyć przed upływem terminu ważności.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Nie stosować tego leku, jeśli zauważy się oznaki zepsucia, takie jak zmętnienie roztworu lub widoczne cząstki.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Rebif

- Substancją czynną leku jest interferon beta-1a. Każdy wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony zawiera 44 mikrogramy, co odpowiada 12 milionom jednostek międzynarodowych (j.m.) interferonu beta-1a.
- Pozostałe składniki to: mannitol, poloksamer 188, L-metionina, alkohol benzylowy, octan sodu, kwas octowy, wodorotlenek sodu i woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek Rebif i co zawiera opakowanie

Rebif jest dostępny jako roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu i jest przeznaczony do samodzielnego podawania. Roztwór leku Rebif jest przejrzysty do opalizującego. Wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony jest gotowy do użycia i zawiera 0,5 ml roztworu.

Rebif dostępny jest w opakowaniach zawierających 1, 3 lub 12 wstrzykiwaczy półautomatycznych napełnionych (RebiDose). Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

Instrukcja obsługi RebiDose

JAK UŻYWAĆ WSTRZYKIWACZA PÓŁAUTOMATYCZNEGO NAPEŁNIONEGO REBIF (RebiDose)

- Niniejsza broszura zawiera informacje, jak używać wstrzykiwacza RebiDose.
- Rebif jest podawany we wstrzyknięciach pod skórę (podskórnie).
- Każdego wstrzykiwacza RebiDose należy używać tylko do jednego wstrzyknięcia.
- Pierwsze wstrzyknięcie(-a) należy wykonać pod kontrolą lekarza lub pielęgniarki. Po odpowiednim przeszkoleniu pacjent, członek jego rodziny, znajomy lub opiekun mogą stosować RebiDose do podawania leku w domu. W razie wątpliwości dotyczących sposobu wstrzykiwania, należy zwrócić się do lekarza, pielęgniarki lub farmaceuty w celu uzyskania pomocy.
- **Przed użyciem RebiDose należy uważnie przeczytać całą poniższą instrukcję.**

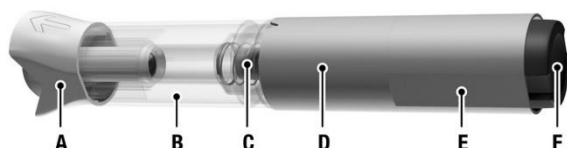
Sprzęt

Aby samodzielnie wykonać wstrzyknięcie leku potrzebne będą:

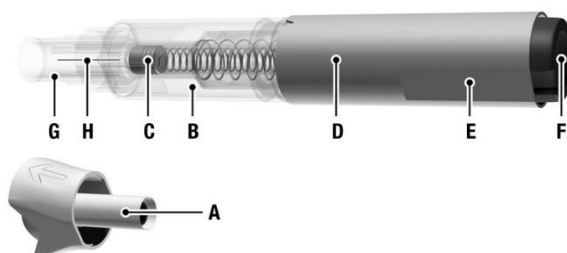
- nowy wstrzykiwacz RebiDose,
- waciki nasączone alkoholem lub innym środkiem dezynfekującym,
- suchy wacik lub gazik.

Poniżej znajduje się ilustracja przedstawiająca wstrzykiwacz RebiDose.

Przed wstrzyknięciem



Po wstrzyknięciu



- A. Wieczko
- B. Przezroczyste okienko
- C. Tłok
- D. Etykieta
- E. Korpus
- F. Przycisk
- G. Osłona zabezpieczająca
- H. Igła

Przed rozpoczęciem należy

- Dokładnie umyć ręce wodą i mydłem.
- Wyjąć RebiDose z opakowania, odrywając plastikową folię.

- Sprawdzić wygląd leku Rebif przez przezroczyste okienko. Roztwór musi być przejrzysty do opalizującego, bez widocznych cząstek ani innych oznak zepsucia leku. Jeśli występują cząstki lub inne oznaki zepsucia leku nie wolno go używać i należy skontaktować się z lekarzem, pielęgniarką lub farmaceutą w celu uzyskania pomocy.
- Sprawdzić termin ważności na etykiecie lub zewnętrznym pudełku wstrzykiwacza RebiDose (wskazany jako „Termin ważności”). Nie stosować wstrzykiwacza RebiDose po upływie terminu ważności.

Gdzie wykonywać wstrzyknięcie przy użyciu RebiDose



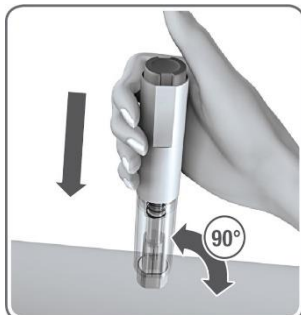
- Wybrać miejsce wstrzyknięcia. Lekarz prowadzący powinien wskazać miejsca wstrzyknięcia (dogodne miejsca obejmują górną część ud lub podbrzusze).
- Należy pamiętać o zmieniać miejsca wstrzyknięcia, aby nie wstrzykiwać leku zbyt często w to samo miejsce, co pozwoli zminimalizować ryzyko wystąpienia martwicy w miejscu wstrzyknięcia.
- UWAGA: nie należy wstrzykiwać leku w miejsca, gdzie są wyczuwalne guzki, zgrubienia lub występuje ból; należy poinformować lekarza w przypadku stwierdzenia jakiegokolwiek zmiany w miejscu wstrzyknięcia.

Jak wstrzykiwać przy użyciu RebiDose

- **Nie** zdejmować wieczka, dopóki pacjent nie będzie gotowy do wykonania wstrzyknięcia.
- Przed wstrzyknięciami należy zdezynfekować skórę w miejscu wstrzyknięcia, przecierając ją wacikiem z alkoholem. Należy poczekać do wyschnięcia skóry. Jeśli pozostanie na niej choć trochę alkoholu, odczuwalne może być pieczenie skóry.



- Wstrzykiwacz RebiDose trzymać za korpus i drugą ręką zdjąć wieczko.



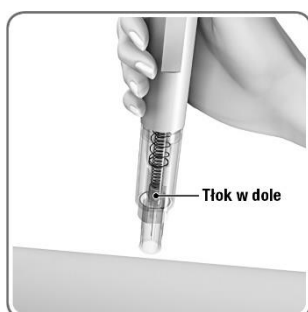
- Wstrzykiwacz RebiDose trzymać pod kątem prostym (90 stopni) do miejsca wstrzyknięcia. Docisnąć wstrzykiwacz do skóry do oporu. Spowoduje to odblokowanie przycisku.



- Utrzymywać odpowiedni nacisk na skórę i kciukiem nacisnąć przycisk. Słyszalne będzie kliknięcie, wskazujące rozpoczęcie wstrzykiwania, a tłok zacznie się przesuwąć. RebiDose należy trzymać przyciśnięty do skóry przez co najmniej 10 sekund, aby wstrzyknąć całą dawkę leku.
- Nie jest konieczne wciskanie przycisku kciukiem po rozpoczęciu wstrzykiwania.

- Odsunąć RebiDose od skóry. Oslona zabezpieczająca automatycznie otacza igłę i blokuje ją w odpowiednim miejscu w celu ochrony pacjenta przed igłą.

Po wstrzyknięciu



- Popatrzeć przez przezroczyste okienko i upewnić się, że tłok przesunął się w dół w sposób pokazany na ilustracji.
- Sprawdzić, czy nie ma pozostałości płynu. Jeśli widoczny jest płyn, to nie wstrzyknięto całego produktu leczniczego. Należy wówczas skonsultować się z lekarzem lub pielęgniarką w celu uzyskania pomocy.

- Delikatnie rozmasować miejsce wstrzyknięcia suchym wacikiem lub gazikiem.
- **Nie należy** nakładać wieczka z powrotem na zużyty wstrzykiwacz RebiDose, ponieważ igła zostaje zabezpieczona przez osłonę. **Nie należy wkładać palców w osłonę zabezpieczającą.**
- Wstrzykiwacz RebiDose jest przeznaczony do jednorazowego użytku i nie wolno go **nigdy** ponownie używać.
- Po wykonaniu wstrzyknięcia należy natychmiast wyrzucić wstrzykiwacz RebiDose. Należy zapytać farmaceutę, jak bezpiecznie wyrzucić wstrzykiwacz RebiDose.

W przypadku dalszych wątpliwości należy skontaktować się z lekarzem, pielęgniarką lub farmaceutą.

Data ostatniej aktualizacji „Instrukcji stosowania”:

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Rebif 8,8 mikrograma, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

Rebif 22 mikrogramy, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

interferon beta-1a

Zestaw rozpoczynający leczenie

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Rebif i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Rebif
3. Jak stosować lek Rebif
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Rebif
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Rebif i w jakim celu się go stosuje

Rebif należy do grupy leków znanych jako interferony. Interferony są naturalnymi substancjami, które przekazują informacje pomiędzy komórkami. Interferony są wytwarzane przez organizm i odgrywają zasadniczą rolę w funkcjonowaniu systemu immunologicznego. Poprzez mechanizmy, które nie są całkowicie poznane, interferony pomagają ograniczyć uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego występujące w stwardnieniu rozsianym.

Rebif jest wysokooczyszczonym, rozpuszczalnym białkiem podobnym do naturalnego interferonu beta wytwarzanego przez organizm ludzki.

Rebif jest stosowany w leczeniu stwardnienia rozsianego. Ogranicza liczbę i nasilenie rzutów choroby oraz spowalnia postęp niepełnosprawności. Jest również zatwierdzony do stosowania u pacjentów, u których wystąpił pojedynczy epizod kliniczny, prawdopodobnie będący pierwszym objawem stwardnienia rozsianego.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Rebif

Kiedy nie stosować leku Rebif

- jeśli pacjent ma uczulenie na naturalny lub rekombinowany interferon beta lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6),
- jeśli u pacjenta występuje aktualnie ciężka depresja.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Rebif należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką.

- Lek Rebif należy stosować wyłącznie pod ścisłym nadzorem lekarza.
- Przed zastosowaniem leku Rebif, w celu zminimalizowania ryzyka wystąpienia martwicy w miejscu wstrzyknięcia (uszkodzenia skóry i tkanek), która zgłaszana była przez pacjentów

stosujących lek Rebif, należy przeczytać uważnie i zastosować się do wskazówek zawartych w odrębnej broszurze „Instrukcja obsługi RebiDose”. Jeśli powstaną zmiany w miejscu podania leku, należy skontaktować się z lekarzem prowadzącym.

- Przed rozpoczęciem stosowania leku Rebif należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty, jeśli pacjent ma uczulenie (nadwrażliwość) na jakikolwiek inny lek.
- W trakcie leczenia u pacjenta mogą powstawać zakrzepy w małych naczyniach krwionośnych. Zakrzepy te mogą wpływać na czynność nerek. Mogą pojawić się po kilku tygodniach, a nawet kilku latach, od rozpoczęcia leczenia lekiem Rebif. Z tego względu lekarz może zalecić mierzenie ciśnienia krwi pacjenta, badanie krwi (liczby płytek we krwi) i czynności nerek.

Należy poinformować lekarza prowadzącego o istniejących chorobach:

- szpiku kostnego,
- nerek,
- wątroby,
- serca,
- tarczycy,
- wcześniejszej depresji,
- lub o napadach padaczkowych w przeszłości,

aby lekarz mógł dokładnie monitorować leczenie i rozpoznać pogorszenie stanu pacjenta.

Lek Rebif a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach stosowanych obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować.

W szczególności należy poinformować lekarza o stosowaniu leków przeciwpadaczkowych lub przeciwdepresyjnych.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Nie przewiduje się szkodliwego wpływu na organizm noworodka/dziecka karmionego piersią. Lek Rebif można stosować w okresie karmienia piersią.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Przebieg choroby lub stosowane leczenie może zaburzać zdolność prowadzenia pojazdu lub obsługi maszyn. W razie wątpliwości należy zasięgnąć porady lekarza.

Lek Rebif zawiera sód i alkohol benzylový

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

Lek zawiera 1,0 mg alkoholu benzylový na dawkę 0,2 ml i 2,5 mg alkoholu benzylový na dawkę 0,5 ml. Alkohol benzylový może powodować reakcje alergiczne.

Podawanie alkoholu benzylový małym dzieciom wiąże się z ryzykiem ciężkich działań niepożądanych, w tym zaburzeń oddychania (zespołu niewydolności oddechowej u niemowląt tzw. gasping syndrome”).

Nie podawać małym dzieciom (w wieku poniżej 3 lat) dłużej niż przez tydzień, jeśli nie zaleci inaczej lekarz lub farmaceuta.

Kobiety w ciąży lub karmiące piersią oraz pacjenci z chorobami wątroby lub nerek powinni skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą przed zastosowaniem leku, gdyż w miarę trwania leczenia w ich organizmie może nagromadzić się duża ilość alkoholu benzylový i powodować działania niepożądane (tzw. kwasicę metaboliczną).

3. Jak stosować lek Rebif

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza.

Rozpoczęcie leczenia

Leczenie rozpoczyna się stopniowo zwiększając dawkę (tzw. dostosowanie dawki) przez okres 4 tygodni. W celu zmniejszenia niektórych działań niepożądanych zaleca się następujący schemat stosowania leku:

- przez pierwszy i drugi tydzień - Rebif 8,8 mikrograma 3 razy w tygodniu;
- przez trzeci i czwarty tydzień - Rebif 22 mikrogramy 3 razy w tygodniu.

Od piątego tygodnia leczenia, po zakończeniu okresu początkowego, pacjent będzie stosować zwykły schemat dawkowania.

Dawka

Zazwyczaj stosowana dawka to 44 mikrogramy (12 milionów j.m.), podawana trzy razy w tygodniu.

Mniejsza dawka 22 mikrogramy (6 milionów j.m.) podawana trzy razy w tygodniu, jest zalecana pacjentom ze stwardnieniem rozsianym, którzy nie tolerują większych dawek.

Lek Rebif należy podawać trzy razy w tygodniu i w miarę możliwości:

- w tych samych trzech dniach każdego tygodnia (z przerwą co najmniej 48-godziną, np.: w poniedziałek, środę, piątek);
- o tej samej porze dnia (najlepiej wieczorem).

Stosowanie u dzieci i młodzieży (od 2 do 17 lat)

Nie prowadzono żadnych formalnych badań klinicznych z udziałem dzieci lub młodzieży. Jednak z dostępnych danych klinicznych wynika, że u dzieci i młodzieży bezpieczeństwo stosowania produktu Rebif 22 mikrogramy lub Rebif 44 mikrogramy trzy razy w tygodniu jest podobne, jak u osób dorosłych.

Stosowanie u dzieci (w wieku do 2 lat)

Nie zaleca się stosowania produktu Rebif u dzieci w wieku do 2 lat.

Sposób podawania

- Rebif jest przeznaczony do wstrzykiwania podskórnego przy użyciu wstrzykiwacza RebiDose.
- Wstrzykiwacz RebiDose jest przeznaczony do jednorazowego użycia.
- Pierwsze wstrzyknięcie(-a) należy wykonać pod kontrolą lekarza lub pielęgniarki. Po odpowiednim przeszkoleniu pacjent, członek jego rodziny, znajomy lub opiekun mogą stosować wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony Rebif do podawania leku w domu.
- Podczas podawania należy uważnie przeczytać i zastosować się do odrębnej instrukcji obsługi „Jak używać wstrzykiwacza półautomatycznego napełnionego Rebif (RebiDose)”.

Roztwór można podawać tylko, jeśli jest przejrzysty do opalizującego. Nie stosować, jeśli widoczne są cząstki lub inne oznaki zepsucia leku.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Rebif

W przypadku przedawkowania należy natychmiast skontaktować się z lekarzem.

Pominięcie zastosowania leku Rebif

W przypadku pominięcia dawki, należy kontynuować wstrzyknięcia od dnia, w którym należy podać kolejną dawkę zgodnie z zalecanym schematem dawkowania. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie stosowania leku Rebif

Efekty działania leku Rebif mogą nie być widoczne natychmiast. Z tego powodu nie należy przerywać stosowania leku Rebif, lecz kontynuować jego regularne dawkowanie, aby osiągnąć pożądane efekty działania. W razie wątpliwości co do skuteczności leczenia, należy skonsultować się z lekarzem.

Nie należy przerywać leczenia bez uprzedniej konsultacji z lekarzem.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Należy natychmiast zawiadomić lekarza i zaprzestać stosowania leku Rebif w razie wystąpienia któregokolwiek z następujących poważnych działań niepożądanych:

- **poważne reakcje alergiczne (nadwrażliwości).** Jeśli bezpośrednio po podaniu leku Rebif wystąpią nagle trudności w oddychaniu, którym może towarzyszyć obrzęk twarzy, warg, języka lub gardła, pokrzywka, swędzenie całego ciała oraz uczucie osłabienia lub omdlenia, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem lub poszukać szybkiej pomocy medycznej. Te reakcje są *rzadkie* (mogą występować u mniej niż 1 na 1 000 osób);
- należy natychmiast zawiadomić lekarza, jeśli wystąpi którykolwiek z objawów mogących świadczyć o **zaburzeniach czynności wątroby**: żółtaczką (zażółcenie skóry oraz białek oczu), swędzenie całego ciała, utrata apetytu połączona z nudnościami i wymiotami oraz skłonność do siniaków. Poważne problemy z wątrobą mogą występować w połączeniu z dodatkowymi objawami, np. trudnościami z koncentracją, sennością i dezorientacją;
- **depresja** występuje *często* (może występować u mniej niż 1 na 10 osób) u leczonych pacjentów ze stwardnieniem rozsianym. W przypadku objawów depresji **depresji lub występowania myśli samobójczych**, należy natychmiast poinformować o tym lekarza.

Należy zwrócić się do lekarza, jeśli u pacjenta wystąpi którykolwiek z następujących działań niepożądanych:

- **objawy grypopodobne**, takie jak ból głowy, gorączka, dreszcze, bóle mięśni i stawów, zmęczenie i nudności są *bardzo częste* (mogą występować u więcej niż 1 na 10 osób). Objawy te są zwykle łagodne, występują częściej na początku leczenia i słabną w miarę jego kontynuacji.
W celu zmniejszenia tych objawów lekarz może zalecić stosowanie leku przeciwbólowego obniżającego gorączkę przed podaniem dawki leku Rebif, a następnie 24 godziny po każdym wstrzyknięciu;
- **reakcje w miejscu wstrzyknięcia** obejmujące zaczerwienienie, obrzęk, odbarwienie skóry, stan zapalny ból i pęknięcie skóry są *bardzo częste*.
Po pewnym czasie trwania leczenia reakcje w miejscu wstrzyknięcia zazwyczaj zdarzają się rzadziej.
Martwica tkanki, ropień oraz masa tkankowa w miejscu wstrzyknięcia są *niezbyt częste* (mogą występować u mniej niż 1 na 100 osób).
W celu minimalizacji ryzyka reakcji w miejscu wstrzyknięcia patrz zalecenia w punkcie „Ostrzeżenia i środki ostrożności”.
W miejscu wstrzyknięcia może wystąpić zakażenie (*niezbyt często*); skóra może stać się tkliwa, twarda i obrzęknięta, a cała okolica bolesna. Jeśli wystąpią takie objawy, należy poradzić się lekarza;

- wyniki niektórych **badan laboratoryjnych** mogą się zmieniać. Zmiany te są zwykle niezauważalne przez pacjenta (brak objawów), na ogół łagodne, odwracalne i najczęściej nie wymagają szczególnego leczenia.
Liczba krwinek czerwonych, krwinek białych lub płytek krwi może się zmniejszyć, co dotyczy jednego rodzaju krwinek (*bardzo często*) lub ich wszystkich (*rzadko*). Do możliwych objawów wynikających z powyższych zmian mogą należeć: zmęczenie, zmniejszona odporność na zakażenia, wybroczyny lub nieoczekiwane krwawienia.
Wyniki badań czynnościowych wątroby mogą być zmienione (*bardzo często*). Opisano także zapalenie wątroby (*niezbyt często*). W razie wystąpienia objawów mogących świadczyć o zaburzeniach czynności wątroby, takich jak utrata apetytu z towarzyszącymi nudnościami, wymiotami, żółtaczką, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem (patrz powyżej „Natychmiast zawiadomić lekarza ...”);
- zaburzenia czynności tarczycy** występują *niezbyt często*. Może występować nadczynność lub niedoczynność tarczycy. Pacjent prawie nigdy nie odczuwa objawów zmiany aktywności tarczycy, jednak w stosownych przypadkach lekarz może zlecić odpowiednie badania;
- rzekomy nawrót SM** (*częstość nieznana*). Istnieje możliwość, że na początku leczenia lekiem Rebif mogą wystąpić objawy przypominające nawrót stwardnienia rozsianego, na przykład wzmożone napięcie lub osłabienie mięśni uniemożliwiające poruszanie się. Objawom tym towarzyszy niekiedy gorączka lub opisane powyżej objawy grypopodobne. W razie stwierdzenia któregośkolwiek z tych działań niepożądanych, należy poinformować o tym lekarza.

Do innych możliwych działań niepożądanych należą:

Bardzo często (mogą występować u więcej niż 1 na 10 osób):

- ból głowy.

Często (mogą występować u mniej niż 1 na 10 osób):

- bezsenna (trudności ze snem),
- biegunka, nudności, wymioty,
- świąd, wysypka (wykwity skórne),
- bóle mięśni i stawów,
- zmęczenie, gorączka, dreszcze,
- wypadanie włosów.

Niezbyt często (mogą występować u mniej niż 1 na 100 osób):

- pokrzywka,
- napady padaczkowe,
- zapalenie wątroby,
- trudności z oddychaniem,
- zakrzepy, takie jak w zakrzepicy żył głębokich,
- zaburzenia siatkówki oka, takie jak zapalenie lub zakrzepica naczyń z następczymi zaburzeniami widzenia (zaburzenia wzroku, utrata wzroku),
- zwiększona potliwość.

Rzadko (mogą występować u mniej niż 1 na 1 000 osób):

- próby samobójcze,
- ciężkie reakcje skórne – niektóre ze zmianami błony śluzowej,
- zakrzepy w małych naczyniach krwionośnych, które mogą wpływać na czynność nerek pacjenta (zakrzepowa plamica małopłytkowa lub zespół hemolityczno-mocznicowy). Do objawów należą: zwiększone powstawanie siniaków, krwawienie, gorączka, bardzo silne zmęczenie, ból głowy, zawroty głowy lub zaburzenia świadomości. Lekarz może stwierdzić zmiany w wynikach badań krwi i czynności nerek;

- tocień rumieniowaty wywołany lekami: działanie niepożądane długotrwałego stosowania leku Rebif. Objawy mogą obejmować bóle mięśni, bóle i obrzęk stawów oraz wysypkę. Mogą również wystąpić inne oznaki, takie jak gorączka, zmniejszenie masy ciała i zmęczenie. Zazwyczaj objawy ustępują w ciągu jednego lub dwóch tygodni po przerwaniu leczenia;
- problemy z nerkami, w tym bliznowacenie, mogące powodować upośledzenie czynności nerek. W razie wystąpienia któregoś lub wszystkich z następujących objawów:
 - pienisty mocz,
 - zmęczenie,
 - obrzęk, zwłaszcza kostek i powiek, i zwiększenie masy ciała.
 Należy powiedzieć o tym lekarzowi, ponieważ mogą to być objawy problemów z nerkami.

Po stosowaniu interferonu beta opisano następujące działania niepożądane (częstość występowania nieznana)

- zawroty głowy,
- nerwowość,
- utrata apetytu,
- rozszerzenie naczyń krwionośnych i kołatanie serca,
- nieregularne miesiączki i (lub) zmiany w krwawieniach miesięczkowych,
- tętnicze nadciśnienie płucne — poważne zwężenie naczyń krwionośnych w płucach skutkujące wysokim ciśnieniem krwi w naczyniach krwionośnych przenoszących krew z serca do płuc. Tętnicze nadciśnienie płucne może wystąpić w różnych punktach czasowych w czasie trwania leczenia, zazwyczaj kilka miesięcy po rozpoczęciu leczenia produktem Rebif;
- zapalenie podskórnej tkanki tłuszczowej, które może sprawić, że skóra stanie się twarda, i może powodować bolesne czerwone grudki lub plamy.

Nie należy przerywać ani zmieniać leczenia bez zalecenia lekarza.

Dzieci i młodzież

Objawy niepożądane u dzieci i młodzieży są podobne do obserwowanych u dorosłych.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Rebif

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie po: EXP.

Przechowywać w lodówce (2°C-8°C).

Nie zamrażać. (Aby nie dopuścić do przypadkowego zamrożenia, należy unikać przechowywania leku w pobliżu komory zamrażalnika).

Stosując lek ambulatoryjnie, pacjent może wyjąć Rebif z lodówki i przechowywać w temperaturze nie wyższej niż 25°C jednorazowo przez okres do 14 dni. Następnie Rebif należy umieścić w lodówce i zużyć przed upływem terminu ważności.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Nie stosować tego leku, jeśli zauważy się oznaki zepsucia, takie jak zmętnienie roztworu lub widoczne cząstki.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Rebif

- Substancją czynną leku jest interferon beta-1a.
 - Każdy 8,8 mikrogramowy wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony zawiera 8,8 mikrograma interferonu beta-1a (2.4 miliona j.m.).
 - Każdy 22 mikrogramowy wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony zawiera 22 mikrogramy interferonu beta-1a (6 milionów j.m.).
- Pozostałe składniki to: mannitol, poloksamer 188, L-metionina, alkohol benzylowy, octan sodu, kwas octowy, wodorotlenek sodu i woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek Rebif i co zawiera opakowanie

Rebif 8,8 mikrograma jest dostępny jako roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu i jest przeznaczony do samodzielnego podawania. Wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony jest gotowy do użycia i zawiera 0,2 ml roztworu.

Rebif 22 mikrogramy jest dostępny jako roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu i jest przeznaczony do samodzielnego podawania. Wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony jest gotowy do użycia i zawiera 0,5 ml roztworu.

Roztwór leku Rebif jest przejrzysty do opalizującego.

Rebif 8,8 mikrograma i Rebif 22 mikrogramy dostępne są w opakowaniach z zestawem rozpoczynającym leczenie przeznaczonych do użycia w ciągu pierwszego miesiąca leczenia, podczas którego zalecane jest stopniowe zwiększanie dawki leku Rebif.

Jednomiesięczne opakowanie z zestawem rozpoczynającym leczenie zawiera sześć wstrzykiwaczy półautomatycznych napełnionych z lekiem Rebif 8,8 mikrograma i sześć wstrzykiwaczy półautomatycznych napełnionych z lekiem Rebif 22 mikrogramy.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

Instrukcja obsługi RebiDose

JAK UŻYWAĆ WSTRZYKIWACZA PÓŁAUTOMATYCZNEGO NAPEŁNIONEGO REBIF (RebiDose)

- Niniejsza broszura zawiera informacje, jak używać wstrzykiwacza RebiDose.
- Rebif jest podawany we wstrzyknięciach pod skórę (podskórnie).
- Każdego wstrzykiwacza RebiDose należy używać tylko do jednego wstrzyknięcia.
- Pierwsze wstrzyknięcie(-a) należy wykonać pod kontrolą lekarza lub pielęgniarki. Po odpowiednim przeszkoleniu pacjent, członek jego rodziny, znajomy lub opiekun mogą stosować RebiDose do podawania leku w domu. W razie wątpliwości dotyczących sposobu wstrzykiwania, należy zwrócić się do lekarza, pielęgniarki lub farmaceuty w celu uzyskania pomocy.
- **Przed użyciem RebiDose należy uważnie przeczytać całą poniższą instrukcję.**

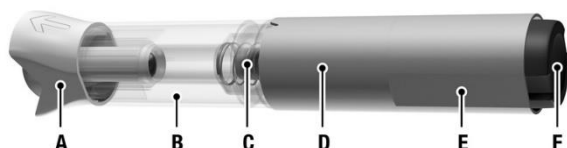
Sprzęt

Aby samodzielnie wykonać wstrzyknięcie leku potrzebne będą:

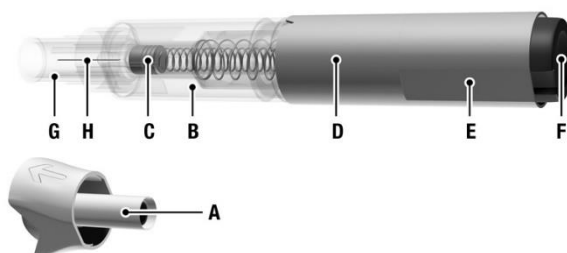
- nowy wstrzykiwacz RebiDose,
- waciki nasączone alkoholem lub innym środkiem dezynfekującym,
- suchy wacik lub gazik.

Poniżej znajduje się ilustracja przedstawiająca wstrzykiwacz RebiDose.

Przed wstrzyknięciem



Po wstrzyknięciu



- A. Wieczko
- B. Przezroczyste okienko
- C. Tłok
- D. Etykieta
- E. Korpus
- F. Przycisk
- G. Osłona zabezpieczająca
- H. Igła

Przed rozpoczęciem należy

- Dokładnie umyć ręce wodą i mydłem.
- Wyjąć RebiDose z opakowania, odrywając plastikową folię.

- Sprawdzić wygląd leku RebiF przez przezroczyste okienko. Roztwór musi być przejrzysty do opalizującego, bez widocznych cząstek ani innych oznak zepsucia leku. Jeśli występują cząstki lub inne oznaki zepsucia leku nie wolno go używać i należy skontaktować się z lekarzem, pielęgniarką lub farmaceutą w celu uzyskania pomocy.
- Sprawdzić termin ważności na etykiecie lub zewnętrznym pudełku wstrzykiwacza RebiDose (wskazany jako „Termin ważności”). Nie stosować wstrzykiwacza RebiDose po upływie terminu ważności.

Gdzie wykonywać wstrzyknięcie przy użyciu RebiDose



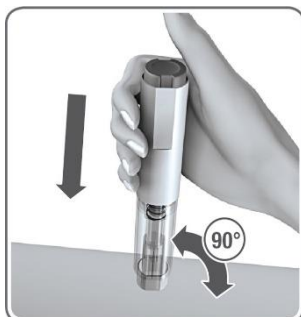
- Wybrać miejsce wstrzyknięcia. Lekarz prowadzący powinien wskazać miejsca wstrzyknięcia (dogodne miejsca obejmują górną część ud lub podbrzusze).
- Należy pamiętać o zmieniać miejsca wstrzyknięcia, aby nie wstrzykiwać leku zbyt często w to samo miejsce, co pozwoli zminimalizować ryzyko wystąpienia martwicy w miejscu wstrzyknięcia.
- UWAGA: nie należy wstrzykiwać leku w miejsca, gdzie są wyczuwalne guzki, zgrubienia lub występuje ból; należy poinformować lekarza w przypadku stwierdzenia jakiegokolwiek zmiany w miejscu wstrzyknięcia.

Jak wstrzykiwać przy użyciu RebiDose

- **Nie** zdejmować wieczka, dopóki pacjent nie będzie gotowy do wykonania wstrzyknięcia.
- Przed wstrzyknięciami należy zdezynfekować skórę w miejscu wstrzyknięcia, przecierając ją wacikiem z alkoholem. Należy poczekać do wyschnięcia skóry. Jeśli pozostanie na niej choć trochę alkoholu, odczuwalne może być pieczenie skóry.



- Wstrzykiwacz RebiDose trzymać za korpus i drugą ręką zdjąć wieczko.



- Wstrzykiwacz RebiDose trzymać pod kątem prostym (90 stopni) do miejsca wstrzyknięcia. Docisnąć wstrzykiwacz do skóry do oporu. Spowoduje to odblokowanie przycisku.



- Utrzymywać odpowiedni nacisk na skórę i kciukiem nacisnąć przycisk. Słyszalne będzie kliknięcie, wskazujące rozpoczęcie wstrzykiwania, a tłok zacznie się przesuwąć. RebiDose należy trzymać przyciśnięty do skóry przez co najmniej 10 sekund, aby wstrzyknąć całą dawkę leku.
- Nie jest konieczne wciskanie przycisku kciukiem po rozpoczęciu wstrzykiwania.

- Odsunąć RebiDose od skóry. Osłona zabezpieczająca automatycznie otacza igłę i blokuje ją w odpowiednim miejscu w celu ochrony pacjenta przed igłą.

Po wstrzyknięciu



- Popatrzeć przez przezroczyste okienko i upewnić się, że tłok przesunął się w dół w sposób pokazany na ilustracji.
- Sprawdzić, czy nie ma pozostałości płynu. Jeśli widoczny jest płyn, to nie wstrzyknięto całego produktu leczniczego. Należy wówczas skonsultować się z lekarzem lub pielęgniarką w celu uzyskania pomocy.

- Delikatnie rozmasować miejsce wstrzyknięcia suchym wacikiem lub gazikiem.
- **Nie należy** nakładać wieczka z powrotem na zużyty wstrzykiwacz RebiDose, ponieważ igła zostaje zabezpieczona przez osłonę. **Nie należy wkładać palców w osłonę zabezpieczającą.**
- Wstrzykiwacz RebiDose jest przeznaczony do jednorazowego użytku i nie wolno go **nigdy** ponownie używać.
- Po wykonaniu wstrzyknięcia należy natychmiast wyrzucić wstrzykiwacz RebiDose. Należy zapytać farmaceutę, jak bezpiecznie wyrzucić wstrzykiwacz RebiDose.

W przypadku dalszych wątpliwości należy skontaktować się z lekarzem, pielęgniarką lub farmaceutą.

Data ostatniej aktualizacji „Instrukcji stosowania”: