

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Rebif 22 микрограма инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка предварително напълнена спринцовка (0,5 ml) съдържа 22 микрограма (6 MIU*) интерферон бета-1a** (Interferon beta-1a**).

* Милиони международни единици, измерени чрез биоанализ на цитопатичния ефект (ЦПЕ) спрямо вътрешния стандарт на интерферон бета-1a, калибриран в съответствие с настоящия международен НИН стандарт (GB-23-902-531).

** произведен в овариални клетки на китайски хамстер (СНО-K1) чрез рекомбинантна ДНК технология.

Помощно вещество с известно действие: съдържа 2,5 mg бензилов алкохол на доза 00,5 ml
За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка.

Бистър до опалесциращ разтвор, с pH 3,5 до 4,5 и осмоларитет 250 до 450 mOsm/l.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Rebif е предназначен за лечение на пациенти с пристъпно-ремитентна форма на мултиплена склероза. В проведени клинични проучвания, тя се характеризира с два или повече пристъпа в рамките на последните две години (вж. точка 5.1).

Не е наблюдаван ефект при пациенти с вторично прогресираща мултиплена склероза, без съществуваща пристъпна активност (вж. точка 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да започне под наблюдението на лекар, с опит в лечението на това заболяване.

Rebif се предлага в две концентрации: 22 микрограма и 44 микрограма.

За пациенти, които започват лечение с Rebif, се предлагат опаковки Rebif 44 микрограма инжекционен разтвор в патрон за употреба с електронното устройство за инжектиране RebiSmart, което позволява автоматично титриране на дозата, съобразено с нуждите на пациента през първия месец на лечение. Титрирането и коригирането на дозата могат да се извършват само с използване на опаковки Rebif 44 микрограма инжекционен разтвор в патрон, които са съвместими за употреба с електронното устройство за инжектиране RebiSmart.

Дозировка

Препоръчителната дозировка за Rebif е 44 микрограма, прилагани подкожно три пъти седмично. По-ниска доза от 22 микрограма, която също се прилага подкожно три пъти седмично, се препоръчва на пациенти, които според лекуващия специалист, нямат поносимост към по-висока доза.

При първоначално започване на лечение с Rebif, дозата трябва да се повишава постепенно, за да може да се развие тахифилаксия, като по този начин се намаляват нежеланите реакции.

Педиатрична популация

Не са провеждани официални клинични изпитвания или фармакокинетични проучвания при деца или юноши. Въпреки това, при ретроспективно проучване с педиатрична кохорта са събрани данни относно безопасността при употребата на Rebif от медицинската документация при деца (n=52) и юноши (n=255). Резултатите от това проучване предполагат, че профилът на безопасността при деца (на възраст 2 до 11 години) и при юноши (на възраст 12 до 17 години), получаващи Rebif 22 микрограма или 44 микрограма подкожно три пъти седмично, е сходен с този, наблюдаван при възрастни.

Безопасността и ефикасността на Rebif при деца на възраст под 2 години все още не са установени. Rebif не трябва да се използва в тази възрастова група.

Начин на приложение

Rebif се прилага чрез подкожна инжекция. Преди инжектиране и в продължение на 24 часа след всяко инжектиране се препоръчва приемане на аналгетик-антипиретик за намаляване на грипоподобните симптоми, свързани с приложението на Rebif.

Към настоящия момент не е известна продължителността на лечение на пациентите. Безопасността и ефикасността на Rebif не са демонстрирани за период на лечение по-дълъг от 4 години. Препоръчва се състоянието на пациентите да се оценява поне на всеки две години през 4-годишния период от началото на лечението с Rebif, като лекуващият специалист трябва да вземе решение за провеждане на по-дългосрочно лечение на базата на индивидуалния отговор на пациента.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към естествен или рекомбинантен интерферон бета или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Тежка форма на депресивни разстройства и/или склонност към самоубийство (вж. точка 4.4 и 4.8).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Общи препоръки

Пациентите трябва да бъдат информирани за най-честите нежелани реакции, свързани с прилагането на интерферон бета, включително симптоми като грипоподобен синдром (вж. точка 4.8). Тези симптоми са най-изразени в началото на терапията и намаляват по честота и тежест при продължително лечение.

Тромботична микроангиопатия (ТМА)

Случаи на тромботична микроангиопатия, проявяваща се като тромботична тромбоцитопенична пурпура (ТТР) или хемолитично-уремичен синдром (HUS), включително смъртни случаи, са съобщавани при приложение на продукти, съдържащи интерферон бета. Съобщени са събития в различни времеви точки по време на лечението, които могат да възникнат от няколко седмици до няколко години след започване на лечението с интерферон бета. Ранните клинични прояви на ТМА включват тромбоцитопения, нововъзникнала хипертония, повишена температура, симптоми от страна на централната нервна система (напр. объркване, пареза) и нарушена бъбречна функция. Лабораторните находки, предполагащи ТМА, включват намален брой на тромбоцитите, повишена серумна лактатдехидрогеназа (LDH) поради хемолиза и шистоцити (фрагментирани еритроцити) в натривка от периферна кръв. Поради това, ако се наблюдават клинични прояви на ТМА, се препоръчва допълнително изследване на кръвните нива на тромбоцитите, серумната LDH, натривките от периферна кръв и бъбречната функция. При диагностициране на ТМА се изисква своевременно лечение (евентуално с плазмафереза) и се препоръчва незабавно прекратяване на лечението с Rebif.

Депресия и склонност към самоубийство

Rebif трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с депресивно разстройство към момента на лечение, и предимно при пациенти с предшестваща склонност към самоубийство (вж. точка 4.3). Депресията и склонността към самоубийство се наблюдават по-често при популацията с мултиплена склероза и във връзка с употребата на интерферон. Пациентите, лекувани с Rebif, трябва да бъдат посъветвани да се обърнат към лекуващия си лекар, веднага щом се появят някакви симптоми на депресия и/или склонност към самоубийство. Пациентите, изпадащи в депресия, трябва да бъдат проследявани внимателно по време на лечението с Rebif и да се лекуват по подходящ начин. Трябва да се обсъди преустановяване на лечението с Rebif (вж. точки 4.3 и 4.8).

Гърчови нарушения

Rebif трябва да се прилага внимателно при пациенти с анамнеза за предшестваща гърчова симптоматика, пациенти, които провеждат антиконвулсивно лечение, особено в случай, че епилепсията не е добре овладяна с антиконвулсивни лекарствени средства (вж. точки 4.5 и 4.8).

Сърдечни заболявания

Пациенти със сърдечни заболявания като стенокардия, застойна сърдечна недостатъчност или аритмия, трябва да бъдат мониторирани внимателно, тъй като е възможно влошаване на клиничното им състояние при започване на терапията с интерферон бета-1a. Симптоми като грипозен синдром, свързани с лечението с интерферон бета-1a, може да се окажат стресогенни за пациенти със сърдечни заболявания.

Некроза на мястото на инжектиране

Съществуват съобщения за некроза на мястото на инжектиране (НМИ) при пациенти, употребяващи Rebif (вж. точка 4.8). За да се намали рискът от развиване на некроза на мястото на инжектиране, пациентите трябва да бъдат посъветвани за следното:

- да използват техниките за асептично инжектиране
- да сменят мястото на инжектиране при всяка доза

Процедурата по самостоятелно приложение от пациента трябва да се проверява периодично, особено ако се е появила реакция на мястото на инжектиране.

В случай, че пациентът получи разкъсване на кожата, което може да е свързано с подуване или изтичане на течност от мястото на инжектиране, той трябва да бъде посъветван да се консултира със своя лекар преди да продължи инжекциите с Rebif. Ако пациентът има множествени лезии, лечението с Rebif трябва да бъде преустановено, докато не настъпи заздравяване. Пациентите с единични лезии могат да продължат с лечението, в случай че некрозата не е твърде обширна.

Чернодробна дисфункция

В клинични проучвания с Rebif често се установява асимптоматично повишени нива на чернодробните трансаминази (особено на аланин аминотрансфераза (АЛАТ)) и при 1-3% от пациентите нивата на чернодробните трансаминази се повишават 5 пъти над горната граница на нормата (ГГН). При липса на клинични симптоми серумните АЛАТ нива трябва да бъдат проследявани преди началото на терапията и след 1-ия, 3-тия и 6-ия месец от лечението, както и периодично след това. Трябва да се обсъди намаляване на дозата на Rebif, ако АЛАТ се повиши 5 пъти над ГГН и постепенно отново да се увеличи, след като ензимните нива са се нормализирали. Лечението с Rebif трябва да се започва внимателно при пациенти с данни за значимо чернодробно заболяване, клинични показания за активно чернодробно заболяване, злоупотреба с алкохол или увеличен серумен АЛАТ ($>2,5$ пъти над ГГН). Лечението с Rebif трябва да бъде преустановено при поява на иктер или друг клиничен симптом на нарушена чернодробна функция.

Rebif, подобно на останалите лекарствени средства, съдържащи интерферон бета, може да предизвика тежки чернодробни увреждания, включително и остра чернодробна недостатъчност (вж. точка 4.8). Болшинството случаи на тежко чернодробно увреждане са се развили в първите шест месеца от лечението. Механизмът на редките случаи на симптоматична чернодробна дисфункция не е известен. Не са установени специфични рискови фактори.

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

Нефротичен синдром

Има съобщения за случаи на нефротичен синдром с различни съпътстващи нефропатии, включително колабираща фокална сегментна гломерулосклероза (FSGS), болест с минимални изменения (MCD), мембранопротрофративен гломерулонефрит (MPGN) и мембранозна гломерулосклероза (MGN) по време на лечение с продукти с интерферон бета. Събитията са съобщавани в различни времеви моменти в хода на лечението и могат да възникнат след няколко години лечение с интерферон бета. Препоръчва се периодично мониториране за ранни признаци или симптоми, напр. оток, протеинурия и нарушена бъбречна функция, особено при пациенти с по-висок риск за бъбречни заболявания. Необходимо е своевременно лечение на нефротичния синдром и трябва да се обмисли прекратяване на лечението с Rebif.

Лабораторни отклонения

Употребата на интерферони се свързва с някои лабораторни отклонения. Поради тази причина, в допълнение към тестовите, които обикновено се изискват за мониториране на пациентите с мултипла склероза, се препоръчва мониториране на чернодробните ензими и извършване на пълно и диференциално преброяване на кръвните клетки и тромбоцитите през равни интервали от време (1, 3 и 6 месеца) след започване на лечението с Rebif и периодично след това при липса на клинични симптоми.

Нарушения на функцията на щитовидната жлеза

При пациентите, лекувани с Rebif, понякога може да се наблюдава проява или влошаване на съществуващи нарушения на функцията на щитовидната жлеза. Препоръчва се базално изследване на функцията на щитовидната жлеза и ако се регистрират отклонения, трябва да се правят контролни изследвания на всеки 6-12 месеца след началото на лечението. Ако базалните тестове са нормални, не са необходими рутинни тестове, но трябва да бъдат направени в случай, че се открият клинични данни за тироидна дисфункция (вж. точка 4.8).

Тежка бъбречна или чернодробна недостатъчност и тежка миелосупресия

Интерферон бета –1а трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с тежка бъбречна или чернодробна недостатъчност или при пациенти с тежка миелосупресия, като лечението следва да се мониторира внимателно.

Неутрализиращи антитела

Възможно е да се образуват серумни неутрализиращи антитела срещу интерферон бета –1а. Точната честота на поява на тези антитела все още не е установена. Клиничните данни показват, че 24 до 48 месеца след започване на лечението с Rebif 22 микрограма приблизително 24% от пациентите образуват персистиращи серумни антитела срещу интерферон бета–1а. Наличието на антитела показва отслабване на фармакодинамичния отговор към интерферон бета – 1а (бета-2 микроглобулин и неоптерин). Въпреки, че клиничното значение на антителната индукция все още не е напълно изяснено, образуването на неутрализиращи антитела е свързано с намалена ефективност по отношение на клиничните и МРТ-отклонения. Ако пациентът показва незадоволителен отговор към лечението с Rebif и има неутрализиращи антитела, лекуващият лекар трябва да преоцени съотношението полза/риск за по-нататъшно лечение с Rebif.

Прилагането на различни изпитвания за откриване на серумни антитела и различните определения за позитивност на антителата, ограничават възможността за сравняване на антигенността на различните продукти.

Други форми на мултиплена склероза

Съществуват ограничени данни относно безопасността и ефикасността при неамбулаторно болни с мултиплена склероза. Rebif все още не е проучван при пациенти с първично прогресираща мултиплена склероза и не трябва да се прилага при тези пациенти.

Помощни вещества

Съдържание на натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

Бензилов алкохол

Този лекарствен продукт съдържа бензилов алкохол. Бензиловият алкохол може да причини алергични реакции.

Да се наблюдават пациенти на възраст под 3 години за респираторни симптоми.

Информирайте пациентки, които са бременни или кърмят, за потенциалния риск от помощното вещество бензилов алкохол, което може да се натрупа с времето и да причини метаболитна ацидоза. Да се използва с повишено внимание при пациенти с чернодробно или бъбречно увреждане поради потенциалния риск, свързан с помощното вещество бензилов алкохол, което може да се натрупа с времето и да причини метаболитна ацидоза.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за взаимодействията с интерферон бета-1а при хора.

Съществуват съобщения, че интерфероните намаляват активността на чернодробните цитохром Р450- зависими ензими при хората и животните. Приложението на Rebif в комбинация с лекарствени средства с тесен терапевтичен индекс, чийто клирънс до голяма степен зависи от чернодробната система цитохром Р450, напр. антиепилептични средства и някои групи антидепресанти, трябва да бъде извършвано с повишено внимание.

Взаимодействието на Rebif с кортикостероиди или адренотропни хормони (АСТН) не е систематично проучено. Клиничните проучвания показват, че пациентите с мултипла склероза, могат да приемат Rebif и кортикостероиди или АСТН по време на пристъпите.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Голям обем данни (за изхода на повече от 1 000 случая на бременност) от регистрите и постмаркетинговият опит не показват повишен риск от големи вродени аномалии след експозиция на интерферон бета преди зачеване или такава през първия триместър на бременността. Продължителността на експозицията през първия триместър обаче не е установена, тъй като данните са събрани, когато употребата на интерферон бета е била противопоказана по време на бременност и лечението вероятно е прекратено при установяване и/или потвърждаване на бременността. Опитът от експозиция през втория и третия триместър на бременността е много ограничен.

На базата на данни от проучвания при животни (вж. точка 5.3) има вероятност за повишен риск от спонтанен аборт. Рискът от спонтанни аборти при бременни жени, с експозиция на интерферон бета, не може да бъде достатъчно добре оценен на базата на наличните до момента данни, но засега данните не предполагат повишен риск.

Употребата на Rebif по време на бременност може да бъде обмислена при клинична необходимост.

Кърмене

Наличната ограничена информация за преминаването на интерферон бета-1а в кърмата, както и химичните/физиологичните свойства на интерферон бета, предполагат, че количествата на интерферон бета-1а, които се екскретират в кърмата, са незначителни. Не се очакват вредни ефекти върху новороденото/кърмачето на естествено хранене.

Rebif може да се прилага в периода на кърмене.

Фертилитет

Ефектите на Rebif върху фертилитета не са изследвани.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Нежелани лекарствени реакции, свързани с централната нервна система по време на употребата на интерферон бета (например замайване), могат да окажат въздействие върху способността на пациентите за шофиране и работа с машини (вж. точка 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Най-честите нежелани лекарствени реакции при лечение с Rebif са свързани с грипозодобен синдром. Грипозодобните симптоми са най-изявени в началото на лечението и честотата им намалява при продължителна терапия. При приблизително 70% от пациентите, лекувани Rebif, може да се прояви типичния за интерфероните грипозодобен синдром през първите шест месеца от началото на лечението. При около 30% от пациентите могат да се наблюдават и реакции в областта на инжектирания участък, предимно леко възпаление или зачервяване. Асимптоматично повишаване на лабораторните показатели на чернодробните функции и понижаване на белите кръвни клетки също се съобщава често.

По-голямата част от нежеланите лекарствени реакции, наблюдавани при лечение с интерферон бета -1a, обикновено са леки и обратими и се повлияват добре от намаляване на дозата. В случаи на остри и продължителни нежелани лекарствени реакции, прилаганата доза Rebif може временно да се намали или лечението да бъде прекъснато по преценка на лекуващия лекар.

Списък на нежеланите лекарствени реакции

Представените нежелани лекарствени реакции са установени от клинични проучвания, както и от постмаркетингови съобщения (*знакът звездичка [*] показва нежелани лекарствени реакции, установени по време на постмаркетинговото наблюдение*). Следните дефиниции важат за използваната по-долу терминология по отношение на честотата: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Нарушения на кръвта и лимфната система

Много чести:	Неутропения, лимфопения, левкопения, тромбоцитопения, анемия
Редки:	Тромботична микроангиопатия, включително тромботична тромбоцитопенична пурпура/хемолитичен уремичен синдром* (информация за клас продукти, съдържащи интерферон бета; вж. точка 4.4), панцитопения*

Нарушения на ендокринната система

Нечести:	Нарушена функция на щитовидната жлеза, най-често хипотиреоидизъм или хипертиреоидизъм
----------	---

Нарушения на имунната система

Редки:	Анафилактични реакции*
--------	------------------------

Хепатобилиарни нарушения

Много чести:	Асимптоматично увеличение на нивата на трансаминазите
Чести:	Силно повишени трансаминази
Нечести:	Хепатит, със или без иктер*
Редки:	Чернодробна недостатъчност* (вж. точка 4.4), автоимунен хепатит*

Психични нарушения

Чести:	Депресия, безсъние
Редки:	Опит за самоубийство*

Нарушения на нервната система

Много чести:	Главоболие
Нечести:	Гърчове*
С неизвестна честота:	Преходни неврологични симптоми (например хипестезия, мускулни спазми, парестезия, затруднено ходене, мускулно-скелетна скованост), които могат да наподобяват обостряния на множествена склероза*

Нарушения на очите

Нечести:	Ретинални съдови нарушения (например ретинопатия, памуковидни ексудати и запушване на ретиналната артерия или вена)*
----------	--

Съдови нарушения

Нечести:	Тромбоемболични събития*
----------	--------------------------

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Нечести:	Диспнея*
С неизвестна честота:	Белодробна артериална хипертония* (присъща на класа продукти, съдържащи интерферон, вижте Белодробна артериална хипертония)

Стомашно-чревни нарушения

Чести:	Диария, повръщане, гадене
--------	---------------------------

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Чести:	Пруритус, обрив, еритематозен обрив, макуло-папулозен обрив, алопеция*
Нечести:	Уртикария*
Редки:	Оток на Квинке (ангиоедем)*, еритема мултиформе*, кожни реакции, наподобяващи еритема мутиформе*, синдром на Стивънс-Джонсън*

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

Чести:	Миалгия, артралгия
Редки:	Лекарственоиндуциран лупус еритематодес*

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

Редки:	Нефротичен синдром*, гломерулосклероза* (вж. точка 4.4)
--------	---

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Много чести:	Възпаление на мястото на инжектиране, реакция на мястото на инжектиране, грипоподобни симптоми
Чести:	Болка на мястото на инжектиране, умора, студени тръпки, висока температура
Нечести:	Некроза на мястото на инжектиране, инфилтрат на мястото на инжектиране, абсцес на мястото на инжектиране, инфекция на мястото на инжектиране*, засилено потене*
Редки:	Целулит на мястото на инжектиране*
С неизвестна честота:	Паникулит (възникнал на мястото на инжектиране)

Педиатрична популация

Не са провеждани официални клинични проучвания или фармакокинетични проучвания при деца или юноши. Ограничените данни за безопасност предполагат, че профилът на безопасността при деца и юноши (на възраст 2 до 17 години), получаващи Rebif 22 микрограма или 44 микрограма три пъти седмично, е сходен с този, наблюдаван при възрастни.

Ефекти, характерни за лекарствения клас

Приложението на интерферони се свързва с анорексия, замайване, тревожност, аритмии, вазодилатация и палпитация, менорагия и метрорагия.

По време на лечение с интерферон бета може да се наблюдава увеличено образуване на автоантитела.

Белодробна артериална хипертония

При прием на продукти, съдържащи интерферон бета, са съобщени случаи на белодробна артериална хипертония (БАХ). Събитията са съобщени в различни времеви точки, включително до няколко години след началото на лечението с интерферон бета.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

4.9 Предозиране

В случай на предозиране, пациентите трябва да бъдат хоспитализирани и поставени под медицинско наблюдение, както и да им се назначи подходящо поддържащо лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Имуностимулатори, Интерферони, АТС код: L03AB07

Интерфероните представляват група ендегенни гликопротеини, притежаващи имуномодулиращи, противовирусни и антипролиферативни свойства.

Rebif (интерферон бета-1a) има същата последователност на свързване на аминокиселини, присъща на ендегенния човешки интерферон бета. Произвежда се от клетки на бозайници (яйчник от китайски хамстер), поради което е гликозилиран като естествения протеин.

Независимо от начина на дозиране, приложението на Rebif е свързано със значителни фармакодинамични промени. След еднократна доза, втрeклетъчната и серумната активност на 2-5A синтетазата и серумните концентрации на бета-2 микроглобулина и неоптерина нарастват за 24 часа и започват да спадат в следващите 2 дни. Мускулно и подкожно приложение предизвикват напълно наслагващи се отговори. След повторно подкожно инжектиране на всеки 48 часа в общо 4 дози, тези биологични отговори остават високи, без данни за развитие на толеранс.

Биологичните маркери за отговор (напр. 2',5'-OAS активност, неоптерин и бета 2-микроглобулин) се индуцират от интерферон бета-1a след приложение на подкожни дози при здрави доброволци. Времето до пикови концентрации след приложение на еднократна подкожна инжекция е 24 до 48 часа за неоптерин, бета-2-микроглобулин и 2'5'OAS, 12 часа за MX1 и 24 часа за OAS1 и OAS2 генна експресия. Пикове с подобна височина и време са наблюдавани за повечето от тези маркери след първото и шестото приложение.

Точният механизъм на действие на Rebif при мултиплената склероза все още се изследва.

Пристъпно-ремитентна мултиплена склероза

Безопасността и ефикасността на Rebif е била оценена при пациенти с пристъпно-ремитентна мултиплена склероза при дози, вариращи от 11 до 44 микрограма (3-12 милиона IU), приложени подкожно три пъти седмично. При одобрената дозировка на Rebif 22 микрограма се наблюдава намаляване на честотата (приблизително 30% за 2 години) и тежестта на клиничните пристъпи при пациенти с най-малко 2 обостряния за последните 2 години и EDSS в границите между 0-5,0 при започване на лечението. Тази част от пациентите с прогресиране на инвалидизацията, определена с най-малко единица увеличаване на EDSS и потвърдена три месеца по-късно, намалява от 39% (с плацебо) на 30% (с Rebif 22 микрограма). За период от 4 години намаляването на средната честота на обострянията е била 22% при пациенти, лекувани с Rebif 22 микрограма и 29% при пациенти, лекувани с Rebif 44 микрограма, в сравнение с групата пациенти, приемали плацебо за период от 2 години, след което лекувани с Rebif 22 микрограма или Rebif 44 микрограма, отново за период от 2 години.

Вторично прогресираща мултиплена склероза

В тригодишно проучване при пациенти с вторично прогресираща мултиплена склероза (EDSS 3-6,5), които са показали клинична прогресия в предходните две години и не са имали пристъпи в предходните 8 седмици преди проучването, Rebif не е показал значим ефект върху прогресията на инвалидизацията, но честотата на пристъпите е била намалена с около 30%. Ако популацията на пациентите се раздели на 2 подгрупи (такива с и такива без пристъпи в период от 2 години преди началото на проучването) се установява, че няма ефект върху инвалидизацията при пациентите без пристъпи, но при пациентите с пристъпи, делът на такива с прогресия в инвалидизацията в края на проучването е намалял от 70% (с плацебо) на 57% (с Rebif 22 микрограма и Rebif 44 микрограма в комбинация). Резултатите, получени от това проучване в подгрупата пациенти, трябва да се интерпретират внимателно.

Първично прогресираща мултиплена склероза

Употребата на Rebif не е била изследвана при пациенти с първично прогресираща форма на мултиплена склероза и не трябва да се използва при тези пациенти.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

При здрави доброволци, след интравенозно приложение, интерферон бета-1а показва остър мулти-експоненциален спад със серумни нива, пропорционални на дозата. Подкожното и мускулното приложение на Rebif осигуряват еднакво излагане на действието на интерферон бета.

Разпределение

След многократно приложение на подкожни инжекции в дози от 22 и 44 микрограма Rebif, максимални концентрации са наблюдавани обикновено след 8 часа, но това време силно варира.

Елиминиране

След многократни подкожни дози при здрави доброволци, основните ФК параметри (AUC_{0-24h} и C_{max}) са се увеличили пропорционално на увеличаването на дозата от 22 микрограма на 44 микрограма. Предполагаемият очакван полуживот е 50 до 60 часа, което е в съответствие с акумулирането, наблюдавано след многократно дозиране.

Метаболизъм

Интерферон бета-1а се метаболизира и отделя основно чрез черния дроб и бъбреците.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, проучвания за токсичност при многократно прилагане и генотоксичност.

Карциногенният потенциал на Rebif не е изследван.

Проучване върху ембрио/феталната токсичност при маймуни не показва наличие на репродуктивни нарушения. Съобщава се за повишен риск от аборти при проучвания върху животни на други алфа и бета интерферони. Няма налична информация относно въздействието на интерферон бета-1a върху мъжкия фертилитет.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Манитол
Полоксамер 188
L-метионин
Бензилов алкохол
Натриев ацетат
Оцетна киселина за корекция на pH
Натриев хидроксид за корекция на pH
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

18 месеца.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C), далеч от охлаждащата камера. Да не се замразява. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

За целите на амбулаторно лечение пациентът може да съхранява Rebif извън хладилник при температура до 25°C, еднократно за не повече от 14 дни. След това Rebif трябва да се постави отново в хладилник и да се използва преди изтичане на срока на годност.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Спринцовка от 1 ml, (стъкло тип I), с игла от неръждаема стомана, съдържаща 0,5 ml разтвор.

Rebif 22 микрограма се предлага в опаковки от 1, 3, 12 или 36 спринцовки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Инжекционният разтвор в предварително напълнена спринцовка е готов за употреба. Той може да бъде приложен също така и с подходящо устройство за автоматично инжектиране.

Само за еднократна употреба. Да се използва само бистър до опалесциращ разтвор, който не съдържа частици и няма видими признаци на влошено качество.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 04 май 1998 г.
Дата на последно подновяване: 04 май 2008 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Rebif 44 микрограма инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка предварително напълнена спринцовка (0,5 ml) съдържа 44 микрограма (12 MIU*) интерферон бета-1a**(Interferon beta-1a**).

* Милиони международни единици, измерени чрез биоанализ на цитопатичния ефект (ЦПЕ) спрямо вътрешния стандарт на интерферон бета-1a, калибриран в съответствие с настоящия международен NIH стандарт (GB-23-902-531).

** произведен в овариални клетки на китайски хамстер (CHO-K1) чрез рекомбинантна ДНК технология.

Помощно вещество с известно действие: съдържа 2,5 mg бензилов алкохол на доза 0,5 ml
За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка.

Бистър до опалесциращ разтвор, с pH 3,5 до 4,5 и осмоларитет 250 до 450 mOsm/l.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Rebif е предназначен за лечение на

- пациенти с единичен демиелинизиращ епизод с активен възпалителен процес, ако са изключени алтернативни диагнози и ако е преценено, че са с висок риск за развитие на клинично потвърдена мултиплена склероза (вж. точка 5.1)
- пациенти с пристъпно-ремитентна форма на мултиплена склероза. В проведени клинични проучвания, тя се характеризира с два или повече пристъпа в рамките на последните две години (вж. точка 5.1).

Не е наблюдаван ефект при пациенти с вторично прогресираща мултиплена склероза, без съществуваща пристъпна активност. (вж. точка 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да започне под наблюдението на лекар, с опит в лечението на това заболяване.

Rebif се предлага в две концентрации: 22 микрограма и 44 микрограма.

За пациенти, които започват лечение с Rebif, се предлагат опаковки Rebif 44 микрограма инжекционен разтвор в патрон за употреба с електронното устройство за инжектиране RebiSmart, което позволява автоматично титриране на дозата, съобразено с нуждите на пациента през първия месец на лечение.

Дозировка

При започване на лечение с Rebif за първи път, за да се развие тахифилаксия и така да се намалят нежеланите реакции, се препоръчва пациентите да започнат с доза 8,8 микрограма подкожно и дозата да се увеличава за период от 4 седмици, до достигане на таргетната доза в съответствие със следната схема:

В долната таблица са описани стъпките на титриране на дозата, следвани автоматично от електронното устройство за инжектиране RebiSmart.

	Препоръчително титриране (% от крайната доза)	Титрираща доза за Rebif 44 микрограма три пъти седмично (tiw)
Седмици 1-2	20%	8,8 микрограма tiw
Седмици 3-4	50%	22 микрограма tiw
Седмици 5+	100%	44 микрограма tiw

Първи демиелинизиращ епизод

Дозировката за пациенти с първи демиелинизиращ епизод е 44 микрограма Rebif, приложен три пъти седмично чрез подкожна инжекция.

Пристъпно-ремисентна мултипла склероза

Препоръчителната дозировка за Rebif е 44 микрограма, прилагани подкожно три пъти седмично. По-ниска доза от 22 микрограма, която също се прилага подкожно три пъти седмично, се препоръчва на пациенти, които според лекуващия специалист, нямат поносимост към по-висока доза.

Педиатрична популация

Не са провеждани официални клинични изпитвания или фармакокинетични проучвания при деца или юноши. Въпреки това, при ретроспективно проучване с педиатрична кохорта са събрани данни относно безопасността при употребата на Rebif от медицинската документация при деца (n=52) и юноши (n=255). Резултатите от това проучване предполагат, че профилът на безопасността при деца (на възраст 2 до 11 години) и при юноши (на възраст 12 до 17 години), получаващи Rebif 22 микрограма или 44 микрограма подкожно три пъти седмично, е сходен с този, наблюдаван при възрастни.

Безопасността и ефикасността на Rebif при деца на възраст под 2 години все още не са установени. Rebif не трябва да се използва в тази възрастова група.

Начин на приложение

Rebif се прилага чрез подкожна инжекция. Преди инжектиране и в продължение на 24 часа след всяко инжектиране се препоръчва приемане на аналгетик-антипиретик за намаляване на грипозните симптоми, свързани с приложението на Rebif.

Към настоящия момент не е известна продължителността на лечение на пациентите. Безопасността и ефикасността на Rebif не са демонстрирани за период на лечение по-дълъг от 4 години. Препоръчва се състоянието на пациентите да се оценява поне на всеки две години през 4-годишния период от началото на лечението с Rebif, като лекуващият специалист трябва да вземе решение за провеждане на по-дългосрочно лечение на базата на индивидуалния отговор на пациента.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към естествен или рекомбинантен интерферон бета или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

- Тежка форма на депресивни разстройства и/или склонност към самоубийство (вж. точка 4.4 и 4.8).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Общи препоръки

Пациентите трябва да бъдат информирани за най-честите нежелани реакции, свързани с прилагането на интерферон бета, включително симптоми като грипоподобен синдром (вж. точка 4.8). Тези симптоми са най-изразени в началото на терапията и намаляват по честота и тежест при продължително лечение.

Тромботична микроангиопатия (ТМА)

Случаи на тромботична микроангиопатия, проявяваща се като тромботична тромбоцитопенична пурпура (ТТР) или хемолитично-уремичен синдром (HUS), включително смъртни случаи, са съобщавани при приложение на продукти, съдържащи интерферон бета. Съобщени са събития в различни времеви точки по време на лечението, които могат да възникнат от няколко седмици до няколко години след започване на лечението с интерферон бета. Ранните клинични прояви на ТМА включват тромбоцитопения, нововъзникнала хипертония, повишена температура, симптоми от страна на централната нервна система (напр. объркване, пареза) и нарушена бъбречна функция. Лабораторните находки, предполагащи ТМА, включват намален брой на тромбоцитите, повишена серумна лактатдехидрогеназа (LDH) поради хемолиза и шистоцити (фрагментирани еритроцити) в натривка от периферна кръв. Поради това, ако се наблюдават клинични прояви на ТМА, се препоръчва допълнително изследване на кръвните нива на тромбоцитите, серумната LDH, натривките от периферна кръв и бъбречната функция. При диагностициране на ТМА се изисква своевременно лечение (евентуално с плазмафереза) и се препоръчва незабавно прекратяване на лечението с Rebif.

Депресия и склонност към самоубийство

Rebif трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с депресивно разстройство към момента на лечение, и предимно при пациенти с предшестваща склонност към самоубийство (вж. точка 4.3). Депресията и склонността към самоубийство се наблюдават по-често при популацията с мултиплена склероза и във връзка с употребата на интерферон. Пациентите, лекувани с Rebif, трябва да бъдат посъветвани да се обърнат към лекуващия си лекар, веднага щом се появят някакви симптоми на депресия и/или склонност към самоубийство. Пациентите, изпадащи в депресия, трябва да бъдат проследявани внимателно по време на лечението с Rebif и да се лекуват по подходящ начин. Трябва да се обсъди преустановяване на лечението с Rebif (вж. точки 4.3 и 4.8).

Гърчови нарушения

Rebif трябва да се прилага внимателно при пациенти с анамнеза за предшестваща гърчова симптоматика, пациенти, които провеждат антиконвулсивно лечение, особено в случай, че епилепсията не е добре овладяна с антиконвулсивни лекарствени средства (вж. точки 4.5 и 4.8).

Сърдечни заболявания

Пациенти със сърдечни заболявания като стенокардия, застойна сърдечна недостатъчност или аритмия, трябва да бъдат мониторирани внимателно, тъй като е възможно влошаване на клиничното им състояние при започване на терапията с интерферон бета-1a. Симптоми като

грипоподобен синдром, свързани с лечението с интерферон бета –1а, може да се окажат стресогенни за пациенти със сърдечни заболявания.

Некроза на мястото на инжектиране

Съществуват съобщения за некроза на мястото на инжектиране (НМИ) при пациенти, употребяващи Rebif (вж. точка 4.8). За да се намали рискът от развиване на некроза на мястото на инжектиране, пациентите трябва да бъдат посъветвани за следното:

- да използват техниките за асептично инжектиране
- да сменят мястото на инжектиране при всяка доза

Процедурата по самостоятелно приложение от пациента трябва да се проверява периодично, особено ако се е появила реакция на мястото на инжектиране.

В случай, че пациентът получи разкъсване на кожата, което може да е свързано с подуване или изтичане на течност от мястото на инжектиране, той трябва да бъде посъветван да се консултира със своя лекар преди да продължи инжекциите с Rebif. Ако пациентът има множествени лезии, лечението с Rebif трябва да бъде преустановено, докато не настъпи заздравяване. Пациентите с единични лезии могат да продължат с лечението, в случай че некрозата не е твърде обширна.

Чернодробна дисфункция

В клинични проучвания с Rebif често се установява асимптоматично повишени нива на чернодробните трансаминази (особено на аланин аминотрансфераза (АЛАТ)) и при 1-3% от пациентите нивата на чернодробните трансаминази се повишават 5 пъти над горната граница на нормата (ГГН). При липса на клинични симптоми серумните АЛАТ нива трябва да бъдат проследявани преди началото на терапията и след 1-ия, 3-тия и 6-ия месец от лечението, както и периодично след това. Трябва да се обсъди намаляване на дозата на Rebif, ако АЛАТ се повиши 5 пъти над ГГН и постепенно отново да се увеличи, след като ензимните нива са се нормализирали. Лечението с Rebif трябва да се започва внимателно при пациенти с данни за значимо чернодробно заболяване, клинични показания за активно чернодробно заболяване, злоупотреба с алкохол или увеличен серумен АЛАТ (>2,5 пъти над ГГН). Лечението с Rebif трябва да бъде преустановено при поява на иктер или друг клиничен симптом на нарушена чернодробна функция.

Rebif, подобно на останалите лекарствени средства, съдържащи интерферон бета, може да предизвика тежки чернодробни увреждания, включително и остра чернодробна недостатъчност (вж. точка 4.8). Болшинството случаи на тежко чернодробно увреждане са се развили в първите шест месеца от лечението. Механизмът на редките случаи на симптоматична чернодробна дисфункция не е известен. Не са установени специфични рискови фактори.

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

Нефротичен синдром

Има съобщения за случаи на нефротичен синдром с различни съпътстващи нефропатии, включително колабираща фокална сегментна гломерулосклероза (FSGS), болест с минимални изменения (MCD), мембранопролиферативен гломерулонефрит (MPGN) и мембранозна гломеруллопатия (MGN) по време на лечение с продукти с интерферон бета. Събитията са съобщавани в различни времеви моменти в хода на лечението и могат да възникнат след няколко години лечение с интерферон бета. Препоръчва се периодично мониториране за ранни признаци или симптоми, напр. оток, протеинурия и нарушена бъбречна функция, особено при пациенти с по-висок риск за бъбречни заболявания. Необходимо е своевременно лечение на нефротичния синдром и трябва да се обмисли прекратяване на лечението с Rebif.

Лабораторни отклонения

Употребата на интерферони се свързва с някои лабораторни отклонения. Като цяло те се наблюдават по-често при употребата на Rebif 44, отколкото при употребата на Rebif 22 микрограма. Поради тази причина, в допълнение към тестовете, които обикновено се изискват за мониториране на пациентите с мултиплена склероза се препоръчва мониториране на чернодробните ензими и извършване на пълно и диференциално преброяване на кръвните клетки и тромбоцитите през равни интервали от време (1, 3 и 6 месеца) след започване на лечението с Rebif и периодично след това при липса на клинични симптоми. Такова преброяване трябва да се извършва по-често при започване на употреба на Rebif 44 микрограма.

Нарушения на функцията на щитовидната жлеза

При пациентите, лекувани с Rebif, понякога може да се наблюдава проява или влошаване на съществуващи нарушения на функцията на щитовидната жлеза. Препоръчва се базално изследване на функцията на щитовидната жлеза и ако се регистрират отклонения, трябва да се правят контролни изследвания на всеки 6-12 месеца след началото на лечението. Ако базалните тестове са нормални, не са необходими рутинни тестове, но трябва да бъдат направени в случай, че се открият клинични данни за тироидна дисфункция (вж. точка 4.8).

Тежка бъбречна или чернодробна недостатъчност и тежка миелосупресия

Интерферон бета –1a трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с тежка бъбречна или чернодробна недостатъчност или при пациенти с тежка миелосупресия, като лечението следва да се мониторира внимателно.

Неутрализиращи антитела

Възможно е да се образуват серумни неутрализиращи антитела срещу интерферон бета –1a. Точната честота на поява на тези антитела все още не е установена. Клиничните данни показват, че 24 до 48 месеца след започване на лечението с Rebif 44 микрограма приблизително 13 до 14% от пациентите образуват персистиращи серумни антитела срещу интерферон бета–1a. Наличието на антитела показва отслабване на фармакодинамичния отговор към интерферон бета–1a (бета-2 микроглобулин и неоптерин). Въпреки че клиничното значение на антителната индукция все още не е напълно изяснено, образуването на неутрализиращи антитела е свързано с намалена ефективност по отношение на клиничните и МРТ-отклонения. Ако пациентът показва незадоволителен отговор към лечението с Rebif и има неутрализиращи антитела, лекуващият лекар трябва да преоцени съотношението полза/риск за по-нататъшно лечение с Rebif.

Прилагането на различни изпитвания за откриване на серумни антитела и различните определения за позитивност на антителата, ограничават възможността за сравняване на антигенността на различните продукти.

Други форми на мултиплена склероза

Съществуват ограничени данни относно безопасността и ефикасността при неамбулаторно болни с мултиплена склероза. Rebif все още не е проучван при пациенти с първично прогресираща мултиплена склероза и не трябва да се прилага при тези пациенти.

Помощни вещества

Съдържание на натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

Бензилов алкохол

Този лекарствен продукт съдържа бензилов алкохол. Бензиловият алкохол може да причини алергични реакции.

Да се наблюдават пациенти на възраст под 3 години за респираторни симптоми.

Информирайте пациентки, които са бременни или кърмят, за потенциалния риск от помощното вещество бензилов алкохол, което може да се натрупа с времето и да причини метаболитна ацидоза. Да се използва с повишено внимание при пациенти с чернодробно или бъбречно увреждане поради потенциалния риск, свързан с помощното вещество бензилов алкохол, което може да се натрупа с времето и да причини метаболитна ацидоза.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за взаимодействията с интерферон бета-1a при хора.

Съществуват съобщения, че интерфероните намаляват активността на чернодробните цитохром Р450- зависими ензими при хората и животните. Приложението на Rebif в комбинация с лекарствени средства с тесен терапевтичен индекс, чийто клирънс до голяма степен зависи от чернодробната система цитохром Р450, напр. антиепилептични средства и някои групи антидепресанти, трябва да бъде извършвано с повишено внимание.

Взаимодействието на Rebif с кортикостероиди или адренотропни хормони (АСТН) не е систематично проучено. Клиничните проучвания показват, че пациентите с мултипла склероза, могат да приемат Rebif и кортикостероиди или АСТН по време на пристъпите.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Голям обем данни (за изхода на повече от 1 000 случая на бременност) от регистрите и постмаркетинговият опит не показват повишен риск от големи вродени аномалии след експозиция на интерферон бета преди зачеване или такава през първия триместър на бременността. Продължителността на експозицията през първия триместър обаче не е установена, тъй като данните са събрани, когато употребата на интерферон бета е била противопоказана по време на бременност и лечението вероятно е прекратено при установяване и/или потвърждаване на бременността. Опитът от експозиция през втория и третия триместър на бременността е много ограничен.

На базата на данни от проучвания при животни (вж. точка 5.3) има вероятност за повишен риск от спонтанен аборт. Рискът от спонтанни аборти при бременни жени, с експозиция на интерферон бета, не може да бъде достатъчно добре оценен на базата на наличните до момента данни, но засега данните не предполагат повишен риск.

Употребата на Rebif по време на бременност може да бъде обмислена при клинична необходимост.

Кърмене

Наличната ограничена информация за преминаването на интерферон бета-1a в кърмата, както и химичните/физиологичните свойства на интерферон бета, предполагат, че количествата на интерферон бета-1a, които се екскретират в кърмата, са незначителни. Не се очакват вредни ефекти върху новороденото/кърмачето на естествено хранене.

Rebif може да се прилага в периода на кърмене.

Фертилитет

Ефектите на Rebif върху фертилитета не са изследвани.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Нежелани лекарствени реакции, свързани с централната нервна система по време на употребата на интерферон бета (например замайване), могат да окажат въздействие върху способността на пациентите за шофиране и работа с машини (вж. точка 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Най-честите нежелани лекарствени реакции при лечение с Rebif са свързани с грипоподобен синдром. Грипоподобните симптоми са най-изявени в началото на лечението и честотата им намалява при продължителна терапия. При приблизително 70% от пациентите, лекувани Rebif, може да се прояви типичния за интерфероните грипоподобен синдром през първите шест месеца от началото на лечението. При около 30% от пациентите могат да се наблюдават и реакции в областта на инжектирания участък, предимно леко възпаление или зачервяване. Асимптоматично повишаване на лабораторните показатели на чернодробните функции и понижение на белите кръвни клетки също се съобщава често.

По-голямата част от нежеланите лекарствени реакции, наблюдавани при лечение с интерферон бета -1a, обикновено са леки и обратими и се повлияват добре от намаляване на дозата. В случаи на остри и продължителни нежелани лекарствени реакции, прилаганата доза Rebif може временно да се намали или лечението да бъде прекъснато по преценка на лекуващия лекар.

Списък на нежеланите лекарствени реакции

Представените нежелани лекарствени реакции са установени от клинични проучвания, както и от постмаркетингови съобщения (*знакът звездичка [*] показва нежелани лекарствени реакции, установени по време на постмаркетинговото наблюдение*). Следните дефиниции важат за използваната по-долу терминология по отношение на честотата: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Нарушения на кръвта и лимфната система

Много чести:	Неутропения, лимфопения, левкопения, тромбоцитопения, анемия
Редки:	Тромботична микроангиопатия, включително тромботична тромбоцитопенична пурпура/хемолитичен уремичен синдром* (информация за клас продукти, съдържащи интерферон бета; вж. точка 4.4), панцитопения*

Нарушения на ендокринната система

Нечести:	Нарушена функция на щитовидната жлеза, най-често хипотиреоидизъм или хипертиреоидизъм
----------	---

Нарушения на имунната система

Редки:	Анафилактични реакции*
--------	------------------------

Хепатобилиарни нарушения

Много чести:	Асимптоматично увеличение на нивата на трансаминазите
Чести:	Силно повишени трансаминази
Нечести:	Хепатит, със или без иктер*
Редки:	Чернодробна недостатъчност* (вж. точка 4.4), автоимунен хепатит*

Психични нарушения

Чести:	Депресия, безсъние
Редки:	Опит за самоубийство*

Нарушения на нервната система

Много чести:	Главоболие
Нечести:	Гърчове*
С неизвестна честота:	Преходни неврологични симптоми (например хипестезия, мускулни спазми, парестезия, затруднено ходене, мускулно-скелетна скованост), които могат да наподобяват обостряния на множествена склероза*

Нарушения на очите

Нечести:	Ретинални съдови нарушения (например ретинопатия, памуковидни ексудати и запушване на ретиналната артерия или вена)*
----------	--

Съдови нарушения

Нечести:	Тромбоемболични събития*
----------	--------------------------

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Нечести:	Диспнея*
С неизвестна честота:	Белодробна артериална хипертония* (присъща на класа продукти, съдържащи интерферон, вижте Белодробна артериална хипертония)

Стомашно-чревни нарушения

Чести:	Диария, повръщане, гадене
--------	---------------------------

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Чести:	Пруритус, обрив, еритематозен обрив, макуло-папулозен обрив, алопеция*
Нечести:	Уртикария*
Редки:	Оток на Квинке (ангиоедем)*, еритема мултиформе*, кожни реакции, наподобяващи еритема мутиформе*, синдром на Стивънс-Джонсън*

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

Чести:	Миалгия, артралгия
Редки:	Лекарственоиндуциран лупус еритематодес*

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

Редки:	Нефротичен синдром*, гломерулосклероза* (вж. точка 4.4)
--------	---

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Много чести:	Възпаление на мястото на инжектиране, реакция на мястото на инжектиране, грипозни симптоми
Чести:	Болка на мястото на инжектиране, умора, студени тръпки, висока температура
Нечести:	Некроза на мястото на инжектиране, инфилтрат на мястото на инжектиране, абсцес на мястото на инжектиране, инфекция на мястото на инжектиране*, засилено потене*
Редки:	Целулит на мястото на инжектиране*
С неизвестна честота:	Паникулит (възникнал на мястото на инжектиране)

Педиатрична популация

Не са провеждани официални клинични проучвания или фармакокинетични проучвания при деца или юноши. Ограничените данни за безопасност предполагат, че профилът на безопасността при деца и юноши (на възраст 2 до 17 години), получаващи Rebif 22 микрограма или 44 микрограма три пъти седмично, е сходен с този, наблюдаван при възрастни.

Ефекти, характерни за лекарствения клас

Приложението на интерферони се свързва с анорексия, замайване, тревожност, аритмии, вазодилатация и палпитация, менорагия и метрорагия.

По време на лечение с интерферон бета може да се наблюдава увеличено образуване на автоантитела.

Белодробна артериална хипертония

При прием на продукти, съдържащи интерферон бета, са съобщени случаи на белодробна артериална хипертония (БАХ). Събитията са съобщени в различни времеви точки, включително до няколко години след началото на лечението с интерферон бета.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

4.9 Предозиране

В случай на предозиране, пациентите трябва да бъдат хоспитализирани и поставени под медицинско наблюдение, както и да им се назначи подходящо поддържащо лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Имуностимулатори, Интерферони, АТС код: L03AB07

Интерфероните представляват група ендегенни гликопротеини, притежаващи имуномодулиращи, противовирусни и антипролиферативни свойства.

Rebif (интерферон бета-1a) има същата последователност на свързване на аминокиселини, присъща на ендегенния човешки интерферон бета. Произвежда се от клетки на бозайници (яйчник от китайски хамстер), поради което е гликозилиран като естествения протеин.

Независимо от начина на дозиране, приложението на Rebif е свързано със значителни фармакодинамични промени. След еднократна доза, втретелетъчната и серумната активност на 2-5A синтетазата и серумните концентрации на бета-2 микроглобулина и неоптерина нарастват за 24 часа и започват да спадат в следващите 2 дни. Мускулно и подкожно приложение предизвикват напълно наслагващи се отговори. След повторно подкожно инжектиране на всеки 48 часа в общо 4 дози, тези биологични отговори остават високи, без данни за развитие на толеранс.

Биологичните маркери за отговор (напр. 2',5'-OAS активност, неоптерин и бета 2-микроглобулин) се индуцират от интерферон бета-1a след приложение на подкожни дози при здрави доброволци. Времето до пикови концентрации след приложение на еднократна подкожна инжекция е 24 до 48 часа за неоптерин, бета-2-микроглобулин и 2'5'OAS, 12 часа за MX1 и 24 часа за OAS1 и OAS2 генна експресия. Пикове с подобна височина и време са наблюдавани за повечето от тези маркери след първото и шестото приложение.

Точният механизъм на действие на Rebif при мултиплената склероза все още се изследва.

Единично клинично събитие, предполагащо мултиплена склероза

Едно 2-годишно контролирано клинично изпитване с Rebif е било проведено при пациенти с единично клинично събитие, предполагащо демиелинизация в резултат на мултиплена склероза. Пациентите, включени в проучването, са имали поне две клинично не проявени лезии при Т2 ЯМР, с размер поне 3 mm, като поне една от тях е овоидна или перивентрикуларна или инфратенториална. Трябва да се изключи друго заболяване, различно от мултиплена склероза, което би могло да обясни по-добре признаците и симптомите на пациента.

Пациентите са били рандомизирани по двойно-сляп способ, да получават или Rebif 44 микрограма три пъти седмично, или Rebif 44 микрограма един път седмично, или плацебо. При поява на второ клинично демиелинизиращо събитие, потвърждаващо наличието на мултиплена склероза, пациентите преминават на препоръчителната дозировка Rebif 44 микрограма, три пъти седмично, по отворен способ, при поддържане на заслепяването по отношение на първоначалната рандомизация.

Резултатите от това проучване, по отношение на ефикасността на Rebif 44 микрограма три пъти седмично, в сравнение с плацебо са както следва:

Параметър Статистика	Лечение		Сравнение на лечението Rebif 44 µg tiw в сравнение с Плацебо		
	Плацебо (n=171)	Rebif 44 µg tiw (n=171)	Намаление на риска	Пропорционал ен коефициент на риска по Cox's [95% ДИ]	Log-Rank p- стойност
Конверсия McDonald (2005)					
Брой събития	144	106	51%	0,49 [0,38;0,64]	<0,001
Оценка по КМ	85,8%	62,5%			
Конверсия CDMS					
Брой събития	60	33	52%	0,48 [0,31;0,73]	<0,001
Оценка по КМ	37,5%	20,6%			
Среден брой CUA лезии на пациент на едно сканиране през двойно-слепия период					
Среден брой по метода на най- малките квадрати (SE)	2,59 (0,30)	0,50 (0,06)	81%	0,19 [0,14;0,26]*	<0,001

tiw: три пъти седмично, ДИ: доверителен интервал, CUA: комбинирани уникални активни

* Средно съотношение по метода на най-малките квадрати [95% ДИ]

Към настоящия момент няма добре установено определение за високорисков пациент, въпреки че един по-консервативен подход е да се приемат поне девет лезии с Т2 хиперинтензитет при първоначалното сканиране и поне една нова Т2, или една нова натрупваща Gd лезия при контролното сканиране, направено поне 1 месец след първоначалното сканиране. Във всеки случай, лечението трябва да се обсъжда само за пациенти, определени като високорискови.

Пристъпно-ремитентна мултиплена склероза

Безопасността и ефикасността на Rebif е била оценена при пациенти с пристъпно-ремитентна мултиплена склероза при дози, вариращи от 11 до 44 микрограма (3-12 милиона IU), приложени подкожно три пъти седмично. При одобрената дозировка на Rebif 44 микрограма се наблюдава намаляване на честотата (приблизително 30% за 2 години) и тежестта на клиничните пристъпи при пациенти с най-малко 2 обостряния за последните 2 години и EDSS в границите между 0-5,0 при започване на лечението. Тази част от пациентите с прогресиране на инвалидизацията, определена с най-малко единица увеличаване на EDSS и потвърдена три месеца по-късно, намалява от 39% (с плацебо) на 27% (с Rebif 44 микрограма). За период от

4 години намаляването на средната честота на обострянията е била 22% при пациенти, лекувани с Rebif 22 микрограма, и 29% при пациенти, лекувани с Rebif 44 микрограма, в сравнение с групата пациенти, приемали плацебо за период от 2 години, след което лекувани с Rebif 22 микрограма или Rebif 44 микрограма, отново за период от 2 години.

Вторично прогресираща мултиплена склероза

В тригодишно проучване при пациенти с вторично прогресираща мултиплена склероза (EDSS 3-6,5), които са показали клинична прогресия в предходните две години и не са имали пристъпи в предходните 8 седмици преди проучването, Rebif не е показал значим ефект върху прогресията на инвалидизацията, но честотата на пристъпите е била намалена с около 30%. Ако популацията на пациентите се раздели на 2 подгрупи (такива с и такива без пристъпи в период от 2 години преди началото на проучването) се установява, че няма ефект върху инвалидизацията при пациентите без пристъпи, но при пациентите с пристъпи, делът на такива с прогресия в инвалидизацията в края на проучването е намалял от 70% (с плацебо) на 57% (с Rebif 22 микрограма и Rebif 44 микрограма в комбинация). Резултатите, получени от това проучване в подгрупата пациенти, трябва да се интерпретират внимателно.

Първично прогресираща мултиплена склероза

Употребата на Rebif не е била изследвана при пациенти с първично прогресираща форма на мултиплена склероза и не трябва да се използва при тези пациенти.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

При здрави доброволци, след интравенозно приложение, интерферон бета-1а показва остър мулти-експоненциален спад със серумни нива, пропорционални на дозата. Подкожното и мускулното приложение на Rebif осигуряват еднакво излагане на действието на интерферон бета.

Разпределение

След многократно приложение на подкожни инжекции в дози от 22 и 44 микрограма Rebif, максимални концентрации са наблюдавани обикновено след 8 часа, но това време силно варира.

Елиминиране

След многократно подкожни дози при здрави доброволци, основните ФК параметри (AUC_{tau} и C_{max}) са се увеличили пропорционално на увеличаването на дозата от 22 микрограма на 44 микрограма. Предполагаемият очакван полуживот е 50 до 60 часа, което е в съответствие с акумулирането, наблюдавано след многократно дозиране.

Метаболизъм

Интерферон бета-1а се метаболизира и отделя основно чрез черния дроб и бъбреците.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, проучвания за токсичност при многократно прилагане и генотоксичност.

Карциногенният потенциал на Rebif не е изследван.

Проучване върху ембрио/феталната токсичност при маймуни не показва наличие на репродуктивни нарушения. Съобщава се за повишен риск от аборти при проучвания върху животни на други алфа и бета интерферони. Няма налична информация относно въздействието на интерферон бета-1а върху мъжкия фертилитет.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Манитол
Полоксамер 188
L-метионин
Бензилов алкохол
Натриев ацетат
Оцетна киселина за корекция на pH
Натриев хидроксид за корекция на pH
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

18 месеца.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C), далеч от охлаждащата камера. Да не се замразява. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

За целите на амбулаторно лечение пациентът може да съхранява Rebif извън хладилник при температура до 25°C, еднократно за не повече от 14 дни. След това Rebif трябва да се постави отново в хладилник и да се използва преди изтичане на срока на годност.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Спринцовка от 1 ml (стъкло тип I), с игла от неръждаема стомана, съдържаща 0,5 ml разтвор.

Rebif 44 микрограма се предлага в опаковки от 1, 3, 12 или 36 спринцовки.
Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Инжекционният разтвор в предварително напълнена спринцовка е готов за употреба. Той може да бъде приложен също така и с подходящо устройство за автоматично инжектиране.

Само за еднократна употреба. Да се използва само бистър до опалесциращ разтвор, който не съдържа частици и няма видими признаци на влошено качество.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/98/063/004

EU/1/98/063/005

EU/1/98/063/006

EU/1/98/063/021

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 04 май 1998 г.

Дата на последно подновяване: 04 май 2008 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Rebif 22 микрограма/0,5 ml инжекционен разтвор в патрон

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки предварително напълнен патрон съдържа 66 микрограма (18 MIU*) интерферон бета-1a** в 1,5 ml разтвор, което съответства на 44 микрограма/ml.

* Милиони международни единици, измерени чрез биоанализ на цитопатичния ефект (ЦПЕ) спрямо вътрешния стандарт на интерферон бета-1a, калибриран в съответствие с настоящия международен NIH стандарт (GB-23-902-531).

** произведен в овариални клетки на китайски хамстер (CHO-K1) чрез рекомбинантна ДНК технология.

Помощно вещество с известно действие: съдържа 2,5 mg бензилов алкохол бензилов алкохол на доза 0,5 ml

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор в патрон.

Бистър до опалесциращ разтвор, с pH 3,7 до 4,1 и осмоларитет 250 до 450 mOsm/l.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Rebif е предназначен за лечение на пациенти с пристъпно-ремитентна форма на мултиплена склероза. В проведени клинични проучвания тя се характеризира с два или повече пристъпа в рамките на последните две години (вж. точка 5.1).

Не е наблюдаван ефект при пациенти с вторично прогресираща мултиплена склероза, без съществуваща пристъпна активност (вж. точка 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да започне под наблюдението на лекар, с опит в лечението на това заболяване.

Дозировка

Препоръчителната дозировка за Rebif е 44 микрограма, прилагани подкожно три пъти седмично. По-ниска доза от 22 микрограма, която също се прилага подкожно три пъти седмично, се препоръчва на пациенти, които според лекуващия специалист, нямат поносимост към по-висока доза.

При първоначално започване на лечение с Rebif, дозата трябва да се повишава постепенно, за да може да се развие тахифилаксия, като по този начин се намаляват нежеланите реакции.

Rebif 44 микрограма инжекционен разтвор в патрон за употреба с електронното устройство за инжектиране RebiSmart, което позволява автоматично титриране на дозата, съобразено с нуждите на пациента за първия месец лечение. Титрирането и коригирането на дозата могат да се извършват само с използване на опаковки Rebif 44 микрограма инжекционен разтвор в

патрон, които са съвместими за употреба с електронното устройство за инжектиране RebiSmart.

Педиатрична популация

Не са провеждани официални клинични изпитвания или фармакокинетични проучвания при деца или юноши. Въпреки това, при ретроспективно проучване с педиатрична кохорта са събрани данни относно безопасността при употребата на Rebif от медицинската документация при деца (n=52) и юноши (n=255). Резултатите от това проучване предполагат, че профилът на безопасността при деца (на възраст 2 до 11 години) и при юноши (на възраст 12 до 17 години), получаващи Rebif 22 микрограма или 44 микрограма подкожно три пъти седмично, е сходен с този, наблюдаван при възрастни.

Безопасността и ефикасността на Rebif при деца на възраст под 2 години все още не са установени. Rebif не трябва да се използва в тази възрастова група.

Начин на приложение

Инжекционният разтвор за подкожно инжектиране Rebif в патрон е предназначен за многократна употреба с електронното устройство за инжектиране RebiSmart след подходящо обучение на пациента и/или на лицето, което се грижи за пациента.

За приложение трябва да се следват указанията от листовката и от съответните Инструкции за употреба на RebiSmart.

Преди инжектиране и в продължение на 24 часа след всяко инжектиране се препоръчва приемане на аналгетик-антипиретик за намаляване на грипоподобните симптоми, свързани с приложението на Rebif.

Към настоящия момент не е известна продължителността на лечение на пациентите. Безопасността и ефикасността на Rebif не са демонстрирани за период на лечение по-дълъг от 4 години. Препоръчва се състоянието на пациентите да се оценява поне на всеки две години през 4-годишния период от началото на лечението с Rebif, като лекуващият специалист трябва да вземе решение за провеждане на по-дългосрочно лечение на базата на индивидуалния отговор на пациента.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към естествен или рекомбинантен интерферон бета или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Тежка форма на депресивни разстройства и/или склонност към самоубийство (вж. точка 4.4 и 4.8).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Общи препоръки

Пациентите трябва да бъдат информирани за най-честите нежелани реакции, свързани с прилагането на интерферон бета, включително симптоми като грипоподобен синдром (вж. точка 4.8). Тези симптоми са най-изразени в началото на терапията и намаляват по честота и тежест при продължително лечение.

Тромботична микроангиопатия (ТМА)

Случаи на тромботична микроангиопатия, проявяваща се като тромботична тромбоцитопенична пурпура (ТТР) или хемолитично-уремичен синдром (HUS), включително смъртни случаи, са съобщавани при приложение на продукти, съдържащи интерферон бета. Съобщени са събития в различни времеви точки по време на лечението, които могат да възникнат от няколко седмици до няколко години след започване на лечението с интерферон бета. Ранните клинични прояви на ТМА включват тромбоцитопения, нововъзникнала хипертония, повишена температура, симптоми от страна на централната нервна система (напр. объркване, пареза) и нарушена бъбречна функция. Лабораторните находки, предполагащи ТМА, включват намален брой на тромбоцитите, повишена серумна лактатдехидрогеназа (LDH) поради хемолиза и шистоцити (фрагментирани еритроцити) в натривка от периферна кръв. Поради това, ако се наблюдават клинични прояви на ТМА, се препоръчва допълнително изследване на кръвните нива на тромбоцитите, серумната LDH, натривките от периферна кръв и бъбречната функция. При диагностициране на ТМА се изисква своевременно лечение (евентуално с плазмафереза) и се препоръчва незабавно прекратяване на лечението с Rebif.

Депресия и склонност към самоубийство

Rebif трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с депресивно разстройство към момента на лечение и предимно при пациенти с предшестваща склонност към самоубийство (вж. точка 4.3). Депресията и склонността към самоубийство се наблюдават по-често при популацията с мултиплена склероза и във връзка с употребата на интерферон. Пациентите, лекувани с Rebif, трябва да бъдат посъветвани да се обърнат към лекуващия си лекар веднага щом се появят някакви симптоми на депресия и/или склонност към самоубийство. Пациентите, изпадащи в депресия, трябва да бъдат проследявани внимателно по време на лечението с Rebif и да се лекуват по подходящ начин. Трябва да се обсъди преустановяване на лечението с Rebif (вж. точки 4.3 и 4.8).

Гърчови нарушения

Rebif трябва да се прилага внимателно при пациенти с анамнеза за предшестваща гърчова симптоматика, пациенти, които провеждат антиконвулсивно лечение, особено в случай, че епилепсията не е добре овладяна с антиконвулсивни лекарствени средства (вж. точки 4.5 и 4.8).

Сърдечни заболявания

Пациенти със сърдечни заболявания като стенокардия, застойна сърдечна недостатъчност или аритмия, трябва да бъдат мониторирани внимателно, тъй като е възможно влошаване на клиничното им състояние при започване на терапията с интерферон бета-1a. Симптоми като грипopodobен синдром, свързани с лечението с интерферон бета-1a, може да се окажат стресогенни за пациенти със сърдечни заболявания.

Некроза на мястото на инжектиране

Съществуват съобщения за некроза на мястото на инжектиране (НМИ) при пациенти, употребяващи Rebif (вж. точка 4.8). За да се намали рискът от развиване на некроза на мястото на инжектиране, пациентите трябва да бъдат посъветвани за следното:

- да използват техниките за асептично инжектиране
- да сменят мястото на инжектиране при всяка доза

Процедурата по самостоятелно приложение от пациента трябва да се проверява периодично, особено ако се е появила реакция на мястото на инжектиране.

В случай, че пациентът получи разкъсване на кожата, което може да е свързано с подуване или изтичане на течност от мястото на инжектиране, той трябва да бъде посъветван да се консултира със своя лекар преди да продължи инжекциите с Rebif. Ако пациентът има множествени лезии, лечението с Rebif трябва да бъде преустановено, докато не настъпи заздравяване. Пациентите с единични лезии могат да продължат с лечението, в случай че некрозата не е твърде обширна.

Чернодробна дисфункция

В клинични проучвания с Rebif, често се установяват асимптоматично повишени нива на чернодробните трансаминази (особено на аланин аминотрансфераза (АЛАТ)) и при 1-3% от пациентите нивата на чернодробните трансаминази се повишават 5 пъти над горната граница на нормата (ГГН). При липса на клинични симптоми серумните АЛАТ нива трябва да бъдат проследявани преди началото на терапията и след 1-ия, 3-тия и 6-тия месец от лечението, както и периодично след това. Трябва да се обсъди намаляване на дозата на Rebif, ако АЛАТ се повиши 5 пъти над ГГН и постепенно отново да се увеличи след като ензимните нива са се нормализирали. Лечението с Rebif трябва да се започва внимателно при пациенти с данни за значимо чернодробно заболяване, клинични показания за активно чернодробно заболяване, злоупотреба с алкохол или увеличен серумен АЛАТ ($>2,5$ пъти над ГГН). Лечението с Rebif трябва да бъде преустановено при поява на иктер или друг клиничен симптом на нарушена чернодробна функция.

Rebif, подобно на останалите лекарствени средства, съдържащи интерферон бета, може да предизвика тежки чернодробни увреждания, включително и остра чернодробна недостатъчност (вж. точка 4.8). Болшинството случаи на тежко чернодробно увреждане са се развили в първите шест месеца от лечението. Механизмът на редките случаи на симптоматична чернодробна дисфункция не е известен. Не са установени специфични рискови фактори.

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

Нефротичен синдром

Има съобщения за случаи на нефротичен синдром с различни съпътстващи нефропатии, включително колабираща фокална сегментна гломерулосклероза (FSGS), болест с минимални изменения (MCD), мембранопротрофративен гломерулонефрит (MPGN) и мембранозна гломерулосклероза (MGN) по време на лечение с продукти с интерферон бета. Събитията са съобщавани в различни времеви моменти в хода на лечението и могат да възникнат след няколко години лечение с интерферон бета. Препоръчва се периодично мониториране за ранни признаци или симптоми, напр. оток, протеинурия и нарушена бъбречна функция, особено при пациенти с по-висок риск за бъбречни заболявания. Необходимо е своевременно лечение на нефротичния синдром и трябва да се обмисли прекратяване на лечението с Rebif.

Лабораторни отклонения

Употребата на интерферони се свързва с някои лабораторни отклонения. Поради тази причина, в допълнение към тестовите, които обикновено се изискват за мониториране на пациентите с мултипла склероза, се препоръчва мониториране на чернодробните ензими и извършване на пълно и диференциално преброяване на кръвните клетки и тромбоцитите през равни интервали от време (1,3 и 6 месеца) след започване на лечението с Rebif и периодично след това при липса на клинични симптоми.

Нарушения на функцията на щитовидната жлеза

При пациентите, лекувани с Rebif, понякога може да се наблюдава проява или влошаване на съществуващи нарушения на функцията на щитовидната жлеза. Препоръчва се базално изследване на функцията на щитовидната жлеза и ако се регистрират отклонения, трябва да се правят контролни изследвания на всеки 6-12 месеца след началото на лечението. Ако базалните тестове са нормални, не са необходими рутинни тестове, но трябва да бъдат направени в случай, че се открият клинични данни за тироидна дисфункция (вж. точка 4.8).

Тежка бъбречна или чернодробна недостатъчност и тежка миелосупресия

Интерферон бета –1а трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с тежка бъбречна или чернодробна недостатъчност или при пациенти с тежка миелосупресия, като лечението следва да се мониторира внимателно.

Неутрализиращи антитела

Възможно е да се образуват серумни неутрализиращи антитела срещу интерферон бета –1а. Точната честота на поява на тези антитела все още не е установена. Клиничните данни показват, че 24 до 48 месеца след започване на лечението с Rebif 22 микрограма приблизително 24% от пациентите образуват персистиращи серумни антитела срещу интерферон бета–1а. Наличието на антитела показва отслабване на фармакодинамичния отговор към интерферон бета–1а (бета-2 микроглобулин и неоптерин). Въпреки, че клиничното значение на антителната индукция все още не е напълно изяснено, образуването на неутрализиращи антитела е свързано с намалена ефективност по отношение на клиничните и МРТ-отклонения. Ако пациентът показва незадоволителен отговор към лечението с Rebif и има неутрализиращи антитела, лекуващият лекар трябва да преоцени съотношението полза/риск за по-нататъшно лечение с Rebif.

Прилагането на различни изпитвания за откриване на серумни антитела и различните определения за позитивност на антителата, ограничават възможността за сравняване на антигенността на различните продукти.

Други форми на мултиплена склероза

Съществуват ограничени данни относно безопасността и ефикасността при неамбулаторно болни с мултиплена склероза. Rebif все още не е проучван при пациенти с първично прогресираща мултиплена склероза и не трябва да се прилага при тези пациенти.

Помощни вещества

Съдържание на натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

Бензилов алкохол

Този лекарствен продукт съдържа бензилов алкохол. Бензиловият алкохол може да причини алергични реакции.

Да се наблюдават пациенти на възраст под 3 години за респираторни симптоми.

Информирайте пациентки, които са бременни или кърмят, за потенциалния риск от помощното вещество бензилов алкохол, което може да се натрупа с времето и да причини метаболитна ацидоза. Да се използва с повишено внимание при пациенти с чернодробно или бъбречно увреждане поради потенциалния риск, свързан с помощното вещество бензилов алкохол, което може да се натрупа с времето и да причини метаболитна ацидоза.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за взаимодействията с интерферон бета-1а при хора.

Съществуват съобщения, че интерфероните намаляват активността на чернодробните цитохром Р450- зависими ензими при хората и животните. Приложението на Rebif в комбинация с лекарствени средства с тесен терапевтичен индекс, чийто клирънс до голяма степен зависи от чернодробната система цитохром Р450, напр. антиепилептични средства и някои групи антидепресанти, трябва да бъде извършвано с повишено внимание.

Взаимодействието на Rebif с кортикостероиди или адренотропни хормони (АСТН) не е систематично проучено. Клиничните проучвания показват, че пациентите с мултипла склероза, могат да приемат Rebif и кортикостероиди или АСТН по време на пристъпите.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Голям обем данни (за изхода на повече от 1 000 случая на бременност) от регистрите и постмаркетинговият опит не показват повишен риск от големи вродени аномалии след експозиция на интерферон бета преди зачеване или такава през първия триместър на бременността. Продължителността на експозицията през първия триместър обаче не е установена, тъй като данните са събрани, когато употребата на интерферон бета е била противопоказана по време на бременност и лечението вероятно е прекратено при установяване и/или потвърждаване на бременността. Опитът от експозиция през втория и третия триместър на бременността е много ограничен.

На базата на данни от проучвания при животни (вж. точка 5.3) има вероятност за повишен риск от спонтанен аборт. Рискът от спонтанни аборти при бременни жени, с експозиция на интерферон бета, не може да бъде достатъчно добре оценен на базата на наличните до момента данни, но засега данните не предполагат повишен риск.

Употребата на Rebif по време на бременност може да бъде обмислена при клинична необходимост.

Кърмене

Наличната ограничена информация за преминаването на интерферон бета-1а в кърмата, както и химичните/физиологичните свойства на интерферон бета, предполагат, че количествата на интерферон бета-1а, които се екскретират в кърмата, са незначителни. Не се очакват вредни ефекти върху новороденото/кърмачето на естествено хранене.

Rebif може да се прилага в периода на кърмене.

Фертилитет

Ефектите на Rebif върху фертилитета не са изследвани.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Нежелани лекарствени реакции, свързани с централната нервна система по време на употребата на интерферон бета (например замайване), могат да окажат въздействие върху способността на пациентите за шофиране и работа с машини (вж. точка 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Най-честите нежелани лекарствени реакции при лечение с Rebif са свързани с грипоподобен синдром. Грипоподобните симптоми са най-изявени в началото на лечението и честотата им намалява при продължителна терапия. При приблизително 70% от пациентите, лекувани Rebif, може да се прояви типичния за интерфероните грипоподобен синдром през първите шест месеца от началото на лечението. При около 30% от пациентите могат да се наблюдават и реакции в областта на инжектирания участък, предимно леко възпаление или зачервяване. Асимптоматично повишаване на лабораторните показатели на чернодробните функции и понижаване на белите кръвни клетки също се съобщава често.

По-голямата част от нежеланите лекарствени реакции, наблюдавани при лечение с интерферон бета-1a, обикновено са леки и обратими и се повлияват добре от намаляване на дозата. В случаи на остри и продължителни нежелани лекарствени реакции, прилаганата доза Rebif може временно да се намали или лечението да бъде прекъснато по преценка на лекуващия лекар.

Списък на нежеланите лекарствени реакции

Представените нежелани лекарствени реакции са установени от клинични проучвания, както и от постмаркетингови съобщения (*знакът звездичка [*] показва нежелани лекарствени реакции, установени по време на постмаркетинговото наблюдение*). Следните дефиниции важат за използваната по-долу терминология по отношение на честотата: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$) много редки ($< 1/10\,000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Нарушения на кръвта и лимфната система

Много чести:	Неутропения, лимфопения, левкопения, тромбоцитопения, анемия
Редки:	Тромботична микроангиопатия, включително тромботична тромбоцитопенична пурпура/хемолитичен уремичен синдром* (информация за клас продукти, съдържащи интерферон бета; вж. точка 4.4), панцитопения*

Нарушения на ендокринната система

Нечести:	Нарушена функция на щитовидната жлеза, най-често хипотиреоидизъм или хипертиреоидизъм
----------	---

Нарушения на имунната система

Редки:	Анафилактични реакции*
--------	------------------------

Хепатобилиарни нарушения

Много чести:	Асимптоматично увеличение на нивата на трансаминазите
Чести:	Силно повишени трансаминази
Нечести:	Хепатит, със или без иктер*
Редки:	Чернодробна недостатъчност* (вж. точка 4.4), автоимунен хепатит*

Психични нарушения

Чести:	Депресия, безсъние
Редки:	Опит за самоубийство*

Нарушения на нервната система

Много чести:	Главоболие
Нечести:	Гърчове*
С неизвестна честота:	Преходни неврологични симптоми (например хипестезия, мускулни спазми, парестезия, затруднено ходене, мускулно-скелетна скованост), които могат да наподобяват обостряния на множествена склероза*

Нарушения на очите

Нечести:	Ретинални съдови нарушения (например ретинопатия, памуковидни ексудати и запушване на ретиналната артерия или вена)*
----------	--

Съдови нарушения

Нечести:	Тромбоемболични събития*
----------	--------------------------

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Нечести:	Диспнея*
С неизвестна честота:	Белодробна артериална хипертония* (присъща на класа продукти, съдържащи интерферон, вижте Белодробна артериална хипертония)

Стомашно-чревни нарушения

Чести:	Диария, повръщане, гадене
--------	---------------------------

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Чести:	Пруритус, обрив, еритематозен обрив, макуло-папулозен обрив, алопеция*
Нечести:	Уртикария*
Редки:	Оток на Квинке (ангиоедем)*, еритема мултиформе*, кожни реакции, наподобяващи еритема мутиформе*, синдром на Стивънс-Джонсън*

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

Чести:	Миалгия, артралгия
Редки:	Лекарственоиндуциран лупус еритематодес*

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

Редки:	Нефротичен синдром*, гломерулосклероза* (вж. точка 4.4)
--------	---

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Много чести:	Възпаление на мястото на инжектиране, реакция на мястото на инжектиране, грипоподобни симптоми
Чести:	Болка на мястото на инжектиране, умора, студени тръпки, висока температура
Нечести:	Некроза на мястото на инжектиране, инфилтрат на мястото на инжектиране, абсцес на мястото на инжектиране, инфекция на мястото на инжектиране*, засилено потене*
Редки:	Целулит на мястото на инжектиране*
С неизвестна честота:	Паникулит (възникнал на мястото на инжектиране)

Педиатрична популация

Не са провеждани официални клинични проучвания или фармакокинетични проучвания при деца или юноши. Ограничените данни за безопасност предполагат, че профилът на безопасността при деца и юноши (на възраст 2 до 17 години), получаващи Rebif 22 микрограма или 44 микрограма три пъти седмично, е сходен с този, наблюдаван при възрастни.

Ефекти, характерни за лекарствения клас

Приложението на интерферони се свързва с анорексия, замайване, тревожност, аритмии, вазодилатация и палпитация, менорагия и метрорагия.

По време на лечение с интерферон бета може да се наблюдава увеличено образуване на автоантитела.

Белодробна артериална хипертония

При прием на продукти, съдържащи интерферон бета, са съобщени случаи на белодробна артериална хипертония (БАХ). Събитията са съобщени в различни времеви точки, включително до няколко години след началото на лечението с интерферон бета.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#)**.

4.9 Предозиране

В случай на предозиране, пациентите трябва да бъдат хоспитализирани и поставени под медицинско наблюдение, както и да им се назначи подходящо поддържащо лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Имуностимулатори, Интерферони, АТС код: L03AB07

Интерфероните представляват група ендегенни гликопротеини, притежаващи имуномодулиращи, противовирусни и антипролиферативни свойства.

Rebif (интерферон бета-1a) има същата последователност на свързване на аминокиселини, присъща на ендегенния човешки интерферон бета. Произвежда се от клетки на бозайници (яйчник от китайски хамстер), поради което е гликозилиран като естествения протеин.

Независимо от начина на дозиране, приложението на Rebif е свързано със значителни фармакодинамични промени. След еднократна доза, втрeклетъчната и серумната активност на 2-5A синтетазата и серумните концентрации на бета-2 микроглобулина и неоптерина нарастват за 24 часа и започват да спадат в следващите 2 дни. Мускулно и подкожно приложение предизвикват напълно наслагващи се отговори. След повторно подкожно инжектиране на всеки 48 часа в общо 4 дози, тези биологични отговори остават високи, без данни за развитие на толеранс.

Биологичните маркери за отговор (напр. 2',5'-OAS активност, неоптерин и бета 2-микроглобулин) се индуцират от интерферон бета-1a след приложение на подкожни дози при здрави доброволци. Времето до пикови концентрации след приложение на еднократна подкожна инжекция е 24 до 48 часа за неоптерин, бета-2-микроглобулин и 2'5'OAS, 12 часа за MX1 и 24 часа за OAS1 и OAS2 генна експресия. Пикове с подобна височина и време са наблюдавани за повечето от тези маркери след първото и шестото приложение.

Точният механизъм на действие на Rebif при мултиплената склероза все още се изследва.

Пристъпно-ремитентна мултиплена склероза

Безопасността и ефикасността на Rebif е била оценена при пациенти с пристъпно-ремитентна мултиплена склероза при дози, вариращи от 11 до 44 микрограма (3-12 милиона IU), прилагани подкожно три пъти седмично. При одобрената дозировка на Rebif 22 микрограма се наблюдава намаляване на честотата (приблизително 30% за 2 години) и тежестта на клиничните пристъпи при пациенти с най-малко 2 обостряния за последните 2 години и EDSS в границите между 0-5,0 при започване на лечението. Тази част от пациентите с прогресиране на инвалидизацията, определена с най-малко единица увеличаване на EDSS и потвърдена три месеца по-късно, намалява от 39% (с плацебо) на 30% (с Rebif 22 микрограма). За период от 4 години намаляването на средната честота на обострянията е била 22% при пациенти, лекувани с Rebif 22 микрограма и 29% при пациенти, лекувани с Rebif 44 микрограма, в сравнение с групата пациенти, приемали плацебо за период от 2 години, след което лекувани с Rebif 22 микрограма или Rebif 44 микрограма, отново за период от 2 години.

Вторично прогресираща мултиплена склероза

В тригодишно проучване при пациенти с вторично прогресираща мултиплена склероза (EDSS 3-6,5), които са показали клинична прогресия в предходните две години и не са имали пристъпи в предходните 8 седмици преди проучването, Rebif не е показал значим ефект върху прогресията на инвалидизацията, но честотата на пристъпите е била намалена с около 30%. Ако популацията на пациентите се раздели на 2 подгрупи (такива с и такива без пристъпи в период от 2 години преди началото на проучването), се установява, че няма ефект върху инвалидизацията при пациентите без пристъпи, но при пациентите с пристъпи, делът на такива с прогресия в инвалидизацията в края на проучването е намалял от 70% (с плацебо) на 57% (с Rebif 22 микрограма и Rebif 44 микрограма в комбинация). Резултатите, получени от това проучване в подгрупата пациенти, трябва да се интерпретират внимателно.

Първично прогресираща мултиплена склероза

Употребата на Rebif не е била изследвана при пациенти с първично прогресираща форма на мултиплена склероза и не трябва да се използва при тези пациенти.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

При здрави доброволци, след интравенозно приложение, интерферон бета-1а показва остър мулти-експоненциален спад със серумни нива, пропорционални на дозата. Подкожното и мускулното приложение на Rebif осигуряват еднакво излагане на действието на интерферон бета.

Разпределение

След многократно приложение на подкожни инжекции в дози от 22 и 44 микрограма Rebif, максимални концентрации са наблюдавани обикновено след 8 часа, но това време силно варира.

Елиминиране

След многократни подкожни дози при здрави доброволци, основните ФК параметри (AUC_{tau} и C_{max}) са се увеличили пропорционално на увеличаването на дозата от 22 микрограма на 44 микрограма. Предполагаемият очакван полуживот е 50 до 60 часа, което е в съответствие с акумулирането, наблюдавано след многократно дозиране.

Метаболизъм

Интерферон бета-1а се метаболизира и отделя основно чрез черния дроб и бъбреците.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, проучвания за токсичност при многократно прилагане и генотоксичност.

Карциногенният потенциал на Rebif не е изследван.

Проучване върху ембрио/феталната токсичност при маймуни не показва наличие на репродуктивни нарушения. Съобщава се за повишен риск от аборт при проучвания върху животни на други алфа и бета интерферони. Няма налична информация относно въздействието на интерферон бета-1a върху мъжкия фертилитет.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Манитол
Полоксамер 188
L-метионин
Бензилов алкохол
Натриев ацетат
Оцетна киселина за корекция на pH
Натриев хидроксид за корекция на pH
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

18 месеца.

След първото инжектиране да се използва в рамките на 28 дни.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C) далеч от охлаждащата камера. Да не се замразява. Патронът трябва да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Устройството (RebiSmart), съдържащо предварително напълнен патрон с Rebif, трябва да се държи в кутията за съхранение на устройството в хладилник (2°C – 8°C).

За целите на амбулаторно лечение пациентът може да съхранява Rebif извън хладилник при температура до 25°C, еднократно за не повече от 14 дни. След това Rebif трябва да се постави отново в хладилник и да се използва преди изтичане на срока на годност.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Патрони (от стъкло тип 1), със запушалка на буталото (от гума) и обкатка (от алуминий и халобутилова гума), съдържащи 1,5 ml инжекционен разтвор.

Опаковка от 4 или 12 патрона.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Инжекционният разтвор в предварително напълнен патрон е готов за употреба с електронното устройство за инжектиране RebiSmart. За съхранение на устройството с патрона, вижте точка 6.4.

За многократна употреба. Да се използва само бистър до опалесциращ разтвор, който не съдържа частици и няма видими признаци на влошено качество.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 04 май 1998 г.
Дата на последно подновяване: 04 май 2008 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Rebif 44 микрограма/0,5 ml инжекционен разтвор в патрон

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки предварително напълнен патрон съдържа 132 микрограма (36 MIU*) интерферон бета-1a** в 1,5 ml разтвор, което съответства на 88 микрограма/ml.

* Милиони международни единици, измерени чрез биоанализ на цитопатичния ефект (ЦПЕ) спрямо вътрешния стандарт на интерферон бета-1a, калибриран в съответствие с настоящия международен NIH стандарт (GB-23-902-531).

** произведен в овариални клетки на китайски хамстер (CHO-K1) чрез рекомбинантна ДНК технология.

Помощно вещество с известно действие: съдържа 2,5 mg бензилов алкохол бензилов алкохол на доза 0,5 ml

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор в патрон.

Бистър до опалесциращ разтвор, с pH 3,7 до 4,1 и осмоларитет 250 до 450 mOsm/l.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Rebif е предназначен за лечение на

- пациенти с единичен демиелинизиращ епизод с активен възпалителен процес, ако са изключени алтернативни диагнози и ако е преценено, че са с висок риск за развитие на клинично потвърдена мултиплена склероза (вж. точка 5.1)
- пациенти с пристъпно-ремитентна форма на мултиплена склероза. В проведени клинични проучвания, тя се характеризира с два или повече пристъпа в рамките на последните две години (вж. точка 5.1).

Не е наблюдаван ефект при пациенти с вторично прогресираща мултиплена склероза, без съществуваща пристъпна активност (вж. точка 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да започне под наблюдението на лекар, с опит в лечението на това заболяване.

За пациенти, които започват лечение с Rebif, се предлагат опаковки Rebif 44 микрограма инжекционен разтвор в патрон за употреба с електронното устройство за инжектиране RebiSmart, което позволява автоматично титриране на дозата, съобразено с нуждите на пациента през първия месец на лечение.

Дозировка

При първоначално започване на лечение с Rebif, за да се развие тахифилаксия и така да се намалят нежеланите реакции, се препоръчва пациентите да започнат с доза 8,8 микрограма подкожно и дозата да се увеличава за период от 4 седмици, до достигане на предписаната доза в съответствие със следната схема:

В долната таблица са описани стъпките на титриране на дозата, следвани автоматично от електронното устройство за инжектиране RebiSmart.

	Препоръчително титриране (% от крайната доза)	Титрираща доза за Rebif 44 микрограма три пъти седмично (tiw)
Седмици 1-2	20%	8,8 микрограма tiw
Седмици 3-4	50%	22 микрограма tiw
Седмици 5+	100%	44 микрограма tiw

Първи демиелинизиращ епизод

Дозировката за пациенти с първи демиелинизиращ епизод е 44 микрограма Rebif, приложен три пъти седмично чрез подкожна инжекция.

Пристъпно-ремисентна мултиплена склероза

Препоръчителната дозировка за Rebif е 44 микрограма, прилагани подкожно три пъти седмично. По-ниска доза от 22 микрограма, която също се прилага подкожно три пъти седмично, се препоръчва на пациенти, които според лекуващия специалист, нямат поносимост към по-висока доза.

Педиатрична популация

Не са провеждани официални клинични изпитвания или фармакокинетични проучвания при деца или юноши. Въпреки това, при ретроспективно проучване с педиатрична кохорта са събрани данни относно безопасността при употребата на Rebif от медицинската документация при деца (n=52) и юноши (n=255). Резултатите от това проучване предполагат, че профилът на безопасността при деца (на възраст 2 до 11 години) и при юноши (на възраст 12 до 17 години), получаващи Rebif 22 микрограма или 44 микрограма подкожно три пъти седмично, е сходен с този, наблюдаван при възрастни.

Безопасността и ефикасността на Rebif при деца на възраст под 2 години все още не са установени. Rebif не трябва да се използва в тази възрастова група.

Начин на приложение

Инжекционният разтвор за подкожно инжектиране Rebif в патрон е предназначен за многократна употреба с електронното устройство за инжектиране RebiSmart след подходящо обучение на пациента и/или на лицето, което се грижи за пациента.

За приложение трябва да се следват указанията от листовката и от съответните Инструкции за употреба на RebiSmart.

Преди инжектиране и в продължение на 24 часа след всяко инжектиране се препоръчва приемане на аналгетик-антипиретик за намаляване на грипоподобните симптоми, свързани с приложението на Rebif.

Към настоящия момент не е известна продължителността на лечение на пациентите. Безопасността и ефикасността на Rebif не са демонстрирани за период на лечение по-дълъг от 4 години. Препоръчва се състоянието на пациентите да се оценява поне на всеки две години през 4-годишния период от началото на лечението с Rebif, като лекуващият специалист трябва

да вземе решение за провеждане на по-дългосрочно лечение на базата на индивидуалния отговор на пациента.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към естествен или рекомбинантен интерферон бета или към някои от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Тежка форма на депресивни разстройства и/или склонност към самоубийство (вж. точка 4.4 и 4.8).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Общи препоръки

Пациентите трябва да бъдат информирани за най-честите нежелани реакции, свързани с прилагането на интерферон бета, включително симптоми като грипозен синдром (вж. точка 4.8). Тези симптоми са най-изразени в началото на терапията и намаляват по честота и тежест при продължително лечение.

Тромботична микроангиопатия (ТМА)

Случаи на тромботична микроангиопатия, проявяваща се като тромботична тромбоцитопенична пурпура (ТТП) или хемолитично-уремичен синдром (HUS), включително смъртни случаи, са съобщавани при приложение на продукти, съдържащи интерферон бета. Съобщени са събития в различни времеви точки по време на лечението, които могат да възникнат от няколко седмици до няколко години след започване на лечението с интерферон бета. Ранните клинични прояви на ТМА включват тромбоцитопения, нововъзникнала хипертония, повишена температура, симптоми от страна на централната нервна система (напр. объркване, пареза) и нарушена бъбречна функция. Лабораторните находки, предполагащи ТМА, включват намален брой на тромбоцитите, повишена серумна лактатдехидрогеназа (LDH) поради хемолиза и шистоцити (фрагментирани еритроцити) в натривка от периферна кръв. Поради това, ако се наблюдават клинични прояви на ТМА, се препоръчва допълнително изследване на кръвните нива на тромбоцитите, серумната LDH, натривките от периферна кръв и бъбречната функция. При диагностициране на ТМА се изисква своевременно лечение (евентуално с плазмафереза) и се препоръчва незабавно прекратяване на лечението с Rebif.

Депресия и склонност към самоубийство

Rebif трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с депресивно разстройство към момента на лечение и предимно при пациенти с предшестваща склонност към самоубийство (вж. точка 4.3). Депресията и склонността към самоубийство се наблюдават по-често при популацията с мултиплена склероза и във връзка с употребата на интерферон. Пациентите, лекувани с Rebif, трябва да бъдат посъветвани да се обърнат към лекуващия си лекар веднага щом се появят каквито симптоми на депресия и/или склонност към самоубийство. Пациентите, изпадащи в депресия, трябва да бъдат проследявани внимателно по време на лечението с Rebif и да се лекуват по подходящ начин. Трябва да се обсъди преустановяване на лечението с Rebif (вж. точки 4.3 и 4.8).

Гърчови нарушения

Rebif трябва да се прилага внимателно при пациенти с анамнеза за предшестваща гърчова симптоматика, пациенти, които провеждат антиконвулсивно лечение, особено в случай, че епилепсията не е добре овладяна с антиконвулсивни лекарствени средства (вж. точки 4.5 и 4.8).

Сърдечни заболявания

Пациенти със сърдечни заболявания като стенокардия, застойна сърдечна недостатъчност или аритмия, трябва да бъдат мониторирани внимателно, тъй като е възможно влошаване на клиничното им състояние при започване на терапията с интерферон бета-1a. Симптоми като грипоподобен синдром, свързани с лечението с интерферон бета-1a, може да се окажат стресогенни за пациенти със сърдечни заболявания.

Некроза на мястото на инжектиране

Съществуват съобщения за некроза на мястото на инжектиране (НМИ) при пациенти, употребяващи Rebif (вж. точка 4.8). За да се намали рискът от развиване на некроза на мястото на инжектиране, пациентите трябва да бъдат посъветвани за следното:

- да използват техниките за асептично инжектиране
- да сменят мястото на инжектиране при всяка доза

Процедурата по самостоятелно приложение от пациента трябва да се проверява периодично, особено ако се е появила реакция на мястото на инжектиране.

В случай, че пациентът получи разкъсване на кожата, което може да е свързано с подуване или изтичане на течност от мястото на инжектиране, той трябва да бъде посъветван да се консултира със своя лекар преди да продължи инжекциите с Rebif. Ако пациентът има множествени лезии, лечението с Rebif трябва да бъде преустановено, докато не настъпи заздравяване. Пациентите с единични лезии могат да продължат с лечението, в случай че некрозата не е твърде обширна.

Чернодробна дисфункция

В клинични проучвания с Rebif, често се установяват асимптоматично повишени нива на чернодробните трансаминази (особено на аланин аминотрансфераза (АЛАТ)) и при 1-3% от пациентите нивата на чернодробните трансаминази се повишават 5 пъти над горната граница на нормата (ГГН). При липса на клинични симптоми серумните АЛАТ нива трябва да бъдат проследявани преди началото на терапията и след 1-ия, 3-тия и 6-тия месец от лечението, както и периодично след това. Трябва да се обсъди намаляване на дозата на Rebif, ако АЛАТ се повиши 5 пъти над ГГН и постепенно отново да се увеличи след като ензимните нива са се нормализирали. Лечението с Rebif трябва да се започва внимателно при пациенти с данни за значимо чернодробно заболяване, клинични показания за активно чернодробно заболяване, злоупотреба с алкохол или увеличен серумен АЛАТ (>2,5 пъти над ГГН). Лечението с Rebif трябва да бъде преустановено при поява на иктер или друг клиничен симптом на нарушена чернодробна функция.

Rebif, подобно на останалите лекарствени средства, съдържащи интерферон бета, може да предизвика тежки чернодробни увреждания, включително и остра чернодробна недостатъчност (вж. точка 4.8). Болшинството случаи на тежко чернодробно увреждане са се развили в първите шест месеца от лечението. Механизмът на редките случаи на симптоматична чернодробна дисфункция не е известен. Не са установени специфични рискови фактори.

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

Нефротичен синдром

Има съобщения за случаи на нефротичен синдром с различни съпътстващи нефропатии, включително колабираща фокална сегментна гломерулосклероза (FSGS), болест с минимални изменения (MCD), мембранопролиферативен гломерулонефрит (MPGN) и мембранозна гломеруллопатия (MGN) по време на лечение с продукти с интерферон бета. Събитията са съобщавани в различни времеви моменти в хода на лечението и могат да възникнат след няколко години лечение с интерферон бета. Препоръчва се периодично мониториране за ранни признаци или симптоми, напр. оток, протеинурия и нарушена бъбречна функция, особено при пациенти с по-висок риск за бъбречни заболявания. Необходимо е своевременно лечение на нефротичния синдром и трябва да се обмисли прекратяване на лечението с Rebif.

Лабораторни отклонения

Употребата на интерферони се свързва с някои лабораторни отклонения. Като цяло те се наблюдават по-често при употребата на Rebif 44, отколкото при употребата на Rebif 22 микрограма. Поради тази причина, в допълнение към тестовете, които обикновено се изискват за мониториране на пациентите с мултиплена склероза, се препоръчва мониториране на чернодробните ензими и извършване на пълно и диференциално преброяване на кръвните клетки и тромбоцитите през равни интервали от време (1, 3 и 6 месеца) след започване на лечението с Rebif и периодично след това при липса на клинични симптоми. Такива изследвания трябва да се извършват по-често при започване на употреба на Rebif 44 микрограма.

Нарушения на функцията на щитовидната жлеза

При пациентите, лекувани с Rebif, понякога може да се наблюдава проява или влошаване на съществуващи нарушения на функцията на щитовидната жлеза. Препоръчва се базално изследване на функцията на щитовидната жлеза и ако се регистрират отклонения, трябва да се правят контролни изследвания на всеки 6-12 месеца след началото на лечението. Ако базалните тестове са нормални, не са необходими рутинни тестове, но трябва да бъдат направени в случай, че се открият клинични данни за тироидна дисфункция (вж. точка 4.8).

Тежка бъбречна или чернодробна недостатъчност и тежка миелосупресия

Интерферон бета –1a трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с тежка бъбречна или чернодробна недостатъчност или при пациенти с тежка миелосупресия, като лечението следва да се мониторира внимателно.

Неутрализиращи антитела

Възможно е да се образуват серумни неутрализиращи антитела срещу интерферон бета –1a. Точната честота на поява на тези антитела все още не е установена. Клиничните данни показват, че 24 до 48 месеца след започване на лечението с Rebif 44 микрограма приблизително 13 до 14% от пациентите образуват персистиращи серумни антитела срещу интерферон бета–1a. Наличието на антитела показва отслабване на фармакодинамичния отговор към интерферон бета–1a (бета-2 микроглобулин и неоптерин). Въпреки, че клиничното значение на антителната индукция все още не е напълно изяснено, образуването на неутрализиращи антитела е свързано с намалена ефективност по отношение на клиничните и МРТ-отклонения. Ако пациентът показва незадоволителен отговор към лечението с Rebif и има неутрализиращи антитела, лекуващият лекар трябва да преоцени съотношението полза/риск за по-нататъшно лечение с Rebif.

Прилагането на различни изпитвания за откриване на серумни антитела и различните определения за позитивност на антителата, ограничават възможността за сравняване на антигенността на различните продукти.

Други форми на мултиплена склероза

Съществуват ограничени данни относно безопасността и ефикасността при неамбулаторно болни с мултиплена склероза. Rebif все още не е проучван при пациенти с първично прогресираща мултиплена склероза и не трябва да се прилага при тези пациенти.

Помощни вещества

Съдържание на натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

Бензилов алкохол

Този лекарствен продукт съдържа бензилов алкохол. Бензиловият алкохол може да причини алергични реакции.

Да се наблюдават пациенти на възраст под 3 години за респираторни симптоми.

Информирайте пациентки, които са бременни или кърмят, за потенциалния риск от помощното вещество бензилов алкохол, което може да се натрупа с времето и да причини метаболитна ацидоза. Да се използва с повишено внимание при пациенти с чернодробно или бъбречно увреждане поради потенциалния риск, свързан с помощното вещество бензилов алкохол, което може да се натрупа с времето и да причини метаболитна ацидоза.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за взаимодействията с интерферон бета-1a при хора.

Съществуват съобщения, че интерфероните намаляват активността на чернодробните цитохром P450- зависими ензими при хората и животните. Приложението на Rebif в комбинация с лекарствени средства с тесен терапевтичен индекс, чийто клирънс до голяма степен зависи от чернодробната система цитохром P450, напр. антиепилептични средства и някои групи антидепресанти, трябва да бъде извършвано с повишено внимание.

Взаимодействието на Rebif с кортикостероиди или адренотропни хормони (АСТН) не е систематично проучено. Клиничните проучвания показват, че пациентите с мултиплена склероза, могат да приемат Rebif и кортикостероиди или АСТН по време на пристъпите.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Голям обем данни (за изхода на повече от 1 000 случая на бременност) от регистрите и постмаркетинговият опит не показват повишен риск от големи вродени аномалии след експозиция на интерферон бета преди зачеване или такава през първия триместър на бременността. Продължителността на експозицията през първия триместър обаче не е установена, тъй като данните са събрани, когато употребата на интерферон бета е била противопоказана по време на бременност и лечението вероятно е прекратено при установяване и/или потвърждаване на бременността. Опитът от експозиция през втория и третия триместър на бременността е много ограничен.

На базата на данни от проучвания при животни (вж. точка 5.3) има вероятност за повишен риск от спонтанен аборт. Рискът от спонтанни аборти при бременни жени, с експозиция на интерферон бета, не може да бъде достатъчно добре оценен на базата на наличните до момента данни, но засега данните не предполагат повишен риск.

Употребата на Rebif по време на бременност може да бъде обмислена при клинична необходимост.

Кърмене

Наличната ограничена информация за преминаването на интерферон бета-1a в кърмата, както и химичните/физиологичните свойства на интерферон бета, предполагат, че количествата на интерферон бета-1a, които се екскретират в кърмата, са незначителни. Не се очакват вредни ефекти върху новороденото/кърмачето на естествено хранене.

Rebif може да се прилага в периода на кърмене.

Фертилитет

Ефектите на Rebif върху фертилитета не са изследвани.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Нежелани лекарствени реакции, свързани с централната нервна система по време на употребата на интерферон бета (например замаяване), могат да окажат въздействие върху способността на пациентите за шофиране и работа с машини (вж. точка 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Най-честите нежелани лекарствени реакции при лечение с Rebif са свързани с грипоподобен синдром. Грипоподобните симптоми са най-изявени в началото на лечението и честотата им намалява при продължителна терапия. При приблизително 70% от пациентите, лекувани Rebif, може да се прояви типичния за интерфероните грипоподобен синдром през първите шест месеца от началото на лечението. При около 30% от пациентите могат да се наблюдават и реакции в областта на инжектирания участък, предимно леко възпаление или зачервяване. Асимптоматично повишаване на лабораторните показатели на чернодробните функции и понижение на белите кръвни клетки също се съобщава често.

По-голямата част от нежеланите лекарствени реакции, наблюдавани при лечение с интерферон бета-1a, обикновено са леки и обратими и се повлияват добре от намаляване на дозата. В случаи на остри и продължителни нежелани лекарствени реакции, прилаганата доза Rebif може временно да се намали или лечението да бъде прекъснато по преценка на лекуващия лекар.

Списък на нежеланите лекарствени реакции

Представените нежелани лекарствени реакции са установени от клинични проучвания, както и от постмаркетингови съобщения (*знакът звездичка [*] показва нежелани лекарствени реакции, установени по време на постмаркетинговото наблюдение*). Следните дефиниции важат за използваната по-долу терминология по отношение на честотата: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$) много редки ($< 1/10\,000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Нарушения на кръвта и лимфната система

Много чести:	Неутропения, лимфопения, левкопения, тромбоцитопения, анемия
Редки:	Тромботична микроангиопатия, включително тромботична тромбоцитопенична пурпура/хемолитичен уремичен синдром*

(информация за клас продукти, съдържащи интерферон бета; вж. точка 4.4), панцитопения*

Нарушения на ендокринната система

Нечести: Нарушена функция на щитовидната жлеза, най-често хипотиреоидизъм или хипертиреоидизъм

Нарушения на имунната система

Редки: Анафилактични реакции*

Хепатобилиарни нарушения

Много чести: Асимптоматично увеличение на нивата на трансаминазите
Чести: Силно повишени трансаминази
Нечести: Хепатит, със или без иктер*
Редки: Чернодробна недостатъчност* (вж. точка 4.4), автоимунен хепатит*

Психични нарушения

Чести: Депресия, безсъние
Редки: Опит за самоубийство*

Нарушения на нервната система

Много чести: Главоболие
Нечести: Гърчове*
С неизвестна честота: Преходни неврологични симптоми (например хипестезия, мускулни спазми, парестезия, затруднено ходене, мускулно-скелетна скованост), които могат да наподобяват обостряния на множествена склероза*

Нарушения на очите

Нечести: Ретинални съдови нарушения (например ретинопатия, памуковидни ексудати и запушване на ретиналната артерия или вена)*

Съдови нарушения

Нечести: Тромбоемболични събития*

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Нечести: Диспнея*
С неизвестна честота: Белодробна артериална хипертония* (присъща на класа продукти, съдържащи интерферон, вижте Белодробна артериална хипертония)

Стомашно-чревни нарушения

Чести: Диария, повръщане, гадене

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Чести: Пруритус, обрив, еритематозен обрив, макуло-папулозен обрив, алопеция*
Нечести: Уртикария*
Редки: Оток на Квинке (ангиоедем)*, еритема мултиформе*, кожни реакции, наподобяващи еритема мутиформе*, синдром на Стивънс-Джонсън*

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

Чести: Миалгия, артралгия
Редки: Лекарственоиндуциран лупус еритематодес*

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

Редки: Нефротичен синдром*, гломерулосклероза* (вж. точка 4.4)

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Много чести:	Възпаление на мястото на инжектиране, реакция на мястото на инжектиране, грипозни симптоми
Чести:	Болка на мястото на инжектиране, умора, студени тръпки, висока температура
Нечести:	Некроза на мястото на инжектиране, инфилтрат на мястото на инжектиране, абсцес на мястото на инжектиране, инфекция на мястото на инжектиране*, засилена потене*
Редки:	Целулит на мястото на инжектиране*
С неизвестна честота:	Паникулит (възникнал на мястото на инжектиране)

Педиатрична популация

Не са провеждани официални клинични проучвания или фармакокинетични проучвания при деца или юноши. Ограничените данни за безопасност предполагат, че профилът на безопасността при деца и юноши (на възраст 2 до 17 години), получаващи Rebif 22 микрограма или 44 микрограма три пъти седмично, е сходен с този, наблюдаван при възрастни.

Ефекти, характерни за лекарствения клас

Приложението на интерферони се свързва с анорексия, замайване, тревожност, аритмии, вазодилатация и палпитация, менорагия и метрорагия.

По време на лечение с интерферон бета може да се наблюдава увеличено образуване на автоантитела.

Белодробна артериална хипертония

При прием на продукти, съдържащи интерферон бета, са съобщени случаи на белодробна артериална хипертония (БАХ). Събитията са съобщени в различни времеви точки, включително до няколко години след началото на лечението с интерферон бета.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез [национална система за съобщаване, посочена в Приложение V](#).

4.9 Предозиране

В случай на предозиране, пациентите трябва да бъдат хоспитализирани и поставени под медицинско наблюдение, както и да им се назначи подходящо поддържащо лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Имуностимулатори, Интерферони, АТС код: L03AB07

Интерфероните представляват група ендегенни гликопротеини, притежаващи имуномодулиращи, противовирусни и антипролиферативни свойства.

Rebif (интерферон бета-1a) има същата последователност на свързване на аминокиселини, присъща на ендегенния човешки интерферон бета. Произвежда се от клетки на бозайници (яйчник от китайски хамстер), поради което е гликозилиран като естествения протеин.

Независимо от начина на дозиране, приложението на Rebif е свързано със значителни фармакодинамични промени. След еднократна доза, вътреклетъчната и серумната активност на 2-5A синтетазата и серумните концентрации на бета-2 микроглобулина и неоптерина нарастват за 24 часа и започват да спадат в следващите 2 дни. Мускулно и подкожно приложение предизвикват напълно насладващи се отговори. След повторно подкожно инжектиране на всеки 48 часа в общо 4 дози, тези биологични отговори остават високи, без данни за развитие на толеранс.

Биологичните маркери за отговор (напр. 2',5'-OAS активност, неоптерин и бета 2-микроглобулин) се индуцират от интерферон бета-1a след приложение на подкожни дози при здрави доброволци. Времето до пикови концентрации след приложение на еднократна подкожна инжекция е 24 до 48 часа за неоптерин, бета-2-микроглобулин и 2'5'OAS, 12 часа за MX1 и 24 часа за OAS1 и OAS2 генна експресия. Пикове с подобна височина и време са наблюдавани за повечето от тези маркери след първото и шестото приложение.

Точният механизъм на действие на Rebif при мултиплената склероза все още се изследва.

Единично клинично събитие, предполагащо мултиплена склероза

Едно 2-годишно контролирано клинично изпитване с Rebif е било проведено при пациенти с единично клинично събитие, предполагащо демиелинизация в резултат на мултиплена склероза. Пациентите, включени в проучването, са имали поне две клинично не проявени лезии при T2 ЯМР, с размер поне 3 mm, като поне една от тях е овоидна или перивентрикуларна или инфратенториална. Трябва да се изключи друго заболяване, различно от мултиплена склероза, което би могло да обясни по-добре признаците и симптомите на пациента.

Пациентите са били рандомизирани по двойно-сляп способ, да получават или Rebif 44 микрограма три пъти седмично, или Rebif 44 микрограма един път седмично, или плацебо. При поява на второ клинично демиелинизиращо събитие, потвърждаващо наличието на мултиплена склероза, пациентите са преминавали на препоръчителната дозировка Rebif 44 микрограма, три пъти седмично, по отворен способ, при поддържане на заслепяването по отношение на първоначалната рандомизация.

Резултатите от това проучване, по отношение на ефикасността на Rebif 44 микрограма три пъти седмично, в сравнение с плацебо са както следва:

Параметър Статистика	Лечение		Сравнение на лечението Rebif 44 µg tiw в сравнение с Плацебо		
	Плацебо (n=171)	Rebif 44 µg tiw (n=171)	Намаление на риска	Пропорционал ен коефициент на риска по Cox's [95% ДИ]	Log-Rank p- стойност
Конверсия McDonald (2005)					
Брой събития	144	106	51%	0,49 [0,38;0,64]	<0,001
Оценка по КМ	85,8%	62,5%			
Конверсия CDMS					
Брой събития	60	33	52%	0,48 [0,31;0,73]	<0,001
Оценка по КМ	37,5%	20,6%			
Среден брой CUA лезии на пациент на едно сканиране през двойно-слепия период					
Среден брой по метода на най- малките квадрати (SE)	2,59 (0,30)	0,50 (0,06)	81%	0,19 [0,14;0,26]*	<0,001

tiw: три пъти седмично, ДИ: доверителен интервал, CUA: комбинирани уникални активни

* Средно съотношение по метода на най-малките квадрати [95% ДИ]

Към настоящия момент няма добре установено определение за високорисков пациент, въпреки че един по-консервативен подход е да се приемат поне девет лезии с T2 хиперинтензитет при първоначалното сканиране и поне една нова T2, или една нова натрупваща Gd лезия при контролното сканиране, направено поне 1 месец след първоначалното сканиране. Във всеки случай, лечението трябва да се обсъжда само за пациенти, определени като високорискови.

Пристъпно-ремитентна мултиплена склероза

Безопасността и ефикасността на Rebif е била оценена при пациенти с пристъпно-ремитентна мултиплена склероза при дози, вариращи от 11 до 44 микрограма (3-12 милиона IU), прилагани подкожно три пъти седмично. При одобрената дозировка на Rebif 44 микрограма се наблюдава намаляване на честотата (приблизително 30% за 2 години) и тежестта на клиничните пристъпи при пациенти с най-малко 2 обостряния за последните 2 години и EDSS в границите между 0-5,0 при започване на лечението. Тази част от пациентите с прогресиране на инвалидизацията, определена с най-малко единица увеличаване на EDSS и потвърдена три месеца по-късно, намалява от 39% (с плацебо) на 27% (с Rebif 44 микрограма). За период от 4 години намаляването на средната честота на обострянията е била 22% при пациенти, лекувани с Rebif 22 микрограма и 29% при пациенти, лекувани с Rebif 44 микрограма, в сравнение с групата пациенти, приемали плацебо за период от 2 години, след което лекувани с Rebif 22 микрограма или Rebif 44 микрограма, отново за период от 2 години.

Вторично прогресираща мултиплена склероза

В тригодишно проучване при пациенти с вторично прогресираща мултиплена склероза (EDSS 3-6,5), които са показали клинична прогресия в предходните две години и не са имали пристъпи в предходните 8 седмици преди проучването, Rebif не е показал значим ефект върху прогресията на инвалидизацията, но честотата на пристъпите е била намалена с около 30%. Ако популацията на пациентите се раздели на 2 подгрупи (такива с и такива без пристъпи в период от 2 години преди началото на проучването), се установява, че няма ефект върху инвалидизацията при пациентите без пристъпи, но при пациентите с пристъпи, делът на такива с прогресия в инвалидизацията в края на проучването е намалял от 70% (с плацебо) на 57% (с Rebif 22 микрограма и Rebif 44 микрограма в комбинация). Резултатите, получени от това проучване в подгрупата пациенти, трябва да се интерпретират внимателно.

Първично прогресираща мултиплена склероза

Употребата на Rebif не е била изследвана при пациенти с първично прогресираща форма на мултиплена склероза и не трябва да се използва при тези пациенти.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

При здрави доброволци, след интравенозно приложение, интерферон бета-1а показва остър мулти-експоненциален спад със серумни нива, пропорционални на дозата. Подкожното и мускулното приложение на Rebif осигуряват еднакво излагане на действието на интерферон бета.

Разпределение

След многократно приложение на подкожни инжекции в дози от 22 и 44 микрограма Rebif, максимални концентрации са наблюдавани обикновено след 8 часа, но това време силно варира.

Елиминиране

След многократни подкожни дози при здрави доброволци, основните ФК параметри (AUC_{tau} и C_{max}) са се увеличили пропорционално на увеличаването на дозата от 22 микрограма на

44 микрограма. Предполагаемият очакван полуживот е 50 до 60 часа, което е в съответствие с акумулирането, наблюдавано след многократно дозиране.

Метаболизъм

Интерферон бета-1а се метаболизира и отделя основно чрез черния дроб и бъбреците.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, проучвания за токсичност при многократно прилагане и генотоксичност.

Карциногенният потенциал на Rebif не е изследван.

Проучване върху ембрио/феталната токсичност при маймуни не показва наличие на репродуктивни нарушения. Съобщава се за повишен риск от аборти при проучвания върху животни на други алфа и бета интерферони. Няма налична информация относно въздействието на интерферон бета-1а върху мъжкия фертилитет.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Манитол
Полоксамер 188
L-метионин
Бензилов алкохол
Натриев ацетат
Оцетна киселина за корекция на pH
Натриев хидроксид за корекция на pH
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

18 месеца.

След първото инжектиране да се използва в рамките на 28 дни.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C) далеч от охлаждащата камера. Да не се замразява. Патронът трябва да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Устройството (RebiSmart), съдържащо предварително напълнен патрон с Rebif, трябва да се държи в кутията за съхранение на устройството в хладилник (2°C – 8°C).

За целите на амбулаторно лечение пациентът може да съхранява Rebif извън хладилник при температура до 25°C, еднократно за не повече от 14 дни. След това Rebif трябва да се постави отново в хладилник и да се използва преди изтичане на срока на годност.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Патрони (от стъкло тип 1), със запушалка на буталото (от гума) и обкатка (от алуминий и халобутилова гума), съдържащи 1,5 ml инжекционен разтвор.

Опаковка от 4 или 12 патрона.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Инжекционният разтвор в предварително напълнен патрон е готов за употреба с електронното устройство за инжектиране RebiSmart. За съхранение на устройството с патрона, вижте точка 6.4.

За многократна употреба. Да се използва само бистър до опалесциращ разтвор, който не съдържа частици и няма видими признаци на влошено качество.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/98/063/009

EU/1/98/063/019

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 04 май 1998 г.

Дата на последно подновяване: 04 май 2008 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Rebif 22 микрограма инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка предварително напълнена писалка съдържа 22 микрограма (6 MIU*) интерферон бета-1a** (Interferon beta-1a**) в 0,5 ml разтвор.

* Милиони международни единици, измерени чрез биоанализ на цитопатичния ефект (ЦПЕ) спрямо вътрешния стандарт на интерферон бета-1a, калибриран в съответствие с настоящия международен NIH стандарт (GB-23-902-531).

** произведен в овариални клетки на китайски хамстер (СНО-K1) чрез рекомбинантна ДНК технология.

Помощно вещество с известно действие: съдържа 2,5 mg бензилов алкохол на доза доза 0,5 ml
За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка.

Бистър до опалесциращ разтвор, с pH 3,5 до 4,5 и осмоларитет 250 до 450 mOsm/l.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Rebif е предназначен за лечение на пациенти с пристъпно-ремитентна форма на мултиплена склероза. В проведени клинични проучвания, тя се характеризира с два или повече пристъпа в рамките на последните две години (вж. точка 5.1).

Не е наблюдаван ефект при пациенти с вторично прогресираща мултиплена склероза, без съществуваща пристъпна активност (вж. точка 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да започне под наблюдението на лекар, с опит в лечението на това заболяване.

Rebif се предлага в две концентрации: 22 микрограма и 44 микрограма.

За пациенти, които започват лечение с Rebif, се предлагат опаковки Rebif 44 микрограма инжекционен разтвор в патрон за употреба с електронното устройство за инжектиране RebiSmart, което позволява автоматично титриране на дозата, съобразено с нуждите на пациента през първия месец на лечение. Титрирането и коригирането на дозата могат да се извършват само с използване на опаковки Rebif 44 микрограма инжекционен разтвор в патрон, които са съвместими за употреба с електронното устройство за инжектиране RebiSmart.

Дозировка

Препоръчителната дозировка за Rebif е 44 микрограма, прилагани подкожно три пъти седмично. По-ниска доза от 22 микрограма, която също се прилага подкожно три пъти седмично, се препоръчва на пациенти, които според лекуващия специалист, нямат поносимост към по-висока доза.

При първоначално започване на лечение с Rebif, дозата трябва да се повишава постепенно, за да може да се развие тахифилаксия, като по този начин се намаляват нежеланите реакции.

Педиатрична популация

Не са провеждани официални клинични изпитвания или фармакокинетични проучвания при деца или юноши. Въпреки това, при ретроспективно проучване с педиатрична кохорта са събрани данни относно безопасността при употребата на Rebif от медицинската документация при деца (n=52) и юноши (n=255). Резултатите от това проучване предполагат, че профилът на безопасността при деца (на възраст 2 до 11 години) и при юноши (на възраст 12 до 17 години), получаващи Rebif 22 микрограма или 44 микрограма подкожно три пъти седмично, е сходен с този, наблюдаван при възрастни.

Безопасността и ефикасността на Rebif при деца на възраст под 2 години все още не са установени. Rebif не трябва да се използва в тази възрастова група.

Начин на приложение

RebiDose представлява готова за употреба предварително напълнена писалка за подкожно инжектиране. Тя е предназначена за еднократна употреба и трябва да се прилага само след подходящо обучение на пациента и/или на лицето, което се грижи за пациента.

За приложение на Rebif с RebiDose трябва да се следват указанията от листовката.

Преди инжектиране и в продължение на 24 часа след всяко инжектиране се препоръчва приемане на аналгетик-антипиретик за намаляване на грипоподобните симптоми, свързани с приложението на Rebif.

Към настоящия момент не е известна продължителността на лечение на пациентите. Безопасността и ефикасността на Rebif не са демонстрирани за период на лечение по-дълъг от 4 години. Препоръчва се състоянието на пациентите да се оценява поне на всеки две години през 4-годишния период от началото на лечението с Rebif, като лекуващият специалист трябва да вземе решение за провеждане на по-дългосрочно лечение на базата на индивидуалния отговор на пациента.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към естествен или рекомбинантен интерферон бета или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Тежка форма на депресивни разстройства и/или склонност към самоубийство (вж. точка 4.4 и 4.8).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Общи препоръки

Пациентите трябва да бъдат информирани за най-честите нежелани реакции, свързани с прилагането на интерферон бета, включително симптоми като грипоподобен синдром (вж. точка 4.8). Тези симптоми са най-изразени в началото на терапията и намаляват по честота и тежест при продължително лечение.

Тромботична микроангиопатия (ТМА)

Случаи на тромботична микроангиопатия, проявяваща се като тромботична тромбоцитопенична пурпура (ТТП) или хемолитично-уремичен синдром (HUS), включително смъртни случаи, са съобщавани при приложение на продукти, съдържащи интерферон бета. Съобщени са събития в различни времеви точки по време на лечението, които могат да възникнат от няколко седмици до няколко години след започване на лечението с интерферон бета. Ранните клинични прояви на ТМА включват тромбоцитопения, нововъзникнала хипертония, повишена температура, симптоми от страна на централната нервна система (напр. объркване, пареза) и нарушена бъбречна функция. Лабораторните находки, предполагащи ТМА, включват намален брой на тромбоцитите, повишена серумна лактатдехидрогеназа (LDH) поради хемолиза и шистоцити (фрагментирани еритроцити) в натривка от периферна кръв. Поради това, ако се наблюдават клинични прояви на ТМА, се препоръчва допълнително изследване на кръвните нива на тромбоцитите, серумната LDH, натривките от периферна кръв и бъбречната функция. При диагностициране на ТМА се изисква своевременно лечение (евентуално с плазмафереза) и се препоръчва незабавно прекратяване на лечението с Rebif.

Депресия и склонност към самоубийство

Rebif трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с депресивно разстройство към момента на лечение, и предимно при пациенти с предшестваща склонност към самоубийство (вж. точка 4.3). Депресията и склонността към самоубийство се наблюдават по-често при популацията с мултиплена склероза и във връзка с употребата на интерферон. Пациентите, лекувани с Rebif, трябва да бъдат посъветвани да се обърнат към лекуващия си лекар, веднага щом се появят някакви симптоми на депресия и/или склонност към самоубийство. Пациентите, изпадащи в депресия, трябва да бъдат проследявани внимателно по време на лечението с Rebif и да се лекуват по подходящ начин. Трябва да се обсъди преустановяване на лечението с Rebif (вж. точки 4.3 и 4.8).

Гърчови нарушения

Rebif трябва да се прилага внимателно при пациенти с анамнеза за предшестваща гърчова симптоматика, пациенти, които провеждат антиконвулсивно лечение, особено в случай, че епилепсията не е добре овладяна с антиконвулсивни лекарствени средства (вж. точки 4.5 и 4.8).

Сърдечни заболявания

Пациенти със сърдечни заболявания като стенокардия, застойна сърдечна недостатъчност или аритмия, трябва да бъдат мониторирани внимателно, тъй като е възможно влошаване на клиничното им състояние при започване на терапията с интерферон бета-1a. Симптоми като грипозен синдром, свързани с лечението с интерферон бета-1a, може да се окажат стресогенни за пациенти със сърдечни заболявания.

Некроза на мястото на инжектиране

Съществуват съобщения за некроза на мястото на инжектиране (НМИ) при пациенти, употребяващи Rebif (вж. точка 4.8). За да се намали рискът от развиване на некроза на мястото на инжектиране, пациентите трябва да бъдат посъветвани за следното:

- да използват техниките за асептично инжектиране
- да сменят мястото на инжектиране при всяка доза

Процедурата по самостоятелно приложение от пациента трябва да се проверява периодично, особено ако се е появила реакция на мястото на инжектиране.

В случай, че пациентът получи разкъсване на кожата, което може да е свързано с подуване или изтичане на течност от мястото на инжектиране, той трябва да бъде посъветван да се консултира със своя лекар преди да продължи инжекциите с Rebif. Ако пациентът има множествени лезии, лечението с Rebif трябва да бъде преустановено, докато не настъпи заздравяване. Пациентите с единични лезии могат да продължат с лечението, в случай че некрозата не е твърде обширна.

Чернодробна дисфункция

В клинични проучвания с Rebif често се установява асимптоматично повишени нива на чернодробните трансаминази (особено на аланин аминотрансфераза (АЛАТ)) и при 1-3% от пациентите нивата на чернодробните трансаминази се повишават 5 пъти над горната граница на нормата (ГГН). При липса на клинични симптоми серумните АЛАТ нива трябва да бъдат проследявани преди началото на терапията и след 1-ия, 3-тия и 6-ия месец от лечението, както и периодично след това. Трябва да се обсъди намаляване на дозата на Rebif, ако АЛАТ се повиши 5 пъти над ГГН и постепенно отново да се увеличи, след като ензимните нива са се нормализирали. Лечението с Rebif трябва да се започва внимателно при пациенти с данни за значимо чернодробно заболяване, клинични показания за активно чернодробно заболяване, злоупотреба с алкохол или увеличен серумен АЛАТ ($>2,5$ пъти над ГГН). Лечението с Rebif трябва да бъде преустановено при поява на иктер или друг клиничен симптом на нарушена чернодробна функция.

Rebif, подобно на останалите лекарствени средства, съдържащи интерферон бета, може да предизвика тежки чернодробни увреждания, включително и остра чернодробна недостатъчност (вж. точка 4.8). Болшинството случаи на тежко чернодробно увреждане са се развили в първите шест месеца от лечението. Механизмът на редките случаи на симптоматична чернодробна дисфункция не е известен. Не са установени специфични рискови фактори.

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

Нефротичен синдром

Има съобщения за случаи на нефротичен синдром с различни съпътстващи нефропатии, включително колабираща фокална сегментна гломерулосклероза (FSGS), болест с минимални изменения (MCD), мембранопротрофративен гломерулонефрит (MPGN) и мембранозна гломерулосклероза (MGN) по време на лечение с продукти с интерферон бета. Събитията са съобщавани в различни времеви моменти в хода на лечението и могат да възникнат след няколко години лечение с интерферон бета. Препоръчва се периодично мониториране за ранни признаци или симптоми, напр. оток, протеинурия и нарушена бъбречна функция, особено при пациенти с по-висок риск за бъбречни заболявания. Необходимо е своевременно лечение на нефротичния синдром и трябва да се обмисли прекратяване на лечението с Rebif.

Лабораторни отклонения

Употребата на интерферони се свързва с някои лабораторни отклонения. Поради тази причина, в допълнение към тестовите, които обикновено се изискват за мониториране на пациентите с мултипла склероза, се препоръчва мониториране на чернодробните ензими и извършване на пълно и диференциално преброяване на кръвните клетки и тромбоцитите през равни интервали от време (1, 3 и 6 месеца) след започване на лечението с Rebif и периодично след това при липса на клинични симптоми.

Нарушения на функцията на щитовидната жлеза

При пациентите, лекувани с Rebif, понякога може да се наблюдава проява или влошаване на съществуващи нарушения на функцията на щитовидната жлеза. Препоръчва се базално изследване на функцията на щитовидната жлеза и ако се регистрират отклонения, трябва да се правят контролни изследвания на всеки 6-12 месеца след началото на лечението. Ако базалните тестове са нормални, не са необходими рутинни тестове, но трябва да бъдат направени в случай, че се открият клинични данни за тироидна дисфункция (вж. точка 4.8).

Тежка бъбречна или чернодробна недостатъчност и тежка миелосупресия

Интерферон бета –1а трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с тежка бъбречна или чернодробна недостатъчност или при пациенти с тежка миелосупресия, като лечението следва да се мониторира внимателно.

Неутрализиращи антитела

Възможно е да се образуват серумни неутрализиращи антитела срещу интерферон бета –1а. Точната честота на поява на тези антитела все още не е установена. Клиничните данни показват, че 24 до 48 месеца след започване на лечението с Rebif 22 микрограма приблизително 24% от пациентите образуват персистиращи серумни антитела срещу интерферон бета–1а. Наличието на антитела показва отслабване на фармакодинамичния отговор към интерферон бета – 1а (бета-2 микроглобулин и неоптерин). Въпреки, че клиничното значение на антителната индукция все още не е напълно изяснено, образуването на неутрализиращи антитела е свързано с намалена ефективност по отношение на клиничните и МРТ-отклонения. Ако пациентът показва незадоволителен отговор към лечението с Rebif и има неутрализиращи антитела, лекуващият лекар трябва да преоцени съотношението полза/риск за по-нататъшно лечение с Rebif.

Прилагането на различни изпитвания за откриване на серумни антитела и различните определения за позитивност на антителата, ограничават възможността за сравняване на антигенността на различните продукти.

Други форми на мултиплена склероза

Съществуват ограничени данни относно безопасността и ефикасността при неамбулаторно болни с мултиплена склероза. Rebif все още не е проучван при пациенти с първично прогресираща мултиплена склероза и не трябва да се прилага при тези пациенти.

Помощни вещества

Съдържание на натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

Бензилов алкохол

Този лекарствен продукт съдържа бензилов алкохол. Бензиловият алкохол може да причини алергични реакции.

Да се наблюдават пациенти на възраст под 3 години за респираторни симптоми.

Информирайте пациентки, които са бременни или кърмят, за потенциалния риск от помощното вещество бензилов алкохол, което може да се натрупа с времето и да причини метаболитна ацидоза. Да се използва с повишено внимание при пациенти с чернодробно или бъбречно увреждане поради потенциалния риск, свързан с помощното вещество бензилов алкохол, което може да се натрупа с времето и да причини метаболитна ацидоза.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за взаимодействията с интерферон бета-1а при хора.

Съществуват съобщения, че интерфероните намаляват активността на чернодробните цитохром Р450- зависими ензими при хората и животните. Приложението на Rebif в комбинация с лекарствени средства с тесен терапевтичен индекс, чийто клирънс до голяма степен зависи от чернодробната система цитохром Р450, напр. антиепилептични средства и някои групи антидепресанти, трябва да бъде извършвано с повишено внимание.

Взаимодействието на Rebif с кортикостероиди или адренотропни хормони (АСТН) не е систематично проучено. Клиничните проучвания показват, че пациентите с мултипла склероза, могат да приемат Rebif и кортикостероиди или АСТН по време на пристъпите.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Голям обем данни (за изхода на повече от 1 000 случая на бременност) от регистрите и постмаркетинговият опит не показват повишен риск от големи вродени аномалии след експозиция на интерферон бета преди зачеване или такава през първия триместър на бременността. Продължителността на експозицията през първия триместър обаче не е установена, тъй като данните са събрани, когато употребата на интерферон бета е била противопоказана по време на бременност и лечението вероятно е прекратено при установяване и/или потвърждаване на бременността. Опитът от експозиция през втория и третия триместър на бременността е много ограничен.

На базата на данни от проучвания при животни (вж. точка 5.3) има вероятност за повишен риск от спонтанен аборт. Рискът от спонтанни аборти при бременни жени, с експозиция на интерферон бета, не може да бъде достатъчно добре оценен на базата на наличните до момента данни, но засега данните не предполагат повишен риск.

Употребата на Rebif по време на бременност може да бъде обмислена при клинична необходимост.

Кърмене

Наличната ограничена информация за преминаването на интерферон бета-1а в кърмата, както и химичните/физиологичните свойства на интерферон бета, предполагат, че количествата на интерферон бета-1а, които се екскретират в кърмата, са незначителни. Не се очакват вредни ефекти върху новороденото/кърмачето на естествено хранене.

Rebif може да се прилага в периода на кърмене.

Фертилитет

Ефектите на Rebif върху фертилитета не са изследвани.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Нежелани лекарствени реакции, свързани с централната нервна система по време на употребата на интерферон бета (например замаяване), могат да окажат въздействие върху способността на пациентите за шофиране и работа с машини (вж. точка 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Най-честите нежелани лекарствени реакции при лечение с Rebif са свързани с грипозодобен синдром. Грипозодобните симптоми са най-изявени в началото на лечението и честотата им намалява при продължителна терапия.

При приблизително 70% от пациентите, лекувани Rebif, може да се прояви типичния за интерфероните грипозодобен синдром през първите шест месеца от началото на лечението. При около 30% от пациентите могат да се наблюдават и реакции в областта на инжектирания участък, предимно леко възпаление или зачервяване. Асимптоматично повишаване на лабораторните показатели на чернодробните функции и понижаване на белите кръвни клетки също се съобщава често.

По-голямата част от нежеланите лекарствени реакции, наблюдавани при лечение с интерферон бета -1a, обикновено са леки и обратими и се повлияват добре от намаляване на дозата. В случаи на остри и продължителни нежелани лекарствени реакции, прилаганата доза Rebif може временно да се намали или лечението да бъде прекъснато по преценка на лекуващия лекар.

Списък на нежеланите лекарствени реакции

Представените нежелани лекарствени реакции са установени от клинични проучвания, както и от постмаркетингови съобщения (*знакът звездичка [*] показва нежелани лекарствени реакции, установени по време на постмаркетинговото наблюдение*). Следните дефиниции важат за използваната по-долу терминология по отношение на честотата: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Нарушения на кръвта и лимфната система

Много чести:	Неутропения, лимфопения, левкопения, тромбоцитопения, анемия
Редки:	Тромботична микроангиопатия, включително тромботична тромбоцитопенична пурпура/хемолитичен уремичен синдром* (информация за клас продукти, съдържащи интерферон бета; вж. точка 4.4), панцитопения*

Нарушения на ендокринната система

Нечести:	Нарушена функция на щитовидната жлеза, най-често хипотиреоидизъм или хипертиреоидизъм
----------	---

Нарушения на имунната система

Редки:	Анафилактични реакции*
--------	------------------------

Хепатобилиарни нарушения

Много чести:	Асимптоматично увеличение на нивата на трансаминазите
Чести:	Силно повишени трансаминази
Нечести:	Хепатит, със или без иктер*
Редки:	Чернодробна недостатъчност* (вж. точка 4.4), автоимунен хепатит*

Психични нарушения

Чести:	Депресия, безсъние
Редки:	Опит за самоубийство*

Нарушения на нервната система

Много чести:	Главоболие
Нечести:	Гърчове*
С неизвестна честота:	Преходни неврологични симптоми (например хипестезия, мускулни спазми, парестезия, затруднено ходене, мускулно-скелетна скованост), които могат да наподобяват обостряния на множествена склероза*

Нарушения на очите

Нечести:	Ретинални съдови нарушения (например ретинопатия, памуковидни ексудати и запушване на ретиналната артерия или вена)*
----------	--

Съдови нарушения

Нечести:	Тромбоемболични събития*
----------	--------------------------

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Нечести:	Диспнея*
С неизвестна честота:	Белодробна артериална хипертония* (присъща на класа продукти, съдържащи интерферон, вижте Белодробна артериална хипертония)

Стомашно-чревни нарушения

Чести:	Диария, повръщане, гадене
--------	---------------------------

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Чести:	Пруритус, обрив, еритематозен обрив, макуло-папулозен обрив, алопеция*
Нечести:	Уртикария*
Редки:	Оток на Квинке (ангиоедем)*, еритема мултиформе*, кожни реакции, наподобяващи еритема мутиформе*, синдром на Стивънс-Джонсън*

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

Чести:	Миалгия, артралгия
Редки:	Лекарственоиндуциран лупус еритематодес*

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

Редки:	Нефротичен синдром*, гломерулосклероза* (вж. точка 4.4)
--------	---

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Много чести:	Възпаление на мястото на инжектиране, реакция на мястото на инжектиране, грипоподобни симптоми
Чести:	Болка на мястото на инжектиране, умора, студени тръпки, висока температура
Нечести:	Некроза на мястото на инжектиране, инфилтрат на мястото на инжектиране, абсцес на мястото на инжектиране, инфекция на мястото на инжектиране*, засилено потене*
Редки:	Целулит на мястото на инжектиране*
С неизвестна честота:	Паникулит (възникнал на мястото на инжектиране)

Педиатрична популация

Не са провеждани официални клинични проучвания или фармакокинетични проучвания при деца или юноши. Ограничените данни за безопасност предполагат, че профилът на безопасността при деца и юноши (на възраст 2 до 17 години), получаващи Rebif 22 микрограма или 44 микрограма три пъти седмично, е сходен с този, наблюдаван при възрастни.

Ефекти, характерни за лекарствения клас

Приложението на интерферони се свързва с анорексия, замайване, тревожност, аритмии, вазодилатация и палпитация, менорагия и метрорагия.

По време на лечение с интерферон бета може да се наблюдава увеличено образуване на автоантитела.

Белодробна артериална хипертония

При прием на продукти, съдържащи интерферон бета, са съобщени случаи на белодробна артериална хипертония (БАХ). Събитията са съобщени в различни времеви точки, включително до няколко години след началото на лечението с интерферон бета.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#)**.

4.9 Предозиране

В случай на предозиране, пациентите трябва да бъдат хоспитализирани и поставени под медицинско наблюдение, както и да им се назначи подходящо поддържащо лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Имуностимулатори, Интерферони, АТС код: L03AB07

Интерфероните представляват група ендегенни гликопротеини, притежаващи имуномодулиращи, противовирусни и антипролиферативни свойства.

Rebif (интерферон бета-1a) има същата последователност на свързване на аминокиселини, присъща на ендегенния човешки интерферон бета. Произвежда се от клетки на бозайници (яйчник от китайски хамстер), поради което е гликозилиран като естествения протеин.

Независимо от начина на дозиране, приложението на Rebif е свързано със значителни фармакодинамични промени. След еднократна доза, втрeклетъчната и серумната активност на 2-5A синтетазата и серумните концентрации на бета-2 микроглобулина и неоптерина нарастват за 24 часа и започват да спадат в следващите 2 дни. Мускулно и подкожно приложение предизвикват напълно наслагващи се отговори. След повторно подкожно инжектиране на всеки 48 часа в общо 4 дози, тези биологични отговори остават високи, без данни за развитие на толеранс.

Биологичните маркери за отговор (напр. 2',5'-OAS активност, неоптерин и бета 2-микроглобулин) се индуцират от интерферон бета-1a след приложение на подкожни дози при здрави доброволци. Времето до пикови концентрации след приложение на еднократна подкожна инжекция е 24 до 48 часа за неоптерин, бета-2-микроглобулин и 2'5'OAS, 12 часа за MX1 и 24 часа за OAS1 и OAS2 генна експресия. Пикове с подобна височина и време са наблюдавани за повечето от тези маркери след първото и шестото приложение.

Точният механизъм на действие на Rebif при мултиплената склероза все още се изследва.

Пристъпно-ремитентна мултиплена склероза

Безопасността и ефикасността на Rebif е била оценена при пациенти с пристъпно-ремитентна мултиплена склероза при дози, вариращи от 11 до 44 микрограма (3-12 милиона IU), приложени подкожно три пъти седмично. При одобрената дозировка на Rebif 22 микрограма се наблюдава намаляване на честотата (приблизително 30% за 2 години) и тежестта на клиничните пристъпи при пациенти с най-малко 2 обостряния за последните 2 години и EDSS в границите между 0-5,0 при започване на лечението. Тази част от пациентите с прогресиране на инвалидизацията, определена с най-малко единица увеличаване на EDSS и потвърдена три месеца по-късно, намалява от 39% (с плацебо) на 30% (с Rebif 22 микрограма). За период от 4 години намаляването на средната честота на обострянията е била 22% при пациенти, лекувани с Rebif 22 микрограма и 29% при пациенти, лекувани с Rebif 44 микрограма, в сравнение с групата пациенти, приемали плацебо за период от 2 години, след което лекувани с Rebif 22 микрограма или Rebif 44 микрограма, отново за период от 2 години.

Вторично прогресираща мултиплена склероза

В тригодишно проучване при пациенти с вторично прогресираща мултиплена склероза (EDSS 3-6,5), които са показали клинична прогресия в предходните две години и не са имали пристъпи в предходните 8 седмици преди проучването, Rebif не е показал значим ефект върху прогресията на инвалидизацията, но честотата на пристъпите е била намалена с около 30%. Ако популацията на пациентите се раздели на 2 подгрупи (такива с и такива без пристъпи в период от 2 години преди началото на проучването) се установява, че няма ефект върху инвалидизацията при пациентите без пристъпи, но при пациентите с пристъпи, делът на такива с прогресия в инвалидизацията в края на проучването е намалял от 70% (с плацебо) на 57% (с Rebif 22 микрограма и Rebif 44 микрограма в комбинация). Резултатите, получени от това проучване в подгрупата пациенти, трябва да се интерпретират внимателно.

Първично прогресираща мултиплена склероза

Употребата на Rebif не е била изследвана при пациенти с първично прогресираща форма на мултиплена склероза и не трябва да се използва при тези пациенти.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

При здрави доброволци, след интравенозно приложение, интерферон бета-1а показва остър мулти-експоненциален спад със серумни нива, пропорционални на дозата. Подкожното и мускулното приложение на Rebif осигуряват еднакво излагане на действието на интерферон бета.

Разпределение

След многократно приложение на подкожни инжекции в дози от 22 и 44 микрограма Rebif, максимални концентрации са наблюдавани обикновено след 8 часа, но това време силно варира.

Елиминиране

След многократни подкожни дози при здрави доброволци, основните ФК параметри (AUC_{tau} и C_{max}) са се увеличили пропорционално на увеличаването на дозата от 22 микрограма на 44 микрограма. Предполагаемият очакван полуживот е 50 до 60 часа, което е в съответствие с акумулирането, наблюдавано след многократно дозиране.

Метаболизъм

Интерферон бета-1а се метаболизира и отделя основно чрез черния дроб и бъбреците.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, проучвания за токсичност при многократно прилагане и генотоксичност.

Карциногенният потенциал на Rebif не е изследван.

Проучване върху ембрио/феталната токсичност при маймуни не показва наличие на репродуктивни нарушения. Съобщава се за повишен риск от аборти при проучвания върху животни на други алфа и бета интерферони. Няма налична информация относно въздействието на интерферон бета-1a върху мъжкия фертилитет.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Манитол
Полоксамер 188
L-метионин
Бензилов алкохол
Натриев ацетат
Оцетна киселина за корекция на pH
Натриев хидроксид за корекция на pH
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

18 месеца.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C), далеч от охлаждащата камера. Да не се замразява. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

За целите на амбулаторно лечение пациентът може да съхранява Rebif извън хладилник при температура до 25°C, еднократно за не повече от 14 дни. След това Rebif трябва да се постави отново в хладилник и да се използва преди изтичане на срока на годност.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Спринцовка от 1 ml, (стъкло тип I), с игла от неръждаема стомана, съдържаща 0,5 ml разтвор. Спринцовката е запечатана в писалка за инжектиране за еднократна употреба, наречена RebiDose.

Опаковки от 1, 3 или 12 предварително напълнени писалки.
Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Инжекционният разтвор в предварително напълнена писалка е готов за употреба. Картонената опаковка съдържа листовка с пълни указания за употреба и работа.

Само за еднократна употреба. Да се използва само бистър до опалесциращ разтвор, който не съдържа частици и няма видими признаци на влошено качество.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 04 май 1998 г.
Дата на последно подновяване: 04 май 2008 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Rebif 44 микрограма инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка предварително напълнена писалка съдържа 44 микрограма (12 MIU*) интерферон бета-1a**(Interferon beta-1a**) в 0,5 ml разтвор.

* Милиони международни единици, измерени чрез биоанализ на цитопатичния ефект (ЦПЕ) спрямо вътрешния стандарт на интерферон бета-1a, калибриран в съответствие с настоящия международен NIH стандарт (GB-23-902-531).

** произведен в овариални клетки на китайски хамстер (CHO-K1) чрез рекомбинантна ДНК технология.

Помощно вещество с известно действие: съдържа 2,5 mg бензилов алкохол на доза 0,5 ml
За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка.

Бистър до опалесциращ разтвор, с pH 3,5 до 4,5 и осмоларитет 250 до 450 mOsm/l.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Rebif е предназначен за лечение на

- пациенти с единичен демиелинизиращ епизод с активен възпалителен процес, ако са изключени алтернативни диагнози и ако е преценено, че са с висок риск за развитие на клинично потвърдена мултиплена склероза (вж. точка 5.1)
- пациенти с пристъпно-ремитентна форма на мултиплена склероза. В проведени клинични проучвания, тя се характеризира с два или повече пристъпа в рамките на последните две години (вж. точка 5.1).

Не е наблюдаван ефект при пациенти с вторично прогресираща мултиплена склероза, без съществуваща пристъпна активност (вж. точка 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да започне под наблюдението на лекар, с опит в лечението на това заболяване.

Rebif се предлага в две концентрации: 22 микрограма и 44 микрограма.

За пациенти, които започват лечение с Rebif, се предлагат опаковки Rebif 44 микрограма инжекционен разтвор в патрон за употреба с електронното устройство за инжектиране RebiSmart, което позволява автоматично титриране на дозата, съобразено с нуждите на пациента през първия месец на лечение.

Дозировка

При първоначално започване на лечение с Rebif, за да се развие тахифилаксия и така да се намалят нежеланите реакции, се препоръчва пациентите да започнат с доза 8,8 микрограма подкожно и дозата да се увеличава за период от 4 седмици, до достигане на таргетната доза в съответствие със следната схема:

В долната таблица са описани стъпките на титриране на дозата, следвани автоматично от електронното устройство за инжектиране RebiSmart.

	Препоръчително титриране (% от крайната доза)	Титрираща доза за Rebif 44 микрограма три пъти седмично (tiw)
Седмици 1-2	20%	8,8 микрограма tiw
Седмици 3-4	50%	22 микрограма tiw
Седмици 5+	100%	44 микрограма tiw

Първи демиелинизиращ епизод

Дозировката за пациенти с първи демиелинизиращ епизод е 44 микрограма Rebif, приложен три пъти седмично чрез подкожна инжекция.

Пристъпно-ремисентна мултиплена склероза

Препоръчителната дозировка за Rebif е 44 микрограма, прилагани подкожно три пъти седмично. По-ниска доза от 22 микрограма, която също се прилага подкожно три пъти седмично, се препоръчва на пациенти, които според лекуващия специалист, нямат поносимост към по-висока доза.

Педиатрична популация

Не са провеждани официални клинични изпитвания или фармакокинетични проучвания при деца или юноши. Въпреки това, при ретроспективно проучване с педиатрична кохорта са събрани данни относно безопасността при употребата на Rebif от медицинската документация при деца (n=52) и юноши (n=255). Резултатите от това проучване предполагат, че профилът на безопасността при деца (на възраст 2 до 11 години) и при юноши (на възраст 12 до 17 години), получаващи Rebif 22 микрограма или 44 микрограма подкожно три пъти седмично, е сходен с този, наблюдаван при възрастни.

Безопасността и ефикасността на Rebif при деца на възраст под 2 години все още не са установени. Rebif не трябва да се използва в тази възрастова група.

Начин на приложение

RebiDose представлява готова за употреба предварително напълнена писалка за подкожно инжектиране. Тя е предназначена за еднократна употреба и трябва да се прилага само след подходящо обучение на пациента и/или на лицето, което се грижи за пациента.

За приложение на Rebif с RebiDose трябва да се следват указанията от листовката.

Преди инжектиране и в продължение на 24 часа след всяко инжектиране се препоръчва приемане на аналгетик-антипиретик за намаляване на грипозодобните симптоми, свързани с приложението на Rebif.

Към настоящия момент не е известна продължителността на лечение на пациентите. Безопасността и ефикасността на Rebif не са демонстрирани за период на лечение по-дълъг от 4 години. Препоръчва се състоянието на пациентите да се оценява поне на всеки две години през 4-годишния период от началото на лечението с Rebif, като лекуващият специалист трябва

да вземе решение за провеждане на по-дългосрочно лечение на базата на индивидуалния отговор на пациента.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към естествен или рекомбинантен интерферон бета или към някои от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Тежка форма на депресивни разстройства и/или склонност към самоубийство (вж. точка 4.4 и 4.8).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Общи препоръки

Пациентите трябва да бъдат информирани за най-честите нежелани реакции, свързани с прилагането на интерферон бета, включително симптоми като грипозен синдром (вж. точка 4.8). Тези симптоми са най-изразени в началото на терапията и намаляват по честота и тежест при продължително лечение.

Тромботична микроангиопатия (ТМА)

Случаи на тромботична микроангиопатия, проявяваща се като тромботична тромбоцитопенична пурпура (ТТП) или хемолитично-уремичен синдром (HUS), включително смъртни случаи, са съобщавани при приложение на продукти, съдържащи интерферон бета. Съобщени са събития в различни времеви точки по време на лечението, които могат да възникнат от няколко седмици до няколко години след започване на лечението с интерферон бета. Ранните клинични прояви на ТМА включват тромбоцитопения, нововъзникнала хипертония, повишена температура, симптоми от страна на централната нервна система (напр. объркване, пареза) и нарушена бъбречна функция. Лабораторните находки, предполагащи ТМА, включват намален брой на тромбоцитите, повишена серумна лактатдеhidрогеназа (LDH) поради хемолиза и шистоцити (фрагментирани еритроцити) в натривка от периферна кръв. Поради това, ако се наблюдават клинични прояви на ТМА, се препоръчва допълнително изследване на кръвните нива на тромбоцитите, серумната LDH, натривките от периферна кръв и бъбречната функция. При диагностициране на ТМА се изисква своевременно лечение (евентуално с плазмафереза) и се препоръчва незабавно прекратяване на лечението с Rebif.

Депресия и склонност към самоубийство

Rebif трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с депресивно разстройство към момента на лечение, и предимно при пациенти с предшестваща склонност към самоубийство (вж. точка 4.3). Депресията и склонността към самоубийство се наблюдават по-често при популацията с мултиплена склероза и във връзка с употребата на интерферон. Пациентите, лекувани с Rebif, трябва да бъдат посъветвани да се обърнат към лекуващия си лекар, веднага щом се появят никакви симптоми на депресия и/или склонност към самоубийство. Пациентите, изпадащи в депресия, трябва да бъдат проследявани внимателно по време на лечението с Rebif и да се лекуват по подходящ начин. Трябва да се обсъди преустановяване на лечението с Rebif (вж. точки 4.3 и 4.8).

Гърчови нарушения

Rebif трябва да се прилага внимателно при пациенти с анамнеза за предшестваща гърчова симптоматика, пациенти, които провеждат антиконвулсивно лечение, особено в случай, че епилепсията не е добре овладяна с антиконвулсивни лекарствени средства (вж. точки 4.5 и 4.8).

Сърдечни заболявания

Пациенти със сърдечни заболявания като стенокардия, застойна сърдечна недостатъчност или аритмия, трябва да бъдат мониторирани внимателно, тъй като е възможно влошаване на клиничното им състояние при започване на терапията с интерферон бета-1a. Симптоми като грипopodobен синдром, свързани с лечението с интерферон бета-1a, може да се окажат стресогенни за пациенти със сърдечни заболявания.

Некроза на мястото на инжектиране

Съществуват съобщения за некроза на мястото на инжектиране (НМИ) при пациенти, употребяващи Rebif (вж. точка 4.8). За да се намали рискът от развиване на некроза на мястото на инжектиране, пациентите трябва да бъдат посъветвани за следното:

- да използват техниките за асептично инжектиране
- да сменят мястото на инжектиране при всяка доза

Процедурата по самостоятелно приложение от пациента трябва да се проверява периодично, особено ако се е появила реакция на мястото на инжектиране.

В случай, че пациентът получи разкъсване на кожата, което може да е свързано с подуване или изтичане на течност от мястото на инжектиране, той трябва да бъде посъветван да се консултира със своя лекар преди да продължи инжекциите с Rebif. Ако пациентът има множествени лезии, лечението с Rebif трябва да бъде преустановено, докато не настъпи заздравяване. Пациентите с единични лезии могат да продължат с лечението, в случай че некротизацията не е твърде обширна.

Чернодробна дисфункция

В клинични проучвания с Rebif често се установява асимптоматично повишени нива на чернодробните трансаминази (особено на аланин аминотрансфераза (АЛАТ)) и при 1-3% от пациентите нивата на чернодробните трансаминази се повишават 5 пъти над горната граница на нормата (ГГН). При липса на клинични симптоми серумните АЛАТ нива трябва да бъдат проследявани преди началото на терапията и след 1-ия, 3-тия и 6-ия месец от лечението, както и периодично след това. Трябва да се обсъди намаляване на дозата на Rebif, ако АЛАТ се повиши 5 пъти над ГГН и постепенно отново да се увеличи, след като ензимните нива са се нормализирали. Лечението с Rebif трябва да се започва внимателно при пациенти с данни за значимо чернодробно заболяване, клинични показания за активно чернодробно заболяване, злоупотреба с алкохол или увеличен серумен АЛАТ (>2,5 пъти над ГГН). Лечението с Rebif трябва да бъде преустановено при поява на иктер или друг клиничен симптом на нарушена чернодробна функция.

Rebif, подобно на останалите лекарствени средства, съдържащи интерферон бета, може да предизвика тежки чернодробни увреждания, включително и остра чернодробна недостатъчност (вж. точка 4.8). Болшинството случаи на тежко чернодробно увреждане са се развили в първите шест месеца от лечението. Механизмът на редките случаи на симптоматична чернодробна дисфункция не е известен. Не са установени специфични рискови фактори.

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

Нефротичен синдром

Има съобщения за случаи на нефротичен синдром с различни съпътстващи нефропатии, включително колабираща фокална сегментна гломерулосклероза (FSGS), болест с минимални изменения (MCD), мембранопротрофративен гломерулонефрит (MPGN) и мембранозна гломерулоспатия (MGN) по време на лечение с продукти с интерферон бета. Събитията са съобщавани в различни времеви моменти в хода на лечението и могат да възникнат след няколко години лечение с интерферон бета. Препоръчва се периодично мониториране за ранни признаци или симптоми, напр. оток, протеинурия и нарушена бъбречна функция, особено при пациенти с по-висок риск за бъбречни заболявания. Необходимо е своевременно лечение на нефротичния синдром и трябва да се обмисли прекратяване на лечението с Rebif.

Лабораторни отклонения

Употребата на интерферони се свързва с някои лабораторни отклонения. Като цяло те се наблюдават по-често при употребата на Rebif 44, отколкото при употребата на Rebif 22 микрограма. Поради тази причина, в допълнение към тестовете, които обикновено се изискват за мониториране на пациентите с мултипла склероза се препоръчва мониториране на чернодробните ензими и извършване на пълно и диференциално преброяване на кръвните клетки и тромбоцитите през равни интервали от време (1, 3 и 6 месеца) след започване на лечението с Rebif и периодично след това при липса на клинични симптоми. Такова преброяване трябва да се извършва по-често при започване на употреба на Rebif 44 микрограма.

Нарушения на функцията на щитовидната жлеза

При пациентите, лекувани с Rebif, понякога може да се наблюдава проява или влошаване на съществуващи нарушения на функцията на щитовидната жлеза. Препоръчва се базално изследване на функцията на щитовидната жлеза и ако се регистрират отклонения, трябва да се правят контролни изследвания на всеки 6-12 месеца след началото на лечението. Ако базалните тестове са нормални, не са необходими рутинни тестове, но трябва да бъдат направени в случай, че се открият клинични данни за тироидна дисфункция (вж. точка 4.8).

Тежка бъбречна или чернодробна недостатъчност и тежка миелосупресия

Интерферон бета –1a трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с тежка бъбречна или чернодробна недостатъчност или при пациенти с тежка миелосупресия, като лечението следва да се мониторира внимателно.

Неутрализиращи антитела

Възможно е да се образуват серумни неутрализиращи антитела срещу интерферон бета –1a. Точната честота на поява на тези антитела все още не е установена. Клиничните данни показват, че 24 до 48 месеца след започване на лечението с Rebif 44 микрограма приблизително 13 до 14% от пациентите образуват персистиращи серумни антитела срещу интерферон бета–1a. Наличието на антитела показва отслабване на фармакодинамичния отговор към интерферон бета–1a (бета-2 микроглобулин и неоптерин). Въпреки че клиничното значение на антителната индукция все още не е напълно изяснено, образуването на неутрализиращи антитела е свързано с намалена ефективност по отношение на клиничните и МРТ-отклонения. Ако пациентът показва незадоволителен отговор към лечението с Rebif и има неутрализиращи антитела, лекуващият лекар трябва да преоцени съотношението полза/риск за по-нататъшно лечение с Rebif.

Прилагането на различни изпитвания за откриване на серумни антитела и различните определения за позитивност на антителата, ограничават възможността за сравняване на антигенността на различните продукти.

Други форми на мултиплена склероза

Съществуват ограничени данни относно безопасността и ефикасността при неамбулаторно болни с мултиплена склероза. Rebif все още не е проучван при пациенти с първично прогресираща мултиплена склероза и не трябва да се прилага при тези пациенти.

Помощни вещества

Съдържание на натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

Бензилов алкохол

Този лекарствен продукт съдържа бензилов алкохол. Бензиловият алкохол може да причини алергични реакции.

Да се наблюдават пациенти на възраст под 3 години за респираторни симптоми.

Информирайте пациентки, които са бременни или кърмят, за потенциалния риск от помощното вещество бензилов алкохол, което може да се натрупа с времето и да причини метаболитна ацидоза. Да се използва с повишено внимание при пациенти с чернодробно или бъбречно увреждане поради потенциалния риск, свързан с помощното вещество бензилов алкохол, което може да се натрупа с времето и да причини метаболитна ацидоза.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за взаимодействията с интерферон бета-1a при хора.

Съществуват съобщения, че интерфероните намаляват активността на чернодробните цитохром Р450- зависими ензими при хората и животните. Приложението на Rebif в комбинация с лекарствени средства с тесен терапевтичен индекс, чийто клирънс до голяма степен зависи от чернодробната система цитохром Р450, напр. антиепилептични средства и някои групи антидепресанти, трябва да бъде извършвано с повишено внимание.

Взаимодействието на Rebif с кортикостероиди или адренотропни хормони (АСТН) не е систематично проучено. Клиничните проучвания показват, че пациентите с мултиплена склероза, могат да приемат Rebif и кортикостероиди или АСТН по време на пристъпите.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Голям обем данни (за изхода на повече от 1 000 случая на бременност) от регистрите и постмаркетинговият опит не показват повишен риск от големи вродени аномалии след експозиция на интерферон бета преди зачеване или такава през първия триместър на бременността. Продължителността на експозицията през първия триместър обаче не е установена, тъй като данните са събрани, когато употребата на интерферон бета е била противопоказана по време на бременност и лечението вероятно е прекратено при установяване и/или потвърждаване на бременността. Опитът от експозиция през втория и третия триместър на бременността е много ограничен.

На базата на данни от проучвания при животни (вж. точка 5.3) има вероятност за повишен риск от спонтанен аборт. Рискът от спонтанни аборти при бременни жени, с експозиция на интерферон бета, не може да бъде достатъчно добре оценен на базата на наличните до момента данни, но засега данните не предполагат повишен риск.

Употребата на Rebif по време на бременност може да бъде обмислена при клинична необходимост.

Кърмене

Наличната ограничена информация за преминаването на интерферон бета-1a в кърмата, както и химичните/физиологичните свойства на интерферон бета, предполагат, че количествата на интерферон бета-1a, които се екскретират в кърмата, са незначителни. Не се очакват вредни ефекти върху новороденото/кърмачето на естествено хранене.

Rebif може да се прилага в периода на кърмене.

Фертилитет

Ефектите на Rebif върху фертилитета не са изследвани.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Нежелани лекарствени реакции, свързани с централната нервна система по време на употребата на интерферон бета (например замаяване), могат да окажат въздействие върху способността на пациентите за шофиране и работа с машини (вж. точка 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Най-честите нежелани лекарствени реакции при лечение с Rebif са свързани с грипоподобен синдром. Грипоподобните симптоми са най-изявени в началото на лечението и честотата им намалява при продължителна терапия.

При приблизително 70% от пациентите, лекувани Rebif, може да се прояви типичния за интерфероните грипоподобен синдром през първите шест месеца от началото на лечението. При около 30% от пациентите могат да се наблюдават и реакции в областта на инжектирания участък, предимно леко възпаление или зачервяване. Асимптоматично повишаване на лабораторните показатели на чернодробните функции и понижение на белите кръвни клетки също се съобщава често.

По-голямата част от нежеланите лекарствени реакции, наблюдавани при лечение с интерферон бета -1a, обикновено са леки и обратими и се повлияват добре от намаляване на дозата. В случаи на остри и продължителни нежелани лекарствени реакции, прилаганата доза Rebif може временно да се намали или лечението да бъде прекъснато по преценка на лекуващия лекар.

Списък на нежеланите лекарствени реакции

Представените нежелани лекарствени реакции са установени от клинични проучвания, както и от постмаркетингови съобщения (*знакът звездичка [*] показва нежелани лекарствени реакции, установени по време на постмаркетинговото наблюдение*). Следните дефиниции важат за използваната по-долу терминология по отношение на честотата: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Нарушения на кръвта и лимфната система

Много чести: Неутропения, лимфопения, левкопения, тромбоцитопения, анемия

Редки: Тромботична микроангиопатия, включително тромботична тромбоцитопенична пурпура/хемолитичен уремичен синдром* (информация за клас продукти, съдържащи интерферон бета; вж. точка 4.4), панцитопения*

Нарушения на ендокринната система

Нечести: Нарушена функция на щитовидната жлеза, най-често хипотиреоидизъм или хипертиреоидизъм

Нарушения на имунната система

Редки: Анафилактични реакции*

Хепатобилиарни нарушения

Много чести: Асимптоматично увеличение на нивата на трансаминазите
Чести: Силно повишени трансаминази
Нечести: Хепатит, със или без иктер*
Редки: Чернодробна недостатъчност* (вж. точка 4.4), автоимунен хепатит*

Психични нарушения

Чести: Депресия, безсъние
Редки: Опит за самоубийство*

Нарушения на нервната система

Много чести: Главоболие
Нечести: Гърчове*
С неизвестна честота: Преходни неврологични симптоми (например хипестезия, мускулни спазми, парестезия, затруднено ходене, мускулно-скелетна скованост), които могат да наподобяват обостряния на множествена склероза*

Нарушения на очите

Нечести: Ретинални съдови нарушения (например ретинопатия, памуковидни ексудати и запушване на ретиналната артерия или вена)*

Съдови нарушения

Нечести: Тромбоемболични събития*

Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения

Нечести: Диспнея*
С неизвестна честота: Белодробна артериална хипертония* (присъща на класа продукти, съдържащи интерферон, вижте Белодробна артериална хипертония)

Стомашно-чревни нарушения

Чести: Диария, повръщане, гадене

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Чести: Пруритус, обрив, еритематозен обрив, макуло-папулозен обрив, алопеция*
Нечести: Уртикария*
Редки: Оток на Квинке (ангиоедем)*, еритема мултиформе*, кожни реакции, наподобяващи еритема мутиформе*, синдром на Стивънс-Джонсън*

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

Чести: Миалгия, артралгия
Редки: Лекарственоиндуциран лупус еритематодес*

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

Редки: Нефротичен синдром*, гломерулосклероза* (вж. точка 4.4)

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Много чести:	Възпаление на мястото на инжектиране, реакция на мястото на инжектиране, грипоподобни симптоми
Чести:	Болка на мястото на инжектиране, умора, студени тръпки, висока температура
Нечести:	Некроза на мястото на инжектиране, инфилтрат на мястото на инжектиране, абсцес на мястото на инжектиране, инфекция на мястото на инжектиране*, засилено потене*
Редки:	Целулит на мястото на инжектиране*
С неизвестна честота:	Паникулит (възникнал на мястото на инжектиране)

Педиатрична популация

Не са провеждани официални клинични проучвания или фармакокинетични проучвания при деца или юноши. Ограничените данни за безопасност предполагат, че профилът на безопасността при деца и юноши (на възраст 2 до 17 години), получаващи Rebif 22 микрограма или 44 микрограма три пъти седмично, е сходен с този, наблюдаван при възрастни.

Ефекти, характерни за лекарствения клас

Приложението на интерферони се свързва с анорексия, замайване, тревожност, аритмии, вазодилатация и палпитация, менорагия и метрорагия.

По време на лечение с интерферон бета може да се наблюдава увеличено образуване на автоантитела.

Белодробна артериална хипертония

При прием на продукти, съдържащи интерферон бета, са съобщени случаи на белодробна артериална хипертония (БАХ). Събитията са съобщени в различни времеви точки, включително до няколко години след началото на лечението с интерферон бета.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#)**.

4.9 Предозиране

В случай на предозиране, пациентите трябва да бъдат хоспитализирани и поставени под медицинско наблюдение, както и да им се назначи подходящо поддържащо лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Имуностимулатори, Интерферони, АТС код: L03AB07

Интерфероните представляват група ендогенни гликопротеини, притежаващи имуномодулиращи, противовирусни и антипролиферативни свойства.

Rebif (интерферон бета-1a) има същата последователност на свързване на аминокиселини, присъща на ендемичния човешки интерферон бета. Произвежда се от клетки на бозайници (яйчник от китайски хамстер), поради което е гликозилиран като естествения протеин.

Независимо от начина на дозиране, приложението на Rebif е свързано със значителни фармакодинамични промени. След еднократна доза, вътреклетъчната и серумната активност на 2-5A синтетазата и серумните концентрации на бета-2 микроглобулина и неоптерина нарастват за 24 часа и започват да спадат в следващите 2 дни. Мускулно и подкожно приложение предизвикват напълно насладващи се отговори. След повторно подкожно инжектиране на всеки 48 часа в общо 4 дози, тези биологични отговори остават високи, без данни за развитие на толеранс.

Биологичните маркери за отговор (напр. 2',5'-OAS активност, неоптерин и бета 2-микроглобулин) се индуцират от интерферон бета-1a след приложение на подкожни дози при здрави доброволци. Времето до пикови концентрации след приложение на еднократна подкожна инжекция е 24 до 48 часа за неоптерин, бета-2-микроглобулин и 2'5'OAS, 12 часа за MX1 и 24 часа за OAS1 и OAS2 генна експресия. Пикове с подобна височина и време са наблюдавани за повечето от тези маркери след първото и шестото приложение.

Точният механизъм на действие на Rebif при мултиплената склероза все още се изследва.

Единично клинично събитие, предполагащо мултиплена склероза

Едно 2-годишно контролирано клинично изпитване с Rebif е било проведено при пациенти с единично клинично събитие, предполагащо демиелинизация в резултат на мултиплена склероза. Пациентите, включени в проучването, са имали поне две клинично не проявени лезии при T2 ЯМР, с размер поне 3 mm, като поне една от тях е овоидна или перивентрикуларна или инфратенториална. Трябва да се изключи друго заболяване, различно от мултиплена склероза, което би могло да обясни по-добре признаците и симптомите на пациента.

Пациентите са били по двойно-сляп способ, да получават или Rebif 44 микрограма три пъти седмично, или Rebif 44 микрограма един път седмично, или плацебо. При поява на второ клинично демиелинизиращо събитие, потвърждаващо наличието на мултиплена склероза, пациентите преминават на препоръчителната дозировка Rebif 44 микрограма, три пъти седмично, по отворен способ, при поддържане на заслепяването по отношение на първоначалната рандомизация.

Резултатите от това проучване, по отношение на ефикасността на Rebif 44 микрограма три пъти седмично, в сравнение с плацебо са както следва:

Параметър Статистика	Лечение		Сравнение на лечението Rebif 44 µg tiw в сравнение с Плацебо		
	Плацебо (n=171)	Rebif 44 µg tiw (n=171)	Намаление на риска	Пропорционал ен коефициент на риска по Cox's [95% ДИ]	Log-Rank p- стойност
Конверсия McDonald (2005)					
Брой събития	144	106	51%	0,49 [0,38;0,64]	<0,001
Оценка по КМ	85,8%	62,5%			
Конверсия CDMS					
Брой събития	60	33	52%	0,48 [0,31;0,73]	<0,001
Оценка по КМ	37,5%	20,6%			
Среден брой CUA лезии на пациент на едно сканиране през двойно-слепия период					
Среден брой по метода на най- малките квадрати (SE)	2,59 (0,30)	0,50 (0,06)	81%	0,19 [0,14;0,26]*	<0,001

tiw: три пъти седмично, ДИ: доверителен интервал, CUA: комбинирани уникални активни

* Средно съотношение по метода на най-малките квадрати [95% ДИ]

Към настоящия момент няма добре установено определение за високорисков пациент, въпреки че един по-консервативен подход е да се приемат поне девет лезии с T2 хиперинтензитет при първоначалното сканиране и поне една нова T2, или една нова натрупваща Gd лезия при контролното сканиране, установена поне 1 месец след първоначалното сканиране. Във всеки случай, лечението трябва да се обсъжда само за пациенти, определени като високорискови.

Пристъпно-ремитентна мултиплена склероза

Безопасността и ефикасността на Rebif е била оценена при пациенти с пристъпно-ремитентна мултиплена склероза при дози, вариращи от 11 до 44 микрограма (3-12 милиона IU), приложени подкожно три пъти седмично. При одобрената дозировка на Rebif 44 микрограма се наблюдава намаляване на честотата (приблизително 30% за 2 години) и тежестта на клиничните пристъпи при пациенти с най-малко 2 обостряния за последните 2 години и EDSS в границите между 0-5,0 при започване на лечението. Тази част от пациентите с прогресиране на инвалидизацията, определена с най-малко единица увеличаване на EDSS и потвърдена три месеца по-късно, намалява от 39% (с плацебо) на 27% (с Rebif 44 микрограма). За период от 4 години намаляването на средната честота на обострянията е била 22% при пациенти, лекувани с Rebif 22 микрограма, и 29% при пациенти, лекувани с Rebif 44 микрограма, в сравнение с групата пациенти, приемали плацебо за период от 2 години, след което лекувани с Rebif 22 микрограма или Rebif 44 микрограма, отново за период от 2 години.

Вторично прогресираща мултиплена склероза

В тригодишно проучване при пациенти с вторично прогресираща мултиплена склероза (EDSS 3-6,5), които са показали клинична прогресия в предходните две години и не са имали пристъпи в предходните 8 седмици преди проучването, Rebif не е показал значим ефект върху прогресията на инвалидизацията, но честотата на пристъпите е била намалена с около 30%. Ако популацията на пациентите се раздели на 2 подгрупи (такива с и такива без пристъпи в период от 2 години преди началото на проучването) се установява, че няма ефект върху инвалидизацията при пациентите без пристъпи, но при пациентите с пристъпи, делът на такива с прогресия в инвалидизацията в края на проучването е намалял от 70% (с плацебо) на 57% (с Rebif 22 микрограма и Rebif 44 микрограма в комбинация). Резултатите, получени от това проучване в подгрупата пациенти, трябва да се интерпретират внимателно.

Първично прогресираща мултиплена склероза

Употребата на Rebif не е била изследвана при пациенти с първично прогресираща форма на мултиплена склероза и не трябва да се използва при тези пациенти.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

При здрави доброволци, след интравенозно приложение, интерферон бета-1а показва остър мулти-експоненциален спад със серумни нива, пропорционални на дозата. Подкожното и мускулното приложение на Rebif осигуряват еднакво излагане на действието на интерферон бета.

Разпределение

След многократно приложение на подкожни инжекции в дози от 22 и 44 микрограма Rebif, максимални концентрации са наблюдавани обикновено след 8 часа, но това време силно варира.

Елиминиране

След многократни подкожни дози при здрави доброволци, основните ФК параметри (AUC_{tau} и C_{max}) са се увеличили пропорционално на увеличаването на дозата от 22 микрограма на 44 микрограма. Предполагаемият очакван полуживот е 50 до 60 часа, което е в съответствие с акумулирането, наблюдавано след многократно дозиране.

Метаболизъм

Интерферон бета-1а се метаболизира и отделя основно чрез черния дроб и бъбреците.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, проучвания за токсичност при многократно прилагане и генотоксичност.

Карциногенният потенциал на Rebif не е изследван.

Проучване върху ембрио/феталната токсичност при маймуни не показва наличие на репродуктивни нарушения. Съобщава се за повишен риск от аборти при проучвания върху животни на други алфа и бета интерферони. Няма налична информация относно въздействието на интерферон бета-1а върху мъжкия фертилитет.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Манитол

Полоксамер 188

L-метионин

Бензилов алкохол

Натриев ацетат

Оцетна киселина за корекция на pH

Натриев хидроксид за корекция на pH

Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

18 месеца.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник ($2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$), далеч от охлаждащата камера. Да не се замразява. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

За целите на амбулаторно лечение пациентът може да съхранява Rebif извън хладилник при температура до 25°C , еднократно за не повече от 14 дни. След това Rebif трябва да се постави отново в хладилник и да се използва преди изтичане на срока на годност.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Спринцовка от 1 ml, (стъкло тип I), с игла от неръждаема стомана, съдържаща 0,5 ml разтвор. Спринцовката е запечатана в писалка за инжектиране за еднократна употреба, наречена RebiDose.

Опаковки от 1, 3 или 12 предварително напълнени писалки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Инжекционният разтвор в предварително напълнена писалка е готов за употреба. Картонената опаковка съдържа листовка с пълни указания за употреба и работа.

Само за еднократна употреба. Да се използва само бистър до опалесциращ разтвор, който не съдържа частици и няма видими признаци на влошено качество.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/98/063/014

EU/1/98/063/015

EU/1/98/063/016

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 04 май 1998 г.

Дата на последно подновяване: 04 май 2008 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛИ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛИ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителите на биологично активното вещество

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

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

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

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• План за управление на риска (ПУР)

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
КУТИЯ С 1, 3, 12 И 36 СПРИНЦОВКИ**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Rebif 22 микрограма инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
интерферон бета-1a

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Състав: Всяка предварително напълнена спринцовка (0,5 ml) съдържа 22 микрограма (6 MIU) интерферон бета-1a.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Манитол, полоксамер 188, L-метионин, бензилов алкохол, натриев ацетат и оцетна киселина, натриев хидроксид за корекция на рН и вода за инжекции.
За допълнителна информация, вижте листовката за пациента.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор.

1 предварително напълнена спринцовка.
3 предварително напълнени спринцовки.
12 предварително напълнени спринцовки.
36 предварително напълнени спринцовки.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Подкожно приложение.
Преди употреба прочетете листовката.
Само за еднократно приложение.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Спринцовката трябва да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Пациентът може да съхранява Rebif при температура равна или по-ниска от 25°C за единичен период с продължителност до 14 дни. След това Rebif трябва да се постави отново в хладилник и да се използва преди изтичане на срока на годност.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/98/063/001 1 предварително напълнена спринцовка
EU/1/98/063/002 3 предварително напълнени спринцовки
EU/1/98/063/003 12 предварително напълнени спринцовки
EU/1/98/063/020 36 предварително напълнени спринцовки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

rebif 22

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**
Предварително напълнена спринцовка

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Rebif 22 mcg инжекционен разтвор

интерферон бета-1a

s.c. приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

22 микрограма (6 милиона IU)/0,5 ml

6. ДРУГО

Merck Europe B.V.

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
КУТИЯ С 1, 3, 12 И 36 СПРИНЦОВКИ**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Rebif 44 микрограма инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
интерферон бета-1a

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Състав: Всяка предварително напълнена спринцовка (0,5 ml) съдържа 44 микрограма (12 MIU) интерферон бета-1a.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Манитол, полоксамер 188, L-метионин, бензилов алкохол, натриев ацетат и оцетна киселина, натриев хидроксид за корекция на рН и вода за инжекции.
За допълнителна информация, вижте листовката за пациента.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор.

1 предварително напълнена спринцовка.
3 предварително напълнени спринцовки.
12 предварително напълнени спринцовки.
36 предварително напълнени спринцовки.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Подкожно приложение.
Преди употреба прочетете листовката.
Само за еднократно приложение.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Спринцовката трябва да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Пациентът може да съхранява Rebif при температура равна или по-ниска от 25°C за единичен период с продължителност до 14 дни. След това Rebif трябва да се постави отново в хладилник и да се използва преди изтичане на срока на годност.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/98/063/004 1 предварително напълнена спринцовка
EU/1/98/063/005 3 предварително напълнени спринцовки
EU/1/98/063/006 12 предварително напълнени спринцовки
EU/1/98/063/021 36 предварително напълнени спринцовки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

rebif 44

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**
Предварително напълнена спринцовка

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Rebif 44 mcg инжекционен разтвор

интерферон бета-1a

s.c. приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

44 микрограма (12 милиона IU)/0,5 ml

6. ДРУГО

Merck Europe B.V.

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
КУТИЯ С 4 ИЛИ 12 ПАТРОНА**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Rebif 22 микрограма/0,5 ml инжекционен разтвор в патрон
интерферон бета-1a

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Състав: Всеки патрон съдържа 66 микрограма (18 MIU) интерферон бета-1a в 1,5 ml разтвор.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Манитол, полоксамер 188, L-метионин, бензилов алкохол, натриев ацетат и оцетна киселина, натриев хидроксид за корекция на рН и вода за инжекции.
За допълнителна информация, вижте листовката за пациента.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор.

4 патрона
12 патрона

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Подкожно приложение.
Преди употреба прочетете листовката.
За многократна употреба.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:
След първото инжектиране да се използва в рамките на 28 дни

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Патронът трябва да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Устройството, съдържащо патрон с Rebif трябва да се държи в кутията за съхранение на устройството в хладилник (2°C – 8°C). Пациентът може да съхранява Rebif при температура равна или по-ниска от 25°C за единичен период с продължителност до 14 дни. След това Rebif трябва да се постави отново в хладилник и да се използва преди изтичане на срока на годност.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

rebif 22/0,5

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ
ПАТРОН**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Rebif 22 mcg/0,5 ml инжекционен разтвор

интерферон бета-1a

s.c. приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

66 микрограма (18 милиона IU)/1,5 ml

6. ДРУГО

Merck Europe B.V.

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
КУТИЯ С 4 ИЛИ 12 ПАТРОНА**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Rebif 44 микрограма/0,5 ml инжекционен разтвор в патрон.

интерферон бета-1a

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Състав: Всеки патрон съдържа 132 микрограма (36 MIU) интерферон бета-1a в 1,5 ml разтвор.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Манитол, полоксамер 188, L-метионин, бензилов алкохол, натриев ацетат и оцетна киселина, натриев хидроксид за корекция на рН и вода за инжекции.

За допълнителна информация, вижте листовката за пациента.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор.

4 патрона

12 патрона

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Подкожно приложение.

Преди употреба прочетете листовката.

За многократна употреба.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

След първото инжектиране да се използва в рамките на 28 дни

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Патронът трябва да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Устройството, съдържащо патрон с Rebif трябва да се държи в кутията за съхранение на устройството в хладилник (2°C – 8°C). Пациентът може да съхранява Rebif при температура равна или по-ниска от 25°C за единичен период с продължителност до 14 дни. След това Rebif трябва да се постави отново в хладилник и да се използва преди изтичане на срока на годност.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

rebif 44/0,5

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ
ПАТРОН**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Rebif 44 mcg/0,5 ml инжекционен разтвор

интерферон бета-1a

s.c. приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

132 микрограма (36 милиона IU)/1,5 ml

6. ДРУГО

Merck Europe B.V.

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
КУТИЯ С 1, 3 и 12 ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНИ ПИСАЛКИ**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Rebif 22 микрограма инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
интерферон бета-1a

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Състав: Всяка предварително напълнена писалка съдържа 22 микрограма (6 MIU) интерферон бета-1a в 0,5 ml разтвор.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Манитол, полоксамер 188, L-метионин, бензилов алкохол, натриев ацетат и оцетна киселина, натриев хидроксид за корекция на pH и вода за инжекции.
За допълнителна информация, вижте листовката за пациента.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор.

1 предварително напълнена писалка. RebiDose.
3 предварително напълнени писалки. RebiDose.
12 предварително напълнени писалки. RebiDose.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Подкожно приложение.
Преди употреба прочетете листовката.
Само за еднократно приложение.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Предварително напълнената писалка трябва да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина. Пациентът може да съхранява Rebif при температура равна или по-ниска от 25°C за единичен период с продължителност до 14 дни. След това Rebif трябва да се постави отново в хладилник и да се използва преди изтичане на срока на годност.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/98/063/011 1 предварително напълнена писалка
EU/1/98/063/012 3 предварително напълнени писалки
EU/1/98/063/013 12 предварително напълнени писалки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

rebif 22

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ
ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА ПИСАЛКА**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Rebif 22 микрограма инжекционен разтвор

интерферон бета-1a

s.c. приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

22 микрограма (6 милиона IU)/0,5 ml

6. ДРУГО

Merck Europe B.V.

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
КУТИЯ С 1, 3 и 12 ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНИ ПИСАЛКИ**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Rebif 44 микрограма инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
интерферон бета-1a

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Състав: Всяка предварително напълнена писалка съдържа 44 микрограма (12 MIU) интерферон бета-1a в 0,5 ml разтвор.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Манитол, полоксамер 188, L-метионин, бензилов алкохол, натриев ацетат и оцетна киселина, натриев хидроксид за корекция на pH и вода за инжекции.
За допълнителна информация, вижте листовката за пациента.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор.

1 предварително напълнена писалка. RebiDose.
3 предварително напълнени писалки. RebiDose.
12 предварително напълнени писалки. RebiDose.

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Подкожно приложение.
Преди употреба прочетете листовката.
Само за еднократно приложение.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Предварително напълнената писалка трябва да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина. Пациентът може да съхранява Rebif при температура равна или по-ниска от 25°C за единичен период с продължителност до 14 дни. След това Rebif трябва да се постави отново в хладилник и да се използва преди изтичане на срока на годност.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/98/063/014 1 предварително напълнена писалка
EU/1/98/063/015 3 предварително напълнени писалки
EU/1/98/063/016 12 предварително напълнени писалки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

rebif 44

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ
ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА ПИСАЛКА**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Rebif 44 микрограма инжекционен разтвор

интерферон бета-1a

s.c. приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

44 микрограма (12 милиона IU)/0,5 ml

6. ДРУГО

Merck Europe B.V.

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

Rebif 22 микрограма инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка интерферон бета-1a (interferon beta-1a)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Rebif и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Rebif
3. Как да използвате Rebif
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Rebif
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Rebif и за какво се използва

Rebif принадлежи към клас от лекарствени продукти, известни като интерферони. Това са естествени вещества, които пренасят информация между клетките. Интерфероните се произвеждат от човешкото тяло и изпълняват важна роля в имунната система. Чрез механизми, които все още не са напълно изяснени, интерфероните спомагат за ограничаване на увреждането на централната нервна система при множествена склероза.

Rebif е високо пречистен разтворим белтък, който е сходен с естествения интерферон бета, произвеждан от човешкото тяло.

Rebif се използва за лечение на множествена склероза. Rebif намалява честотата и тежестта на пристъпите и забавя процеса на инвалидизация.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Rebif

Не използвайте Rebif

- ако сте алергични към естествен или рекомбинантен интерферон бета или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6),
- ако в момента страдате от тежка депресия.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да използвате Rebif.

- Rebif трябва да се употребява само под наблюдението на Вашия лекар.
- Преди започване на лечение с Rebif прочетете внимателно и следвайте съветите, изложени в точка "Как да използвате Rebif", за да намалите риска от развиване на некроза на мястото на инжектиране (разкъсване на кожата и разрушаване на тъканите), която е наблюдавана при пациенти, лекувани с Rebif. Ако се появят обезпокоителни реакции на мястото на приложение, свържете се с Вашия лекар.

- Говорете с Вашия лекар или фармацевт преди да приемете Rebif, ако имате алергия (свръхчувствителност) към други лекарства.
- По време на лечението, в малките кръвоносни съдове може да се появят кръвни съсиреци. Тези кръвни съсиреци биха могли да засегнат бъбреците. Това може да се случи от няколко седмици до няколко години след започването на лечение с Rebif. Вашият лекар може да поиска да проверява кръвното налягане, кръвта (броя на тромбоцитите) и функцията на бъбреците Ви.

Уведомете Вашия лекар, в случай че имате заболяване на:

- костния мозък,
- бъбреците,
- черния дроб,
- сърцето,
- щитовидната жлеза,
- или ако сте имали депресия,
- или ако сте имали епилептични припадъци,

за да може той/тя да проследява внимателно лечението Ви и всякакво влошаване на описаните състояния.

Други лекарства и Rebif

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако използвате, наскоро сте използвали или е възможно да използвате други лекарства.

Трябва да уведомите Вашия лекар, особено ако използвате антиепилептици или антидепресанти.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

Не се очакват вредни ефекти върху новороденото/кърмачето на естествено хранене. Rebif може да се прилага в периода на кърмене.

Шофиране и работа с машини

Последствията от самото заболяване или от неговото лечение могат да окажат въздействие върху Вашата способност за шофиране или работа с машини. В случай че това се отнася за Вас, трябва да го обсъдите с Вашия лекар.

Rebif съдържа натрий и бензилов алкохол

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

Това лекарство съдържа 2,5 mg бензилов алкохол на доза. Бензиловият алкохол може да причини алергични реакции.

Бензиловият алкохол се свързва с риск от тежки нежелани реакции, включително проблеми с дишането (наречено “синдром на задушаване”) при малки деца.

Да не се използва за повече от една седмица при малки деца (на възраст под 3 години), освен ако не е препоръчано от Вашия лекар или фармацевт.

Обърнете се към Вашия лекар или фармацевт за съвет, ако сте бременна или кърмите, или ако имате заболяване на бъбреците или черния дроб, защото големи количества бензилов алкохол могат да се натрупат в организма Ви и може да причинят нежелана реакция (наречена „метаболитна ацидоза“).

3. Как да използвате Rebif

Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар.

Когато започнете да използвате Rebif, се препоръчва да започнете лечението с постепенно увеличаване на дозата (така нареченото „титриране на дозата“) в продължение на 4 седмици, което да помогне за намаляване на нежеланите реакции. Предлагат се опаковки Rebif 44 микрограма в патрон за употреба с електронното устройство за инжектиране RebiSmart, което автоматично коригира дозата Ви през първия месец на лечение.

Доза

Обичайната доза е 44 микрограма (12 милиона IU), прилагани три пъти седмично. Вашият лекар Ви е предписал по-ниска доза от 22 микрограма (6 милиона IU), прилагани три пъти седмично. Тази по-ниска доза се препоръчва за пациенти, които не могат да понесат по-висока доза.

Rebif трябва да се прилага три пъти седмично и ако е възможно:

- в едни и същи три дни всяка седмица (през интервал от най-малко 48 часа, напр. понеделник, сряда, петък),
- по едно и също време на деня (за предпочитане вечер).

Употреба при деца и юноши (на възраст 2 до 17 години)

Не са провеждани официални клинични проучвания при деца или юноши. Въпреки това, налични са някои клинични данни, предполагащи, че профилът на безопасността при деца и юноши, получаващи Rebif 22 микрограма или Rebif 44 микрограма три пъти седмично, е сходен с този, наблюдаван при възрастни.

Употреба при деца (под 2-годишна възраст)

Rebif не се препоръчва за употреба при деца под 2-годишна възраст.

Начин на приложение

Rebif е предназначен за подкожно (под кожата) приложение.

Първата(ите) инжекция(и) трябва да бъде(ат) поставена(и) под наблюдение на медицински специалист с необходимата квалификация. След подходящо обучение Вие, член на Вашето семейство, приятел или лице, което се грижи за Вас, може да използва спринцовките Rebif за прилагане на лекарството в домашни условия. Можете да я поставяте също така и с помощта на подходящо автоинжекционно устройство.

За приложение на Rebif, моля прочетете внимателно следните инструкции:

Това лекарство е предназначено за еднократна употреба.

Използвайте само бистър до опалесциращ разтвор без частици или видими признаци на влошаване на качеството.

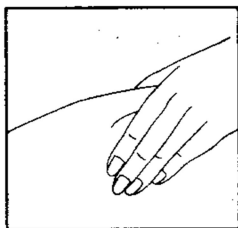
Как да инжектирате Rebif



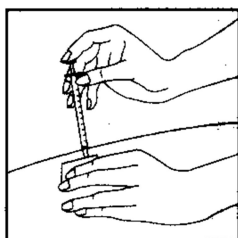
- Изберете място за инжектиране. Вашият лекар ще Ви посъветва относно възможните места за поставяне на инжекцията (подходящите места включват горната част на бедрата и долната част на корема). Хванете спринцовката като молив или стреличка. Препоръчва се да следите и да сменяте местата на поставяне на инжекцията, за да избегнете често инжектиране върху една и съща област, с цел да се намали рискът от некрози на мястото на инжектиране.

ЗАБЕЛЕЖКА: Не инжектирайте в области, където напипвате бучки, твърди участъци или изпитвате болка; обсъдете това с Вашия лекар или с медицински специалист.

- Измийте добре ръцете си със сапун и вода.
- Извадете спринцовката с Rebif от опаковката, като отлепите пластмасовата обвивка.
- Преди инжектиране използвайте тампонче, напоено със спирт, за да почистите кожата на мястото на инжектиране. Изчакайте мястото да изсъхне. Ако по кожата Ви остане малко спирт, може да получите усещане за щипане.



- Внимателно притиснете кожата на мястото на инжектиране (за да я повдигнете леко).
- Поставете китката си върху кожата близо до мястото на инжектиране, вкарайте иглата под прав ъгъл в кожата с бързо, отсечено движение.



- Инжектирайте лекарството, като натискате буталото бавно и постепенно (натискайте буталото до изпразване на цялото съдържание от спринцовката).
- Задръжте тампона върху инжектираното място. Изтеглете иглата от кожната повърхност.

- Внимателно масажирайте инжектираното място със сух памучен тампон или марля.
- Изхвърлете всички употребени части: щом като приключите с инжектирането, незабавно изхвърлете спринцовката в подходящ за целта контейнер за отпадъци.

Ако сте използвали повече от необходимата доза Rebif

В случай на предозиране незабавно се свържете с Вашия лекар.

Ако сте пропуснали да използвате Rebif

Ако сте пропуснали да приложите доза, продължете инжектирането от следващия ден по схемата на инжектиране. Не използвайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако сте спрели употребата на Rebif

Действието на Rebif може да не бъде забелязано веднага. Затова не трябва да спирате употребата на Rebif, а да продължите редовното прилагане, за да се постигне желаният резултат. В случай че не сте сигурни относно ползите на лечението, моля консултирайте се с Вашия лекар.

Не спирайте лечението, без предварително да се свържете с Вашия лекар.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Незабавно уведомете Вашия лекар и спрете да използвате Rebif, ако получите някоя от следните сериозни нежелани реакции:

- **Сериозни алергични реакции (реакции на свръхчувствителност).** Ако веднага след приложението на Rebif получите внезапен задух, който може да се появи заедно с подуване на лицето, устните, езика или гърлото, уртикария, сърбеж по цялото тяло и усещане за слабост или безсилие, се свържете незабавно с Вашия лекар или потърсете спешна медицинска помощ. Тези реакции са *редки* (могат да засегнат до 1 на 1 000 души).
- Незабавно информирайте Вашия лекар, ако получите някой от следните симптоми, възможни при **проблем с черния дроб**: жълтеница (пожълтяване на кожата или на бялото на очите), широко разпространен сърбеж, загуба на апетит, придружена от гадене и повръщане, и лесно посиняване при натъртване. Тежките чернодробни проблеми могат да бъдат свързани с допълнителни признаци, напр. затруднена концентрация, сънливост и обърканост.
- **Депресията е честа** (може да засегне до 1 на 10 души) при лекуваните пациенти с множествена склероза. Ако чувствате **потиснатост или се появят мисли за самоубийство**, незабавно съобщете на Вашия лекар.

Обсъдете с Вашия лекар, ако при Вас се проявят някои от следните нежелани реакции:

- **Грипоподобни симптоми**, като главоболие, повишена температура, втрисане, мускулни и ставни болки, лесна уморяемост и гадене, са *много чести* (могат да засегнат повече от 1 на 10 души).
Тези симптоми обикновено са леки и са по-чести в началото на лечението, като намаляват при продължителна употреба.
За да помогне да се намалят тези симптоми, Вашият лекар може да Ви посъветва преди дозата Rebif да приемете понижаващо температурата болкоуспокояващо средство и след това - 24 часа след всяка инжекция.
- **Реакции на мястото на приложение**, включващи зачервяване, подуване, промяна на цвета, възпаление, болка и увреждане на кожата, са *много чести*.
Появата на реакции на мястото на приложение обикновено намалява с времето.
Разрушаване на тъканите (некроза), абсцес и подутина на мястото на приложение са *нечести* (могат да засегнат до 1 на 100 души).
Вижте препоръките в частта „Предупреждения и предпазни мерки“, за да сведете до минимум риска от реакции на мястото на приложение.
Мястото на приложение може да се инфектира (*нечесто*); кожата може да се подуе, да стане чувствителна и твърда, и цялата зона да бъде много болезнена. Ако получите някой от тези симптоми, свържете се с Вашия лекар за съвет.

- Може да има промяна в определени **лабораторни изследвания**. Тези промени в повечето случаи не се забелязват от пациента (безсимптомни), обикновено са обратими и леки, и най-често не изискват специфично лечение.
Може да се понижи броят на червените кръвни клетки, на белите кръвни клетки или на тромбоцитите, или поотделно (*много често*) или на всички наведнъж (*рядко*).
Възможните симптоми в резултат на тези промени могат да включват уморемост, намалена способност за борба с инфекциите, посиняване при натъртване или кървене с неясен произход. Чернодробните изследвания могат да бъдат нарушени (*много често*). Има съобщения и за възпаление на черния дроб (*нечесто*). Ако получите симптоми, предполагащи нарушение на черния дроб, като загуба на апетит, придружена от други симптоми, като гадене, повръщане, жълтеница, свържете се незабавно с Вашия лекар (вижте по-горе „Незабавно уведомете Вашия лекар...“).
- **Нарушената функция на щитовидната жлеза е нечеста**. Функцията на щитовидната жлеза може да бъде или прекалено повишена, или твърде понижена. Тези промени в активността на щитовидната жлеза почти винаги не се усещат от пациента като симптоми, но е възможно Вашият лекар да препоръча изследване, ако е необходимо.
- **Псевдорецидив на множествена склероза (с неизвестна честота)**: Има вероятност в началото на Вашето лечение с Rebif да получите симптоми, които наподобяват тези при рецидив на множествена склероза. Например може да усещате голямо напрежение или голяма слабост в мускулите, което да Ви пречи да се движите, както искате. В някои случаи тези симптоми са свързани с повишена температура или грипоподобни симптоми, описани по-горе. Ако забележите някоя от тези нежелани реакции, уведомете Вашия лекар.

Други възможни нежелани реакции включват:

Много чести (могат да засегнат повече от 1 на 10 души):

- Главоболие

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души):

- Безсъние (затруднен сън)
- Диария, гадене, повръщане
- Сърбеж, обрив (кожни обриви)
- Мускулни и ставни болки
- Уморемост, повишена температура, втрисане
- Косопад

Нечести (могат да засегнат до 1 на 100 души):

- Уртикария
- Епилептични припадъци
- Възпаление на черния дроб (хепатит)
- Затруднено дишане
- Кръвни съсиреци, например дълбока венозна тромбоза
- Нарушения на ретината (задната част на окото), като възпаление или кръвни тромби с последващи нарушения в зрението (смущения в зрението, загуба на зрение)
- Засилено потене

Редки (могат да засегнат до 1 на 1 000 души):

- Опит за самоубийство
- Сериозни кожни реакции - някои с увреждане на лигавиците

- Кръвни съсиреци в малките кръвоносни съдове, които могат да засегнат бъбреците Ви (тромботична тромбоцитопенична пурпура или хемолитично-уремичен синдром). Симптомите могат да включват по-честа поява на синини, кръвене, треска, прекомерна слабост, главоболие, замаяност или световъртеж. Възможно е Вашият лекар да установи промени в кръвта и функцията на бъбреците Ви.
- Лекарственоиндуциран лупус еритематодес: нежелана лекарствена реакция при продължителна употреба на Rebif. Симптомите могат да включват мускулна болка, ставна болка и подуване, и обрив. Възможно е да имате и други признаци, като повишена температура, загуба на тегло и умора. Обикновено симптомите отзвучават една или две седмици след спиране на лечението.
- Проблеми с бъбреците, включително образуване на белези (цикатрикси) в бъбрека, които могат да намалят Вашата бъбречна функция.
Ако получите някои или всички от следните симптоми:
 - мътна урина
 - умора
 - подуване, особено на глезените и клепачите, и наддаване на тегло.
 Уведомете Вашия лекар, тъй като това може да са признаци на възможен проблем с бъбреците.

Има съобщения за следните нежелани реакции при интерферон бета (с неизвестна честота):

- Замайване
- Нервност
- Загуба на апетит
- Разширяване на кръвоносните съдове и сърцебиене
- Нередовна менструация и/или промени в менструацията
- Белодробна артериална хипертония – заболяване, характеризиращо се с тежко стесняване на кръвоносните съдове в белите дробове, водещо до високо кръвно налягане в кръвоносните съдове, които пренасят кръв от сърцето до белите дробове. Белодробна артериална хипертония е наблюдавана в моменти по време на лечение, включително няколко години след началото на лечението с Rebif.
- Възпаление на подкожната мастна тъкан (паникулит), което може да причини усещане за втвърдяване на кожата и е възможно да се развият болезнени червени бучки или петна.

Не трябва да прекъсвате или да промените лечението без препоръка от Вашия лекар.

Деца и юноши

Нежеланите реакции при деца и юноши са сходни с тези, наблюдавани при възрастни.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Rebif

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета след “Годен до:”.

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

Да не се замразява. (За да се избегне случайно замразяване, не съхранявайте продукта близо до замразяващата камера).

При домашно лечение можете да съхранявате Rebif извън хладилник при температура до 25°C, еднократно за не повече от 14 дни. След това Rebif трябва да се постави отново в хладилник и да се използва преди изтичане на срока на годност.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Не използвайте това лекарство, ако забележите видими белези на нарушаване на качеството, например ако разтворът вече не е бистър или ако съдържа частици.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Rebif

- Активното вещество е интерферон бета-1a. Всяка спринцовка съдържа 22 микрограма, което съответства на 6 милиона международни единици (IU) интерферон бета-1a.
- Другите съставки са манитол, полоксамер 188, L-метионин, бензилов алкохол, натриев ацетат, оцетна киселина, натриев хидроксид и вода за инжекции.

Как изглежда Rebif и какво съдържа опаковката

Rebif се предлага като инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка, с прикрепена игла за самостоятелно приложение. Разтворът Rebif е бистър до опалесциращ. Предварително напълнената спринцовка е готова за употреба и съдържа 0,5 ml разтвор. Rebif 22 се предлага в опаковки по 1, 3, 12 и 36 предварително напълнени спринцовки. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

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

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

Листовка: информация за потребителя

Rebif 44 микрограма инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка интерферон бета-1a (interferon beta-1a)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Rebif и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Rebif
3. Как да използвате Rebif
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Rebif
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Rebif и за какво се използва

Rebif принадлежи към клас от лекарствени продукти, известни като интерферони. Това са естествени вещества, които пренасят информация между клетките. Интерфероните се произвеждат от човешкото тяло и изпълняват важна роля в имунната система. Чрез механизми, които все още не са напълно изяснени, интерфероните спомагат за ограничаване на увреждането на централната нервна система при множествена склероза.

Rebif е високо пречистен разтворим белтък, който е сходен с естествения интерферон бета, произвеждан от човешкото тяло.

Rebif се използва за лечение на множествена склероза. Rebif намалява честотата и тежестта на пристъпите и забавя процеса на инвалидизация. Разрешен е и за употреба при пациенти, които са имали единично клинично събитие, което е възможно да бъде първи признак на множествена склероза.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Rebif

Не използвайте Rebif

- ако сте алергични към естествен или рекомбинантен интерферон бета или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6),
- ако в момента страдате от тежка депресия.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да използвате Rebif.

- Rebif трябва да се употребява само под наблюдението на Вашия лекар.
- Преди започване на лечение с Rebif прочетете внимателно и следвайте съветите, изложени в точка “Как да използвате Rebif”, за да намалите риска от развиване на некроза на мястото на инжектиране (разкъсване на кожата и разрушаване на тъканите), която е наблюдавана при пациенти, лекувани с Rebif. Ако се появят обезпокоителни реакции на мястото на приложение, свържете се с Вашия лекар.
- Говорете с Вашия лекар или фармацевт преди да приемете Rebif, ако имате алергия (свръхчувствителност) към други лекарства.
- По време на лечението, в малките кръвоносни съдове може да се появят кръвни съсиреци. Тези кръвни съсиреци биха могли да засегнат бъбреците. Това може да се случи от няколко седмици до няколко години след започването на лечение с Rebif. Вашият лекар може да поиска да проверява кръвното налягане, кръвта (броя на тромбоцитите) и функцията на бъбреците Ви.

Уведомете Вашия лекар, в случай че имате заболяване на:

- костния мозък,
- бъбреците,
- черния дроб,
- сърцето,
- щитовидната жлеза,
- или ако сте имали депресия,
- или ако сте имали епилептични припадъци,

за да може той/тя да проследява внимателно лечението Ви и всякакво влошаване на описаните състояния.

Други лекарства и Rebif

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако използвате, наскоро сте използвали или е възможно да използвате други лекарства.

Трябва да уведомите Вашия лекар, особено ако използвате антиепилептици или антидепресанти.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

Не се очакват вредни ефекти върху новороденото/кърмачето на естествено хранене. Rebif може да се прилага в периода на кърмене.

Шофиране и работа с машини

Последиствията от самото заболяване или от неговото лечение могат да окажат въздействие върху Вашата способност за шофиране или работа с машини. В случай че това се отнася за Вас, трябва да го обсъдите с Вашия лекар.

Rebif съдържа натрий и бензилов алкохол

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

Това лекарство съдържа 2,5 mg бензилов алкохол на доза. Бензиловият алкохол може да причини алергични реакции.

Бензиловият алкохол се свързва с риск от тежки нежелани реакции, включително проблеми с дишането (наречено “синдром на задушаване”) при малки деца.

Да не се използва за повече от една седмица при малки деца (на възраст под 3 години), освен ако не е препоръчано от Вашия лекар или фармацевт.

Обърнете се към Вашия лекар или фармацевт за съвет, ако сте бременна или кърмите, или ако имате заболяване на бъбреците или черния дроб, защото големи количества бензилов алкохол могат да се натрупат в организма Ви и може да причинят нежелана реакция (наречена „метаболитна ацидоза“).

3. Как да използвате Rebif

Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар.

Когато започнете да използвате Rebif, се препоръчва да започнете лечението с постепенно увеличаване на дозата (така нареченото „титриране на дозата“) в продължение на 4 седмици, което да помогне за намаляване на нежеланите реакции. Предлагат се опаковки Rebif 44 микрограма в патрон за употреба с електронното устройство за инжектиране RebiSmart, което автоматично коригира дозата Ви през първия месец на лечение.

Доза

Пациенти с единично клинично събитие

Обичайната доза е 44 микрограма (12 милиона IU), прилагани три пъти седмично.

Пациенти с множествена склероза

Обичайната доза е 44 микрограма (12 милиона IU), прилагани три пъти седмично.

По-ниска доза от 22 микрограма (6 милиона IU), прилагани три пъти седмично, се препоръчва за пациенти, които не могат да понесат по-висока доза.

Rebif трябва да се прилага три пъти седмично и ако е възможно:

- в едни и същи три дни всяка седмица (през интервал от най-малко 48 часа, напр. понеделник, сряда, петък),
- по едно и също време на деня (за предпочитане вечер).

Употреба при деца и юноши (на възраст 2 до 17 години)

Не са провеждани официални клинични проучвания при деца или юноши. Въпреки това, налични са някои клинични данни, предполагащи, че профилът на безопасността при деца и юноши, получаващи Rebif 22 микрограма или Rebif 44 микрограма три пъти седмично, е сходен с този, наблюдаван при възрастни.

Употреба при деца (под 2-годишна възраст)

Rebif не се препоръчва за употреба при деца под 2-годишна възраст.

Начин на приложение

Rebif е предназначен за подкожно (под кожата) приложение.

Първата(ите) инжекция(и) трябва да бъде(ат) поставена(и) под наблюдение на медицински специалист с необходимата квалификация. След подходящо обучение Вие, член на Вашето семейство, приятел или лице, което се грижи за Вас, може да използва спринцовките Rebif за прилагане на лекарството в домашни условия. Можете да я поставяте също така и с помощта на подходящо автоинжекционно устройство.

За приложение на Rebif, моля прочетете внимателно следните инструкции:

Това лекарство е предназначено за еднократна употреба.

Използвайте само бистър до опалесциращ разтвор без частици или видими признаци на влошаване на качеството.

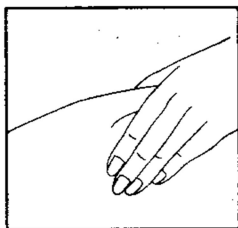
Как да инжектирате Rebif



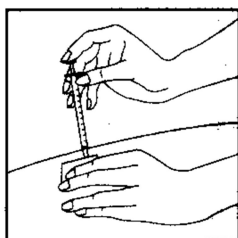
- Изберете място за инжектиране. Вашият лекар ще Ви посъветва относно възможните места за поставяне на инжекцията (подходящите места включват горната част на бедрата и долната част на корема). Хванете спринцовката като молив или стреличка. Препоръчва се да следите и да сменяте местата на поставяне на инжекцията, за да избегнете често инжектиране върху една и съща област, с цел да се намали рискът от некрози на мястото на инжектиране.

ЗАБЕЛЕЖКА: Не инжектирайте в области, където напипвате бучки, твърди участъци или изпитвате болка; обсъдете това с Вашия лекар или с медицински специалист.

- Измийте добре ръцете си със сапун и вода.
- Извадете спринцовката с Rebif от опаковката, като отлепите пластмасовата обвивка.
- Преди инжектиране използвайте тампонче, напоено със спирт, за да почистите кожата на мястото на инжектиране. Изчакайте мястото да изсъхне. Ако по кожата Ви остане малко спирт, може да получите усещане за щипане.



- Внимателно притиснете кожата на мястото на инжектиране (за да я повдигнете леко).
- Поставете китката си върху кожата близо до мястото на инжектиране, вкарайте иглата под прав ъгъл в кожата с бързо, отсечено движение.



- Инжектирайте лекарството, като натискате буталото бавно и постепенно (натискайте буталото до изпразване на цялото съдържание от спринцовката).
- Задръжте тампона върху инжектираното място. Изтеглете иглата от кожната повърхност.

- Внимателно масажирайте инжектираното място със сух памучен тампон или марля.
- Изхвърлете всички употребени части: щом като приключите с инжектирането, незабавно изхвърлете спринцовката в подходящ за целта контейнер за отпадъци.

Ако сте използвали повече от необходимата доза Rebif

В случай на предозиране незабавно се свържете с Вашия лекар.

Ако сте пропуснали да използвате Rebif

Ако сте пропуснали да приложите доза, продължете инжектирането от следващия ден по схемата на инжектиране. Не използвайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако сте спрели употребата на Rebif

Действието на Rebif може да не бъде забелязано веднага. Затова не трябва да спирате употребата на Rebif, а да продължите редовното прилагане, за да се постигне желаният резултат. В случай че не сте сигурни относно ползите на лечението, моля консултирайте се с Вашия лекар.

Не спирайте лечението, без предварително да се свържете с Вашия лекар.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Незабавно уведомете Вашия лекар и спрете да използвате Rebif, ако получите някоя от следните сериозни нежелани реакции:

- **Сериозни алергични реакции (реакции на свръхчувствителност).** Ако веднага след приложението на Rebif получите внезапен задух, който може да се появи заедно с подуване на лицето, устните, езика или гърлото, уртикария, сърбеж по цялото тяло и усещане за слабост или безсилие, се свържете незабавно с Вашия лекар или потърсете спешна медицинска помощ. Тези реакции са *редки* (могат да засегнат до 1 на 1 000 души).
- Незабавно информирайте Вашия лекар, ако получите някой от следните симптоми, възможни при **проблем с черния дроб**: жълтеница (пожълтяване на кожата или на бялото на очите), широко разпространен сърбеж, загуба на апетит, придружена от гадене и повръщане, и лесно посиняване при натъртване. Тежките чернодробни проблеми могат да бъдат свързани с допълнителни признаци, напр. затруднена концентрация, сънливост и обърканост.
- **Депресията е честа** (може да засегне до 1 на 10 души) при лекуваните пациенти с множествена склероза. Ако чувствате **потиснатост или се появят мисли за самоубийство**, незабавно съобщете на Вашия лекар.

Обсъдете с Вашия лекар, ако при Вас се проявят някои от следните нежелани реакции:

- **Грипоподобни симптоми**, като главоболие, повишена температура, втрисане, мускулни и ставни болки, лесна уморяемост и гадене, са *много чести* (могат да засегнат повече от 1 на 10 души).
Тези симптоми обикновено са леки и са по-чести в началото на лечението, като намаляват при продължителна употреба.
За да помогне да се намалят тези симптоми, Вашият лекар може да Ви посъветва преди дозата Rebif да приемете понижаващо температурата болкоуспокояващо средство и след това - 24 часа след всяка инжекция.
- **Реакции на мястото на приложение**, включващи зачервяване, подуване, промяна на цвета, възпаление, болка и увреждане на кожата, са *много чести*.
Появата на реакции на мястото на приложение обикновено намалява с времето.
Разрушаване на тъканите (некроза), абсцес и подутина на мястото на приложение са *нечести* (могат да засегнат до 1 на 100 души).
Вижте препоръките в частта „Предупреждения и предпазни мерки“, за да сведете до минимум риска от реакции на мястото на приложение.
Мястото на приложение може да се инфектира (*нечесто*); кожата може да се подуе, да стане чувствителна и твърда, и цялата зона да бъде много болезнена. Ако получите някой от тези симптоми, свържете се с Вашия лекар за съвет.

- Може да има промяна в определени **лабораторни изследвания**. Тези промени в повечето случаи не се забелязват от пациента (безсимптомни), обикновено са обратими и леки, и най-често не изискват специфично лечение.
Може да се понижи броят на червените кръвни клетки, на белите кръвни клетки или на тромбоцитите, или поотделно (*много често*) или на всички наведнъж (*рядко*).
Възможните симптоми в резултат на тези промени могат да включват уморемост, намалена способност за борба с инфекциите, посиняване при натъртване или кървене с неясен произход. Чернодробните изследвания могат да бъдат нарушени (*много често*). Има съобщения и за възпаление на черния дроб (*нечесто*). Ако получите симптоми, предполагащи нарушение на черния дроб, като загуба на апетит, придружена от други симптоми, като гадене, повръщане, жълтеница, свържете се незабавно с Вашия лекар (вижте по-горе „Незабавно уведомете Вашия лекар...“).
- **Нарушената функция на щитовидната жлеза е нечеста.** Функцията на щитовидната жлеза може да бъде или прекалено повишена, или твърде понижена. Тези промени в активността на щитовидната жлеза почти винаги не се усещат от пациента като симптоми, но е възможно Вашият лекар да препоръча изследване, ако е необходимо.
- **Псевдорецидив на множествена склероза (с неизвестна честота):** Има вероятност в началото на Вашето лечение с Rebif да получите симптоми, които наподобяват тези при рецидив на множествена склероза. Например може да усещате голямо напрежение или голяма слабост в мускулите, което да Ви пречи да се движите, както искате. В някои случаи тези симптоми са свързани с повишена температура или грипоподобни симптоми, описани по-горе. Ако забележите някоя от тези нежелани реакции, уведомете Вашия лекар.

Други възможни нежелани реакции включват:

Много чести (могат да засегнат повече от 1 на 10 души):

- Главоболие

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души):

- Безсъние (затруднен сън)
- Диария, гадене, повръщане
- Сърбеж, обрив (кожни обриви)
- Мускулни и ставни болки
- Уморемост, повишена температура, втрисане
- Косопад

Нечести (могат да засегнат до 1 на 100 души):

- Уртикария
- Епилептични припадъци
- Възпаление на черния дроб (хепатит)
- Затруднено дишане
- Кръвни съсиреци, например дълбока венозна тромбоза
- Нарушения на ретината (задната част на окото), като възпаление или кръвни тромби с последващи нарушения в зрението (смущения в зрението, загуба на зрение)
- Засилено потене

Редки (могат да засегнат до 1 на 1 000 души):

- Опит за самоубийство
- Сериозни кожни реакции - някои с увреждане на лигавиците
- Кръвни съсиреци в малките кръвоносни съдове, които могат да засегнат бъбреците Ви (тромботична тромбоцитопенична пурпура или хемолитично-уремичен синдром). Симптомите могат да включват по-честа поява на синини, кръвене, треска, прекомерна слабост, главоболие, замаяност или световъртеж. Възможно е Вашият лекар да установи промени в кръвта и функцията на бъбреците Ви.
- Лекарственоиндуциран лупус еритематодес: нежелана лекарствена реакция при продължителна употреба на Rebif. Симптомите могат да включват мускулна болка, ставна болка и подуване, и обрив. Възможно е да имате и други признаци, като повишена температура, загуба на тегло и умора. Обикновено симптомите отзвучават една или две седмици след спиране на лечението.
- Проблеми с бъбреците, включително образуване на белези (цикатрикси) в бъбрека, които могат да намалят Вашата бъбречна функция.
Ако получите някои или всички от следните симптоми:
 - мътна урина
 - умора
 - подуване, особено на глезените и клепачите, и наддаване на тегло.Уведомете Вашия лекар, тъй като това може да са признаци на възможен проблем с бъбреците.

Има съобщения за следните нежелани реакции при интерферон бета (с неизвестна честота):

- Замайване
- Нервност
- Загуба на апетит
- Разширяване на кръвоносните съдове и сърцебиене
- Нередовна менструация и/или промени в менструацията
- Белодробна артериална хипертония – заболяване, характеризиращо се с тежко стесняване на кръвоносните съдове в белите дробове, водещо до високо кръвно налягане в кръвоносните съдове, които пренасят кръв от сърцето до белите дробове. Белодробна артериална хипертония е наблюдавана в моменти по време на лечение, включително няколко години след началото на лечението с Rebif.
- Възпаление на подкожната мастна тъкан (паникулит), което може да причини усещане за втвърдяване на кожата и е възможно да се развият болезнени червени бучки или петна.

Не трябва да прекъсвате или да променяте лечението без препоръка от Вашия лекар.

Деца и юноши

Нежеланите реакции при деца и юноши са сходни с тези, наблюдавани при възрастни.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване](#), посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Rebif

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета след “Годен до:”.

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

Да не се замразява. (За да се избегне случайно замразяване, не съхранявайте продукта близо до замразяващата камера).

При домашно лечение можете да съхранявате Rebif извън хладилник при температура до 25°C, еднократно за не повече от 14 дни. След това Rebif трябва да се постави отново в хладилник и да се използва преди изтичане на срока на годност.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Не използвайте това лекарство, ако забележите видими белези на нарушаване на качеството, например ако разтворът вече не е бистър или ако съдържа частици.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Rebif

- Активното вещество е интерферон бета-1a. Всяка спринцовка съдържа 44 микрограма, което съответства на 12 милиона международни единици (IU) интерферон бета-1a.
- Другите съставки са манитол, полоксамер 188, L-метионин, бензилов алкохол, натриев ацетат, оцетна киселина, натриев хидроксид и вода за инжекции.

Как изглежда Rebif и какво съдържа опаковката

Rebif се предлага като инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка, с прикрепена игла за самостоятелно приложение. Разтворът Rebif е бистър до опалесциращ. Предварително напълнената спринцовка е готова за употреба и съдържа 0,5 ml разтвор. Rebif се предлага в опаковки по 1, 3, 12 и 36 предварително напълнени спринцовки. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

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

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

Листовка: информация за потребителя

Rebif 22 микрограма/0,5 ml инжекционен разтвор в патрон интерферон бета-1a (interferon beta-1a)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Rebif и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Rebif
3. Как да използвате Rebif
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Rebif
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Rebif и за какво се използва

Rebif принадлежи към клас от лекарствени продукти, известни като интерферони. Това са естествени вещества, които пренасят информация между клетките. Интерфероните се произвеждат от човешкото тяло и изпълняват важна роля в имунната система. Чрез механизми, които все още не са напълно изяснени, интерфероните спомагат за ограничаване на увреждането на централната нервна система при множествена склероза.

Rebif е високо пречистен разтворим белтък, който е сходен с естествения интерферон бета, произвеждан от човешкото тяло.

Rebif се използва за лечение на множествена склероза. Rebif намалява честотата и тежестта на пристъпите и забавя процеса на инвалидизация.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Rebif

Не използвайте Rebif

- ако сте алергични към естествен или рекомбинантен интерферон бета или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6),
- ако в момента страдате от тежка депресия.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да използвате Rebif.

- Rebif трябва да се употребява само под наблюдението на Вашия лекар.
- Преди започване на лечение с Rebif прочетете внимателно и следвайте съветите, изложени в точка “Как да използвате Rebif”, за да намалите риска от развиване на некроза на мястото на инжектиране (разкъсване на кожата и разрушаване на тъканите), която е наблюдавана при пациенти, лекувани с Rebif. Ако се появят обезпокоителни реакции на мястото на приложение, свържете се с Вашия лекар.

- Говорете с Вашия лекар или фармацевт преди да приемете Rebif, ако имате алергия (свръхчувствителност) към други лекарства.
- По време на лечението, в малките кръвоносни съдове може да се появят кръвни съсиреци. Тези кръвни съсиреци биха могли да засегнат бъбреците. Това може да се случи от няколко седмици до няколко години след започването на лечение с Rebif. Вашият лекар може да поиска да проверява кръвното налягане, кръвта (броя на тромбоцитите) и функцията на бъбреците Ви.

Уведомете Вашия лекар, в случай че имате заболяване на:

- костния мозък,
- бъбреците,
- черния дроб,
- сърцето,
- щитовидната жлеза
- или ако сте имали депресия,
- или ако сте имали епилептични припадъци,

за да може той/тя да проследява внимателно лечението Ви и всякакво влошаване на описаните състояния.

Други лекарства и Rebif

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако използвате, наскоро сте използвали или е възможно да използвате други лекарства.

Трябва да уведомите Вашия лекар особено, ако използвате антиепилептици или антидепресанти.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

Не се очакват вредни ефекти върху новороденото/кърмачето на естествено хранене. Rebif може да се прилага в периода на кърмене.

Шофиране и работа с машини

Последствията от самото заболяване или от неговото лечение могат да окажат въздействие върху Вашата способност за шофиране или работа с машини. В случай че това се отнася за Вас, трябва да го обсъдите с Вашия лекар.

Rebif съдържа натрий и бензилов алкохол

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

Това лекарство съдържа 2,5 mg бензилов алкохол на доза. Бензиловият алкохол може да причини алергични реакции.

Бензиловият алкохол се свързва с риск от тежки нежелани реакции, включително проблеми с дишането (наречено “синдром на задушаване”) при малки деца.

Да не се използва за повече от една седмица при малки деца (на възраст под 3 години), освен ако не е препоръчано от Вашия лекар или фармацевт.

Обърнете се към Вашия лекар или фармацевт за съвет, ако сте бременна или кърмите, или ако имате заболяване на бъбреците или черния дроб, защото големи количества бензилов алкохол могат да се натрупат в организма Ви и може да причинят нежелана реакция (наречена „метаболитна ацидоза“).

3. Как да използвате Rebif

Това лекарство е предназначено за многократна употреба.

Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар.

Доза

Обичайната доза е 44 микрограма (12 милиона IU), прилагани три пъти седмично. Вашият лекар Ви е предписал по-ниска доза от 22 микрограма (6 милиона IU), прилагани три пъти седмично. Тази по-ниска доза се препоръчва за пациенти, които не могат да понесат по-висока доза.

Rebif трябва да се прилага три пъти седмично и ако е възможно:

- в едни и същи три дни всяка седмица (през интервал от най-малко 48 часа, напр. понеделник, сряда, петък),
- по едно и също време на деня (за предпочитане вечер).

Употреба при деца и юноши (на възраст 2 до 17 години)

Не са провеждани официални клинични проучвания при деца или юноши. Въпреки това, налични са някои клинични данни, предполагащи, че профилът на безопасността при деца и юноши, получаващи Rebif 22 микрограма или Rebif 44 микрограма три пъти седмично, е сходен с този, наблюдаван при възрастни.

Употреба при деца (под 2-годишна възраст)

Rebif не се препоръчва за употреба при деца под 2-годишна възраст.

Начин на приложение

- Rebif е предназначен за подкожно (под кожата) приложение.
- Първата(ите) инжекция(и) трябва да бъде(ат) поставена(и) под наблюдение на медицински специалист с необходимата квалификация. След подходящо обучение Вие, член на Вашето семейство, приятел или лице, което се грижи за Вас, може да използва патроните Rebif с Вашето устройство за прилагане на лекарството в домашни условия.
- Патронът трябва да се използва с електронното устройство за инжектиране RebiSmart.
- Пълни инструкции за употреба са предоставени с Вашето устройство. Моля спазвайте тези инструкции внимателно.
- Кратки инструкции как да използвате патроните Rebif са дадени по-долу.

Преди да започнете

- Измийте добре ръцете си със сапун и вода.
- Извадете патрона Rebif от блистерната опаковка като отлепите пластмасовата обвивка.
- Проверете (веднага след изваждане от хладилника) дали патронът в опаковката или в устройството случайно не е замръзнал. Трябва да се използва само бистър до опалесциращ разтвор без частици и видими признаци на влошаване на качеството.
- За да поставите патрона в устройството и да направите инжекцията, следвайте Инструкции за употреба на Вашето устройство.

Къде да инжектирате Rebif



- Изберете място за инжектиране. Вашият лекар ще Ви посъветва относно възможните места за поставяне на инжекцията (подходящите места включват горната част на бедрата и долната част на корема). Препоръчва се да следите и да сменяте местата на поставяне на инжекцията, за да избегнете често инжектиране върху една и съща област, с цел да се намали рискът от некрози на мястото на инжектиране.
- **ЗАБЕЛЕЖКА:** Не инжектирайте в области, където напипвате бучки, твърди участъци или изпитвате болка; обсъдете това с Вашия лекар или с медицински специалист.
- Преди инжектиране използвайте тампонче, напоено със спирт, за да почистите кожата на мястото на инжектиране. Изчакайте мястото да изсъхне. Ако по кожата Ви остане малко спирт, може да получите усещане за щипане.

Как да инжектирате Rebif

- Вашият лекар ще Ви покаже как да избирате точната доза от 22 микрограма. Моля, прочетете също инструкциите в ръководството за употреба, предоставени с Вашето устройство (RebiSmart).

RebiSmart	• Моля, преди инжектиране проверете дали дозата, показана на екрана на устройството, съответства на предписаната доза от 22 микрограма. • Поставете RebiSmart под прав ъгъл (90°) върху кожата. • Натиснете бутона за инжектиране. По време на инжекцията, бутонът ще свети. • Изчакайте, докато светлината се изключи. Това Ви показва, че инжектирането е приключило. • Отделете RebiSmart от мястото на инжектиране.
------------------	---

След инжектирането на Rebif с RebiSmart

- Свалете и изхвърлете иглата съгласно инструкциите за употреба, предоставени с Вашето устройство.
- Внимателно масажирайте инжектираното място със сух памучен тампон или марля.
- Съхранявайте Вашето устройство, съдържащо патрон с Rebif, както е указано в точка 5. „Как да съхранявате Rebif“.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, моля попитайте Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт.

Ако сте използвали повече от необходимата доза Rebif:

В случай на предозиране незабавно се свържете с Вашия лекар.

Ако сте пропуснали да използвате Rebif:

Ако сте пропуснали да приложите доза, продължете инжектирането от следващия ден по схемата на инжектиране. Не използвайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако сте спрели употребата на Rebif:

Действието на Rebif може да не бъде забелязано веднага. Затова не трябва да спирате употребата на Rebif, а да продължите редовното прилагане, за да се постигне желаният резултат. В случай, че не сте сигурни относно ползите на лечението, моля консултирайте се с Вашия лекар.

Не спирайте лечението, без предварително да се свържете с Вашия лекар.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Незабавно уведомете Вашия лекар и спрете да използвате Rebif, ако получите някоя от следните сериозни нежелани реакции:

- **Сериозни алергични реакции (реакции на свръхчувствителност).** Ако веднага след приложението на Rebif получите внезапен задух, който може да се появи заедно с подуване на лицето, устните, езика или гърлото, уртикария, сърбеж по цялото тяло и усещане за слабост или безсилие, се свържете незабавно с Вашия лекар или потърсете спешна медицинска помощ. Тези реакции са *редки* (могат да засегнат до 1 на 1 000 души).
- Незабавно информирайте Вашия лекар, ако получите някой от следните симптоми, възможни при **проблем с черния дроб**: жълтеница (пожълтяване на кожата или на бялото на очите), широко разпространен сърбеж, загуба на апетит, придружена от гадене и повръщане, и лесно посиняване при натъртване. Тежките чернодробни проблеми могат да бъдат свързани с допълнителни признаци, напр. затруднена концентрация, сънливост и обърканост.
- **Депресията е честа** (може да засегне до 1 на 10 души) при лекуваните пациенти с множествена склероза. Ако чувствате **потиснатост или се появят мисли за самоубийство**, незабавно съобщете на Вашия лекар.

Обсъдете с Вашия лекар, ако при Вас се проявят някои от следните нежелани реакции:

- **Грипоподобни симптоми**, като главоболие, повишена температура, втрисане, мускулни и ставни болки, лесна уморяемост и гадене, са *много чести* (могат да засегнат повече от 1 на 10 души).
Тези симптоми обикновено са леки и са по-чести в началото на лечението, като намаляват при продължителна употреба.
За да помогне да се намалят тези симптоми, Вашият лекар може да Ви посъветва преди дозата Rebif да приемете понижаващо температурата болкоуспокояващо средство и след това - 24 часа след всяка инжекция.
- **Реакции на мястото на приложение**, включващи зачервяване, подуване, промяна на цвета, възпаление, болка и увреждане на кожата, са *много чести*.
Появата на реакции на мястото на приложение обикновено намалява с времето.
Разрушаване на тъканите (некроза), абсцес и подутина на мястото на приложение са *нечести* (могат да засегнат до 1 на 100 души).
Вижте препоръките в частта „Предупреждения и предпазни мерки“, за да сведете до минимум риска от реакции на мястото на приложение.

Мястото на приложение може да се инфектира (*нечесто*); кожата може да се подуе, да стане чувствителна и твърда и цялата зона да бъде много болезнена. Ако получите някой от тези симптоми, свържете се с Вашия лекар за съвет.

- Може да има промяна в определени **лабораторни изследвания**. Тези промени в повечето случаи не се забелязват от пациента (безсимптомни), обикновено са обратими и леки и най-често не изискват специфично лечение.
Може да се понижи броят на червените кръвни клетки, на белите кръвни клетки или на тромбоцитите, или поотделно (*много често*) или на всички наведнъж (*рядко*).
Възможните симптоми в резултат на тези промени могат да включват уморемост, намалена способност за борба с инфекциите, посиняване при натъртване или кървене с неясен произход. Чернодробните изследвания могат да бъдат нарушени (*много често*). Има съобщения и за възпаление на черния дроб (*нечесто*). Ако получите симптоми, предполагащи нарушение на черния дроб, като загуба на апетит, придружена от други симптоми, като гадене, повръщане, жълтеница, свържете се незабавно с Вашия лекар (вижте по-горе „Незабавно уведомете Вашия лекар...“).
- **Нарушената функция на щитовидната жлеза е нечеста**. Функцията на щитовидната жлеза може да бъде или прекалено повишена, или твърде понижена. Тези промени в активността на щитовидната жлеза почти винаги не се усещат от пациента като симптоми, но е възможно Вашият лекар да препоръча изследване, ако е необходимо.
- **Псевдорецидив на множествена склероза (с неизвестна честота)**: Има вероятност в началото на Вашето лечение с Rebif да получите симптоми, които наподобяват тези при рецидив на множествена склероза. Например може да усещате голямо напрежение или голяма слабост в мускулите, което да Ви пречи да се движите, както искате. В някои случаи тези симптоми са свързани с повишена температура или грипopodobни симптоми, описани по-нагоре. Ако забележите някоя от тези нежелани реакции, уведомете Вашия лекар.

Други възможни нежелани реакции включват:

Много чести (могат да засегнат повече от 1 на 10 души):

- Главоболие

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души):

- Безсъние (затруднен сън)
- Диария, гадене, повръщане
- Сърбеж, обрив (кожни обриви)
- Мускулни и ставни болки
- Уморемост, повишена температура, втрисане
- Косопад

Нечести (могат да засегнат до 1 на 100 души):

- Уртикария
- Епилептични припадъци
- Възпаление на черния дроб (хепатит)
- Затруднено дишане
- Кръвни съсиреци, например дълбока венозна тромбоза
- Нарушения на ретината (задната част на окото), като възпаление или кръвни тромби с последващи нарушения в зрението (смушания в зрението, загуба на зрение)
- Засилено потене

Редки (могат да засегнат до 1 на 1 000 души):

- Опит за самоубийство
- Сериозни кожни реакции - някои с увреждане на лигавиците

- Кръвни съсиреци в малките кръвоносни съдове, които могат да засегнат бъбреците Ви (тромботична тромбоцитопенична пурпура или хемолитично-уремичен синдром). Симптомите могат да включват по-честа поява на синини, кръвене, треска, прекомерна слабост, главоболие, замаяност или световъртеж. Възможно е Вашият лекар да установи промени в кръвта и функцията на бъбреците Ви.
- Лекарственоиндуциран лупус еритематодес: нежелана лекарствена реакция при продължителна употреба на Rebif. Симптомите могат да включват мускулна болка, ставна болка и подуване, и обрив. Възможно е да имате и други признаци, като повишена температура, загуба на тегло и умора. Обикновено симптомите отзвучават една или две седмици след спиране на лечението.
- Проблеми с бъбреците, включително образуване на белези (цикатрикси) в бъбрека, които могат да намалят Вашата бъбречна функция.
Ако получите някои или всички от следните симптоми:
 - мътна урина
 - умора
 - подуване, особено на глезените и клепачите, и наддаване на тегло.
 Уведомете Вашия лекар, тъй като това може да са признаци на възможен проблем с бъбреците.

Има съобщения за следните нежелани реакции при интерферон бета (с неизвестна честота):

- Замайване
- Нервност
- Загуба на апетит
- Разширяване на кръвоносните съдове и сърцебиене
- Нередовна менструация и/или промени в менструацията.
- Белодробна артериална хипертония – заболяване, характеризиращо се с тежко стесняване на кръвоносните съдове в белите дробове, водещо до високо кръвно налягане в кръвоносните съдове, които пренасят кръв от сърцето до белите дробове. Белодробна артериална хипертония е наблюдавана в моменти по време на лечение, включително няколко години след началото на лечението с Rebif.
- Възпаление на подкожната мастна тъкан (паникулит), което може да причини усещане за втвърдяване на кожата и е възможно да се развият болезнени червени бучки или петна.

Не трябва да прекъсвате или да променяте лечението без препоръка от Вашия лекар.

Деца и юноши

Нежеланите реакции при деца и юноши са сходни с тези, наблюдавани при възрастни.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Rebif

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета след “Годен до:”.

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

Да не се замразява. (За да се избегне случайно замразяване, не съхранявайте продукта близо до замразяващата камера).

След първото инжектиране да се използва в рамките на 28 дни.

Устройството (RebiSmart), съдържащо предварително напълнен патрон с Rebif трябва да се съхранява в кутията за съхранение на устройството в хладилник (2°C – 8°C).

При домашно лечение можете да съхранявате Rebif извън хладилник при температура до 25°C, еднократно за не повече от 14 дни. След това Rebif трябва да се постави отново в хладилник и да се използва преди изтичане на срока на годност.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Не използвайте това лекарство, ако забележите видими белези на нарушаване на качеството, например ако разтворът в патрона вече не е бистър и безцветен или ако съдържа частици.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Rebif

- Активното вещество е интерферон бета-1a. Всеки патрон съдържа 66 микрограма, което съответства на 18 милиона международни единици (IU) интерферон бета-1a.
- Другите съставки са манитол, полоксамер 188, L-метионин, бензилов алкохол, натриев ацетат, оцетна киселина, натриев хидроксид и вода за инжекции.

Как изглежда Rebif и какво съдържа опаковката

Предварително напълнен патрон (от стъкло тип 1) със запушалка на буталото (от гума) и обкатка (от алуминий и хлоробутилова гума), съдържащ 1,5 ml разтвор. Опаковка от 4 или 12 патрона. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

Патронът трябва да се използва с електронното устройство за инжектиране RebiSmart. Устройството се доставя отделно.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

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

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

Листовка: информация за потребителя

Rebif 44 микрограма/0,5 ml инжекционен разтвор в патрон интерферон бета-1a (interferon beta-1a)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Rebif и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Rebif
3. Как да използвате Rebif
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Rebif
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Rebif и за какво се използва

Rebif принадлежи към клас от лекарствени продукти, известни като интерферони. Това са естествени вещества, които пренасят информация между клетките. Интерфероните се произвеждат от човешкото тяло и изпълняват важна роля в имунната система. Чрез механизми, които все още не са напълно изяснени, интерфероните спомагат за ограничаване на увреждането на централната нервна система при множествена склероза.

Rebif е високо пречистен разтворим белтък, който е сходен с естествения интерферон бета, произвеждан от човешкото тяло.

Rebif се използва за лечение на множествена склероза. Rebif намалява честотата и тежестта на пристъпите и забавя процеса на инвалидизация. Разрешен е и за употреба при пациенти, които са имали единично клинично събитие, което е възможно да бъде първи признак на множествена склероза.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Rebif

Не използвайте Rebif

- ако сте алергични към естествен или рекомбинантен интерферон бета или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6),
- ако в момента страдате от тежка депресия.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да използвате Rebif.

- Rebif трябва да се употребява само под наблюдението на Вашия лекар.
- Преди започване на лечение с Rebif прочетете внимателно и следвайте съветите, изложени в точка “Как да използвате Rebif”, за да намалите риска от развиване на некроза на мястото на инжектиране (разкъсване на кожата и разрушаване на тъканите), която е наблюдавана при пациенти, лекувани с Rebif. Ако се появят обезпокоителни реакции на мястото на приложение, свържете се с Вашия лекар.
- Говорете с Вашия лекар или фармацевт преди да приемете Rebif, ако имате алергия (свръхчувствителност) към други лекарства.
- По време на лечението, в малките кръвоносни съдове може да се появят кръвни съсиреци. Тези кръвни съсиреци биха могли да засегнат бъбреците. Това може да се случи от няколко седмици до няколко години след започването на лечение с Rebif. Вашият лекар може да поиска да проверява кръвното налягане, кръвта (броя на тромбоцитите) и функцията на бъбреците Ви.

Уведомете Вашия лекар, в случай че имате заболяване на:

- костния мозък,
- бъбреците,
- черния дроб,
- сърцето,
- щитовидната жлеза
- или ако сте имали депресия,
- или ако сте имали епилептични припадъци,

за да може той/тя да проследява внимателно лечението Ви и всякакво влошаване на описаните състояния.

Други лекарства и Rebif

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако използвате, наскоро сте използвали или е възможно да използвате други лекарства.

Трябва да уведомите Вашия лекар особено, ако използвате антиепилептици или антидепресанти.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

Не се очакват вредни ефекти върху новороденото/кърмачето на естествено хранене. Rebif може да се прилага в периода на кърмене.

Шофиране и работа с машини

Последствията от самото заболяване или от неговото лечение могат да окажат въздействие върху Вашата способност за шофиране или работа с машини. В случай че това се отнася за Вас, трябва да го обсъдите с Вашия лекар.

Rebif съдържа натрий и бензилов алкохол

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

Това лекарство съдържа 2,5 mg бензилов алкохол на доза. Бензиловият алкохол може да причини алергични реакции.

Бензиловият алкохол се свързва с риск от тежки нежелани реакции, включително проблеми с дишането (наречено “синдром на задушаване”) при малки деца.

Да не се използва за повече от една седмица при малки деца (на възраст под 3 години), освен ако не е препоръчано от Вашия лекар или фармацевт.

Обърнете се към Вашия лекар или фармацевт за съвет, ако сте бременна или кърмите, или ако имате заболяване на бъбреците или черния дроб, защото големи количества бензилов алкохол могат да се натрупат в организма Ви и може да причинят нежелана реакция (наречена „метаболитна ацидоза“).

3. Как да използвате Rebif

Това лекарство е предназначено за многократна употреба.

Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар.

Първоначално титриране на дозата

Когато започнете да използвате Rebif, се препоръчва да започнете лечението с постепенно увеличаване на дозата (така нареченото „титриране на дозата“) за период от 4 седмици, за да се намалят някои от нежеланите реакции. Препоръчва се:

- през първата и втората седмица да инжектирате Rebif 8,8 микрограма три пъти седмично.
- през третата и четвъртата седмица да инжектирате Rebif 22 микрограма три пъти седмично.

От петата седмица нататък, след като сте завършили началния си период, ще спазвате обичайната схема на прилагане, предписана от Вашия лекар.

Обичайна доза

Пациенти с единично клинично събитие

Обичайната доза е 44 микрограма (12 милиона IU), прилагани три пъти седмично.

Пациенти с множествена склероза

Обичайната доза е 44 микрограма (12 милиона IU), прилагани три пъти седмично.

По-ниска доза от 22 микрограма (6 милиона IU), прилагани три пъти седмично, се препоръчва за пациенти, които не могат да понесат по-висока доза.

Rebif трябва да се прилага три пъти седмично и ако е възможно:

- в едни и същи три дни всяка седмица (през интервал от най-малко 48 часа, напр. понеделник, сряда, петък),
- по едно и също време на деня (за предпочитане вечер).

Употреба при деца и юноши (на възраст 2 до 17 години)

Не са провеждани официални клинични проучвания при деца или юноши. Въпреки това, налични са някои клинични данни, предполагащи, че профилът на безопасността при деца и юноши, получаващи Rebif 22 микрограма или Rebif 44 микрограма три пъти седмично, е сходен с този, наблюдаван при възрастни.

Употреба при деца (под 2-годишна възраст)

Rebif не се препоръчва за употреба при деца под 2-годишна възраст.

Начин на приложение

- Rebif е предназначен за подкожно (под кожата) приложение.
- Първата(ите) инжекция(и) трябва да бъде(ат) поставена(и) под наблюдение на медицински специалист с необходимата квалификация. След подходящо обучение Вие, член на Вашето семейство, приятел или лице, което се грижи за Вас, може да използва патроните Rebif с Вашето устройство за прилагане на лекарството в домашни условия.

- Патронът трябва да се използва с електронното устройство за инжектиране RebiSmart.
- Пълни инструкции за употреба са предоставени с Вашето устройство. Моля спазвайте тези инструкции внимателно.
- Кратки инструкции как да използвате патроните Rebif са дадени по-долу.

Преди да започнете

- Измийте добре ръцете си със сапун и вода.
- Извадете патрона Rebif от блистерната опаковка като отлепите пластмасовата обвивка.
- Проверете (веднага след изваждане от хладилника) дали патронът в опаковката или в устройството случайно не е замръзнал. Трябва да се използва само бистър до опалесциращ разтвор без частици и видими признаци на влошаване на качеството.
- За да поставите патрона в устройството и да направите инжекцията, следвайте Инструкции за употреба на Вашето устройство.

Къде да инжектирате Rebif



- Изберете място за инжектиране. Вашият лекар ще Ви посъветва относно възможните места за поставяне на инжекцията (подходящите места включват горната част на бедрата и долната част на корема). Препоръчва се да следите и да сменяте местата на поставяне на инжекцията, за да избегнете често инжектиране върху една и съща област, с цел да се намали рискът от некрози на мястото на инжектиране.
- **ЗАБЕЛЕЖКА:** Не инжектирайте в области, където напипвате бучки, твърди участъци или изпитвате болка; обсъдете това с Вашия лекар или с медицински специалист.
- Преди инжектиране използвайте тампонче, напоено със спирт, за да почистите кожата на мястото на инжектиране. Изчакайте мястото да изсъхне. Ако по кожата Ви остане малко спирт, може да получите усещане за щипане.

Как да инжектирате Rebif

- Вашият лекар ще Ви покаже как да избирате точната доза. Моля, прочетете също инструкциите в ръководството за употреба, предоставени с Вашето устройство (RebiSmart).

RebiSmart	• Устройството RebiSmart е програмирано да Ви води през целия процес на започване на лечението и автоматично да повишава дозата по време на началния период. То също така ще Ви указва кога трябва да смените патрона. • Вие или Вашият лекар ще трябва да изберете предписаната доза чрез менюто на RebiSmart, за да осигурите правилно записване на Вашата доза. • За да активирате менюто „initiation/titration“ (започване/титриране), Вие или Вашият лекар трябва най-напред да изберете 44 микрограма, след това „initiation/titration“ (започване/титриране), да изберете „on“ (вкл.) и да потвърдите „initiation/titration on“ (започване/титриране), като натисне „ok“. • Устройството ще осигури: ○ през седмици едно и две да се инжектират Rebif 8,8 микрограма три пъти седмично. ○ през седмици три и четири да се инжектират Rebif 22 микрограма три пъти седмично. • От петата седмица нататък RebiSmart автоматично ще се превключи на обичайната схема на прилагане. Моля, преди инжектиране проверете дали дозата, показана на екрана на устройството съответства на предписаната доза от 44 микрограма. • Поставете RebiSmart под прав ъгъл (90°) върху кожата. • Натиснете бутона за инжектиране. По време на инжекцията, бутонът ще свети. • Изчакайте, докато светлината се изключи. Това Ви показва, че инжектирането е приключило. • Отделете RebiSmart от мястото на инжектиране.
------------------	---

След инжектирането на Rebif с RebiSmart

- Свалете и изхвърлете иглата съгласно инструкциите за употреба, предоставени с Вашето устройство.
- Внимателно масажирате инжектираното място със сух памучен тампон или марля.
- Съхранявайте Вашето устройство, съдържащо патрон с Rebif, както е указано в точка 5. „Как да съхранявате Rebif“.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, моля попитайте Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт.

Ако сте използвали повече от необходимата доза Rebif:

В случай на предозиране незабавно се свържете с Вашия лекар.

Ако сте пропуснали да използвате Rebif:

Ако сте пропуснали да приложите доза, продължете инжектирането от следващия ден по схемата на инжектиране. Не използвайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако сте спрели употребата на Rebif:

Действието на Rebif може да не бъде забелязано веднага. Затова не трябва да спирате употребата на Rebif, а да продължите редовното прилагане, за да се постигне желният резултат. В случай, че не сте сигурни относно ползите на лечението, моля консултирайте се с Вашия лекар.

Не спирайте лечението, без предварително да се свържете с Вашия лекар.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Незабавно уведомете Вашия лекар и спрете да използвате Rebif, ако получите някоя от следните сериозни нежелани реакции:

- **Сериозни алергични реакции (реакции на свръхчувствителност).** Ако веднага след приложението на Rebif получите внезапен задух, който може да се появи заедно с подуване на лицето, устните, езика или гърлото, уртикария, сърбеж по цялото тяло и усещане за слабост или безсилие, се свържете незабавно с Вашия лекар или потърсете спешна медицинска помощ. Тези реакции са *редки* (могат да засегнат до 1 на 1 000 души).
- Незабавно информирайте Вашия лекар, ако получите някой от следните симптоми, възможни при **проблем с черния дроб**: жълтеница (пожълтяване на кожата или на бялото на очите), широко разпространен сърбеж, загуба на апетит, придружена от гадене и повръщане, и лесно посиняване при натъртване. Тежките чернодробни проблеми могат да бъдат свързани с допълнителни признаци, напр. затруднена концентрация, сънливост и обърканост.
- **Депресията е честа** (може да засегне до 1 на 10 души) при лекуваните пациенти с множествена склероза. Ако чувствате **потиснатост или се появят мисли за самоубийство**, незабавно съобщете на Вашия лекар.

Обсъдете с Вашия лекар, ако при Вас се проявят някои от следните нежелани реакции:

- **Грипоподобни симптоми**, като главоболие, повишена температура, втрисане, мускулни и ставни болки, лесна уморяемост и гадене, са *много чести* (могат да засегнат повече от 1 на 10 души).
Тези симптоми обикновено са леки и са по-чести в началото на лечението, като намаляват при продължителна употреба.
За да помогне да се намалят тези симптоми, Вашият лекар може да Ви посъветва преди дозата Rebif да приемете понижаващо температурата болкоуспокояващо средство и след това - 24 часа след всяка инжекция.
- **Реакции на мястото на приложение**, включващи зачервяване, подуване, промяна на цвета, възпаление, болка и увреждане на кожата, са *много чести*.
Появата на реакции на мястото на приложение обикновено намалява с времето.
Разрушаване на тъканите (некроза), абсцес и подутина на мястото на приложение са *нечести* (могат да засегнат до 1 на 100 души).
Вижте препоръките в частта „Предупреждения и предпазни мерки“, за да сведете до минимум риска от реакции на мястото на приложение.
Мястото на приложение може да се инфектира (*нечесто*); кожата може да се подуе, да стане чувствителна и твърда и цялата зона да бъде много болезнена. Ако получите някой от тези симптоми, свържете се с Вашия лекар за съвет.

- Може да има промяна в определени **лабораторни изследвания**. Тези промени в повечето случаи не се забелязват от пациента (безсимптомни), обикновено са обратими и леки и най-често не изискват специфично лечение.
Може да се понижи броят на червените кръвни клетки, на белите кръвни клетки или на тромбоцитите, или поотделно (*много често*) или на всички наведнъж (*рядко*).
Възможните симптоми в резултат на тези промени могат да включват уморемост, намалена способност за борба с инфекциите, посиняване при натъртване или кървене с неясен произход. Чернодробните изследвания могат да бъдат нарушени (*много често*). Има съобщения и за възпаление на черния дроб (*нечесто*). Ако получите симптоми, предполагащи нарушение на черния дроб, като загуба на апетит, придружена от други симптоми, като гадене, повръщане, жълтеница, свържете се незабавно с Вашия лекар (вижте по-горе „Незабавно уведомете Вашия лекар...“).
- **Нарушената функция на щитовидната жлеза е нечеста**. Функцията на щитовидната жлеза може да бъде или прекалено повишена, или твърде понижена. Тези промени в активността на щитовидната жлеза почти винаги не се усещат от пациента като симптоми, но е възможно Вашият лекар да препоръча изследване, ако е необходимо.
- **Псевдорецидив на множествена склероза (с неизвестна честота)**: Има вероятност в началото на Вашето лечение с Rebif да получите симптоми, които наподобяват тези при рецидив на множествена склероза. Например може да усещате голямо напрежение или голяма слабост в мускулите, което да Ви пречи да се движите, както искате. В някои случаи тези симптоми са свързани с повишена температура или грипоподобни симптоми, описани по-нагоре. Ако забележите някоя от тези нежелани реакции, уведомете Вашия лекар.

Други възможни нежелани реакции включват:

Много чести (могат да засегнат повече от 1 на 10 души):

- Главоболие

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души):

- Безсъние (затруднен сън)
- Диария, гадене, повръщане
- Сърбеж, обрив (кожни обриви)
- Мускулни и ставни болки
- Уморемост, повишена температура, втрисане
- Косопад

Нечести (могат да засегнат до 1 на 100 души):

- Уртикария
- Епилептични припадъци
- Възпаление на черния дроб (хепатит)
- Затруднено дишане
- Кръвни съсиреци, например дълбока венозна тромбоза
- Нарушения на ретината (задната част на окото), като възпаление или кръвни тромби с последващи нарушения в зрението (смущения в зрението, загуба на зрение)
- Засилено потене

Редки (могат да засегнат до 1 на 1 000 души):

- Опит за самоубийство
- Сериозни кожни реакции - някои с увреждане на лигавиците

- Кръвни съсиреци в малките кръвоносни съдове, които могат да засегнат бъбреците Ви (тромботична тромбоцитопенична пурпура или хемолитично-уремичен синдром). Симптомите могат да включват по-честа поява на синини, кръвене, треска, прекомерна слабост, главоболие, замаяност или световъртеж. Възможно е Вашият лекар да установи промени в кръвта и функцията на бъбреците Ви.
- Лекарственоиндуциран лупус еритематодес: нежелана лекарствена реакция при продължителна употреба на Rebif. Симптомите могат да включват мускулна болка, ставна болка и подуване, и обрив. Възможно е да имате и други признаци, като повишена температура, загуба на тегло и умора. Обикновено симптомите отзвучават една или две седмици след спиране на лечението.
- Проблеми с бъбреците, включително образуване на белези (цикатрикси) в бъбрека, които могат да намалят Вашата бъбречна функция.
Ако получите някои или всички от следните симптоми:
 - мътна урина
 - умора
 - подуване, особено на глезените и клепачите, и наддаване на тегло.
 Уведомете Вашия лекар, тъй като това може да са признаци на възможен проблем с бъбреците.

Има съобщения за следните нежелани реакции при интерферон бета (с неизвестна честота):

- Замайване
- Нервност
- Загуба на апетит
- Разширяване на кръвоносните съдове и сърцебиене
- Нередовна менструация и/или промени в менструацията.
- Белодробна артериална хипертония – заболяване, характеризиращо се с тежко стесняване на кръвоносните съдове в белите дробове, водещо до високо кръвно налягане в кръвоносните съдове, които пренасят кръв от сърцето до белите дробове. Белодробна артериална хипертония е наблюдавана в моменти по време на лечение, включително няколко години след началото на лечението с Rebif.
- Възпаление на подкожната мастна тъкан (паникулит), което може да причини усещане за втвърдяване на кожата и е възможно да се развият болезнени червени бучки или петна.

Не трябва да прекъсвате или да промените лечението без препоръка от Вашия лекар.

Деца и юноши

Нежеланите реакции при деца и юноши са сходни с тези, наблюдавани при възрастни.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Rebif

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета след “Годен до:”.

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

Да не се замразява. (За да се избегне случайно замразяване, не съхранявайте продукта близо до замразяващата камера).

След първото инжектиране да се използва в рамките на 28 дни.

Устройството (RebiSmart), съдържащо предварително напълнен патрон с Rebif трябва да се съхранява в кутията за съхранение на устройството в хладилник (2°C – 8°C).

При домашно лечение можете да съхранявате Rebif извън хладилник при температура до 25°C, еднократно за не повече от 14 дни. След това Rebif трябва да се постави отново в хладилник и да се използва преди изтичане на срока на годност.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Не използвайте това лекарство, ако забележите видими белези на нарушаване на качеството, например ако разтворът в патрона вече не е бистър и безцветен или ако съдържа частици.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Rebif

- Активното вещество е интерферон бета-1a. Всеки патрон съдържа 132 микрограма, което съответства на 36 милиона международни единици (IU) интерферон бета-1a.
- Другите съставки са манитол, полоксамер 188, L-метионин, бензилов алкохол, натриев ацетат, оцетна киселина, натриев хидроксид и вода за инжекции.

Как изглежда Rebif и какво съдържа опаковката

Предварително напълнен патрон (от стъкло тип 1) със запушалка на буталото (от гума) и обкатка (от алуминий и от хлоробутилова гума), съдържащ 1,5 ml разтвор. Опаковка от 4 или 12 патрона. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

Патронът трябва да се използва с електронното устройство за инжектиране RebiSmart. Устройството се доставя отделно.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

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

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

Листовка: информация за потребителя

Rebif 22 микрограма инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка интерферон бета-1a (nterferon beta-1a)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Rebif и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Rebif
3. Как да използвате Rebif
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Rebif
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Rebif и за какво се използва

Rebif принадлежи към клас от лекарствени продукти, известни като интерферони. Това са естествени вещества, които пренасят информация между клетките. Интерфероните се произвеждат от човешкото тяло и изпълняват важна роля в имунната система. Чрез механизми, които все още не са напълно изяснени, интерфероните спомагат за ограничаване на увреждането на централната нервна система при множествена склероза.

Rebif е високо пречистен разтворим белтък, който е сходен с естествения интерферон бета, произвеждан от човешкото тяло.

Rebif се използва за лечение на множествена склероза. Rebif намалява честотата и тежестта на пристъпите и забавя процеса на инвалидизация.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Rebif

Не използвайте Rebif

- ако сте алергични към естествен или рекомбинантен интерферон бета или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6),
- ако в момента страдате от тежка депресия.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да използвате Rebif.

- Rebif трябва да се употребява само под наблюдението на Вашия лекар.
- Преди започване на лечение с Rebif прочетете внимателно и следвайте „Инструкция за употреба на RebiDose”, приложена в отделна книжка, за да намалите риска от развиване на некроза на мястото на инжектиране (разкъсване на кожата и разрушаване на тъканите), която е наблюдавана при пациенти, лекувани с Rebif. Ако се появят обезпокоителни реакции на мястото на приложение, свържете се с Вашия лекар.

- Говорете с Вашия лекар или фармацевт преди да приемете Rebif, ако имате алергия (свръхчувствителност) към други лекарства.
- По време на лечението, в малките кръвоносни съдове може да се появят кръвни съсиреци. Тези кръвни съсиреци биха могли да засегнат бъбреците. Това може да се случи от няколко седмици до няколко години след започването на лечение с Rebif. Вашият лекар може да поиска да проверява кръвното налягане, кръвта (броя на тромбоцитите) и функцията на бъбреците Ви.

Уведомете Вашия лекар, в случай че имате заболяване на:

- костния мозък,
- бъбреците,
- черния дроб,
- сърцето,
- щитовидната жлеза,
- или ако сте имали депресия,
- или ако сте имали епилептични припадъци,

за да може той/тя да проследява внимателно лечението Ви и всякакво влошаване на описаните състояния.

Други лекарства и Rebif

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако използвате, наскоро сте използвали или е възможно да използвате други лекарства.

Трябва да уведомите Вашия лекар, особено ако използвате антиепилептици или антидепресанти.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

Не се очакват вредни ефекти върху новороденото/кърмачето на естествено хранене. Rebif може да се прилага в периода на кърмене.

Шофиране и работа с машини

Последствията от самото заболяване или от неговото лечение могат да окажат въздействие върху Вашата способност за шофиране или работа с машини. В случай че това се отнася за Вас, трябва да го обсъдите с Вашия лекар.

Rebif съдържа натрий и бензилов алкохол

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

Това лекарство съдържа 2,5 mg бензилов алкохол на доза. Бензиловият алкохол може да причини алергични реакции.

Бензиловият алкохол се свързва с риск от тежки нежелани реакции, включително проблеми с дишането (наречено “синдром на задушаване”) при малки деца.

Да не се използва за повече от една седмица при малки деца (на възраст под 3 години), освен ако не е препоръчано от Вашия лекар или фармацевт.

Обърнете се към Вашия лекар или фармацевт за съвет, ако сте бременна или кърмите, или ако имате заболяване на бъбреците или черния дроб, защото големи количества бензилов алкохол могат да се натрупат в организма Ви и може да причинят нежелана реакция (наречена „метаболитна ацидоза“).

3. Как да използвате Rebif

Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар.

Когато започнете да използвате Rebif, се препоръчва да започнете лечението с постепенно увеличаване на дозата (така нареченото „титриране на дозата“) в продължение на 4 седмици, което да помогне за намаляване на нежеланите реакции. Предлагат се опаковки Rebif 44 микрограма в патрон за употреба с електронното устройство за инжектиране RebiSmart, което автоматично коригира дозата Ви през първия месец на лечение.

Доза

Обичайната доза е 44 микрограма (12 милиона IU), прилагани три пъти седмично. Вашият лекар Ви е предписал по-ниска доза от 22 микрограма (6 милиона IU), прилагани три пъти седмично. Тази по-ниска доза се препоръчва за пациенти, които не могат да понесат по-висока доза.

Rebif трябва да се прилага три пъти седмично и ако е възможно:

- в едни и същи три дни всяка седмица (през интервал от най-малко 48 часа, напр. понеделник, сряда, петък),
- по едно и също време на деня (за предпочитане вечер).

Употреба при деца и юноши (на възраст 2 до 17 години)

Не са провеждани официални клинични проучвания при деца или юноши. Въпреки това, налични са някои клинични данни, предполагащи, че профилът на безопасността при деца и юноши, получаващи Rebif 22 микрограма или Rebif 44 микрограма три пъти седмично, е сходен с този, наблюдаван при възрастни.

Употреба при деца (под 2-годишна възраст)

Rebif не се препоръчва за употреба при деца под 2-годишна възраст.

Начин на приложение

- Rebif се прилага чрез подкожно (субкутанно) инжектиране с помощта на предварително напълнена писалка, наречена „RebiDose“.
- Използвайте всяка опаковка RebiDose само веднъж.
- Първата(ите) инжекция(и) трябва да бъде(ат) поставена(и) под наблюдение на медицински специалист с необходимата квалификация. След подходящо обучение Вие, член на Вашето семейство, приятел или лице, което се грижи за Вас, може да използва предварително напълнената писалка Rebif за прилагане на лекарството в домашни условия.
- След като изпълните горните изисквания, моля внимателно прочетете и следвайте „Инструкция за употреба на RebiDose“, приложена отделно в книжката.

Използвайте само бистър до опалесциращ разтвор без частици или видими признаци на влошаване на качеството.

Ако сте използвали повече от необходимата доза Rebif

В случай на предозиране незабавно се свържете с Вашия лекар.

Ако сте пропуснали да използвате Rebif

Ако сте пропуснали да приложите доза, продължете инжектирането от следващия ден по схемата на инжектиране. Не използвайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако сте спрели употребата на Rebif

Действието на Rebif може да не бъде забелязано веднага. Затова не трябва да спирате употребата на Rebif, а да продължите редовното прилагане, за да се постигне желаният резултат. В случай че не сте сигурни относно ползите на лечението, моля консултирайте се с Вашия лекар.

Не спирайте лечението, без предварително да се свържете с Вашия лекар.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Незабавно уведомете Вашия лекар и спрете да използвате Rebif, ако получите някоя от следните сериозни нежелани реакции:

- **Сериозни алергични реакции (реакции на свръхчувствителност).** Ако веднага след приложението на Rebif получите внезапен задух, който може да се появи заедно с подуване на лицето, устните, езика или гърлото, уртикария, сърбеж по цялото тяло и усещане за слабост или безсилие, се свържете незабавно с Вашия лекар или потърсете спешна медицинска помощ. Тези реакции са *редки* (могат да засегнат до 1 на 1 000 души).
- Незабавно информирайте Вашия лекар, ако получите някой от следните симптоми, възможни при **проблем с черния дроб**: жълтеница (пожълтяване на кожата или на бялото на очите), широко разпространен сърбеж, загуба на апетит, придружена от гадене и повръщане, и лесно посиняване при натъртване. Тежките чернодробни проблеми могат да бъдат свързани с допълнителни признаци, напр. затруднена концентрация, сънливост и обърканост.
- **Депресията** е *честа* (може да засегне до 1 на 10 души) при лекуваните пациенти с множествена склероза. Ако чувствате **потиснатост или се появят мисли за самоубийство**, незабавно съобщете на Вашия лекар.

Обсъдете с Вашия лекар, ако при Вас се проявят някои от следните нежелани реакции:

- **Грипоподобни симптоми**, като главоболие, повишена температура, втрисане, мускулни и ставни болки, лесна уморяемост и гадене, са *много чести* (могат да засегнат повече от 1 на 10 души). Тези симптоми обикновено са леки и са по-чести в началото на лечението, като намаляват при продължителна употреба. За да помогне да се намалят тези симптоми, Вашият лекар може да Ви посъветва преди дозата Rebif да приемете понижаващо температурата болкоуспокояващо средство и след това - 24 часа след всяка инжекция.

- **Реакции на мястото на приложение**, включващи зачервяване, подуване, промяна на цвета, възпаление, болка и увреждане на кожата, са *много чести*.
Появата на реакции на мястото на приложение обикновено намалява с времето.
Разрушаване на тъканите (некроза), абсцес и подутина на мястото на приложение са *нечести* (могат да засегнат до 1 на 100 души).
Вижте препоръките в частта „Предупреждения и предпазни мерки“, за да сведете до минимум риска от реакции на мястото на приложение.
Мястото на приложение може да се инфектира (*нечесто*); кожата може да се подуе, да стане чувствителна и твърда, и цялата зона да бъде много болезнена. Ако получите някой от тези симптоми, свържете се с Вашия лекар за съвет.
- Може да има промяна в определени **лабораторни изследвания**. Тези промени в повечето случаи не се забелязват от пациента (безсимптомни), обикновено са обратими и леки, и най-често не изискват специфично лечение.
Може да се понижи броят на червените кръвни клетки, на белите кръвни клетки или на тромбоцитите, или поотделно (*много често*) или на всички наведнъж (*рядко*).
Възможните симптоми в резултат на тези промени могат да включват уморяемост, намалена способност за борба с инфекциите, посиняване при натъртване или кървене с неясен произход. Чернодробните изследвания могат да бъдат нарушени (*много често*).
Има съобщения и за възпаление на черния дроб (*нечесто*). Ако получите симптоми, предполагащи нарушение на черния дроб, като загуба на апетит, придружена от други симптоми, като гадене, повръщане, жълтеница, свържете се незабавно с Вашия лекар (вижте по-горе „Незабавно уведомете Вашия лекар...“).
- **Нарушената функция на щитовидната жлеза е нечеста**. Функцията на щитовидната жлеза може да бъде или прекалено повишена, или твърде понижена. Тези промени в активността на щитовидната жлеза почти винаги не се усещат от пациента като симптоми, но е възможно Вашият лекар да препоръча изследване, ако е необходимо.
- **Псевдорецидив на множествена склероза (с неизвестна честота)**: Има вероятност в началото на Вашето лечение с Rebif да получите симптоми, които наподобяват тези при рецидив на множествена склероза. Например може да усещате голямо напрежение или голяма слабост в мускулите, което да Ви пречи да се движите, както искате. В някои случаи тези симптоми са свързани с повишена температура или грипоподобни симптоми, описани по-горе. Ако забележите някоя от тези нежелани реакции, уведомете Вашия лекар.

Други възможни нежелани реакции включват:

Много чести (могат да засегнат повече от 1 на 10 души):

- Главоболие

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души):

- Безсъние (затруднен сън)
- Диария, гадене, повръщане
- Сърбеж, обрив (кожни обриви)
- Мускулни и ставни болки
- Уморяемост, повишена температура, втрисане
- Косопад

Нечести (могат да засегнат до 1 на 100 души):

- Уртикария
- Епилептични припадъци
- Възпаление на черния дроб (хепатит)
- Затруднено дишане
- Кръвни съсиреци, например дълбока венозна тромбоза

- Нарушения на ретината (задната част на окото), като възпаление или кръвни тромби с последващи нарушения в зрението (смущения в зрението, загуба на зрение)
- Засилено потене

Редки (могат да засегнат до 1 на 1 000 души):

- Опит за самоубийство
- Сериозни кожни реакции - някои с увреждане на лигавиците
- Кръвни съсиреци в малките кръвоносни съдове, които могат да засегнат бъбреците Ви (тромботична тромбоцитопенична пурпура или хемолитично-уремичен синдром). Симптомите могат да включват по-честа поява на синини, кръвене, треска, прекомерна слабост, главоболие, замаяност или световъртеж. Възможно е Вашият лекар да установи промени в кръвта и функцията на бъбреците Ви.
- Лекарственоиндуциран лупус еритематодес: нежелана лекарствена реакция при продължителна употреба на Rebif. Симптомите могат да включват мускулна болка, ставна болка и подуване, и обрив. Възможно е да имате и други признаци, като повишена температура, загуба на тегло и умора. Обикновено симптомите отзвучават една или две седмици след спиране на лечението.
- Проблеми с бъбреците, включително образуване на белези (цикатрикси) в бъбрека, които могат да намалят Вашата бъбречна функция.
Ако получите някои или всички от следните симптоми:
 - мътна урина
 - умора
 - подуване, особено на глезените и клепачите, и наддаване на тегло.
 Уведомете Вашия лекар, тъй като това може да са признаци на възможен проблем с бъбреците.

Има съобщения за следните нежелани реакции при интерферон бета (с неизвестна честота):

- Замайване
- Нервност
- Загуба на апетит
- Разширяване на кръвоносните съдове и сърцебиене
- Нередовна менструация и/или промени в менструацията
- Белодробна артериална хипертония – заболяване, характеризиращо се с тежко стесняване на кръвоносните съдове в белите дробове, водещо до високо кръвно налягане в кръвоносните съдове, които пренасят кръв от сърцето до белите дробове. Белодробна артериална хипертония е наблюдавана в моменти по време на лечение, включително няколко години след началото на лечението с Rebif.
- Възпаление на подкожната мастна тъкан (паникулит), което може да причини усещане за втвърдяване на кожата и е възможно да се развият болезнени червени бучки или петна.

Не трябва да прекъсвате или да променяте лечението без препоръка от Вашия лекар.

Деца и юноши

Нежеланите реакции при деца и юноши са сходни с тези, наблюдавани при възрастни.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване**, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Rebif

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета след “Годен до:”.

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

Да не се замразява. (За да се избегне случайно замразяване, не съхранявайте продукта близо до замразяващата камера).

При домашно лечение можете да съхранявате Rebif извън хладилник при температура до 25°C, еднократно за не повече от 14 дни. След това Rebif трябва да се постави отново в хладилник и да се използва преди изтичане на срока на годност.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Не използвайте това лекарство, ако забележите видими белези на нарушаване на качеството, например ако разтворът вече не е бистър или ако съдържа частици.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Rebif

- Активното вещество е интерферон бета-1a. Всяка предварително напълнена писалка съдържа 22 микрограма, което съответства на 6 милиона международни единици (IU) интерферон бета-1a.
- Другите съставки са манитол, полуксамер 188, L-метионин, бензилов алкохол, натриев ацетат, оцетна киселина, натриев хидроксид и вода за инжекции.

Как изглежда Rebif и какво съдържа опаковката

Rebif се предлага като инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка за самостоятелно приложение. Разтворът Rebif е бистър до опалесциращ. Предварително напълнената писалка е готова за употреба и съдържа 0,5 ml разтвор.

Rebif 22 се предлага в опаковки по 1, 3 и 12 предварително напълнени писалки (RebiDose). Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

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

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

Инструкция за употреба на RebiDose

КАК ДА ИЗПОЛЗВАТЕ ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА ПИСАЛКА С REBIF (RebiDose)

- Този раздел описва как да използвате RebiDose.
- Rebif се прилага чрез подкожно (субкутанно) инжектиране.
- Използвайте всяка опаковка RebiDose само веднъж.
- Първата(ите) инжекция(и) трябва да бъде(ат) поставена(и) под наблюдение на медицински специалист с необходимата квалификация. След подходящо обучение Вие, член на Вашето семейство, приятел или лице, което се грижи за Вас, може да използва RebiDose за прилагане на лекарството в домашни условия. Ако имате въпроси за това как да извършвате инжектирането, потърсете помощ от Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт.
- **Преди употреба на RebiDose внимателно прочетете инструкциите.**

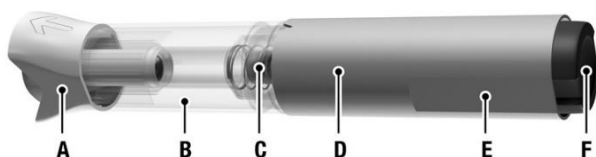
От какво имате нужда

За да си поставите инжекция, ще имате нужда от:

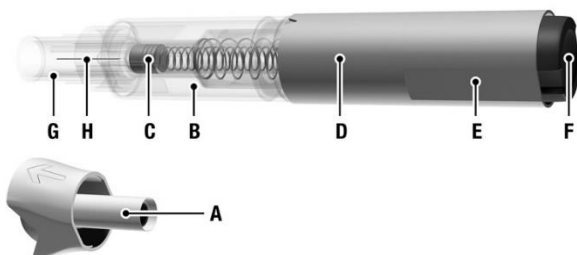
- нова опаковка RebiDose,
- тампони, напоени със спирт или подобни и
- сух памучен тампон или марля.

Изображенията по-долу показват как изглежда RebiDose.

Преди инжектирането



След инжектирането



- A. Капачка
- B. Прозрачна контролна зона
- C. Бутало
- D. Етикет
- E. Основно тяло
- F. Бутон
- G. Предпазител
- H. Игла

Преди инжектирането

- Измийте добре ръцете си със сапун и вода.
- Извадете RebiDose от опаковката, като отлепите пластмасовата обвивка.
- Проверете вида на RebiDose през прозрачната контролна зона. Разтворът трябва да е бистър до опалесциращ, без частици или видими признаци на влошаване на качеството. Ако има частици или други видими признаци на влошаване на качеството, не използвайте разтвора и се обърнете за помощ към Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт.
- Проверете срока на годност върху етикета на RebiDose или върху картонената опаковка (посочен след „Годен до:“). Не използвайте RebiDose, ако срокът на годност е изтекъл.

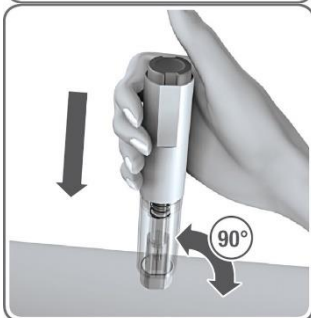
Къде да инжектирате с RebiDose



- Изберете място за инжектиране. Вашият лекар ще Ви посъветва относно възможните места за поставяне на инжекцията (подходящите места включват горната част на бедрата и долната част на корема).
- Необходимо е да следите и да сменяте местата на поставяне на инжекцията, за да избегнете твърде често инжектиране върху една и съща област. Това ще намали риска от увреждане на кожата (некроза).
- **ЗАБЕЛЕЖКА:** Не инжектирайте в области, където напипвате бучки, твърди участъци или изпитвате болка; обсъдете това с Вашия лекар или с медицински специалист.

Как да инжектирате с RebiDose

- **Не** сваляйте капачката преди да сте готови за прилагане на инжекцията.
- Преди инжектиране използвайте тампонче, напоено със спирт, за да почистите кожата на мястото на инжектиране. Изчакайте мястото да изсъхне. Ако по кожата Ви остане малко спирт, може да Ви засмъди.



- Хванете RebiDose за основното тяло и използвайте другата си ръка, за да свалите капачката.
- Дръжте RebiDose под прав ъгъл (90 градуса) спрямо мястото на инжектиране. Натиснете писалката надолу към кожата докато усетите съпротивление. Това действие отключва бутона.



- Поддържайте достатъчен натиск върху кожата и натиснете бутона с палец. Ще чуете щракване, което показва началото на инжектирането и буталото ще започне да се движи. Задръжте RebiDose притисната върху кожата за най-малко 10 секунди, за да инжектирате цялото количество лекарствен продукт. Не е необходимо да държите бутона натиснат надолу с палеца си след започване на инжектирането.



- Отстранете RebiDose от мястото на инжектиране. Предпазителят автоматично обгръща иглата и се заключва на място, за да Ви предпази от иглата.

След инжектирането



- Погледнете през прозрачната контролна зона, за да се уверите, че буталото е достигнало дъното, както е показано на фигурата.
- Погледнете дали не е останала течност. Ако има останала течност, това означава, че не цялото количество от лекарствения продукт е инжектирано и трябва да се обърнете за помощ към Вашия лекар или медицинска сестра.

- Внимателно масажирайте инжектираното място със сух памучен тампон или марля.
- **Не поставяйте** обратно капачката на иглата върху използваната опаковка RebiDose, тъй като иглата вече е покрита от предпазителя. **Не поставяйте пръстите си в отвора на предпазителя.**
- RebiDose е само за еднократна употреба и **никога не трябва** да се използва повторно.
- Щом като приключите с инжектирането, незабавно изхвърлете опаковката RebiDose. Попитайте Вашия фармацевт как безопасно да изхвърлите опаковката RebiDose.

Ако имате някакви въпроси, моля попитайте Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт.

Дата на последно преразглеждане на тези инструкции за употреба:

Листовка: информация за потребителя

Rebif 44 микрограма инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка интерферон бета-1a (interferon beta-1a)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Rebif и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Rebif
3. Как да използвате Rebif
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Rebif
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Rebif и за какво се използва

Rebif принадлежи към клас от лекарствени продукти, известни като интерферони. Това са естествени вещества, които пренасят информация между клетките. Интерфероните се произвеждат от човешкото тяло и изпълняват важна роля в имунната система. Чрез механизми, които все още не са напълно изяснени, интерфероните спомагат за ограничаване на увреждането на централната нервна система при множествена склероза.

Rebif е високо пречистен разтворим белтък, който е сходен с естествения интерферон бета, произвеждан от човешкото тяло.

Rebif се използва за лечение на множествена склероза. Rebif намалява честотата и тежестта на пристъпите и забавя процеса на инвалидизация. Разрешен е и за употреба при пациенти, които са имали единично клинично събитие, което е възможно да бъде първи признак на множествена склероза.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Rebif

Не използвайте Rebif

- ако сте алергични към естествен или рекомбинантен интерферон бета или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6),
- ако в момента страдате от тежка депресия.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да използвате Rebif.

- Rebif трябва да се употребява само под наблюдението на Вашия лекар.
- Преди започване на лечение с Rebif прочетете внимателно и следвайте „Инструкция за употреба на RebiDose”, приложена в отделна книжка, за да намалите риска от развиване на некроза на мястото на инжектиране (разкъсване на кожата и разрушаване на тъканите), която е наблюдавана при пациенти, лекувани с Rebif. Ако се появят обезпокоителни реакции на мястото на приложение, свържете се с Вашия лекар.
- Говорете с Вашия лекар или фармацевт преди да приемете Rebif, ако имате алергия (свръхчувствителност) към други лекарства.
- По време на лечението, в малките кръвоносни съдове може да се появят кръвни съсиреци. Тези кръвни съсиреци биха могли да засегнат бъбреците. Това може да се случи от няколко седмици до няколко години след започването на лечение с Rebif. Вашият лекар може да поиска да проверява кръвното налягане, кръвта (броя на тромбоцитите) и функцията на бъбреците Ви.

Уведомете Вашия лекар, в случай че имате заболяване на:

- костния мозък,
- бъбреците,
- черния дроб,
- сърцето,
- щитовидната жлеза,
- или ако сте имали депресия,
- или ако сте имали епилептични припадъци,

за да може той/тя да проследява внимателно лечението Ви и всякакво влошаване на описаните състояния.

Други лекарства и Rebif

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако използвате, наскоро сте използвали или е възможно да използвате други лекарства.

Трябва да уведомите Вашия лекар, особено ако използвате антиепилептици или антидепресанти.

Бременност и кърмене

Ако сте бременна, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

Не се очакват вредни ефекти върху новороденото/кърмачето на естествено хранене. Rebif може да се прилага в периода на кърмене.

Шофиране и работа с машини

Последствията от самото заболяване или от неговото лечение могат да окажат въздействие върху Вашата способност за шофиране или работа с машини. В случай че това се отнася за Вас, трябва да го обсъдите с Вашия лекар.

Rebif съдържа натрий и бензилов алкохол

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

Това лекарство съдържа 2,5 mg бензилов алкохол на доза. Бензиловият алкохол може да причини алергични реакции.

Бензиловият алкохол се свързва с риск от тежки нежелани реакции, включително проблеми с дишането (наречено “синдром на задушаване”) при малки деца.

Да не се използва за повече от една седмица при малки деца (на възраст под 3 години), освен ако не е препоръчано от Вашия лекар или фармацевт.

Обърнете се към Вашия лекар или фармацевт за съвет, ако сте бременна или кърмите, или ако имате заболяване на бъбреците или черния дроб, защото големи количества бензилов алкохол могат да се натрупат в организма Ви и може да причинят нежелана реакция (наречена „метаболитна ацидоза“).

3. Как да използвате Rebif

Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар.

Когато започнете да използвате Rebif, се препоръчва да започнете лечението с постепенно увеличаване на дозата (така нареченото „титриране на дозата“) в продължение на 4 седмици, което да помогне за намаляване на нежеланите реакции. Предлагат се опаковки Rebif 44 микрограма в патрон за употреба с електронното устройство за инжектиране RebiSmart, което автоматично коригира дозата Ви през първия месец на лечение.

Доза

Пациенти с единично клинично събитие

Обичайната доза е 44 микрограма (12 милиона IU), прилагани три пъти седмично.

Пациенти с множествена склероза

Обичайната доза е 44 микрограма (12 милиона IU), прилагани три пъти седмично.

По-ниска доза от 22 микрограма (6 милиона IU), прилагани три пъти седмично, се препоръчва за пациенти, които не могат да понесат по-висока доза.

Rebif трябва да се прилага три пъти седмично и ако е възможно:

- в едни и същи три дни всяка седмица (през интервал от най-малко 48 часа, напр. понеделник, сряда, петък),
- по едно и също време на деня (за предпочитане вечер).

Употреба при деца и юноши (на възраст 2 до 17 години)

Не са провеждани официални клинични проучвания при деца или юноши. Въпреки това, налични са някои клинични данни, предполагащи, че профилът на безопасността при деца и юноши, получаващи Rebif 22 микрограма или Rebif 44 микрограма три пъти седмично, е сходен с този, наблюдаван при възрастни.

Употреба при деца (под 2-годишна възраст)

Rebif не се препоръчва за употреба при деца под 2-годишна възраст.

Начин на приложение

- Rebif се прилага чрез подкожно (субкутанно) инжектиране с помощта на предварително напълнена писалка, наречена „RebiDose“.
- Използвайте всяка опаковка RebiDose само веднъж.
- Първата(ите) инжекция(и) трябва да бъде(ат) поставена(и) под наблюдение на медицински специалист с необходимата квалификация. След подходящо обучение Вие, член на Вашето семейство, приятел или лице, което се грижи за Вас, може да използва предварително напълнената писалка Rebif за прилагане на лекарството в домашни условия.
- След като изпълните горните изисквания, моля внимателно прочетете и следвайте „Инструкция за употреба на RebiDose“, приложена отделно в книжката.

Използвайте само бистър до опалесциращ разтвор без частици или видими признаци на влошаване на качеството.

Ако сте използвали повече от необходимата доза Rebif

В случай на предозиране незабавно се свържете с Вашия лекар.

Ако сте пропуснали да използвате Rebif

Ако сте пропуснали да приложите доза, продължете инжектирането от следващия ден по схемата на инжектиране. Не използвайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако сте спрели употребата на Rebif

Действието на Rebif може да не бъде забелязано веднага. Затова не трябва да спирате употребата на Rebif, а да продължите редовното прилагане, за да се постигне желаният резултат. В случай че не сте сигурни относно ползите на лечението, моля консултирайте се с Вашия лекар.

Не спирайте лечението, без предварително да се свържете с Вашия лекар.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Незабавно уведомете Вашия лекар и спрете да използвате Rebif, ако получите някоя от следните сериозни нежелани реакции:

- **Сериозни алергични реакции (реакции на свръхчувствителност).** Ако веднага след приложението на Rebif получите внезапен задух, който може да се появи заедно с подуване на лицето, устните, езика или гърлото, уртикария, сърбеж по цялото тяло и усещане за слабост или безсилие, се свържете незабавно с Вашия лекар или потърсете спешна медицинска помощ. Тези реакции са *редки* (могат да засегнат до 1 на 1 000 души).
- Незабавно информирайте Вашия лекар, ако получите някой от следните симптоми, възможни при **проблем с черния дроб**: жълтеница (пожълтяване на кожата или на бялото на очите), широко разпространен сърбеж, загуба на апетит, придружена от гадене и повръщане, и лесно посиняване при натъртване. Тежките чернодробни проблеми могат да бъдат свързани с допълнителни признаци, напр. затруднена концентрация, сънливост и обърканост.
- **Депресията е честа** (може да засегне до 1 на 10 души) при лекуваните пациенти с множествена склероза. Ако чувствате **потиснатост или се появят мисли за самоубийство**, незабавно съобщете на Вашия лекар.

Обсъдете с Вашия лекар, ако при Вас се проявят някои от следните нежелани реакции:

- **Грипоподобни симптоми**, като главоболие, повишена температура, втрисане, мускулни и ставни болки, лесна уморяемост и гадене, са *много чести* (могат да засегнат повече от 1 на 10 души).
Тези симптоми обикновено са леки и са по-чести в началото на лечението, като намаляват при продължителна употреба.
За да помогне да се намалят тези симптоми, Вашият лекар може да Ви посъветва преди дозата Rebif да приемете понижаващо температурата болкоуспокояващо средство и след това - 24 часа след всяка инжекция.
- **Реакции на мястото на приложение**, включващи зачервяване, подуване, промяна на цвета, възпаление, болка и увреждане на кожата, са *много чести*.
Появата на реакции на мястото на приложение обикновено намалява с времето.
Разрушаване на тъканите (некроза), абсцес и подутина на мястото на приложение са *нечести* (могат да засегнат до 1 на 100 души).
Вижте препоръките в частта „Предупреждения и предпазни мерки“, за да сведете до минимум риска от реакции на мястото на приложение.
Мястото на приложение може да се инфектира (*нечесто*); кожата може да се подуе, да стане чувствителна и твърда, и цялата зона да бъде много болезнена. Ако получите някой от тези симптоми, свържете се с Вашия лекар за съвет.
- Може да има промяна в определени **лабораторни изследвания**. Тези промени в повечето случаи не се забелязват от пациента (безсимптомни), обикновено са обратими и леки, и най-често не изискват специфично лечение.
Може да се понижи броят на червените кръвни клетки, на белите кръвни клетки или на тромбоцитите, или поотделно (*много често*) или на всички наведнъж (*рядко*).
Възможните симптоми в резултат на тези промени могат да включват уморяемост, намалена способност за борба с инфекциите, посиняване при натъртване или кървене с неясен произход. Чернодробните изследвания могат да бъдат нарушени (*много често*). Има съобщения и за възпаление на черния дроб (*нечесто*). Ако получите симптоми, предполагащи нарушение на черния дроб, като загуба на апетит, придружена от други симптоми, като гадене, повръщане, жълтеница, свържете се незабавно с Вашия лекар (вижте по-горе „Незабавно уведомете Вашия лекар...“).
- **Нарушената функция на щитовидната жлеза е нечеста**. Функцията на щитовидната жлеза може да бъде или прекалено повишена, или твърде понижена. Тези промени в активността на щитовидната жлеза почти винаги не се усещат от пациента като симптоми, но е възможно Вашият лекар да препоръча изследване, ако е необходимо.
- **Псевдорецидив на множествена склероза (с неизвестна честота)**: Има вероятност в началото на Вашето лечение с Rebif да получите симптоми, които наподобяват тези при рецидив на множествена склероза. Например може да усещате голямо напрежение или голяма слабост в мускулите, което да Ви пречи да се движите, както искате. В някои случаи тези симптоми са свързани с повишена температура или грипоподобни симптоми, описани по-горе. Ако забележите някоя от тези нежелани реакции, уведомете Вашия лекар.

Други възможни нежелани реакции включват:

Много чести (могат да засегнат повече от 1 на 10 души):

- Главоболие

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души):

- Безсъние (затруднен сън)
- Диария, гадене, повръщане
- Сърбеж, обрив (кожни обриви)

- Мускулни и ставни болки
- Уморяемост, повишена температура, втрисане
- Косопад

Нечести (могат да засегнат до 1 на 100 души):

- Уртикария
- Епилептични припадъци
- Възпаление на черния дроб (хепатит)
- Затруднено дишане
- Кръвни съсиреци, например дълбока венозна тромбоза
- Нарушения на ретината (задната част на окото), като възпаление или кръвни тромби с последващи нарушения в зрението (смущения в зрението, загуба на зрение)
- Засилено потене

Редки (могат да засегнат до 1 на 1 000 души):

- Опит за самоубийство
- Сериозни кожни реакции - някои с увреждане на лигавиците
- Кръвни съсиреци в малките кръвоносни съдове, които могат да засегнат бъбреците Ви (тромботична тромбоцитопенична пурпура или хемолитично-уремичен синдром). Симптомите могат да включват по-честа поява на синини, кръвене, треска, прекомерна слабост, главоболие, замаяност или световъртеж. Възможно е Вашият лекар да установи промени в кръвта и функцията на бъбреците Ви.
- Лекарственоиндуциран лупус еритематодес: нежелана лекарствена реакция при продължителна употреба на Rebif. Симптомите могат да включват мускулна болка, ставна болка и подуване, и обрив. Възможно е да имате и други признаци, като повишена температура, загуба на тегло и умора. Обикновено симптомите отзвучават една или две седмици след спиране на лечението.
- Проблеми с бъбреците, включително образуване на белези (цикатрикси) в бъбрека, които могат да намалят Вашата бъбречна функция.

Ако получите някои или всички от следните симптоми:

- мътна урина
- умора
- подуване, особено на глезените и клепачите, и наддаване на тегло.

Уведомете Вашия лекар, тъй като това може да са признаци на възможен проблем с бъбреците.

Има съобщения за следните нежелани реакции при интерферон бета (с неизвестна честота):

- Замайване
- Нервност
- Загуба на апетит
- Разширяване на кръвоносните съдове и сърцебиене
- Нередовна менструация и/или промени в менструацията
- Белодробна артериална хипертония – заболяване, характеризиращо се с тежко стесняване на кръвоносните съдове в белите дробове, водещо до високо кръвно налягане в кръвоносните съдове, които пренасят кръв от сърцето до белите дробове. Белодробна артериална хипертония е наблюдавана в моменти по време на лечение, включително няколко години след началото на лечението с Rebif.
- Възпаление на подкожната мастна тъкан (паникулит), което може да причини усещане за втвърдяване на кожата и е възможно да се развият болезнени червени бучки или петна.

Не трябва да прекъсвате или да променяте лечението без препоръка от Вашия лекар.

Деца и юноши

Нежеланите реакции при деца и юноши са сходни с тези, наблюдавани при възрастни.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Rebif

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета след “Годен до:”.

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

Да не се замразява. (За да се избегне случайно замразяване, не съхранявайте продукта близо до замразяващата камера).

При домашно лечение можете да съхранявате Rebif извън хладилник при температура до 25°C, еднократно за не повече от 14 дни. След това Rebif трябва да се постави отново в хладилник и да се използва преди изтичане на срока на годност.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Не използвайте това лекарство, ако забележите видими белези на нарушаване на качеството, например ако разтворът вече не е бистър или ако съдържа частици.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Rebif

- Активното вещество е интерферон бета-1a. Всяка предварително напълнена писалка съдържа 44 микрограма, което съответства на 12 милиона международни единици (IU) интерферон бета-1a.
- Другите съставки са манитол, полоксамер 188, L-метионин, бензилов алкохол, натриев ацетат, оцетна киселина, натриев хидроксид и вода за инжекции.

Как изглежда Rebif и какво съдържа опаковката

Rebif се предлага като инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка за самостоятелно приложение. Разтворът Rebif е бистър до опалесциращ. Предварително напълнената писалка е готова за употреба и съдържа 0,5 ml разтвор.

Rebif се предлага в опаковки по 1, 3 и 12 предварително напълнени писалки (RebiDose). Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

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

Дата на последно преразглеждане на листовката**Други източници на информация**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

Инструкция за употреба на RebiDose

КАК ДА ИЗПОЛЗВАТЕ ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНА ПИСАЛКА С REBIF (RebiDose)

- Този раздел описва как да използвате RebiDose.
- Rebif се прилага чрез подкожно (субкутанно) инжектиране.
- Използвайте всяка опаковка RebiDose само веднъж.
- Първата(ите) инжекция(и) трябва да бъде(ат) поставена(и) под наблюдение на медицински специалист с необходимата квалификация. След подходящо обучение Вие, член на Вашето семейство, приятел или лице, което се грижи за Вас, може да използва RebiDose за прилагане на лекарството в домашни условия. Ако имате въпроси за това как да извършвате инжектирането, потърсете помощ от Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт.
- **Преди употреба на RebiDose внимателно прочетете инструкциите.**

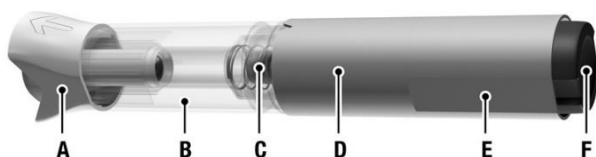
От какво имате нужда

За да си поставите инжекция, ще имате нужда от:

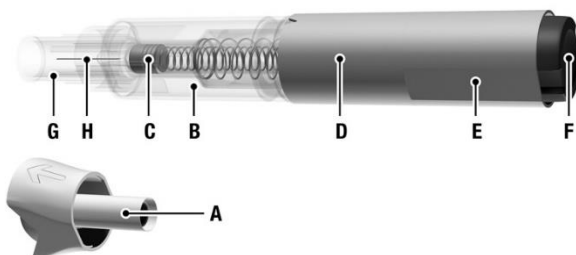
- нова опаковка RebiDose,
- тампони, напоени със спирт или подобни и
- сух памучен тампон или марля.

Изображенията по-долу показват как изглежда RebiDose.

Преди инжектирането



След инжектирането

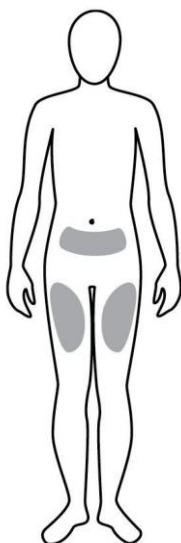


- A. Капачка
- B. Прозрачна контролна зона
- C. Бутало
- D. Етикет
- E. Основно тяло
- F. Бутон
- G. Предпазител
- H. Игла

Преди инжектирането

- Измийте добре ръцете си със сапун и вода.
- Извадете RebiDose от опаковката, като отлепите пластмасовата обвивка.
- Проверете вида на RebiDose през прозрачната контролна зона. Разтворът трябва да е бистър до опалесциращ, без частици или видими признаци на влошаване на качеството. Ако има частици или други видими признаци на влошаване на качеството, не използвайте разтвора и се обърнете за помощ към Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт.
- Проверете срока на годност върху етикета на RebiDose или върху картонената опаковка (посочен след „Годен до:“). Не използвайте RebiDose, ако срокът на годност е изтекъл.

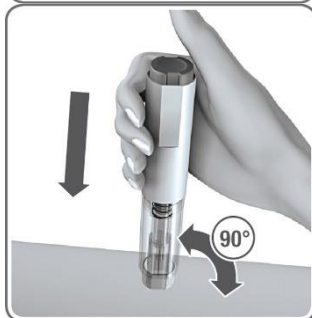
Къде да инжектирате с RebiDose



- Изберете място за инжектиране. Вашият лекар ще Ви посъветва относно възможните места за поставяне на инжекцията (подходящите места включват горната част на бедрата и долната част на корема).
- Необходимо е да следите и да сменяте местата на поставяне на инжекцията, за да избегнете твърде често инжектиране върху една и съща област. Това ще намали риска от увреждане на кожата (некроза).
- **ЗАБЕЛЕЖКА:** Не инжектирайте в области, където напипвате бучки, твърди участъци или изпитвате болка; обсъдете това с Вашия лекар или с медицински специалист.

Как да инжектирате с RebiDose

- **Не** сваляйте капачката преди да сте готови за прилагане на инжекцията.
- Преди инжектиране използвайте тампонче, напоено със спирт, за да почистите кожата на мястото на инжектиране. Изчакайте мястото да изсъхне. Ако по кожата Ви остане малко спирт, може да Ви засмъди.



- Хванете RebiDose за основното тяло и използвайте другата си ръка, за да свалите капачката.
- Дръжте RebiDose под прав ъгъл (90 градуса) спрямо мястото на инжектиране. Натиснете писалката надолу към кожата докато усетите съпротивление. Това действие отключва бутона.



- Поддържайте достатъчен натиск върху кожата и натиснете бутона с палец. Ще чуете щракване, което показва началото на инжектирането и буталото ще започне да се движи. Задръжте RebiDose притисната върху кожата за най-малко 10 секунди, за да инжектирате цялото количество лекарствен продукт. Не е необходимо да държите бутона натиснат надолу с палеца си след започване на инжектирането.



- Отстранете RebiDose от мястото на инжектиране. Предпазителят автоматично обгръща иглата и се заключва на място, за да Ви предпази от иглата.

След инжектирането



- Погледнете през прозрачната контролна зона, за да се уверите, че буталото е достигнало дъното, както е показано на фигурата.
- Погледнете дали не е останала течност. Ако има останала течност, това означава, че не цялото количество от лекарствения продукт е инжектирано и трябва да се обърнете за помощ към Вашия лекар или медицинска сестра.

- Внимателно масажирайте инжектираното място със сух памучен тампон или марля.
- **Не поставяйте** обратно капачката на иглата върху използваната опаковка RebiDose, тъй като иглата вече е покрита от предпазителя. **Не поставяйте пръстите си в отвора на предпазителя.**
- RebiDose е само за еднократна употреба и **никога не трябва** да се използва повторно.
- Щом като приключите с инжектирането, незабавно изхвърлете опаковката RebiDose. Попитайте Вашия фармацевт как безопасно да изхвърлите опаковката RebiDose.

Ако имате някакви въпроси, моля попитайте Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт.

Дата на последно преразглеждане на тези инструкции за употреба: