

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Rebif 22 mikrogramů injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna předplněná injekční stříkačka (0,5 ml) obsahuje interferonum beta-1a** 22 mikrogramů (6 MIU*).

* Milion mezinárodních jednotek, měřeno biozkouškami cytopatického efektu (CPE) proti vlastnímu standardu interferonu beta-1a, který je kalibrován proti současnému mezinárodnímu NIH standardu (GB-23-902-531).

** Produkovan rekombinantní DNA technologií v ovariálních buňkách čínského křečírka (CHO-K1).

Pomocná látka se známým účinkem: Obsahuje 2,5 mg benzylalkoholu na dávku 0,5 ml.
Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok v předplněné injekční stříkačce.

Čirý až opalescentní roztok s pH 3,5 až 4,5 a osmolaritou 250 až 450 mOsm/l.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Rebif je určen k léčbě pacientů s relabující roztroušenou sklerózou. V klinických studiích byl tento stav charakterizován dvěma či více akutními exacerbacemi během uplynulých dvou let (viz bod 5.1).

Účinnost dosud nebyla prokázána u pacientů trpících sekundárně progresivní roztroušenou sklerózou probíhající bez relapsů (viz bod 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba by měla být zahájena pod dohledem lékaře se zkušenostmi s léčbou tohoto onemocnění.

Přípravek Rebif je dostupný ve třech silách: 8,8 mikrogramů, 22 mikrogramů a 44 mikrogramů. Pro pacienty zahajující léčbu přípravkem Rebif jsou přípravky Rebif 8,8 mikrogramů a Rebif 22 mikrogramů dostupné v balení, které odpovídá potřebám pacientů na první měsíc léčby.

Dávkování

Doporučená dávka přípravku Rebif je 44 mikrogramů třikrát týdně subkutánně. Nižší dávka 22 mikrogramů, též podávaná třikrát týdně subkutánně, se doporučuje u pacientů, kteří by dle názoru ošetřujícího lékaře nesnášeli vyšší dávku.

Při prvním zahájení léčby přípravkem Rebif se doporučuje za účelem umožnění rozvoje tachyfylaxe a tím snížení nežádoucích účinků, aby se dávka zvyšovala postupně. Zahajovací balení přípravku Rebif odpovídá potřebám pacienta na první měsíc léčby.

Pediatrická populace

Nebyly provedeny formální klinické či farmakokinetické studie u dětí a dospívajících. Na základě pediatrické retrospektivní kohortové studie však byly shromážděny bezpečnostní údaje o přípravku Rebif vycházející ze zdravotní dokumentace dětí (n = 52) a dospívajících (n = 255). Výsledky této studie nasvědčují tomu, že bezpečnostní profil u dětí (ve věku 2 až 11 let) a dospívajících (ve věku 12 až 17 let), kterým je podáván přípravek Rebif 22 mikrogramů nebo 44 mikrogramů subkutánně třikrát týdně, je podobný bezpečnostnímu profilu pozorovanému u dospělých.

Bezpečnost a účinnost přípravku Rebif u dětí ve věku do 2 let nebyla dosud stanovena. Přípravek Rebif se nemá používat u této věkové skupiny.

Způsob podání

Přípravek Rebif se podává subkutánně. Před podáním injekce a během 24 hodin po každé injekci se doporučuje podání antipyretického analgetika ke snížení chřipkových symptomů spojených s podáním přípravku Rebif.

V současnosti není známo, jak dlouho by měli být pacienti léčeni. Bezpečnost a účinnost přípravku Rebif nebyla prokázána po dobu léčby delší než 4 roky. Doporučuje se, aby byli pacienti vyšetřeni alespoň každý druhý rok ve čtyřleté periodě po zahájení léčby přípravkem Rebif, a poté by měl o dlouhodobější léčbě individuálně rozhodnout ošetřující lékař.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na přirozený nebo rekombinantní interferon beta nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Těžké depresivní poruchy a/nebo sebevražedné tendence (viz bod 4.4 a bod 4.8).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Obecná doporučení

Pacienti by měli být informováni o nejčastějších nežádoucích účincích souvisejících s podáním interferonu beta, včetně příznaků chřipkového syndromu (viz bod 4.8). Tyto symptomy bývají nejzávažnější na počátku léčby a jejich frekvence a závažnost klesá s dobou léčby.

Trombotická mikroangiopatie (TMA)

V souvislosti s přípravky obsahujícími interferon beta byly hlášeny případy trombotické mikroangiopatie projevující se jako trombotická trombocytopenická purpura (TTP) nebo hemolyticko-uremický syndrom (HUS), včetně fatálních případů. Případy byly hlášeny v různých časových bodech během léčby a mohou se objevit několik týdnů až několik let po zahájení léčby interferonem beta. Mezi časné klinické příznaky patří trombocytopenie, nově nastupující hypertenze, horečka, symptomy týkající se centrální nervové soustavy (např. zmatenost, paréza) a zhoršená funkce ledvin. Mezi laboratorní nálezy naznačující TMA patří snížený počet krevních destiček, zvýšená hladina laktát dehydrogenázy (LDH) v séru v důsledku hemolýzy a schistocyty (fragmentované erytrocyty) v krevním nátěru. Proto, pokud jsou zjištěny klinické příznaky TMA, doporučuje se provést další kontrolu počtu krevních destiček, hladiny LDH v séru, krevních nátěrů a funkce ledvin. Jestliže je diagnostikována TMA, je třeba okamžitě zahájit léčbu (a zvážit výměnu plazmy), přičemž se doporučuje okamžitě přerušit léčbu přípravkem Rebif.

Deprese a sebevražedné myšlenky

Přípravek Rebif by měl být podáván opatrně pacientům s depresivními poruchami v minulosti či v současnosti, zejména u pacientů s předchozími sebevražednými představami (viz bod 4.3). Deprese a sebevražedné tendence se vyskytují se zvýšenou frekvencí mezi lidmi trpícími roztroušenou sklerózou a v souvislosti s léčbou interferonem. Pacienti léčení přípravkem Rebif by měli být upozorněni, aby okamžitě hlásili svému ošetřujícímu lékaři jakékoli symptomy deprese a/nebo sebevražedné tendence. Pacienti vykazující depresi musí být během léčby přípravkem Rebif pečlivě sledováni a vhodně léčeni. Mělo by se uvažovat i o přerušení léčby přípravkem Rebif (viz bod 4.3 a bod 4.8).

Záchvatová onemocnění

Přípravek Rebif by měl být s opatrností podáván pacientům, u nichž se již někdy v minulosti vyskytly křeče, pacientům léčeným antiepileptiky, zejména těm, u nichž epilepsie není adekvátně kontrolována při léčbě antiepileptiky (viz bod 4.5 a bod 4.8).

Srdeční poruchy

Pacienti se srdečními onemocněními, jako je angina, kongestivní srdeční selhání či arytmie, by měli být pečlivě sledováni kvůli možnému zhoršení jejich klinického stavu po zahájení léčby interferonem beta-1a. Symptomy chřipkového syndromu souvisejícího s léčbou interferonem beta-1a mohou znamenat zátěž pro pacienty trpící srdečními poruchami.

Nekróza v místě aplikace injekce

U pacientů užívajících přípravek Rebif byl hlášen výskyt nekrózy v místě vpichu injekce (viz bod 4.8). Pro minimalizaci rizika nekrózy v místě vpichu by pacienti měli být instruováni, aby:

- používali aseptickou techniku injekce,
- při každé dávce měnili místo vpichu injekce.

Postup aplikace by měl být pravidelně kontrolován, pokud si pacient aplikuje injekce sám, zvláště vyskytne-li se reakce v místě vpichu.

Pokud pacient zaznamená jakékoli porušení kůže, které může být spojeno s otokem nebo odtékáním tekutiny z místa vpichu, měl by být poučen, aby se poradil se svým lékařem, dříve než bude pokračovat s injekcemi přípravku Rebif. Pokud má pacient vícečetné léze, přípravek Rebif by měl být vysazen, dokud nedojde ke zhojení. Pacienti s jednotlivými lézemi mohou v terapii pokračovat, pokud nekróza není příliš velká.

Porucha funkce jater

V klinických studiích s přípravkem Rebif bylo časté asymptomatické zvýšení jaterních transamináz (zvláště alanin aminotransferáza (ALT)) a u 1-3 % pacientů došlo ke zvýšení jaterních transamináz nad pětinasobek horní hranice normálu (ULN). Před zahájením léčby a v 1., 3. a 6. měsíci léčby by měly být sledovány hladiny ALT v séru a poté periodicky, i když nejsou přítomny klinické symptomy. Pokud ALT stoupne nad pětinasobek ULN, mělo by být uváženo snížení dávky přípravku Rebif a po normalizaci hladin enzymu by dávka zase měla být postupně zvýšena. Přípravek Rebif by měl být s opatrností podáván u pacientů s anamnézou vážného jaterního onemocnění, klinicky průkazným aktivním jaterním onemocněním, alkoholismem či zvýšením sérové hladiny ALT (> 2,5krát ULN). Léčba přípravkem Rebif by měla být ukončena, pokud se objeví žloutenka nebo jiné klinické symptomy jaterní dysfunkce.

Přípravek Rebif, stejně jako i jiné interferony beta, může způsobit těžké poškození jater, včetně akutního jaterního selhání (viz bod 4.8). Většina případů těžkého poškození jater se vyskytla v prvních šesti měsících léčby. Mechanismus této vzácné symptomatické jaterní dysfunkce není znám. Nebyly zjištěny žádné specifické rizikové faktory.

Poruchy ledvin a močových cest

Nefrotický syndrom

Během léčby přípravky obsahujícími interferon beta byly hlášeny případy nefrotického syndromu spojeného s různými základními nefropatiemi, které zahrnují kolabující fokálně segmentální glomerulosklerózu (FSGS), nefropatii s minimálními změnami (MCD), membranoproliferativní glomerulonefritidu (MPGN) a membranózní glomerulopatii (MGN). Příhody byly hlášeny v různých časových bodech během léčby a mohou se objevit po několika letech léčby interferonem beta. Doporučuje se pravidelně sledovat časné příznaky nebo symptomy, např. edém, proteinurii a poruchy funkce ledvin, zejména u pacientů s vysokým rizikem onemocnění ledvin. Je vyžadována rychlá léčba nefrotického syndromu a je třeba zvážit ukončení léčby přípravkem Rebif.

Abnormality laboratorních testů

S užíváním interferonů souvisí abnormality laboratorních testů. Proto se k laboratorním testům, které jsou obvykle vyžadovány při sledování pacientů s roztroušenou sklerózou, navíc doporučuje sledování jaterních enzymů a kompletního a diferenciálního počtu bílých krvinek a počtu krevních destiček v pravidelných intervalech (1., 3. a 6. měsíc) po zahájení léčby, a poté periodicky, i když nejsou přítomny klinické symptomy.

Poruchy štítné žlázy

U pacientů léčených přípravkem Rebif se občas může rozvinout nová či zhoršit porucha štítné žlázy. Doporučuje se vyšetření funkce štítné žlázy na počátku léčby a je-li abnormální, tak každých 6-12 měsíců po zahájení léčby. Jsou-li testy na počátku léčby normální, nejsou nutné rutinní testy, měly by však být provedeny pokud se objeví klinické známky dysfunkce štítné žlázy (viz bod 4.8).

Těžká porucha funkce ledvin nebo jater a těžká myelosuprese

U pacientů s těžkým ledvinným a jaterním selháváním a u pacientů s těžkou myelosupresí by mělo být přístupováno k podávání interferonu beta-1a s opatrností a mělo by být zváženo jejich pečlivé monitorování.

Neutralizační protilátky

Může dojít k tvorbě sérových neutralizačních protilátek proti interferonu beta-1a. Přesný výskyt protilátek je zatím neznámý. Klinická data nasvědčují tomu, že po 24 až 48 měsících léčby přípravkem Rebif 22 mikrogramů se přibližně u 24 % pacientů vytvoří trvalé sérové protilátky proti interferonu beta-1a. Ukázalo se, že přítomnost protilátek zeslabuje farmakodynamickou odpověď na interferon beta-1a (beta-2 mikroglobulin a neopterin). Ačkoli klinický význam tvorby protilátek ještě nebyl zcela objasněn, tvorba neutralizačních protilátek vede ke snížení účinku z klinického hlediska i dle MRI. Pokud pacient nedostatečně odpovídá na léčbu přípravku Rebif a má neutralizační protilátky, lékař by měl znovu vyhodnotit poměr přínosu a rizika pokračující léčby přípravkem Rebif.

Používání různých zkoušek a odlišnosti v definicích pozitivitu protilátek omezují možnost srovnat antigenicitu různých produktů.

Jiné formy roztroušené sklerózy

K dispozici jsou jen řídké údaje o bezpečnosti a účinnosti od nechodících pacientů s roztroušenou sklerózou. Přípravek Rebif dosud nebyl zkoušen u pacientů s primárně progresivní roztroušenou sklerózou a neměl by být těmito pacienty užíván.

Pomocné látky

Obsah sodíku

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

Benzylalkohol

Tento léčivý přípravek obsahuje benzylalkohol. Benzylalkohol může způsobit alergickou reakci.

U pacientů ve věku do 3 let je nutné monitorovat případný výskyt respiračních symptomů.

Těhotné nebo kojící pacientky je nutné informovat o potenciálním riziku pomocné látky benzylalkoholu, neboť benzylalkohol se může během času akumulovat a vyvolat metabolickou acidózu. U pacientů s poruchou funkce jater nebo ledvin se přípravek musí z důvodu potenciálního rizika pomocné látky benzylalkoholu používat s opatrností, neboť benzylalkohol se může během času akumulovat a vyvolat metabolickou acidózu.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie interakcí interferonu beta-1a u lidí.

Bylo prokázáno snížení aktivity enzymů závislých na jaterním cytochromu P450 u lidí i zvířat způsobené interferony. S opatrností by tedy mělo být přistupováno k podávání přípravku Rebif v kombinaci s léčivými přípravky s úzkým terapeutickým indexem, jejichž clearance je silně závislá na systému jaterního cytochromu P450, např. antiepileptika a některé třídy antidepresiv.

Interakce přípravku Rebif s kortikosteroidy či adrenokortikotropním hormonem (ACTH) nebyly systematicky studovány. Klinické studie naznačují, že pacienti s roztroušenou sklerózou mohou užívat přípravek Rebif a kortikosteroidy či ACTH během relapsů.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Velké množství údajů (více než 1 000 ukončených těhotenství) z registrů a ze zkušeností po uvedení přípravku na trh nenaznačuje zvýšené riziko závažných vrozených anomálií po expozici interferonu beta před početím nebo po expozici během prvního trimestru těhotenství. Délka expozice během prvního trimestru je však nejistá, neboť údaje byly shromažďovány v době, kdy bylo použití interferonu beta v těhotenství kontraindikováno a léčba byla pravděpodobně přerušena, jakmile bylo těhotenství zjištěno a/nebo potvrzeno. Zkušenosti s expozicí během druhého a třetího trimestru jsou velmi omezené.

Na základě údajů ze studií prováděných na zvířatech (viz bod 5.3) existuje možnost zvýšeného rizika spontánního potratu. Riziko spontánních potratů u těhotných žen vystavených interferonu beta nelze na základě aktuálně dostupných údajů adekvátně vyhodnotit, ale dosavadní údaje zvýšené riziko nenaznačují.

Pokud je to klinicky indikováno, lze zvážit podání přípravku Rebif v těhotenství.

Kojení

Dostupné omezené údaje o přestupu interferonu beta-1a do mateřského mléka spolu s chemickými/fyziologickými charakteristikami interferonu beta naznačují, že hladina interferonu beta-1a vylučovaného do lidského mateřského mléka je zanedbatelná. Neočekávají se žádné škodlivé účinky na kojené novorozence/kojence.

Přípravek Rebif lze v období kojení podávat.

Fertilita

Účinky přípravku Rebif na fertilitu nebyly hodnoceny.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nežádoucí účinky na centrální nervový systém související s užíváním interferonu beta-1a (např. závrať) mohou ovlivnit pacientovu schopnost řídit a obsluhovat stroje (viz bod 4.8).

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastější nežádoucí účinky spojené s léčbou přípravkem Rebif souvisí s chřipkovým syndromem. Chřipkové symptomy bývají nejvýraznější na začátku léčby a jejich četnost klesá s pokračující léčbou. Přibližně 70 % pacientů léčených přípravkem Rebif může očekávat typický interferonový syndrom podobný chřipce během prvních šesti měsíců po zahájení léčby. Asi u 30 % pacientů se též vyskytnou reakce v místě vpichu, hlavně mírný zánět či erytém. Také jsou častá asymptomatická zvýšení laboratorních parametrů jaterní funkce a snížení počtu bílých krvinek.

Většina nežádoucích reakcí pozorovaných u interferonu beta-1a je obvykle mírná a reverzibilní a dobře odpovídá na snížení dávky. V případě těžkých či přetrvávajících nežádoucích účinků může být dávka přípravku Rebif dočasně snížena nebo přerušena dle úsudku lékaře.

Seznam nežádoucích účinků

Uvedené nežádoucí účinky byly zjištěny z klinických studií a z hlášení po uvedení přípravku na trh (*hvězdička [*] označuje nežádoucí účinky zjištěné v rámci systému farmakovigilance po uvedení přípravku na trh*). Na terminologii týkající se četnosti použitou níže se vztahují následující definice: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$), frekvence není známa (z dostupných údajů nelze určit)

Poruchy krve a lymfatického systému

Velmi časté:	Neutropenie, lymfopenie, leukopenie, trombocytopenie, anémie
Vzácné:	Trombotická mikroangiopatie včetně trombotické trombocytopenické purpury/hemolyticko-uremického syndromu* (tyto nežádoucí účinky se vztahují k celé skupině přípravků obsahujících interferon beta; viz bod 4.4), pancytopenie*

Endokrinní poruchy

Méně časté:	Porucha funkce štítné žlázy, která se nejčastěji projevuje jako hypotyreóza nebo hypertyreóza
-------------	---

Poruchy imunitního systému

Vzácné:	Anafylaktické reakce*
---------	-----------------------

Poruchy jater a žlučových cest

Velmi časté:	Asymptomatické zvýšení transamináz
Časté:	Závažná zvýšení hladin transamináz
Méně časté:	Hepatitida se žloutenkou nebo bez ní*
Vzácné:	Jaterní selhání* (viz bod 4.4), autoimunitní hepatitida*

Psychiatrické poruchy

Časté:	Deprese, insomnie
Vzácné:	Sebevražedný pokus*

Poruchy nervového systému

Velmi časté:	Bolest hlavy
Méně časté:	Záchvaty*
Frekvence není známa:	Přechodné neurologické příznaky (tj. hypestézie, svalové spasmy, parestézie, potíže při chůzi, svalová ztuhlost), které mohou napodobovat exacerbaci roztroušené sklerózy*

Poruchy oka

Méně časté:	Retinální cévní poruchy (např. retinopatie, cytooidní tělíska „cotton-wool spots“ a obstrukce retinální arterie nebo žíly)*
-------------	---

Cévní poruchy

Méně časté:	Tromboembolické příhody*
-------------	--------------------------

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Méně časté:	Dušnost*
Frekvence není známa:	Plicní arteriální hypertenze* (znění textu dle druhu přípravků obsahujících interferon viz dále Plicní arteriální hypertenze)

Gastrointestinální poruchy

Časté:	Průjem, zvracení, nausea
--------	--------------------------

Poruchy kůže a podkožní tkáně

Časté:	Svědění, vyrážka, erytematózní vyrážka, makulo-papulární vyrážka, alopecie*
Méně časté:	Kopřivka*
Vzácné:	Quinckeho edém (angioedém)*, erythema multiforme*, kožní reakce podobné erythema multiforme*, Stevens-Johnsonův syndrom*

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně

Časté:	Svalové bolesti, bolesti kloubů
Vzácné:	Lupus erytematoses indukovaný léky*

Poruchy ledvin a močových cest

Vzácné:	Nefrotický syndrom*, glomeruloskleróza* (viz bod 4.4)
---------	---

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Velmi časté:	Zánět v místě vpichu injekce, reakce v místě vpichu injekce, symptomy připomínající chřipku
Časté:	Bolest v místě vpichu injekce, únava, rigor, horečka
Méně časté:	Nekróza v místě vpichu injekce, hmota v místě vpichu injekce, absces v místě aplikace injekce, infekce v místě aplikace injekce*, zvýšené pocení*
Vzácné:	Celulitida v místě aplikace injekce*
Frekvence není známa:	Panikulitida (vyskytující se v místě aplikace injekce)

Pediatrická populace

Nebyly provedeny formální klinické či farmakokinetické studie u dětí a dospívajících. Omezené bezpečnostní údaje nasvědčují tomu, že bezpečnostní profil u dětí a dospívajících (ve věku 2 až 17 let), kterým je podáván přípravek Rebif 22 mikrogramů nebo 44 mikrogramů třikrát týdně, je podobný bezpečnostnímu profilu pozorovanému u dospělých.

Účinky související s třídou přípravku

Podávání interferonů je spojováno s anorexií, závratí, úzkostí, arytmiemi, vazodilatací a palpitací, menoragií a metroragií.

Během léčby interferonem beta se může vyskytnout zvýšená tvorba autoprotilátek.

Plicní arteriální hypertenze

U přípravků s interferonem beta byly hlášeny případy plicní arteriální hypertenze (PAH). Příhody byly hlášeny v různých časových bodech až do několika let od zahájení léčby interferonem beta.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#)**.

4.9 Předávkování

V případě předávkování by měl být pacient hospitalizován na pozorování a měl by dostávat vhodnou podpůrnou léčbu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: imunostimulancia, interferony, ATC kód: L03AB07

Interferony jsou skupina endogenních glykoproteinů obdařených imunomodulačními, antivirovými a antiproliferativními vlastnostmi.

Přípravek Rebif (interferon beta-1a) obsahuje stejnou sekvenci aminokyselin jako endogenní lidský interferon beta. Je tvořen v buňkách savců (ovaria čínského křečička) a tudíž je glykosylován jako přirozený protein.

Bez ohledu na způsob podání souvisí podání Rebifu s výraznými farmakodynamickými změnami. Po jednorázové dávce se během 24 hodin zvyšují intracelulární a sérová aktivita 2-5A syntetázy a sérové koncentrace beta2-mikroglobulinu a neopterinu, a začínají klesat během 2 dnů. Intramuskulární a subkutánní podání poskytuje zcela srovnatelnou odpověď. Po opakovaném subkutánním podání každých 48 hodin 4krát zůstaly tyto biologické reakce zvýšené, bez jakýchkoli příznaků rozvoje tolerance.

Markery biologické odpovědi (např. aktivita 2',5'-OAS, neopterin a beta 2-mikroglobulin) jsou indukovány interferonem beta-1a po podání subkutánních dávek zdravým dobrovolníkům. Doba do maximální koncentrace po podání jediné subkutánní injekce byla 24 až 48 hodin pro neopterin, beta-2-mikroglobulin a 2'5'OAS, 12 hodin pro MX1 a 24 hodin pro expresi genů OAS1 a OAS2. Vrcholy s podobnou výškou a načasováním byly pozorovány u většiny z těchto markerů po prvním a po šestém podání.

Přesný mechanismus účinku přípravku Rebif na roztroušenou sklerózu je stále zkoumán.

Relabující remitující roztroušená skleróza

Bezpečnost a účinnost přípravku Rebif byla stanovena u pacientů s relabující remitující roztroušenou sklerózou v dávkách od 11 do 44 mikrogramů (3-12 milionů IU) při subkutánním podání třikrát týdně.

Ve schváleném dávkování přípravku Rebif 22 mikrogramů prokázal snížení výskytu (přibližně 30 % za 2 roky) a závažnosti klinických relapsů u pacientů s nejméně 2 exacerbacemi během uplynulých 2 let a se vstupním EDSS 0-5,0. Podíl pacientů s progresí disability, která je definována jako zvýšení o jeden bod na škále EDSS a po třech měsících potvrzena, byl snížen z 39 % (placebo) na 30 % (Rebif 22 mikrogramů). Během 4 let došlo ke snížení průměrného výskytu relapsů o 22 % u pacientů léčených přípravkem Rebif 22 mikrogramů a o 29 % u pacientů léčených přípravkem Rebif 44 mikrogramů ve srovnání se skupinou pacientů užívajících placebo po dobu prvních 2 let a poté buď Rebif 22 nebo 44 mikrogramů po dobu dalších dvou let.

Sekundárně progresivní roztroušená skleróza

V 3leté studii pacientů se sekundárně progresivní roztroušenou sklerózou (EDSS 3-6.5) s prokázaným klinickým zhoršením v uplynulých dvou letech a bez výskytu relapsů v uplynulých 8 týdnech neměl přípravek Rebif významný účinek na progresi disability, ale procento relapsů bylo sníženo přibližně o 30 %. Při rozdělení populace do 2 skupin (pacienti s relapsy a pacienti bez relapsů během 2 let před zařazením do studie) nebyla účinnost na disability u pacientů bez relapsů, ale u pacientů s relapsy byl podíl pacientů s progresí disability na konci studie snížen ze 70 % (placebo) na 57 % (zahrnuto dávkování přípravku Rebif 22 mikrogramů a 44 mikrogramů společně). Tyto výsledky získané ve skupině pacientů a posteriori by měly být interpretovány s opatrností.

Primárně progresivní roztroušená skleróza

Přípravek Rebif dosud nebyl zkoušen u pacientů s primárně progresivní roztroušenou sklerózou a neměl by být těmito pacienty užíván.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

U zdravých dobrovolníků vykazuje interferon beta-1a po intravenózním podání prudký multiexponenciální pokles se sérovými hladinami odpovídajícími dávce. Subkutánní a intramuskulární podání přípravku Rebif představuje ekvivalentní expozici interferonu beta.

Distribuce

Po opakovaných subkutánních injekcích dávek 22 a 44 mikrogramů přípravku Rebif byly zpravidla pozorovány maximální koncentrace za 8 hodin, tyto nálezy však zpravidla byly velmi proměnlivé.

Eliminace

Po opakovaných subkutánních dávkách podaných zdravým dobrovolníkům se hodnoty hlavních farmakokinetických parametrů (AUC_{tau} a C_{max}) zvýšily přímo úměrně zvýšení dávky z 22 mikrogramů na 44 mikrogramů. Odhadovaný zdánlivý poločas je 50 až 60 hodin, což odpovídá akumulaci pozorované po podání více dávek.

Metabolismus

Interferon beta-1a je metabolizován a vylučován především játry a ledvinami.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání a genotoxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Přípravek Rebif nebyl zkoumán na kancerogenitu.

Studie na embryonální/fetální toxicitu u opic neprokázaly žádný důkaz poruch reprodukce. Ve studiích na zvířatech bylo při podávání jiných alfa a beta interferonů hlášeno zvýšené riziko potratů. Nejsou k dispozici žádné údaje týkající se vlivu interferonu beta-1a na mužskou plodnost.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Mannitol
Poloxamer 188
Methionin
Benzylalkohol
Trihydrát natrium-acetátu
Kyselina octová pro úpravu pH
Hydroxid sodný pro úpravu pH
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

18 měsíců.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C), nepokládejte přípravek do blízkosti mrazicí přihrádky. Chraňte před mrazem. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Pro používání doma může pacient vyjmout přípravek Rebif z chladničky a uchovávat ho při teplotě do 25 °C jednorázově po dobu až 14 dní. Přípravek Rebif musí být poté vrácen do chladničky a použit před uplynutím doby použitelnosti.

6.5 Druh obalu a obsah balení

1 ml injekční stříkačka ze skla typu I s jehlou z nerezové oceli, obsahující 0,5 ml roztoku.

Rebif 22 mikrogramů je dodáván v baleních po 1, 3, 12 nebo 36 injekčních stříkačkách. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Injekční roztok a předplněné injekční stříkačky jsou připraveny k použití. Je možné podávat lék i vhodným autoinjektorem.

Pouze k jednorázovému podání. Použit může být pouze čirý až opalescentní roztok bez viditelných známek snížené jakosti.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 4. května 1998

Datum posledního prodloužení registrace: 4. května 2008

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Rebif 44 mikrogramů injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna předplněná injekční stříkačka (0,5 ml) obsahuje interferonum beta-1a** 44 mikrogramů (12 MIU*).

* Milion mezinárodních jednotek, měřeno biozkuškami cytopatického efektu (CPE) proti vlastnímu standardu interferonu beta-1a, který je kalibrován proti současnému mezinárodnímu NIH standardu (GB-23-902-531).

** Produkovan rekombinantní DNA technologií v ovariálních buňkách čínského křečírka (CHO-K1).

Pomocná látka se známým účinkem: Obsahuje 2,5 mg benzylalkoholu na dávku 0,5 ml.
Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok v předplněné injekční stříkačce.

Čirý až opalescentní roztok s pH 3,5 až 4,5 a osmolaritou 250 až 450 mOsm/l.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Rebif je určen k léčbě

- pacientů s jednou demyelinizační příhodou s aktivním zánětlivým procesem, pokud byly vyloučeny jiné diagnózy, a jestliže u nich hrozí vysoké riziko vzniku klinicky definitivní roztroušené sklerózy (viz bod 5.1)
- pacientů s relabující roztroušenou sklerózou. V klinických studiích byl tento stav charakterizován dvěma či více relapsy během uplynulých dvou let (viz bod 5.1).

Účinnost dosud nebyla prokázána u pacientů trpících sekundárně progresivní roztroušenou sklerózou probíhající bez relapsů (viz bod 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba by měla být zahájena pod dohledem lékaře se zkušenostmi s léčbou tohoto onemocnění.

Přípravek Rebif je dostupný ve třech silách: 8,8 mikrogramů, 22 mikrogramů a 44 mikrogramů. Pro pacienty zahajující léčbu přípravkem Rebif, jsou přípravky Rebif 8,8 mikrogramů a Rebif 22 mikrogramů dostupné v balení, které odpovídá potřebám pacientů na první měsíc léčby.

Dávkování

Při prvním zahájení léčby přípravkem Rebif se doporučuje k umožnění rozvoje tachyfylaxe a tím snížení nežádoucích účinků, zahájit léčbu pacientů dávkou 8,8 mikrogramů podávanou subkutánně a potom dávku zvyšovat po dobu 4 týdnů na cílovou dávku, podle následujícího schématu:

	Doporučená titrace (% z konečné dávky)	Titrační dávka pro Rebif 44 mikrogramů třikrát týdně (tiw)
Týdny 1-2	20 %	8,8 mikrogramů tiw
Týdny 3-4	50 %	22 mikrogramů tiw
Týdny 5+	100 %	44 mikrogramů tiw

První demyelinizační příhoda

Dávkování pro pacienty, kteří již prodělali první demyelinizační příhodu, je 44 mikrogramů přípravku Rebif třikrát týdně subkutánně.

Relabující roztroušená skleróza

Doporučená dávka přípravku Rebif je 44 mikrogramů třikrát týdně subkutánně. Nižší dávka 22 mikrogramů, též podávaná třikrát týdně subkutánně, se doporučuje u pacientů, kteří by dle názoru ošetřujícího lékaře nesnášeli vyšší dávku.

Pediatrická populace

Nebyly provedeny formální klinické či farmakokinetické studie u dětí a dospívajících. Na základě pediatrické retrospektivní kohortové studie však byly shromážděny bezpečnostní údaje o přípravku Rebif vycházející ze zdravotní dokumentace dětí (n = 52) a dospívajících (n = 255). Výsledky této studie nasvědčují tomu, že bezpečnostní profil u dětí (ve věku 2 až 11 let) a dospívajících (ve věku 12 až 17 let), kterým je podáván přípravek Rebif 22 mikrogramů nebo 44 mikrogramů subkutánně třikrát týdně, je podobný bezpečnostnímu profilu pozorovanému u dospělých.

Bezpečnost a účinnost přípravku Rebif u dětí ve věku do 2 let nebyla dosud stanovena. Přípravek Rebif se nemá používat u této věkové skupiny.

Způsob podání

Přípravek Rebif se podává subkutánně. Před podáním injekce a během 24 hodin po každé injekci se doporučuje podání antipyretického analgetika ke snížení chřipkových symptomů spojených s podáním přípravku Rebif.

V současnosti není známo, jak dlouho by měli být pacienti léčeni. Bezpečnost a účinnost přípravku Rebif nebyla prokázána po dobu léčby delší než 4 roky. Doporučuje se, aby byli pacienti vyšetřeni alespoň každý druhý rok ve čtyřleté periodě po zahájení léčby přípravkem Rebif, a poté by měl o dlouhodobější léčbě individuálně rozhodnout ošetřující lékař.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na přirozený nebo rekombinantní interferon beta nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Těžké depresivní poruchy a/nebo sebevražedné tendence (viz bod 4.4 a bod 4.8).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Obecná doporučení

Pacienti by měli být informováni o nejčastějších nežádoucích účincích souvisejících s podáním interferonu beta, včetně příznaků chřipkového syndromu (viz bod 4.8). Tyto symptomy bývají nejzávažnější na počátku léčby a jejich frekvence a závažnost klesá s dobou léčby.

Trombotická mikroangiopatie (TMA)

V souvislosti s přípravky obsahujícími interferon beta byly hlášeny případy trombotické mikroangiopatie projevující se jako trombotická trombocytopenická purpura (TTP) nebo hemolyticko-uremický syndrom (HUS), včetně fatálních případů. Případy byly hlášeny v různých časových bodech během léčby a mohou se objevit několik týdnů až několik let po zahájení léčby interferonem beta. Mezi časně klinické příznaky patří trombocytopenie, nově nastupující hypertenze, horečka, symptomy týkající se centrální nervové soustavy (např. zmatenost, paréza) a zhoršená funkce ledvin. Mezi laboratorní nálezy naznačující TMA patří snížený počet krevních destiček, zvýšená hladina laktát dehydrogenázy (LDH) v séru v důsledku hemolýzy a schistocyty (fragmentované erytrocyty) v krevním nátěru. Proto, pokud jsou zjištěny klinické příznaky TMA, doporučuje se provést další kontrolu počtu krevních destiček, hladiny LDH v séru, krevních nátěrů a funkce ledvin. Jestliže je diagnostikována TMA, je třeba okamžitě zahájit léčbu (a zvážit výměnu plazmy), přičemž se doporučuje okamžitě přerušit léčbu přípravkem Rebif.

Deprese a sebevražedné myšlenky

Přípravek Rebif by měl být podáván opatrně pacientům s depresivními poruchami v minulosti či v současnosti, zejména u pacientů s předchozími sebevražednými představami (viz bod 4.3). Deprese a sebevražedné tendence se vyskytují se zvýšenou frekvencí mezi lidmi trpícími roztroušenou sklerózou a v souvislosti s léčbou interferonem. Pacienti léčení přípravkem Rebif by měli být upozorněni, aby okamžitě hlásili svému ošetřujícímu lékaři jakékoli symptomy deprese a/nebo sebevražedné tendence. Pacienti vykazující depresi musí být během léčby přípravkem Rebif pečlivě sledováni a vhodně léčeni. Mělo by se uvažovat i o přerušení léčby přípravkem Rebif (viz bod 4.3 a bod 4.8).

Záchvatová onemocnění

Přípravek Rebif by měl být s opatrností podáván pacientům, u nichž se již někdy v minulosti vyskytly křeče, pacientům léčeným antiepileptiky, zejména těm, u nichž epilepsie není adekvátně kontrolována při léčbě antiepileptiky (viz bod 4.5 a bod 4.8).

Srdeční poruchy

Pacienti se srdečními onemocněními, jako je angina, kongestivní srdeční selhání či arytmie, by měli být pečlivě sledováni kvůli možnému zhoršení jejich klinického stavu po zahájení léčby interferonem beta-1a. Symptomy chřipkového syndromu souvisejícího s léčbou interferonem beta-1a mohou znamenat zátěž pro pacienty trpící srdečními poruchami.

Nekróza v místě aplikace injekce

U pacientů užívajících přípravek Rebif byl hlášen výskyt nekrózy v místě vpichu injekce (viz bod 4.8). Pro minimalizaci rizika nekrózy v místě vpichu by pacienti měli být instruováni, aby:

- používali aseptickou techniku injekce,
- při každé dávce měnili místo vpichu injekce.

Postup aplikace by měl být pravidelně kontrolován, pokud si pacient aplikuje injekce sám, zvláště vyskytne-li se reakce v místě vpichu.

Pokud pacient zaznamená jakékoli porušení kůže, které může být spojeno s otokem nebo odtékáním tekutiny z místa vpichu, měl by být poučen, aby se poradil se svým lékařem, dříve než bude pokračovat s injekcemi přípravku Rebif. Pokud má pacient vícečetné léze, přípravek Rebif by měl být vysazen, dokud nedojde ke zhojení. Pacienti s jednotlivými lézemi mohou v terapii pokračovat, pokud nekróza není příliš velká.

Porucha funkce jater

V klinických studiích s přípravkem Rebif bylo časté asymptomatické zvýšení jaterních transamináz (zvláště alanin aminotransferáza (ALT)) a u 1-3 % pacientů došlo ke zvýšení jaterních transamináz nad pětinasobek horní hranice normálu (ULN). Před zahájením léčby a v 1., 3. a 6. měsíci léčby by měly být sledovány hladiny ALT v séru a poté periodicky, i když nejsou přítomny klinické symptomy. Pokud ALT stoupne nad pětinasobek ULN, mělo by být uvažováno snížení dávky přípravku Rebif a po normalizaci hladin enzymu by dávka zase měla být postupně zvýšena. Přípravek Rebif by měl být s opatrností podáván u pacientů s anamnézou vážného jaterního onemocnění, klinicky průkazným aktivním jaterním onemocněním, alkoholismem či zvýšením sérové hladiny ALT ($> 2,5$ krát ULN). Léčba přípravkem Rebif by měla být ukončena, pokud se objeví žloutenka nebo jiné klinické symptomy jaterní dysfunkce.

Přípravek Rebif, stejně jako i jiné interferony beta, může způsobit těžké poškození jater, včetně akutního jaterního selhání (viz bod 4.8). Většina případů těžkého poškození jater se vyskytla v prvních šesti měsících léčby. Mechanismus této vzácné symptomatické jaterní dysfunkce není znám. Nebyly zjištěny žádné specifické rizikové faktory.

Poruchy ledvin a močových cest

Nefrotický syndrom

Během léčby přípravky obsahujícími interferon beta byly hlášeny případy nefrotického syndromu spojeného s různými základními nefropatiemi, které zahrnují kolabující fokálně segmentální glomerulosklerózu (FSGS), nefropatii s minimálními změnami (MCD), membranoproliferativní glomerulonefritidu (MPGN) a membranózní glomerulopatii (MGN). Příhody byly hlášeny v různých časových bodech během léčby a mohou se objevit po několika letech léčby interferonem beta. Doporučuje se pravidelně sledovat časné příznaky nebo symptomy, např. edém, proteinurii a poruchy funkce ledvin, zejména u pacientů s vysokým rizikem onemocnění ledvin. Je vyžadována rychlá léčba nefrotického syndromu a je třeba zvážit ukončení léčby přípravkem Rebif.

Abnormality laboratorních testů

S užíváním interferonů souvisí abnormality laboratorních testů. Jejich výskyt je mírně vyšší u přípravku Rebif 44 než u přípravku Rebif 22 mikrogramů. Proto se k laboratorním testům, které jsou obvykle vyžadovány při sledování pacientů s roztroušenou sklerózou, navíc doporučuje sledování jaterních enzymů a kompletního a diferenciálního počtu bílých krvinek a počtu krevních destiček v pravidelných intervalech (1., 3. a 6. měsíc) po zahájení léčby, a poté periodicky, i když nejsou přítomny klinické symptomy. Ty by měly být častější při zahájení léčby přípravkem Rebif 44 mikrogramů.

Poruchy štítné žlázy

U pacientů léčených přípravkem Rebif se občas může rozvinout nová či zhoršit porucha štítné žlázy. Doporučuje se vyšetření funkce štítné žlázy na počátku léčby a je-li abnormální, tak každých 6-12 měsíců po zahájení léčby. Jsou-li testy na počátku léčby normální, nejsou nutné rutinní testy, měly by však být provedeny pokud se objeví klinické známky dysfunkce štítné žlázy (viz bod 4.8).

Těžká porucha funkce ledvin nebo jater a těžká myelosuprese

U pacientů s těžkým ledvinným a jaterním selháváním a u pacientů s těžkou myelosupresí by mělo být přístupováno k podávání interferonu beta-1a s opatrností a mělo by být zváženo jejich pečlivé monitorování.

Neutralizační protilátky

Může dojít k tvorbě sérových neutralizačních protilátek proti interferonu beta-1a. Přesný výskyt protilátek je zatím neznámý. Klinická data nasvědčují tomu, že po 24 až 48 měsících léčby přípravkem Rebif 44 mikrogramů se přibližně u 13 až 14 % pacientů vytvoří trvalé sérové protilátky proti interferonu beta-1a. Ukázalo se, že přítomnost protilátek zeslabuje farmakodynamickou odpověď na interferon beta-1a (beta-2 mikroglobulin a neopterin). Ačkoli klinický význam tvorby protilátek ještě nebyl zcela objasněn, tvorba neutralizačních protilátek vede ke snížení účinku z klinického hlediska i dle MRI. Pokud pacient nedostatečně odpovídá na léčbu přípravku Rebif a má neutralizační protilátky, lékař by měl znovu vyhodnotit poměr přínosu a rizika pokračující léčby přípravkem Rebif.

Používání různých zkoušek a odlišnosti v definicích pozitivitu protilátek omezují možnost srovnat antigenicitu různých produktů.

Jiné formy roztroušené sklerózy

K dispozici jsou jen řídké údaje o bezpečnosti a účinnosti od nechodících pacientů s roztroušenou sklerózou. Přípravek Rebif dosud nebyl zkoušen u pacientů s primárně progresivní roztroušenou sklerózou a neměl by být těmito pacienty užíván.

Pomocné látky

Obsah sodíku

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

Benzylalkohol

Tento léčivý přípravek obsahuje benzylalkohol. Benzylalkohol může způsobit alergickou reakci.

U pacientů ve věku do 3 let je nutné monitorovat případný výskyt respiračních symptomů.

Těhotné nebo kojící pacientky je nutné informovat o potenciálním riziku pomocné látky benzylalkoholu, neboť benzylalkohol se může během času akumulovat a vyvolat metabolickou acidózu. U pacientů s poruchou funkce jater nebo ledvin se přípravek musí z důvodu potenciálního rizika pomocné látky benzylalkoholu používat s opatrností, neboť benzylalkohol se může během času akumulovat a vyvolat metabolickou acidózu.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie interakcí interferonu beta-1a u lidí.

Bylo prokázáno snížení aktivity enzymů závislých na jaterním cytochromu P450 u lidí i zvířat způsobené interferony. S opatrností by tedy mělo být přistupováno k podávání přípravku Rebif v kombinaci s léčivými přípravky s úzkým terapeutickým indexem, jejichž clearance je silně závislá na systému jaterního cytochromu P450, např. antiepileptika a některé třídy antidepresiv.

Interakce přípravku Rebif s kortikosteroidy či adrenokortikotropním hormonem (ACTH) nebyly systematicky studovány. Klinické studie naznačují, že pacienti s roztroušenou sklerózou mohou užívat přípravek Rebif a kortikosteroidy či ACTH během relapsů.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Velké množství údajů (více než 1 000 ukončených těhotenství) z registrů a ze zkušeností po uvedení přípravku na trh nenaznačuje zvýšené riziko závažných vrozených anomálií po expozici interferonu beta před početím nebo po expozici během prvního trimestru těhotenství. Délka expozice během prvního trimestru je však nejistá, neboť údaje byly shromažďovány v době, kdy bylo použití interferonu beta v těhotenství kontraindikováno a léčba byla pravděpodobně přerušena, jakmile bylo těhotenství zjištěno a/nebo potvrzeno. Zkušenosti s expozicí během druhého a třetího trimestru jsou velmi omezené.

Na základě údajů ze studií prováděných na zvířatech (viz bod 5.3) existuje možnost zvýšeného rizika spontánního potratu. Riziko spontánních potratů u těhotných žen vystavených interferonu beta nelze na základě aktuálně dostupných údajů adekvátně vyhodnotit, ale dosavadní údaje zvýšené riziko nenaznačují.

Pokud je to klinicky indikováno, lze zvážit podání přípravku Rebif v těhotenství.

Kojení

Dostupné omezené údaje o přestupu interferonu beta-1a do mateřského mléka spolu s chemickými/fyziologickými charakteristikami interferonu beta naznačují, že hladina interferonu beta-1a vylučovaného do lidského mateřského mléka je zanedbatelná. Neočekávají se žádné škodlivé účinky na kojené novorozence/kojence.

Přípravek Rebif lze v období kojení podávat.

Fertilita

Účinky přípravku Rebif na fertilitu nebyly hodnoceny.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nežádoucí účinky na centrální nervový systém související s užíváním interferonu beta-1a (např. závrať) mohou ovlivnit pacientovu schopnost řídit a obsluhovat stroje (viz bod 4.8).

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastější nežádoucí účinky spojené s léčbou přípravkem Rebif souvisí s chřipkovým syndromem. Chřipkové symptomy bývají nejvýraznější na začátku léčby a jejich četnost klesá s pokračující léčbou. Přibližně 70 % pacientů léčených přípravkem Rebif může očekávat typický interferonový syndrom podobný chřipce během prvních šesti měsíců po zahájení léčby. Asi u 30 % pacientů se též vyskytnou reakce v místě vpichu, hlavně mírný zánět či erytém. Také jsou častá asymptomatická zvýšení laboratorních parametrů jaterní funkce a snížení počtu bílých krvinek.

Většina nežádoucích reakcí pozorovaných u interferonu beta-1a je obvykle mírná a reverzibilní a dobře odpovídá na snížení dávky. V případě těžkých či přetrvávajících nežádoucích účinků může být dávka přípravku Rebif dočasně snížena nebo přerušena dle úsudku lékaře.

Seznam nežádoucích účinků

Uvedené nežádoucí účinky byly zjištěny z klinických studií a z hlášení po uvedení přípravku na trh (*hvězdička [*] označuje nežádoucí účinky zjištěné v rámci systému farmakovigilance po uvedení přípravku na trh*). Na terminologii týkající se četnosti použité níže se vztahují následující definice:

velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$), frekvence není známa (z dostupných údajů nelze určit)

Poruchy krve a lymfatického systému

Velmi časté: Neutropenie, lymfopenie, leukopenie, trombocytopenie, anémie
Vzácné: Trombotická mikroangiopatie včetně trombotické trombocytopenické purpury/hemolyticko-uremického syndromu* (tyto nežádoucí účinky se vztahují k celé skupině přípravků obsahujících interferon beta; viz bod 4.4), pancytopenie*

Endokrinní poruchy

Méně časté: Porucha funkce štítné žlázy, která se nejčastěji projevuje jako hypotyreóza nebo hypertyreóza

Poruchy imunitního systému

Vzácné: Anafylaktické reakce*

Poruchy jater a žlučových cest

Velmi časté: Asymptomatické zvýšení transamináz
Časté: Závažná zvýšení hladin transamináz
Méně časté: Hepatitida se žloutenkou nebo bez ní*
Vzácné: Jaterní selhání* (viz bod 4.4), autoimunitní hepatitida*

Psychiatrické poruchy

Časté: Deprese, insomnie
Vzácné: Sebevražedný pokus*

Poruchy nervového systému

Velmi časté: Bolest hlavy
Méně časté: Záchvaty*
Frekvence není známa: Přechodné neurologické příznaky (tj. hypestézie, svalové spasmy, parestézie, potíže při chůzi, svalová ztuhlost), které mohou napodobovat exacerbaci roztroušené sklerózy*

Poruchy oka

Méně časté: Retinální cévní poruchy (např. retinopatie, cytoidní tělíška „cotton-wool spots“ a obstrukce retinální arterie nebo žíly)*

Cévní poruchy

Méně časté: Tromboembolické příhody*

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Méně časté: Dušnost*
Frekvence není známa: Plicní arteriální hypertenze* (znění textu dle druhu přípravků obsahujících interferon viz dále Plicní arteriální hypertenze)

Gastrointestinální poruchy

Časté: Průjem, zvracení, nausea

Poruchy kůže a podkožní tkáně

Časté: Svědění, vyrážka, erytematózní vyrážka, makulo-papulární vyrážka, alopecie*
Méně časté: Kopřivka*
Vzácné: Quinckeho edém (angioedém)*, erythema multiforme*, kožní reakce podobné erythema multiforme*, Stevens-Johnsonův syndrom*

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně

Časté: Svalové bolesti, bolesti kloubů

Vzácné: Lupus erytematoses indukovaný léky*

Poruchy ledvin a močových cest

Vzácné: Nefrotický syndrom*, glomeruloskleróza* (viz bod 4.4)

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Velmi časté: Zánět v místě vpichu injekce, reakce v místě vpichu injekce, symptomy připomínající chřipku

Časté: Bolest v místě vpichu injekce, únava, rigor, horečka

Méně časté: Nekróza v místě vpichu injekce, hmota v místě vpichu injekce, absces v místě aplikace injekce, infekce v místě aplikace injekce*, zvýšené pocení*

Vzácné: Celulitida v místě aplikace injekce*

Frekvence není známa: Panikulitida (vyskytující se v místě aplikace injekce)

Pediatrická populace

Nebyly provedeny formální klinické či farmakokinetické studie u dětí a dospívajících. Omezené bezpečnostní údaje nasvědčují tomu, že bezpečnostní profil u dětí a dospívajících (ve věku 2 až 17 let), kterým je podáván přípravek Rebif 22 mikrogramů nebo 44 mikrogramů třikrát týdně, je podobný bezpečnostnímu profilu pozorovanému u dospělých.

Účinky související s třídou přípravku

Podávání interferonů je spojováno s anorexií, závratí, úzkostí, arytmii, vazodilatací a palpitací, menoragií a metroragií.

Během léčby interferonem beta se může vyskytnout zvýšená tvorba autoprotilátek.

Plicní arteriální hypertenze

U přípravků s interferonem beta byly hlášeny případy plicní arteriální hypertenze (PAH). Příhody byly hlášeny v různých časových bodech až do několika let od zahájení léčby interferonem beta.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

V případě předávkování by měl být pacient hospitalizován na pozorování a měl by dostávat vhodnou podpůrnou léčbu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: imunostimulancia, interferony, ATC kód: L03AB07

Interferony jsou skupina endogenních glykoproteinů obdařených imunomodulačními, antivirovými a antiproliferativními vlastnostmi.

Přípravek Rebif (interferon beta-1a) obsahuje stejnou sekvenci aminokyselin jako endogenní lidský interferon beta. Je tvořen v buňkách savců (ovaria čínského křečírka) a tudíž je glykosylován jako přirozený protein.

Bez ohledu na způsob podání souvisí podání Rebifu s výraznými farmakodynamickými změnami. Po jednorázové dávce se během 24 hodin zvyšují intracelulární a sérová aktivita 2-5A syntetázy a sérové koncentrace beta2-mikroglobulinu a neopterinu, a začínají klesat během 2 dnů. Intramuskulární a subkutánní podání poskytuje zcela srovnatelnou odpověď. Po opakovaném subkutánním podání každých 48 hodin 4krát zůstaly tyto biologické reakce zvýšené, bez jakýchkoli příznaků rozvoje tolerance.

Markery biologické odpovědi (např. aktivita 2',5'-OAS, neopterin a beta 2-mikroglobulin) jsou indukovány interferonem beta-1a po podání subkutánních dávek zdravým dobrovolníkům. Doba do maximální koncentrace po podání jediné subkutánní injekce byla 24 až 48 hodin pro neopterin, beta-2-mikroglobulin a 2',5'-OAS, 12 hodin pro MX1 a 24 hodin pro expresi genů OAS1 a OAS2. Vrcholy s podobnou výškou a načasováním byly pozorovány u většiny z těchto markerů po prvním a po šestém podání.

Přesný mechanismus účinku přípravku Rebif na roztroušenou sklerózu je stále zkoumán.

Jedna klinická příhoda s podezřením na roztroušenou sklerózu

Byla provedena jedna 2letá kontrolovaná klinická studie s přípravkem Rebif u pacientů s jednou klinickou příhodou nasvědčující demyelinizaci z důvodu roztroušené sklerózy. Do studie zařazení pacienti měli alespoň dvě klinicky němé léze v T2 vážených obrazech MRI vyšetření, o velikosti alespoň 3 mm, z nichž alespoň jedna je ovoidní nebo periventrikulární nebo infratentoriální. Muselo být vyloučeno jakékoli jiné onemocnění, které by známám a příznakům u daného pacienta odpovídalo lépe než roztroušená skleróza.

Pacienti byli randomizováni dvojitě zaslepeným způsobem buď do skupiny s přípravkem Rebif 44 mikrogramů podávaným třikrát týdně nebo s přípravkem Rebif 44 mikrogramů podávaným jednou týdně nebo do skupiny s placebem. Pokud se objevila druhá klinická demyelinizační příhoda potvrzující definitivní roztroušenou sklerózu, byli pacienti přeřazeni do otevřené skupiny s doporučeným dávkováním přípravku Rebif 44 mikrogramů třikrát týdně, přičemž bylo zachováno zaslepení původní randomizace.

Výsledky účinnosti přípravku Rebif 44 mikrogramů podávaného třikrát týdně v porovnání s placebem v této studii jsou následující:

Statistické parametry	Léčba		Porovnání léčby Rebif 44 µg tiw oproti placebu		
	Placebo (n=171)	Rebif 44 µg tiw (n=171)	Snížení rizika	Coxův model proporčního poměru rizik [95 % CI]	Log-rank test p-hodnota
Konverze dle McDonaldových kritérií (2005)					
Počet příhod	144	106	51 %	0,49 [0,38;0,64]	<0,001
Odhad dle Kaplan-Meiera	85,8 %	62,5 %			
Konverze do klinicky definitivní roztroušené sklerózy					
Počet příhod	60	33	52 %	0,48 [0,31;0,73]	<0,001
Odhad dle Kaplan-Meiera	37,5 %	20,6 %			
Průměr kombinovaných jednotných aktivních lézí na MRI (CUA) na osobu a snímek během dvojité zaslepené periody					
Odhadnuté střední hodnoty (SE)	2,59 (0,30)	0,50 (0,06)	81 %	0,19 [0,14;0,26]*	<0,001
tiw: třikrát týdně (three times per week), CI: interval spolehlivosti, CUA: kombinované jednotné aktivní					
* Podíl odhadnutých středních hodnot [95% CI]					

Dosud neexistuje žádná jednoznačně stanovená definice vysoce rizikových pacientů, ačkoli konzervativnější přístup akceptuje alespoň devět T2 hyperintenzivních lézí na počátečním snímku a alespoň jednu novou T2 lézi nebo jednu novou Gd enhancující lézi na následujícím snímku pořízeném alespoň 1 měsíc po počátečním vyšetření. V každém případě se má o léčbě uvažovat pouze u pacientů klasifikovaných jako vysoce riziková.

Relabující remitující roztroušená skleróza

Bezpečnost a účinnost přípravku Rebif byla stanovena u pacientů s relabující remitující roztroušenou sklerózou v dávkách od 11 do 44 mikrogramů (3-12 miliónů IU) při subkutánním podání třikrát týdně. Ve schváleném dávkování přípravku Rebif 44 mikrogramů prokázal snížení výskytu (přibližně 30 % za 2 roky) a závažnosti klinických relapsů u pacientů s nejméně 2 epizodami během uplynulých 2 let a se vstupním EDSS 0-5,0. Podíl pacientů s progresí disability, která je definována jako zvýšení o jeden bod na škále EDSS a po třech měsících potvrzena, byl snížen z 39 % (placebo) na 27 % (Rebif 44 mikrogramů). Během 4 let došlo ke snížení průměrného výskytu relapsů o 22 % u pacientů léčených přípravkem Rebif 22 mikrogramů a o 29 % u pacientů léčených přípravkem Rebif 44 mikrogramů ve srovnání se skupinou pacientů užívajících placebo po dobu prvních 2 let a poté buď Rebif 22 nebo 44 mikrogramů po dobu dalších dvou let.

Sekundárně progresivní roztroušená skleróza

V 3leté studii pacientů se sekundárně progresivní roztroušenou sklerózou (EDSS 3-6.5) s prokázaným klinickým zhoršením v uplynulých dvou letech a bez výskytu relapsů v uplynulých 8 týdnech neměl přípravek Rebif významný účinek na progresi disability, ale procento relapsů bylo sníženo přibližně o 30 %. Při rozdělení populace do 2 skupin (pacienti s relapsy a pacienti bez relapsů během 2 let před zařazením do studie) nebyla účinnost na disability u pacientů bez relapsů, ale u pacientů s relapsy byl podíl pacientů s progresí disability na konci studie snížen ze 70 % (placebo) na 57 % (zahrnuto dávkování přípravku Rebif 22 mikrogramů a 44 mikrogramů společně). Tyto výsledky získané ve skupině pacientů a posteriori by měly být interpretovány s opatrností.

Primárně progresivní roztroušená skleróza

Přípravek Rebif dosud nebyl zkoušen u pacientů s primárně progresivní roztroušenou sklerózou a neměl by být těmito pacienty užíván.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

U zdravých dobrovolníků vykazuje interferon beta-1a po intravenózním podání prudký multiexponenciální pokles se sérovými hladinami odpovídajícími dávce. Subkutánní a intramuskulární podání přípravku Rebif představuje ekvivalentní expozici interferonu beta.

Distribuce

Po opakovaných subkutánních injekcích dávek 22 a 44 mikrogramů přípravku Rebif byly zpravidla pozorovány maximální koncentrace za 8 hodin, tyto nálezy však zpravidla byly velmi proměnlivé.

Eliminace

Po opakovaných subkutánních dávkách podaných zdravým dobrovolníkům se hodnoty hlavních farmakokinetických parametrů (AUC_{tau} a C_{max}) zvýšily přímo úměrně zvýšení dávky z 22 mikrogramů na 44 mikrogramů. Odhadovaný zdánlivý poločas je 50 až 60 hodin, což odpovídá akumulaci pozorované po podání více dávek.

Metabolismus

Interferon beta-1a je metabolizován a vylučován především játry a ledvinami.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání a genotoxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Přípravek Rebif nebyl zkoumán na kancerogenitu.

Studie na embryonální/fetální toxicitu u opic neprokázaly žádný důkaz poruch reprodukce. Ve studiích na zvířatech bylo při podávání jiných alfa a beta interferonů hlášeno zvýšené riziko potratů. Nejsou k dispozici žádné údaje týkající se vlivu interferonu beta-1a na mužskou plodnost.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Mannitol
Poloxamer 188
Methionin
Benzylalkohol
Trihydrát natrium-acetátu
Kyselina octová pro úpravu pH
Hydroxid sodný pro úpravu pH
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

18 měsíců.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C), nepokládejte přípravek do blízkosti mrazicí přihrádky. Chraňte před mrazem. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Pro používání doma může pacient vyjmout přípravek Rebif z chladničky a uchovávat ho při teplotě do 25 °C jednorázově po dobu až 14 dní. Přípravek Rebif musí být poté vrácen do chladničky a použit před uplynutím doby použitelnosti.

6.5 Druh obalu a obsah balení

1 ml injekční stříkačka ze skla typu I s jehlou z nerezové oceli, obsahující 0,5 ml roztoku.

Rebif 44 mikrogramů je dodáván v baleních po 1, 3, 12 nebo 36 injekčních stříkačkách. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Injekční roztok a předplněné injekční stříkačky jsou připraveny k použití. Je možné podávat lék i vhodným autoinjektorem.

Pouze k jednorázovému podání. Použit může být pouze čirý až opalescentní roztok bez viditelných známek snížené jakosti.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 4. května 1998
Datum posledního prodloužení registrace: 4. května 2008

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Rebif 8,8 mikrogramů injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

Rebif 22 mikrogramů injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna předplněná injekční stříkačka (0,2 ml) obsahuje interferonum beta-1a** 8,8 mikrogramů (2,4 MIU*).

* Milion mezinárodních jednotek, měřeno biozkouškami cytopatického efektu (CPE) proti vlastnímu standardu interferonu beta-1a, který je kalibrován proti současnému mezinárodnímu NIH standardu (GB-23-902-531).

** Produkován rekombinantní DNA technologií v ovariálních buňkách čínského křečírka (CHO-K1).

Pomocná látka se známým účinkem: Obsahuje 1,0 mg benzylalkoholu na dávku 0,2 ml.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

Jedna předplněná injekční stříkačka (0,5 ml) obsahuje interferonum beta-1a** 22 mikrogramů (6 MIU*).

* Milion mezinárodních jednotek, měřeno biozkouškami cytopatického efektu (CPE) proti vlastnímu standardu interferonu beta-1a, který je kalibrován proti současnému mezinárodnímu NIH standardu (GB-23-902-531).

** Produkován rekombinantní DNA technologií v ovariálních buňkách čínského křečírka (CHO-K1).

Pomocná látka se známým účinkem: Obsahuje 2,5 mg benzylalkoholu na dávku 0,5 ml.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok v předplněné injekční stříkačce.

Čirý až opalescentní roztok s pH 3,5 až 4,5 a osmolaritou 250 až 450 mOsm/l.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Rebif je určen k léčbě

- pacientů s jednou demyelinizační příhodou s aktivním zánětlivým procesem, pokud byly vyloučeny jiné diagnózy, a jestliže u nich hrozí vysoké riziko vzniku klinicky definitivní roztroušené sklerózy (viz bod 5.1)
- pacientů s relabující roztroušenou sklerózou. V klinických studiích byl tento stav charakterizován dvěma či více relapsy během uplynulých dvou let (viz bod 5.1).

Účinnost dosud nebyla prokázána u pacientů trpících sekundárně progresivní roztroušenou sklerózou probíhající bez relapsů (viz bod 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba by měla být zahájena pod dohledem lékaře se zkušenostmi s léčbou tohoto onemocnění.

Dávkování

Zahajovací balení přípravku Rebif odpovídá potřebám pacientů na první měsíc léčby. Při prvním zahájení léčby přípravkem Rebif se doporučuje k umožnění rozvoje tachyfylaxe a tím snížení nežádoucích účinků, zahájit léčbu pacientů dávkou 8,8 mikrogramů podávanou subkutánně a potom dávku zvyšovat po dobu 4 týdnů na cílovou dávku, podle následujícího schématu:

	Doporučená titrace (% z konečné dávky)	Titrační dávka pro Rebif 44 mikrogramů třikrát týdně (tiw)
Týdny 1-2	20 %	8,8 mikrogramů tiw
Týdny 3-4	50 %	22 mikrogramů tiw
Týdny 5+	100 %	44 mikrogramů tiw

Pediatrická populace

Nebyly provedeny formální klinické či farmakokinetické studie u dětí a dospívajících. Na základě pediatrické retrospektivní kohortové studie však byly shromážděny bezpečnostní údaje o přípravku Rebif vycházející ze zdravotní dokumentace dětí (n = 52) a dospívajících (n = 255). Výsledky této studie nasvědčují tomu, že bezpečnostní profil u dětí (ve věku 2 až 11 let) a dospívajících (ve věku 12 až 17 let), kterým je podáván přípravek Rebif 22 mikrogramů nebo 44 mikrogramů subkutánně třikrát týdně, je podobný bezpečnostnímu profilu pozorovanému u dospělých.

Bezpečnost a účinnost přípravku Rebif u dětí ve věku do 2 let nebyla dosud stanovena. Přípravek Rebif se nemá používat u této věkové skupiny.

Způsob podání

Přípravek Rebif se podává subkutánně. Před podáním injekce a během 24 hodin po každé injekci se doporučuje podání antipyretického analgetika ke snížení chřipkových symptomů spojených s podáním přípravku Rebif.

V současnosti není známo, jak dlouho by měli být pacienti léčeni. Bezpečnost a účinnost přípravku Rebif nebyla prokázána po dobu léčby delší než 4 roky. Doporučuje se, aby byli pacienti vyšetřeni alespoň každý druhý rok ve čtyřleté periodě po zahájení léčby přípravkem Rebif, a poté by měl o dlouhodobější léčbě individuálně rozhodnout ošetřující lékař.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na přirozený nebo rekombinantní interferon beta nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Těžké depresivní poruchy a/nebo sebevražedné tendence (viz bod 4.4 a bod 4.8).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Obecná doporučení

Pacienti by měli být informováni o nejčastějších nežádoucích účincích souvisejících s podáním interferonu beta, včetně příznaků chřipkového syndromu (viz bod 4.8). Tyto symptomy bývají nejzávažnější na počátku léčby a jejich frekvence a závažnost klesá s dobou léčby.

Trombotická mikroangiopatie (TMA)

V souvislosti s přípravky obsahujícími interferon beta byly hlášeny případy trombotické mikroangiopatie projevující se jako trombotická trombocytopenická purpura (TTP) nebo hemolyticko-uremický syndrom (HUS), včetně fatálních případů. Případy byly hlášeny v různých časových bodech během léčby a mohou se objevit několik týdnů až několik let po zahájení léčby interferonem beta. Mezi časně klinické příznaky patří trombocytopenie, nově nastupující hypertenze, horečka, symptomy týkající se centrální nervové soustavy (např. zmatenost, paréza) a zhoršená funkce ledvin. Mezi laboratorní nálezy naznačující TMA patří snížený počet krevních destiček, zvýšená hladina laktát dehydrogenázy (LDH) v séru v důsledku hemolýzy a schistocyty (fragmentované erytrocyty) v krevním náteru. Proto, pokud jsou zjištěny klinické příznaky TMA, doporučuje se provést další kontrolu počtu krevních destiček, hladiny LDH v séru, krevních nátěrů a funkce ledvin. Jestliže je diagnostikována TMA, je třeba okamžitě zahájit léčbu (a zvážit výměnu plazmy), přičemž se doporučuje okamžitě přerušit léčbu přípravkem Rebif.

Deprese a sebevražedné myšlenky

Přípravek Rebif by měl být podáván opatrně pacientům s depresivními poruchami v minulosti či v současnosti, zejména u pacientů s předchozími sebevražednými představami (viz bod 4.3). Deprese a sebevražedné tendence se vyskytují se zvýšenou frekvencí mezi lidmi trpícími roztroušenou sklerózou a v souvislosti s léčbou interferonem. Pacienti léčení přípravkem Rebif by měli být upozorněni, aby okamžitě hlásili svému ošetřujícímu lékaři jakékoli symptomy deprese a/nebo sebevražedné tendence. Pacienti vykazující depresi musí být během léčby přípravkem Rebif pečlivě sledováni a vhodně léčeni. Mělo by se uvažovat i o přerušení léčby přípravkem Rebif (viz bod 4.3 a bod 4.8).

Záchvatová onemocnění

Přípravek Rebif by měl být s opatrností podáván pacientům, u nichž se již někdy v minulosti vyskytly křeče, pacientům léčeným antiepileptiky, zejména těm, u nichž epilepsie není adekvátně kontrolována při léčbě antiepileptiky (viz bod 4.5 a bod 4.8).

Srdeční poruchy

Pacienti se srdečními onemocněními, jako je angina, kongestivní srdeční selhání či arytmie, by měli být pečlivě sledováni kvůli možnému zhoršení jejich klinického stavu po zahájení léčby interferonem beta-1a. Symptomy chřipkového syndromu souvisejícího s léčbou interferonem beta-1a mohou znamenat zátěž pro pacienty trpící srdečními poruchami.

Nekróza v místě aplikace injekce

U pacientů užívajících přípravek Rebif byl hlášen výskyt nekrózy v místě vpichu injekce (viz bod 4.8). Pro minimalizaci rizika nekrózy v místě vpichu by pacienti měli být instruováni, aby:

- používali aseptickou techniku injekce,
- při každé dávce měnili místo vpichu injekce.

Postup aplikace by měl být pravidelně kontrolován, pokud si pacient aplikuje injekce sám, zvláště vyskytne-li se reakce v místě vpichu.

Pokud pacient zaznamená jakékoli porušení kůže, které může být spojeno s otokem nebo odtékáním tekutiny z místa vpichu, měl by být poučen, aby se poradil se svým lékařem, dříve než bude pokračovat s injekcemi přípravku Rebif. Pokud má pacient vícečetné léze, přípravek Rebif by měl být vysazen, dokud nedojde ke zhojení. Pacienti s jednotlivými lézemi mohou v terapii pokračovat, pokud nekróza není příliš velká.

Porucha funkce jater

V klinických studiích s přípravkem Rebif bylo časté asymptomatické zvýšení jaterních transamináz (zvláště alanin aminotransferáza (ALT)) a u 1-3 % pacientů došlo ke zvýšení jaterních transamináz nad pětinašobek horní hranice normálu (ULN). Před zahájením léčby a v 1., 3. a 6. měsíci léčby by měly být sledovány hladiny ALT v séru a poté periodicky, i když nejsou přítomny klinické symptomy. Pokud ALT stoupne nad pětinašobek ULN, mělo by být uvaženo snížení dávky přípravku Rebif a po normalizaci hladin enzymu by dávka zase měla být postupně zvýšena. Přípravek Rebif by měl být s opatrností podáván u pacientů s anamnézou vážného jaterního onemocnění, klinicky průkazným aktivním jaterním onemocněním, alkoholismem či zvýšením sérové hladiny ALT ($> 2,5$ krát ULN). Léčba přípravkem Rebif by měla být ukončena, pokud se objeví žloutenka nebo jiné klinické symptomy jaterní dysfunkce.

Přípravek Rebif, stejně jako i jiné interferony beta, může způsobit těžké poškození jater, včetně akutního jaterního selhání (viz bod 4.8). Většina případů těžkého poškození jater se vyskytla v prvních šesti měsících léčby. Mechanismus této vzácné symptomatické jaterní dysfunkce není znám. Nebyly zjištěny žádné specifické rizikové faktory.

Poruchy ledvin a močových cest

Nefrotický syndrom

Během léčby přípravky obsahujícími interferon beta byly hlášeny případy nefrotického syndromu spojeného s různými základními nefropatiemi, které zahrnují kolabující fokálně segmentální glomerulosklerózu (FSGS), nefropatii s minimálními změnami (MCD), membranoproliferativní glomerulonefritidu (MPGN) a membranózní glomerulopatii (MGN). Příhody byly hlášeny v různých časových bodech během léčby a mohou se objevit po několika letech léčby interferonem beta. Doporučuje se pravidelně sledovat časné příznaky nebo symptomy, např. edém, proteinurii a poruchy funkce ledvin, zejména u pacientů s vysokým rizikem onemocnění ledvin. Je vyžadována rychlá léčba nefrotického syndromu a je třeba zvážit ukončení léčby přípravkem Rebif.

Abnormality laboratorních testů

S užíváním interferonů souvisí abnormality laboratorních testů. Proto se k laboratorním testům, které jsou obvykle vyžadovány při sledování pacientů s roztroušenou sklerózou, navíc doporučuje sledování jaterních enzymů a kompletního a diferenciálního počtu bílých krvinek a počtu krevních destiček v pravidelných intervalech (1., 3. a 6. měsíc) po zahájení léčby, a poté periodicky, i když nejsou přítomny klinické symptomy.

Poruchy štítné žlázy

U pacientů léčených přípravkem Rebif se občas může rozvinout nová či zhoršit porucha štítné žlázy. Doporučuje se vyšetření funkce štítné žlázy na počátku léčby a je-li abnormální, tak každých 6-12 měsíců po zahájení léčby. Jsou-li testy na počátku léčby normální, nejsou nutné rutinní testy, měly by však být provedeny pokud se objeví klinické známky dysfunkce štítné žlázy (viz bod 4.8).

Těžká porucha funkce ledvin nebo jater a těžká myelosuprese

U pacientů s těžkým ledvinným a jaterním selháváním a u pacientů s těžkou myelosupresí by mělo být přistupováno k podávání interferonu beta-1a s opatrností a mělo by být zváženo jejich pečlivé monitorování.

Neutralizační protilátky

Může dojít k tvorbě sérových neutralizačních protilátek proti interferonu beta-1a. Přesný výskyt protilátek je zatím neznámý. Klinická data nasvědčují tomu, že po 24 až 48 měsících léčby přípravkem Rebif 22 mikrogramů se přibližně u 24 % pacientů vytvoří trvalé sérové protilátky proti interferonu

beta-1a. Ukázalo se, že přítomnost protilátek zeslabuje farmakodynamickou odpověď na interferon beta-1a (beta-2 mikroglobulin a neopterin). Ačkoli klinický význam tvorby protilátek ještě nebyl zcela objasněn, tvorba neutralizačních protilátek vede ke snížení účinku z klinického hlediska i dle MRI. Pokud pacient nedostatečně odpovídá na léčbu přípravku Rebif a má neutralizační protilátky, lékař by měl znovu vyhodnotit poměr přínosu a rizika pokračující léčby přípravkem Rebif.

Používání různých zkoušek a odlišnosti v definicích pozitivitu protilátek omezují možnost srovnat antigenicitu různých produktů.

Jiné formy roztroušené sklerózy

K dispozici jsou jen řídké údaje o bezpečnosti a účinnosti od nechodících pacientů s roztroušenou sklerózou. Přípravek Rebif dosud nebyl zkoušen u pacientů s primárně progresivní roztroušenou sklerózou a neměl by být těmito pacienty užíván.

Pomocné látky

Obsah sodíku

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

Benzylalkohol

Tento léčivý přípravek obsahuje benzylalkohol. Benzylalkohol může způsobit alergickou reakci.

U pacientů ve věku do 3 let je nutné monitorovat případný výskyt respiračních symptomů.

Těhotné nebo kojící pacientky je nutné informovat o potenciálním riziku pomocné látky benzylalkoholu, neboť benzylalkohol se může během času akumulovat a vyvolat metabolickou acidózu. U pacientů s poruchou funkce jater nebo ledvin se přípravek musí z důvodu potenciálního rizika pomocné látky benzylalkoholu používat s opatrností, neboť benzylalkohol se může během času akumulovat a vyvolat metabolickou acidózu.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie interakcí interferonu beta-1a u lidí.

Bylo prokázáno snížení aktivity enzymů závislých na jaterním cytochromu P450 u lidí i zvířat způsobené interferony. S opatrností by tedy mělo být přistupováno k podávání přípravku Rebif v kombinaci s léčivými přípravky s úzkým terapeutickým indexem, jejichž clearance je silně závislá na systému jaterního cytochromu P450, např. antiepileptika a některé třídy antidepresiv.

Interakce přípravku Rebif s kortikosteroidy či adrenokortikotropním hormonem (ACTH) nebyly systematicky studovány. Klinické studie naznačují, že pacienti s roztroušenou sklerózou mohou užívat přípravek Rebif a kortikosteroidy či ACTH během relapsů.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Velké množství údajů (více než 1 000 ukončených těhotenství) z registrů a ze zkušeností po uvedení přípravku na trh nenaznačuje zvýšené riziko závažných vrozených anomálií po expozici interferonu beta před početím nebo po expozici během prvního trimestru těhotenství. Délka expozice během prvního trimestru je však nejistá, neboť údaje byly shromažďovány v době, kdy bylo použití interferonu beta v těhotenství kontraindikováno a léčba byla pravděpodobně přerušena, jakmile bylo

těhotenství zjištěno a/nebo potvrzeno. Zkušenosti s expozicí během druhého a třetího trimestru jsou velmi omezené.

Na základě údajů ze studií prováděných na zvířatech (viz bod 5.3) existuje možnost zvýšeného rizika spontánního potratu. Riziko spontánních potratů u těhotných žen vystavených interferonu beta nelze na základě aktuálně dostupných údajů adekvátně vyhodnotit, ale dosavadní údaje zvýšené riziko nenaznačují.

Pokud je to klinicky indikováno, lze zvážit podání přípravku Rebif v těhotenství.

Kojení

Dostupné omezené údaje o přestupu interferonu beta-1a do mateřského mléka spolu s chemickými/fyziologickými charakteristikami interferonu beta naznačují, že hladina interferonu beta-1a vylučovaného do lidského mateřského mléka je zanedbatelná. Neočekávají se žádné škodlivé účinky na kojené novorozence/kojence.

Přípravek Rebif lze v období kojení podávat.

Fertilita

Účinky přípravku Rebif na fertilitu nebyly hodnoceny.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nežádoucí účinky na centrální nervový systém související s užíváním interferonu beta-1a (např. závrať) mohou ovlivnit pacientovu schopnost řídit a obsluhovat stroje (viz bod 4.8).

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastější nežádoucí účinky spojené s léčbou přípravkem Rebif souvisí s chřipkovým syndromem. Chřipkové symptomy bývají nejvýraznější na začátku léčby a jejich četnost klesá s pokračující léčbou. Přibližně 70 % pacientů léčených přípravkem Rebif může očekávat typický interferonový syndrom podobný chřipce během prvních šesti měsíců po zahájení léčby. Asi u 30 % pacientů se též vyskytnou reakce v místě vpichu, hlavně mírný zánět či erytém. Také jsou častá asymptomatická zvýšení laboratorních parametrů jaterní funkce a snížení počtu bílých krvinek.

Většina nežádoucích reakcí pozorovaných u interferonu beta-1a je obvykle mírná a reverzibilní a dobře odpovídá na snížení dávky. V případě těžkých či přetrvávajících nežádoucích účinků může být dávka přípravku Rebif dočasně snížena nebo přerušena dle úsudku lékaře.

Seznam nežádoucích účinků

Uvedené nežádoucí účinky byly zjištěny z klinických studií a z hlášení po uvedení přípravku na trh (*hvězdička [*] označuje nežádoucí účinky zjištěné v rámci systému farmakovigilance po uvedení přípravku na trh*). Na terminologii týkající se četnosti použité níže se vztahují následující definice: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$), frekvence není známa (z dostupných údajů nelze určit)

Poruchy krve a lymfatického systému

Velmi časté:	Neutropenie, lymfopenie, leukopenie, trombocytopenie, anémie
Vzácné:	Trombotická mikroangiopatie včetně trombotické trombocytopenické purpury/hemolyticko-uremického syndromu* (tyto nežádoucí účinky se vztahují k celé skupině přípravků obsahujících interferon beta; viz bod 4.4), pancytopenie*

Endokrinní poruchy

Méně časté: Porucha funkce štítné žlázy, která se nejčastěji projevuje jako hypotyreóza nebo hypertyreóza

Poruchy imunitního systému

Vzácné: Anafylaktické reakce*

Poruchy jater a žlučových cest

Velmi časté: Asymptomatické zvýšení transamináz
Časté: Závažná zvýšení hladin transamináz
Méně časté: Hepatitida se žloutenkou nebo bez ní*
Vzácné: Jaterní selhání* (viz bod 4.4), autoimunitní hepatitida*

Psychiatrické poruchy

Časté: Deprese, insomnie
Vzácné: Sebevražedný pokus*

Poruchy nervového systému

Velmi časté: Bolest hlavy
Méně časté: Záchvaty*
Frekvence není známa: Přechodné neurologické příznaky (tj. hypestézie, svalové spasmy, parestézie, potíže při chůzi, svalová ztuhlost), které mohou napodobovat exacerbaci roztroušené sklerózy*

Poruchy oka

Méně časté: Retinální cévní poruchy (např. retinopatie, cytoidní tělíska „cotton-wool spots“ a obstrukce retinální arterie nebo žíly)*

Cévní poruchy

Méně časté: Tromboembolické příhody*

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Méně časté: Dušnost*
Frekvence není známa: Plicní arteriální hypertenze* (znění textu dle druhu přípravků obsahujících interferon viz dále Plicní arteriální hypertenze)

Gastrointestinální poruchy

Časté: Průjem, zvracení, nausea

Poruchy kůže a podkožní tkáně

Časté: Svědění, vyrážka, erytematózní vyrážka, makulo-papulární vyrážka, alopecie*
Méně časté: Kopřivka*
Vzácné: Quinckeho edém (angioedém)*, erythema multiforme*, kožní reakce podobné erythema multiforme*, Stevens-Johnsonův syndrom*

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně

Časté: Svalové bolesti, bolesti kloubů
Vzácné: Lupus erythematosus indukovaný léky*

Poruchy ledvin a močových cest

Vzácné: Nefrotický syndrom*, glomeruloskleróza* (viz bod 4.4)

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Velmi časté: Zánět v místě vpichu injekce, reakce v místě vpichu injekce, symptomy připomínající chřipku

Časté:	Bolest v místě vpichu injekce, únava, rigor, horečka
Méně časté:	Nekróza v místě vpichu injekce, hmota v místě vpichu injekce, absces v místě aplikace injekce, infekce v místě aplikace injekce*, zvýšené pocení*
Vzácné:	Celulitida v místě aplikace injekce*
Frekvence není známa:	Panikulitida (vyskytující se v místě aplikace injekce)

Pediatrická populace

Nebyly provedeny formální klinické či farmakokinetické studie u dětí a dospívajících. Omezené bezpečnostní údaje nasvědčují tomu, že bezpečnostní profil u dětí a dospívajících (ve věku 2 až 17 let), kterým je podáván přípravek Rebif 22 mikrogramů nebo 44 mikrogramů třikrát týdně, je podobný bezpečnostnímu profilu pozorovanému u dospělých.

Účinky související s třídou přípravku

Podávání interferonů je spojováno s anorexií, závratí, úzkostí, arytmiemi, vazodilatací a palpitací, menoragií a metroragií.

Během léčby interferonem beta se může vyskytnout zvýšená tvorba autoprotilátek.

Plicní arteriální hypertenze

U přípravků s interferonem beta byly hlášeny případy plicní arteriální hypertenze (PAH). Příhody byly hlášeny v různých časových bodech až do několika let od zahájení léčby interferonem beta.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

V případě předávkování by měl být pacient hospitalizován na pozorování a měl by dostávat vhodnou podpůrnou léčbu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: imunostimulancia, interferony, ATC kód: L03AB07

Interferony jsou skupina endogenních glykoproteinů obdařených imunomodulačními, antivirovými a antiproliferativními vlastnostmi.

Přípravek Rebif (interferon beta-1a) obsahuje stejnou sekvenci aminokyselin jako endogenní lidský interferon beta. Je tvořen v buňkách savců (ovaria čínského křečika) a tudíž je glykosylován jako přirozený protein.

Bez ohledu na způsob podání souvisí podání Rebifu s výraznými farmakodynamickými změnami. Po jednorázové dávce se během 24 hodin zvyšují intracelulární a sérová aktivita 2-5A syntetázy a sérové koncentrace beta2-mikroglobulinu a neopterinu, a začínají klesat během 2 dnů. Intramuskulární a subkutánní podání poskytuje zcela srovnatelnou odpověď. Po opakovaném subkutánním podání každých 48 hodin 4krát zůstaly tyto biologické reakce zvýšené, bez jakýchkoli příznaků rozvoje tolerance.

Markery biologické odpovědi (např. aktivita 2',5'-OAS, neopterin a beta 2-mikroglobulin) jsou indukovány interferonem beta-1a po podání subkutánních dávek zdravým dobrovolníkům. Doba do maximální koncentrace po podání jediné subkutánní injekce byla 24 až 48 hodin pro neopterin, beta-2-mikroglobulin a 2',5'-OAS, 12 hodin pro MX1 a 24 hodin pro expresi genů OAS1 a OAS2. Vrcholy s podobnou výškou a načasováním byly pozorovány u většiny z těchto markerů po prvním a po šestém podání.

Přesný mechanismus účinku přípravku Rebif na roztroušenou sklerózu je stále zkoumán.

Jedna klinická příhoda s podezřením na roztroušenou sklerózu

Byla provedena jedna 2letá kontrolovaná klinická studie s přípravkem Rebif u pacientů s jednou klinickou příhodou nasvědčující demyelinizaci z důvodu roztroušené sklerózy. Do studie zařazení pacienti měli alespoň dvě klinicky němé léze v T2 vážených obrazech MRI vyšetření, o velikosti alespoň 3 mm, z nichž alespoň jedna je ovoidní nebo periventrikulární nebo infratentoriální. Muselo být vyloučeno jakékoli jiné onemocnění, které by známám a příznakům u daného pacienta odpovídalo lépe než roztroušená skleróza.

Pacienti byli randomizováni dvojitě zaslepeným způsobem buď do skupiny s přípravkem Rebif 44 mikrogramů podávaným třikrát týdně nebo s přípravkem Rebif 44 mikrogramů podávaným jednou týdně nebo do skupiny s placebem. Pokud se objevila druhá klinická demyelinizační příhoda potvrzující definitivní roztroušenou sklerózu, byli pacienti přerazeni do otevřené skupiny s doporučeným dávkováním přípravku Rebif 44 mikrogramů třikrát týdně, přičemž bylo zachováno zaslepení původní randomizace.

Výsledky účinnosti přípravku Rebif 44 mikrogramů podávaného třikrát týdně v porovnání s placebem v této studii jsou následující:

Statistické parametry	Léčba		Porovnání léčby Rebif 44 µg tiw oproti placebu		
	Placebo (n=171)	Rebif 44 µg tiw (n=171)	Snížení rizika	Coxův model proporčního poměru rizik [95 % CI]	Log-rank test p-hodnota
Konverze dle McDonaldových kritérií (2005)					
Počet příhod	144	106	51 %	0,49 [0,38;0,64]	<0,001
Odhad dle Kaplan-Meiera	85,8 %	62,5 %			
Konverze do klinicky definitivní roztroušené sklerózy					
Počet příhod	60	33	52 %	0,48 [0,31;0,73]	<0,001
Odhad dle Kaplan-Meiera	37,5 %	20,6 %			
Průměr kombinovaných jednotných aktivních lézí na MRI (CUA) na osobu a snímek během dvojité zaslepené periody					
Odhadnuté střední hodnoty (SE)	2,59 (0,30)	0,50 (0,06)	81 %	0,19 [0,14;0,26]*	<0,001
tiw: třikrát týdně (three times per week), CI: interval spolehlivosti, CUA: kombinované jednotné aktivní					
* Podíl odhadnutých středních hodnot [95% CI]					

Dosud neexistuje žádná jednoznačně stanovená definice vysoce rizikových pacientů, ačkoli konzervativnější přístup akceptuje alespoň devět T2 hyperintenzivních lézí na počátečním snímku a alespoň jednu novou T2 lézi nebo jednu novou Gd enhancující lézi na následujícím snímku pořízeném alespoň 1 měsíc po počátečním vyšetření. V každém případě se má o léčbě uvažovat pouze u pacientů klasifikovaných jako vysoce riziková.

Relabující remitující roztroušená skleróza

Bezpečnost a účinnost přípravku Rebif byla stanovena u pacientů s relabující remitující roztroušenou sklerózou v dávkách od 11 do 44 mikrogramů (3-12 miliónů IU) při subkutánním podání třikrát týdně. Ve schváleném dávkování přípravku Rebif 22 mikrogramů prokázal snížení výskytu (přibližně 30 % za 2 roky) a závažnosti klinických relapsů u pacientů s nejméně 2 exacerbacemi během uplynulých 2 let a se vstupním EDSS 0-5,0. Podíl pacientů s progresí disability, která je definována jako zvýšení o jeden bod na škále EDSS a po třech měsících potvrzena, byl snížen z 39 % (placebo) na 30 % (Rebif 22 mikrogramů). Během 4 let došlo ke snížení průměrného výskytu relapsů o 22 % u pacientů léčených přípravkem Rebif 22 mikrogramů a o 29 % u pacientů léčených přípravkem Rebif 44 mikrogramů ve srovnání se skupinou pacientů užívajících placebo po dobu prvních 2 let a poté buď Rebif 22 nebo 44 mikrogramů po dobu dalších dvou let.

Sekundárně progresivní roztroušená skleróza

V 3leté studii pacientů se sekundárně progresivní roztroušenou sklerózou (EDSS 3-6.5) s prokázaným klinickým zhoršením v uplynulých dvou letech a bez výskytu relapsů v uplynulých 8 týdnech neměl přípravek Rebif významný účinek na progresi disability, ale procento relapsů bylo sníženo přibližně o 30 %. Při rozdělení populace do 2 skupin (pacienti s relapsy a pacienti bez relapsů během 2 let před zařazením do studie) nebyla účinnost na disability u pacientů bez relapsů, ale u pacientů s relapsy byl podíl pacientů s progresí disability na konci studie snížen ze 70 % (placebo) na 57 % (zahrnuto dávkování přípravku Rebif 22 mikrogramů a 44 mikrogramů společně). Tyto výsledky získané ve skupině pacientů a posteriori by měly být interpretovány s opatrností.

Primárně progresivní roztroušená skleróza

Přípravek Rebif dosud nebyl zkoušen u pacientů s primárně progresivní roztroušenou sklerózou a neměl by být těmito pacienty užíván.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

U zdravých dobrovolníků vykazuje interferon beta-1a po intravenózním podání prudký multiexponenciální pokles se sérovými hladinami odpovídajícími dávce. Subkutánní a intramuskulární podání přípravku Rebif představuje ekvivalentní expozici interferonu beta.

Distribuce

Po opakovaných subkutánních injekcích dávek 22 a 44 mikrogramů přípravku Rebif byly zpravidla pozorovány maximální koncentrace za 8 hodin, tyto nálezy však zpravidla byly velmi proměnlivé.

Eliminace

Po opakovaných subkutánních dávkách podaných zdravým dobrovolníkům se hodnoty hlavních farmakokinetických parametrů (AUC_{tau} a C_{max}) zvýšily přímo úměrně zvýšení dávky z 22 mikrogramů na 44 mikrogramů. Odhadovaný zdánlivý poločas je 50 až 60 hodin, což odpovídá akumulaci pozorované po podání více dávek.

Metabolismus

Interferon beta-1a je metabolizován a vylučován především játry a ledvinami.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání a genotoxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Přípravek Rebif nebyl zkoumán na kancerogenitu.

Studie na embryonální/fetální toxicitu u opic neprokázaly žádný důkaz poruch reprodukce. Ve studiích na zvířatech bylo při podávání jiných alfa a beta interferonů hlášeno zvýšené riziko potratů. Nejsou k dispozici žádné údaje týkající se vlivu interferonu beta-1a na mužskou plodnost.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Mannitol
Poloxamer 188
Methionin
Benzylalkohol
Trihydrát natrium-acetátu
Kyselina octová pro úpravu pH
Hydroxid sodný pro úpravu pH
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

18 měsíců.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C), nepokládejte přípravek do blízkosti mrazicí přihrádky. Chraňte před mrazem. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Pro používání doma může pacient vyjmout přípravek Rebif z chladničky a uchovávat ho při teplotě do 25 °C jednorázově po dobu až 14 dní. Přípravek Rebif musí být poté vrácen do chladničky a použit před uplynutím doby použitelnosti.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Pro pacienty začínající léčbu přípravkem Rebif 8,8 mikrogramů a Rebif 22 mikrogramů je k dispozici balení k zahájení léčby. Balení obsahuje 6 dávek 0,2 ml přípravku Rebif 8,8 mikrogramů ve formě injekčního roztoku v 1ml injekční stříkačce (sklo typu 1) s jehlou z nerezové oceli a 6 dávek 0,5 ml přípravku Rebif 22 mikrogramů ve formě injekčního roztoku v 1ml injekční stříkačce (sklo typu 1) s jehlou z nerezové oceli.

Toto balení odpovídá potřebám jednoho pacienta na první měsíc léčby.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Injekční roztok a předplněné injekční stříkačky jsou připraveny k použití. Je možné podávat lék i vhodným autoinjektorem.

Pouze k jednorázovému podání. Použit může být pouze čirý až opalescentní roztok bez viditelných známek snížené jakosti.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/98/063/007

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 4. května 1998
Datum posledního prodloužení registrace: 4. května 2008

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Rebif 22 mikrogramů/0,5 ml injekční roztok v zásobní vložce

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna předplněná zásobní vložka obsahuje interferonum beta-1a** 66 mikrogramů (18 MIU*) v 1,5 ml roztoku, což odpovídá 44 mikrogramů/ml.

* Milion mezinárodních jednotek, měřeno biozkouškami cytopatického efektu (CPE) proti vlastnímu standardu interferonu beta-1a, který je kalibrován proti současnému mezinárodnímu NIH standardu (GB-23-902-531).

** Produkovan rekombinantní DNA technologií v ovariálních buňkách čínského křečička (CHO-K1).

Pomocná látka se známým účinkem: Obsahuje 2,5 mg benzylalkoholu na dávku 0,5 ml. Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok v zásobní vložce.

Čirý až opalescentní roztok s pH 3,7 až 4,1 a osmolaritou 250 až 450 mOsm/l.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Rebif je určen k léčbě pacientů s relabující roztroušenou sklerózou.

V klinických studiích byl tento stav charakterizován dvěma či více akutními exacerbacemi během uplynulých dvou let (viz bod 5.1).

Účinnost dosud nebyla prokázána u pacientů trpících sekundárně progresivní roztroušenou sklerózou probíhající bez relapsů (viz bod 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba by měla být zahájena pod dohledem lékaře se zkušenostmi s léčbou tohoto onemocnění.

Dávkování

Doporučená dávka přípravku Rebif je 44 mikrogramů třikrát týdně subkutánně. Nižší dávka 22 mikrogramů, též podávaná třikrát týdně subkutánně, se doporučuje u pacientů, kteří by dle názoru ošetřujícího lékaře nesnášeli vyšší dávku.

Při prvním zahájení léčby přípravkem Rebif se doporučuje za účelem umožnění rozvoje tachyfylaxe a tím snížení nežádoucích účinků, aby se dávka zvyšovala postupně. Zahajovací balení přípravku Rebif odpovídá potřebám pacienta na první měsíc léčby.

Pediatrická populace

Nebyly provedeny formální klinické či farmakokinetické studie u dětí a dospívajících. Na základě pediatrické retrospektivní kohortové studie však byly shromážděny bezpečnostní údaje o přípravku Rebif vycházející ze zdravotní dokumentace dětí (n = 52) a dospívajících (n = 255). Výsledky této studie nasvědčují tomu, že bezpečnostní profil u dětí (ve věku 2 až 11 let) a dospívajících (ve věku 12 až 17 let), kterým je podáván přípravek Rebif 22 mikrogramů nebo 44 mikrogramů subkutánně třikrát týdně, je podobný bezpečnostnímu profilu pozorovanému u dospělých.

Bezpečnost a účinnost přípravku Rebif u dětí ve věku do 2 let nebyla dosud stanovena. Přípravek Rebif se nemá používat u této věkové skupiny.

Způsob podání

Roztok pro subkutánní podání přípravku Rebif v zásobní vložce je určen k vícenásobnému použití s elektronickým injekčním zařízením RebiSmart po dostatečném zaškolení pacienta a/nebo opatrovatele.

Při podávání postupujte podle pokynů uvedených v příbalové informaci a v uživatelské příručce (Návod k použití) pro RebiSmart.

Před podáním injekce a během 24 hodin po každé injekci se doporučuje podání antipyretického analgetika ke snížení chřipkových symptomů spojených s podáním přípravku Rebif.

V současnosti není známo, jak dlouho by měli být pacienti léčeni. Bezpečnost a účinnost přípravku Rebif nebyla prokázána po dobu léčby delší než 4 roky. Doporučuje se, aby byli pacienti vyšetřeni alespoň každý druhý rok ve čtyřleté periodě po zahájení léčby přípravkem Rebif, a poté by měl o dlouhodobější léčbě individuálně rozhodnout ošetřující lékař.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na přirozený nebo rekombinantní interferon beta nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Těžké depresivní poruchy a/nebo sebevražedné tendence (viz bod 4.4 a bod 4.8).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Obecná doporučení

Pacienti by měli být informováni o nejčastějších nežádoucích účincích souvisejících s podáním interferonu beta, včetně příznaků chřipkového syndromu (viz bod 4.8). Tyto symptomy bývají nejzávažnější na počátku léčby a jejich frekvence a závažnost klesá s dobou léčby.

Trombotická mikroangiopatie (TMA)

V souvislosti s přípravky obsahujícími interferon beta byly hlášeny případy trombotické mikroangiopatie projevující se jako trombotická trombocytopenická purpura (TTP) nebo hemolyticko-uremický syndrom (HUS), včetně fatálních případů. Případy byly hlášeny v různých časových bodech během léčby a mohou se objevit několik týdnů až několik let po zahájení léčby interferonem beta. Mezi časně klinické příznaky patří trombocytopenie, nově nastupující hypertenze, horečka, symptomy týkající se centrální nervové soustavy (např. zmatenost, paréza) a zhoršená funkce ledvin. Mezi laboratorní nálezy naznačující TMA patří snížený počet krevních destiček, zvýšená hladina laktát dehydrogenázy (LDH) v séru v důsledku hemolýzy a schistocyty (fragmentované erytrocyty) v krevním nátěru. Proto, pokud jsou zjištěny klinické příznaky TMA, doporučuje se provést další kontrolu počtu krevních destiček, hladiny LDH v séru, krevních nátěrů a funkce ledvin. Jestliže je diagnostikována TMA, je třeba okamžitě zahájit léčbu (a zvážit výměnu plazmy), přičemž se doporučuje okamžitě přerušit léčbu přípravkem Rebif.

Deprese a sebevražedné myšlenky

Přípravek Rebif by měl být podáván opatrně pacientům s depresivními poruchami v minulosti či v současnosti, zejména u pacientů s předchozími sebevražednými představami (viz bod 4.3). Deprese a sebevražedné tendence se vyskytují se zvýšenou frekvencí mezi lidmi trpícími roztroušenou sklerózou a v souvislosti s léčbou interferonem. Pacienti léčení přípravkem Rebif by měli být upozorněni, aby okamžitě hlásili svému ošetřujícímu lékaři jakékoli symptomy deprese a/nebo sebevražedné tendence. Pacienti vykazující depresi musí být během léčby přípravkem Rebif pečlivě sledováni a vhodně léčeni. Mělo by se uvažovat i o přerušení léčby přípravkem Rebif (viz bod 4.3 a bod 4.8).

Záchvatová onemocnění

Přípravek Rebif by měl být s opatrností podáván pacientům, u nichž se již někdy v minulosti vyskytly křeče, pacientům léčeným antiepileptiky, zejména těm, u nichž epilepsie není adekvátně kontrolována při léčbě antiepileptiky (viz bod 4.5 a bod 4.8).

Srdeční poruchy

Pacienti se srdečními onemocněními, jako je angina, kongestivní srdeční selhání či arytmie, by měli být pečlivě sledováni kvůli možnému zhoršení jejich klinického stavu po zahájení léčby interferonem beta-1a. Symptomy chřipkového syndromu souvisejícího s léčbou interferonem beta-1a mohou znamenat zátěž pro pacienty trpící srdečními poruchami.

Nekróza v místě aplikace injekce

U pacientů užívajících přípravek Rebif byl hlášen výskyt nekrózy v místě vpichu injekce (viz bod 4.8). Pro minimalizaci rizika nekrózy v místě vpichu by pacienti měli být instruováni, aby:

- používali aseptickou techniku injekce,
- při každé dávce měnili místo vpichu injekce.

Postup aplikace by měl být pravidelně kontrolován, pokud si pacient aplikuje injekce sám, zvláště vyskytne-li se reakce v místě vpichu.

Pokud pacient zaznamená jakékoli porušení kůže, které může být spojeno s otokem nebo odtékáním tekutiny z místa vpichu, měl by být poučen, aby se poradil se svým lékařem, dříve než bude pokračovat s injekcemi přípravku Rebif. Pokud má pacient vícečetné léze, přípravek Rebif by měl být vysazen, dokud nedojde ke zhojení. Pacienti s jednotlivými lézemi mohou v terapii pokračovat, pokud nekróza není příliš velká.

Poruchy funkce jater

V klinických studiích s přípravkem Rebif bylo časté asymptomatické zvýšení jaterních transamináz (zvláště alanin aminotransferáza (ALT)) a u 1-3 % pacientů došlo ke zvýšení jaterních transamináz nad pětinasobek horní hranice normálu (ULN). Před zahájením léčby a v 1., 3. a 6. měsíci léčby by měly být sledovány hladiny ALT v séru a poté periodicky, i když nejsou přítomny klinické symptomy. Pokud ALT stoupne nad pětinasobek ULN, mělo by být uvažováno snížení dávky přípravku Rebif a po normalizaci hladin enzymu by dávka zase měla být postupně zvýšena. Přípravek Rebif by měl být s opatrností podáván u pacientů s anamnézou vážného jaterního onemocnění, klinicky průkazným aktivním jaterním onemocněním, alkoholismem či zvýšením sérové hladiny ALT (> 2,5krát ULN). Léčba přípravkem Rebif by měla být ukončena, pokud se objeví žloutenka nebo jiné klinické symptomy jaterní dysfunkce.

Přípravek Rebif, stejně jako i jiné interferony beta, může způsobit těžké poškození jater včetně akutního jaterního selhání (viz bod 4.8). Většina případů těžkého poškození jater se vyskytla v prvních šesti měsících léčby. Mechanismus této vzácné symptomatické jaterní dysfunkce není znám. Nebyly zjištěny žádné specifické rizikové faktory.

Poruchy ledvin a močových cest

Nefrotický syndrom

Během léčby přípravky obsahujícími interferon beta byly hlášeny případy nefrotického syndromu spojeného s různými základními nefropatiemi, které zahrnují kolabující fokálně segmentální glomerulosklerózu (FSGS), nefropatii s minimálními změnami (MCD), membranoproliferativní glomerulonefritidu (MPGN) a membranózní glomerulopatii (MGN). Příhody byly hlášeny v různých časových bodech během léčby a mohou se objevit po několika letech léčby interferonem beta. Doporučuje se pravidelně sledovat časné příznaky nebo symptomy, např. edém, proteinurii a poruchy funkce ledvin, zejména u pacientů s vysokým rizikem onemocnění ledvin. Je vyžadována rychlá léčba nefrotického syndromu a je třeba zvážit ukončení léčby přípravkem Rebif.

Abnormality laboratorních testů

S užíváním interferonů souvisí abnormality laboratorních testů. Proto se k laboratorním testům, které jsou obvykle vyžadovány při sledování pacientů s roztroušenou sklerózou, navíc doporučuje sledování jaterních enzymů a kompletního a diferenciálního počtu bílých krvinek a počtu krevních destiček v pravidelných intervalech (1., 3. a 6. měsíc) po zahájení léčby, a poté periodicky, i když nejsou přítomny klinické symptomy.

Poruchy štítné žlázy

U pacientů léčených přípravkem Rebif se občas může rozvinout nová či zhoršit porucha štítné žlázy. Doporučuje se vyšetření funkce štítné žlázy na počátku léčby a je-li abnormální, tak každých 6-12 měsíců po zahájení léčby. Jsou-li testy na počátku léčby normální, nejsou nutné rutinní testy, měly by však být provedeny pokud se objeví klinické známky dysfunkce štítné žlázy (viz bod 4.8).

Těžká porucha funkce ledvin nebo jater a těžká myelosuprese

U pacientů s těžkým ledvinným a jaterním selháváním a u pacientů s těžkou myelosupresí by mělo být přistupováno k podávání interferonu beta-1a s opatrností a mělo by být zváženo jejich pečlivé monitorování.

Neutralizační protilátky

Může dojít k tvorbě sérových neutralizačních protilátek proti interferonu beta-1a. Přesný výskyt protilátek je zatím neznámý. Klinická data nasvědčují tomu, že po 24 až 48 měsících léčby přípravkem Rebif 22 mikrogramů se přibližně u 24 % pacientů vytvoří trvalé sérové protilátky proti interferonu beta-1a. Ukázalo se, že přítomnost protilátek zeslabuje farmakodynamickou odpověď na interferon beta-1a (beta-2 mikroglobulin a neopterin). Ačkoli klinický význam tvorby protilátek ještě nebyl zcela objasněn, tvorba neutralizačních protilátek vede ke snížení účinku z klinického hlediska i dle MRI. Pokud pacient nedostatečně odpovídá na léčbu přípravkem Rebif a má neutralizační protilátky, lékař by měl znovu vyhodnotit poměr přínosu a rizika pokračující léčby přípravkem Rebif.

Používání různých zkoušek a odlišnosti v definicích pozitivitu protilátek omezují možnost srovnat antigenicitu různých produktů.

Jiné formy roztroušené sklerózy

K dispozici jsou jen řídké údaje o bezpečnosti a účinnosti od nechodících pacientů s roztroušenou sklerózou. Přípravek Rebif dosud nebyl zkoušen u pacientů s primárně progresivní roztroušenou sklerózou a neměl by být těmito pacienty užíván.

Pomocné látky

Obsah sodíku

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

Benzylalkohol

Tento léčivý přípravek obsahuje benzylalkohol. Benzylalkohol může způsobit alergickou reakci.

U pacientů ve věku do 3 let je nutné monitorovat případný výskyt respiračních symptomů.

Těhotné nebo kojící pacientky je nutné informovat o potenciálním riziku pomocné látky benzylalkoholu, neboť benzylalkohol se může během času akumulovat a vyvolat metabolickou acidózu. U pacientů s poruchou funkce jater nebo ledvin se přípravek musí z důvodu potenciálního rizika pomocné látky benzylalkoholu používat s opatrností, neboť benzylalkohol se může během času akumulovat a vyvolat metabolickou acidózu.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie interakcí interferonu beta-1a u lidí.

Bylo prokázáno snížení aktivity enzymů závislých na jaterním cytochromu P450 u lidí i zvířat způsobené interferony. S opatrností by tedy mělo být přistupováno k podávání přípravku Rebif v kombinaci s léčivými přípravky s úzkým terapeutickým indexem, jejichž clearance je silně závislá na systému jaterního cytochromu P450, např. antiepileptika a některé třídy antidepresiv.

Interakce přípravku Rebif s kortikosteroidy či adrenokortikotropním hormonem (ACTH) nebyly systematicky studovány. Klinické studie naznačují, že pacienti s roztroušenou sklerózou mohou užívat přípravek Rebif a kortikosteroidy či ACTH během relapsů.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Velké množství údajů (více než 1 000 ukončených těhotenství) z registrů a ze zkušeností po uvedení přípravku na trh nenaznačuje zvýšené riziko závažných vrozených anomálií po expozici interferonu beta před početím nebo po expozici během prvního trimestru těhotenství. Délka expozice během prvního trimestru je však nejistá, neboť údaje byly shromažďovány v době, kdy bylo použití interferonu beta v těhotenství kontraindikováno a léčba byla pravděpodobně přerušena, jakmile bylo těhotenství zjištěno a/nebo potvrzeno. Zkušenosti s expozicí během druhého a třetího trimestru jsou velmi omezené.

Na základě údajů ze studií prováděných na zvířatech (viz bod 5.3) existuje možnost zvýšeného rizika spontánního potratu. Riziko spontánních potratů u těhotných žen vystavených interferonu beta nelze na základě aktuálně dostupných údajů adekvátně vyhodnotit, ale dosavadní údaje zvýšené riziko nenaznačují.

Pokud je to klinicky indikováno, lze zvážit podání přípravku Rebif v těhotenství.

Kojení

Dostupné omezené údaje o přestupu interferonu beta-1a do mateřského mléka spolu s chemickými/fyziologickými charakteristikami interferonu beta naznačují, že hladina interferonu beta-1a vylučovaného do lidského mateřského mléka je zanedbatelná. Neočekávají se žádné škodlivé účinky na kojené novorozence/kojence.

Přípravek Rebif lze v období kojení podávat.

Fertilita

Účinky přípravku Rebif na fertilitu nebyly hodnoceny.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nežádoucí účinky na centrální nervový systém související s užíváním interferonu beta-1a (např. závrať) mohou ovlivnit pacientovu schopnost řídit a obsluhovat stroje (viz bod 4.8).

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastější nežádoucí účinky spojené s léčbou přípravkem Rebif souvisí s chřipkovým syndromem. Chřipkové symptomy bývají nejvýraznější na začátku léčby a jejich četnost klesá s pokračující léčbou. Přibližně 70 % pacientů léčených přípravkem Rebif může očekávat typický interferonový syndrom podobný chřipce během prvních šesti měsíců po zahájení léčby. Asi u 30 % pacientů se též vyskytnou reakce v místě vpichu, hlavně mírný zánět či erytém. Také jsou častá asymptomatická zvýšení laboratorních parametrů jaterní funkce a snížení počtu bílých krvinek.

Většina nežádoucích reakcí pozorovaných u interferonu beta-1a je obvykle mírná a reverzibilní a dobře odpovídá na snížení dávky. V případě těžkých či přetrvávajících nežádoucích účinků může být dávka přípravku Rebif dočasně snížena nebo přerušena dle úsudku lékaře.

Seznam nežádoucích účinků

Uvedené nežádoucí účinky byly zjištěny z klinických studií a z hlášení po uvedení přípravku na trh (*hvězdička [*] označuje nežádoucí účinky zjištěné v rámci systému farmakovigilance po uvedení přípravku na trh*). Na terminologii týkající se četnosti použitou níže se vztahují následující definice: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$), frekvence není známa (z dostupných údajů nelze určit)

Poruchy krve a lymfatického systému

Velmi časté:	Neutropenie, lymfopenie, leukopenie, trombocytopenie, anémie
Vzácné:	Trombotická mikroangiopatie včetně trombotické trombocytopenické purpury/hemolyticko-uremického syndromu* (tyto nežádoucí účinky se vztahují k celé skupině přípravků obsahujících interferon beta; viz bod 4.4), pancytopenie*

Endokrinní poruchy

Méně časté:	Porucha funkce štítné žlázy, která se nejčastěji projevuje jako hypotyreóza nebo hypertyreóza
-------------	---

Poruchy imunitního systému

Vzácné:	Anafylaktické reakce*
---------	-----------------------

Poruchy jater a žlučových cest

Velmi časté:	Asymptomatické zvýšení transamináz
Časté:	Závažná zvýšení hladin transamináz
Méně časté:	Hepatitida se žloutenkou nebo bez ní*
Vzácné:	Jaterní selhání* (viz bod 4.4), autoimunitní hepatitida*

Psychiatrické poruchy

Časté:	Deprese, insomnie
Vzácné:	Sebevražedný pokus*

Poruchy nervového systému

Velmi časté:	Bolest hlavy
Méně časté:	Záchvaty*
Frekvence není známa:	Přechodné neurologické příznaky (tj. hypestézie, svalové spasmy, parestézie, potíže při chůzi, svalová ztuhlost), které mohou napodobovat exacerbaci roztroušené sklerózy*

Poruchy oka

Méně časté:	Retinální cévní poruchy (např. retinopatie, cytooidní tělíska „cotton-wool spots“ a obstrukce retinální arterie nebo žíly)*
-------------	---

Cévní poruchy

Méně časté:	Tromboembolické příhody*
-------------	--------------------------

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Méně časté:	Dušnost*
Frekvence není známa:	Plicní arteriální hypertenze* (znění textu dle druhu přípravků obsahujících interferon viz dále Plicní arteriální hypertenze)

Gastrointestinální poruchy

Časté:	Průjem, zvracení, nausea
--------	--------------------------

Poruchy kůže a podkožní tkáně

Časté:	Svědění, vyrážka, erytematózní vyrážka, makulo-papulární vyrážka, alopecie*
Méně časté:	Kopřivka*
Vzácné:	Quinckeho edém (angioedém)*, erythema multiforme*, kožní reakce podobné erythema multiforme*, Stevens-Johnsonův syndrom*

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně

Časté:	Svalové bolesti, bolesti kloubů
Vzácné:	Lupus erytematoses indukovaný léky*

Poruchy ledvin a močových cest

Vzácné:	Nefrotický syndrom*, glomeruloskleróza* (viz bod 4.4)
---------	---

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Velmi časté:	Zánět v místě vpichu injekce, reakce v místě vpichu injekce, symptomy připomínající chřipku
Časté:	Bolest v místě vpichu injekce, únava, rigor, horečka
Méně časté:	Nekróza v místě vpichu injekce, hmota v místě vpichu injekce, absces v místě aplikace injekce, infekce v místě aplikace injekce*, zvýšené pocení*
Vzácné:	Celulitida v místě aplikace injekce*
Frekvence není známa:	Panikulitida (vyskytující se v místě aplikace injekce)

Pediatrická populace

Nebyly provedeny formální klinické či farmakokinetické studie u dětí a dospívajících. Omezené bezpečnostní údaje nasvědčují tomu, že bezpečnostní profil u dětí a dospívajících (ve věku 2 až 17 let), kterým je podáván přípravek Rebif 22 mikrogramů nebo 44 mikrogramů třikrát týdně, je podobný bezpečnostnímu profilu pozorovanému u dospělých.

Účinky související s třídou přípravku

Podávání interferonů je spojováno s anorexií, závratí, úzkostí, arytmiemi, vazodilatací a palpitací, menoragií a metroragií.

Během léčby interferonem beta se může vyskytnout zvýšená tvorba autoprotilátek.

Plicní arteriální hypertenze

U přípravků s interferonem beta byly hlášeny případy plicní arteriální hypertenze (PAH). Příhody byly hlášeny v různých časových bodech až do několika let od zahájení léčby interferonem beta.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

V případě předávkování by měl být pacient hospitalizován na pozorování a měl by dostávat vhodnou podpůrnou léčbu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: imunostimulancia, interferony, ATC kód: L03AB07

Interferony jsou skupina endogenních glykoproteinů obdařených imunomodulačními, antivirovými a antiproliferativními vlastnostmi.

Přípravek Rebif (interferon beta-1a) obsahuje stejnou sekvenci aminokyselin jako endogenní lidský interferon beta. Je tvořen v buňkách savců (ovaria čínského křečička) a tudíž je glykosylován jako přirozený protein.

Bez ohledu na způsob podání souvisí podání Rebifu s výraznými farmakodynamickými změnami. Po jednorázové dávce se během 24 hodin zvyšují intracelulární a sérová aktivita 2-5A syntetázy a sérové koncentrace beta2-mikroglobulinu a neopterinu, a začínají klesat během 2 dnů. Intramuskulární a subkutánní podání poskytuje zcela srovnatelnou odpověď. Po opakovaném subkutánním podání každých 48 hodin 4krát zůstaly tyto biologické reakce zvýšené, bez jakýchkoli příznaků rozvoje tolerance.

Markery biologické odpovědi (např. aktivita 2',5'-OAS, neopterin a beta 2-mikroglobulin) jsou indukovány interferonem beta-1a po podání subkutánních dávek zdravým dobrovolníkům. Doba do maximální koncentrace po podání jediné subkutánní injekce byla 24 až 48 hodin pro neopterin, beta-2-mikroglobulin a 2'5'OAS, 12 hodin pro MX1 a 24 hodin pro expresi genů OAS1 a OAS2. Vrcholy s podobnou výškou a načasováním byly pozorovány u většiny z těchto markerů po prvním a po šestém podání.

Přesný mechanismus účinku přípravku Rebif na roztroušenou sklerózu je stále zkoumán.

Relabující remitující roztroušená skleróza

Bezpečnost a účinnost přípravku Rebif byla stanovena u pacientů s relabující remitující roztroušenou sklerózou v dávkách od 11 do 44 mikrogramů (3-12 milionů IU) při subkutánním podání třikrát týdně.

Ve schváleném dávkování přípravku Rebif 22 mikrogramů prokázal snížení výskytu (přibližně 30 % za 2 roky) a závažnosti klinických relapsů u pacientů s nejméně 2 exacerbacemi během uplynulých 2 let a se vstupním EDSS 0-5,0. Podíl pacientů s progresí disability, která je definována jako zvýšení o jeden bod na škále EDSS a po třech měsících potvrzena, byl snížen z 39 % (placebo) na 30 % (Rebif 22 mikrogramů). Během 4 let došlo ke snížení průměrného výskytu relapsů o 22 % u pacientů léčených přípravkem Rebif 22 mikrogramů a o 29 % u pacientů léčených přípravkem Rebif 44 mikrogramů ve srovnání se skupinou pacientů užívajících placebo po dobu prvních 2 let a poté buď přípravkem Rebif 22 nebo 44 mikrogramů po dobu dalších dvou let.

Sekundárně progresivní roztroušená skleróza

V 3 leté studii pacientů se sekundárně progresivní roztroušenou sklerózou (EDSS 3-6.5) s prokázaným klinickým zhoršením v uplynulých dvou letech a bez výskytu relapsů v uplynulých 8 týdnech neměl přípravek Rebif významný účinek na progresi disability, ale procento relapsů bylo sníženo přibližně o 30 %. Při rozdělení populace do 2 skupin (pacienti s relapsy a pacienti bez relapsů během 2 let před zařazením do studie) nebyla účinnost na disability u pacientů bez relapsů, ale u pacientů s relapsy byl podíl pacientů s progresí disability na konci studie snížen ze 70 % (placebo) na 57 % (zahrnuto dávkování přípravku Rebif 22 mikrogramů a 44 mikrogramů společně). Tyto výsledky získané ve skupině pacientů a posteriori by měly být interpretovány s opatrností.

Primárně progresivní roztroušená skleróza

Přípravek Rebif dosud nebyl zkoušen u pacientů s primárně progresivní roztroušenou sklerózou a neměl by být těmito pacienty užíván.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

U zdravých dobrovolníků vykazuje interferon beta-1a po intravenózním podání prudký multiexponenciální pokles se sérovými hladinami odpovídajícími dávce. Subkutánní a intramuskulární podání přípravku Rebif představuje ekvivalentní expozici interferonu beta.

Distribuce

Po opakovaných subkutánních injekcích dávek 22 a 44 mikrogramů přípravku Rebif byly zpravidla pozorovány maximální koncentrace za 8 hodin, tyto nálezy však zpravidla byly velmi proměnlivé.

Eliminace

Po opakovaných subkutánních dávkách podaných zdravým dobrovolníkům se hodnoty hlavních farmakokinetických parametrů (AUC_{tau} a C_{max}) zvýšily přímo úměrně zvýšení dávky z 22 mikrogramů na 44 mikrogramů. Odhadovaný zdánlivý poločas je 50 až 60 hodin, což odpovídá akumulaci pozorované po podání více dávek.

Metabolismus

Interferon beta-1a je metabolizován a vylučován především játry a ledvinami.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání a genotoxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Přípravek Rebif nebyl zkoumán na kancerogenitu.

Studie na embryonální/fetální toxicitu u opic neprokázaly žádný důkaz poruch reprodukce. Ve studiích na zvířatech bylo při podávání jiných alfa a beta interferonů hlášeno zvýšené riziko potratů. Nejsou k dispozici žádné údaje týkající se vlivu interferonu beta-1a na mužskou plodnost.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Mannitol
Poloxamer 188
Methionin
Benzylalkohol
Trihydrát natrium-acetátu
Kyselina octová pro úpravu pH
Hydroxid sodný pro úpravu pH
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

18 měsíců.
Po první injekci spotřebujte do 28 dnů.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C), nepokládejte přípravek do blízkosti mrazicí přihrádky. Chraňte před mrazem. Zásobní vložku uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Zařízení (RebiSmart) obsahující předplněnou zásobní vložku přípravku Rebif se musí uchovávat ve skladovací krabici v chladničce (2 °C – 8 °C).

Pro používání doma může pacient vyjmout přípravek Rebif z chladničky a uchovávat ho při teplotě do 25 °C jednorázově po dobu až 14 dní. Přípravek Rebif musí být poté vrácen do chladničky a použit před uplynutím doby použitelnosti.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Zásobní vložky (sklo typu 1), s pístovou zátkou (pryž) a tvarovaným víčkem (hliník a halobutylová pryž), obsahující 1,5 ml injekčního roztoku.

Balení obsahuje 4 nebo 12 zásobních vložek.
Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Injekční roztok v předplněné zásobní vložce je připraven k použití s elektronickým injekčním zařízením RebiSmart. Podmínky uchovávání zařízení se zásobní vložkou naleznete v bodu 6.4.

K vícenásobnému použití. Použit může být pouze čirý až opalescentní roztok bez viditelných známek snížené jakosti.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/98/063/008

EU/1/98/063/018

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 4. května 1998

Datum posledního prodloužení registrace: 4. května 2008

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Rebif 44 mikrogramů/0,5 ml injekční roztok v zásobní vložce

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna předplněná zásobní vložka obsahuje interferonum beta-1a** 132 mikrogramů (36 MIU*) v 1,5 ml roztoku, což odpovídá 88 mikrogramů/ml.

* Milion mezinárodních jednotek, měřeno biozkouškami cytopatického efektu (CPE) proti vlastnímu standardu interferonu beta-1a, který je kalibrovaný proti současnému mezinárodnímu NIH standardu (GB-23-902-531).

** Produkovan rekombinantní DNA technologií v ovariálních buňkách čínského křečírka (CHO-K1).

Pomocná látka se známým účinkem: Obsahuje 2,5 mg benzylalkoholu na dávku 0,5 ml.
Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok v zásobní vložce.

Čirý až opalescentní roztok s pH 3,7 až 4,1 a osmolaritou 250 až 450 mOsm/l.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Rebif je určen k léčbě

- pacientů s jednou demyelinizační příhodou s aktivním zánětlivým procesem, pokud byly vyloučeny jiné diagnózy, a jestliže u nich hrozí vysoké riziko vzniku klinicky definitivní roztroušené sklerózy (viz bod 5.1)
- pacientů s relabující roztroušenou sklerózou. V klinických studiích byl tento stav charakterizován dvěma či více relapsy během uplynulých dvou let (viz bod 5.1).

Účinnost dosud nebyla prokázána u pacientů trpících sekundárně progresivní roztroušenou sklerózou probíhající bez relapsů (viz bod 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba by měla být zahájena pod dohledem lékaře se zkušenostmi s léčbou tohoto onemocnění.

Pro pacienty zahajující léčbu přípravkem Rebif, jsou přípravky Rebif 8,8 mikrogramů a Rebif 22 mikrogramů dostupné v balení, které odpovídá potřebám pacientů na první měsíc léčby.

Dávkování

Při prvním zahájení léčby přípravkem Rebif se doporučuje k umožnění rozvoje tachyfylaxe a tím snížení nežádoucích účinků, zahájit léčbu pacientů dávkou 8,8 mikrogramů podávanou subkutánně a potom dávku zvyšovat po dobu 4 týdnů na cílovou dávku, podle následujícího schématu:

	Doporučená titrace (% z konečné dávky)	Titrační dávka pro Rebif 44 mikrogramů třikrát týdně (tiw)
Týdny 1-2	20 %	8,8 mikrogramů tiw
Týdny 3-4	50 %	22 mikrogramů tiw
Týdny 5+	100 %	44 mikrogramů tiw

První demyelinizační příhoda

Dávkování pro pacienty, kteří již prodělali první demyelinizační příhodu, je 44 mikrogramů přípravku Rebif třikrát týdně subkutánně.

Relabující roztroušená skleróza

Doporučená dávka přípravku Rebif je 44 mikrogramů třikrát týdně subkutánně. Nižší dávka 22 mikrogramů, též podávaná třikrát týdně subkutánně, se doporučuje u pacientů, kteří by dle názoru ošetřujícího lékaře nesnášeli vyšší dávku.

Pediatrická populace

Nebyly provedeny formální klinické či farmakokinetické studie u dětí a dospívajících. Na základě pediatrické retrospektivní kohortové studie však byly shromážděny bezpečnostní údaje o přípravku Rebif vycházející ze zdravotní dokumentace dětí (n = 52) a dospívajících (n = 255). Výsledky této studie nasvědčují tomu, že bezpečnostní profil u dětí (ve věku 2 až 11 let) a dospívajících (ve věku 12 až 17 let), kterým je podáván přípravek Rebif 22 mikrogramů nebo 44 mikrogramů subkutánně třikrát týdně, je podobný bezpečnostnímu profilu pozorovanému u dospělých.

Bezpečnost a účinnost přípravku Rebif u dětí ve věku do 2 let nebyla dosud stanovena. Přípravek Rebif se nemá používat u této věkové skupiny.

Způsob podání

Roztok pro subkutánní podání přípravku Rebif v zásobní vložce je určen k vícenásobnému použití s elektronickým injekčním zařízením RebiSmart po dostatečném zaškolení pacienta a/nebo opatrovatele.

Při podávání postupujte podle pokynů uvedených v příbalové informaci a v uživatelské příručce (Návod k použití) pro RebiSmart.

Před podáním injekce a během 24 hodin po každé injekci se doporučuje podání antipyretického analgetika ke snížení chřipkových symptomů spojených s podáním přípravku Rebif.

V současnosti není známo, jak dlouho by měli být pacienti léčeni. Bezpečnost a účinnost přípravku Rebif nebyla prokázána po dobu léčby delší než 4 roky. Doporučuje se, aby byli pacienti vyšetřeni alespoň každý druhý rok ve čtyřleté periodě po zahájení léčby přípravkem Rebif, a poté by měl o dlouhodobější léčbě individuálně rozhodnout ošetřující lékař.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na přirozený nebo rekombinantní interferon beta nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Těžké depresivní poruchy a/nebo sebevražedné tendence (viz bod 4.4 a bod 4.8).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Obecná doporučení

Pacienti by měli být informováni o nejčastějších nežádoucích účincích souvisejících s podáním interferonu beta, včetně příznaků chřipkového syndromu (viz bod 4.8). Tyto symptomy bývají nejzávažnější na počátku léčby a jejich frekvence a závažnost klesá s dobou léčby.

Trombotická mikroangiopatie (TMA)

V souvislosti s přípravky obsahujícími interferon beta byly hlášeny případy trombotické mikroangiopatie projevující se jako trombotická trombocytopenická purpura (TTP) nebo hemolyticko-uremický syndrom (HUS), včetně fatálních případů. Případy byly hlášeny v různých časových bodech během léčby a mohou se objevit několik týdnů až několik let po zahájení léčby interferonem beta. Mezi časně klinické příznaky patří trombocytopenie, nově nastupující hypertenze, horečka, symptomy týkající se centrální nervové soustavy (např. zmatenost, paréza) a zhoršená funkce ledvin. Mezi laboratorní nálezy naznačující TMA patří snížený počet krevních destiček, zvýšená hladina laktát dehydrogenázy (LDH) v séru v důsledku hemolýzy a schistocyty (fragmentované erytrocyty) v krevním nátěru. Proto, pokud jsou zjištěny klinické příznaky TMA, doporučuje se provést další kontrolu počtu krevních destiček, hladiny LDH v séru, krevních nátěrů a funkce ledvin. Jestliže je diagnostikována TMA, je třeba okamžitě zahájit léčbu (a zvážit výměnu plazmy), přičemž se doporučuje okamžitě přerušit léčbu přípravkem Rebif.

Deprese a sebevražedné myšlenky

Přípravek Rebif by měl být podáván opatrně pacientům s depresivními poruchami v minulosti či v současnosti, zejména u pacientů s předchozími sebevražednými představami (viz bod 4.3). Deprese a sebevražedné tendence se vyskytují se zvýšenou frekvencí mezi lidmi trpícími roztroušenou sklerózou a v souvislosti s léčbou interferonem. Pacienti léčení přípravkem Rebif by měli být upozorněni, aby okamžitě hlásili svému ošetřujícímu lékaři jakékoli symptomy deprese a/nebo sebevražedné tendence. Pacienti vykazující depresi musí být během léčby přípravkem Rebif pečlivě sledováni a vhodně léčeni. Mělo by se uvažovat i o přerušení léčby přípravkem Rebif (viz bod 4.3 a bod 4.8).

Záchvatová onemocnění

Přípravek Rebif by měl být s opatrností podáván pacientům, u nichž se již někdy v minulosti vyskytly křeče, pacientům léčeným antiepileptiky, zejména těm, u nichž epilepsie není adekvátně kontrolována při léčbě antiepileptiky (viz bod 4.5 a bod 4.8).

Srdeční poruchy

Pacienti se srdečními onemocněními, jako je angina, kongestivní srdeční selhání či arytmie, by měli být pečlivě sledováni kvůli možnému zhoršení jejich klinického stavu po zahájení léčby interferonem beta-1a. Symptomy chřipkového syndromu souvisejícího s léčbou interferonem beta-1a mohou znamenat zátěž pro pacienty trpící srdečními poruchami.

Nekróza v místě aplikace injekce

U pacientů užívajících přípravek Rebif byl hlášen výskyt nekrózy v místě vpichu injekce (viz bod 4.8). Pro minimalizaci rizika nekrózy v místě vpichu by pacienti měli být instruováni, aby:

- používali aseptickou techniku injekce,
- při každé dávce měnili místo vpichu injekce.

Postup aplikace by měl být pravidelně kontrolován, pokud si pacient aplikuje injekce sám, zvláště vyskytne-li se reakce v místě vpichu.

Pokud pacient zaznamená jakékoli porušení kůže, které může být spojeno s otokem nebo odtékáním tekutiny z místa vpichu, měl by být poučen, aby se poradil se svým lékařem, dříve než bude pokračovat s injekcemi přípravku Rebif. Pokud má pacient vícečetné léze, přípravek Rebif by měl být

vysazen, dokud nedojde ke zhojení. Pacienti s jednotlivými lézemi mohou v terapii pokračovat, pokud nekróza není příliš velká.

Poruchy funkce jater

V klinických studiích s přípravkem Rebif bylo časté asymptomatické zvýšení jaterních transamináz (zvláště alanin aminotransferáza (ALT)) a u 1-3 % pacientů došlo ke zvýšení jaterních transamináz nad pětinašobek horní hranice normálu (ULN). Před zahájením léčby a v 1., 3. a 6. měsíci léčby by měly být sledovány hladiny ALT v séru a poté periodicky, i když nejsou přítomny klinické symptomy. Pokud ALT stoupne nad pětinašobek ULN, mělo by být uvaženo snížení dávky přípravku Rebif a po normalizaci hladin enzymu by dávka zase měla být postupně zvýšena. Přípravek Rebif by měl být s opatrností podáván u pacientů s anamnézou vážného jaterního onemocnění, klinicky průkazným aktivním jaterním onemocněním, alkoholismem či zvýšením sérové hladiny ALT (> 2,5krát ULN). Léčba přípravkem Rebif by měla být ukončena, pokud se objeví žloutenka nebo jiné klinické symptomy jaterní dysfunkce.

Přípravek Rebif, stejně jako i jiné interferony beta, může způsobit těžké poškození jater včetně akutního jaterního selhání (viz bod 4.8). Většina případů těžkého poškození jater se vyskytla v prvních šesti měsících léčby. Mechanismus této vzácné symptomatické jaterní dysfunkce není znám. Nebyly zjištěny žádné specifické rizikové faktory.

Poruchy ledvin a močových cest

Nefrotický syndrom

Během léčby přípravky obsahujícími interferon beta byly hlášeny případy nefrotického syndromu spojeného s různými základními nefropatiemi, které zahrnují kolabující fokálně segmentální glomerulosklerózu (FSGS), nefropatii s minimálními změnami (MCD), membranoproliferativní glomerulonefritidu (MPGN) a membranózní glomerulopatii (MGN). Příhody byly hlášeny v různých časových bodech během léčby a mohou se objevit po několika letech léčby interferonem beta. Doporučuje se pravidelně sledovat časné příznaky nebo symptomy, např. edém, proteinurii a poruchy funkce ledvin, zejména u pacientů s vysokým rizikem onemocnění ledvin. Je vyžadována rychlá léčba nefrotického syndromu a je třeba zvážit ukončení léčby přípravkem Rebif.

Abnormality laboratorních testů

S užíváním interferonů souvisí abnormality laboratorních testů. Jejich výskyt je mírně vyšší u přípravku Rebif 44 než u přípravku Rebif 22 mikrogramů. Proto se k laboratorním testům, které jsou obvykle vyžadovány při sledování pacientů s roztroušenou sklerózou, navíc doporučuje sledování jaterních enzymů a kompletního a diferenciálního počtu bílých krvinek a počtu krevních destiček v pravidelných intervalech (1., 3. a 6. měsíc) po zahájení léčby, a poté periodicky, i když nejsou přítomny klinické symptomy. Ty by měly být častější při zahájení léčby přípravkem Rebif 44 mikrogramů.

Poruchy štítné žlázy

U pacientů léčených přípravkem Rebif se občas může rozvinout nová či zhoršit porucha štítné žlázy. Doporučuje se vyšetření funkce štítné žlázy na počátku léčby a je-li abnormální, tak každých 6-12 měsíců po zahájení léčby. Jsou-li testy na počátku léčby normální, nejsou nutné rutinní testy, měly by však být provedeny pokud se objeví klinické známky dysfunkce štítné žlázy (viz bod 4.8).

Těžká porucha funkce ledvin nebo jater a těžká myelosuprese

U pacientů s těžkým ledvinným a jaterním selháváním a u pacientů s těžkou myelosupresí by mělo být přístupováno k podávání interferonu beta-1a s opatrností a mělo by být zváženo jejich pečlivé monitorování.

Neutralizační protilátky

Může dojít k tvorbě sérových neutralizačních protilátek proti interferonu beta-1a. Přesný výskyt protilátek je zatím neznámý. Klinická data nasvědčují tomu, že po 24 až 48 měsících léčby přípravkem Rebif 44 mikrogramůse přibližně u 13 až 14 % pacientů vytvoří trvalé sérové protilátky proti interferonu beta-1a. Ukázalo se, že přítomnost protilátek zeslabuje farmakodynamickou odpověď na interferon beta-1a (beta-2 mikroglobulin a neopterin). Ačkoli klinický význam tvorby protilátek ještě nebyl zcela objasněn, tvorba neutralizačních protilátek vede ke snížení účinku z klinického hlediska i dle MRI. Pokud pacient nedostatečně odpovídá na léčbu přípravkem Rebif a má neutralizační protilátky, lékař by měl znovu vyhodnotit poměr přínosu a rizika pokračující léčby přípravkem Rebif.

Používání různých zkoušek a odlišnosti v definicích pozitivitu protilátek omezují možnost srovnat antigenicitu různých produktů.

Jiné formy roztroušené sklerózy

K dispozici jsou jen řídké údaje o bezpečnosti a účinnosti od nechodících pacientů s roztroušenou sklerózou. Přípravek Rebif dosud nebyl zkoušen u pacientů s primárně progresivní roztroušenou sklerózou a neměl by být těmito pacienty užíván.

Pomocné látky

Obsah sodíku

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

Benzylalkohol

Tento léčivý přípravek obsahuje benzylalkohol. Benzylalkohol může způsobit alergickou reakci.

U pacientů ve věku do 3 let je nutné monitorovat případný výskyt respiračních symptomů.

Těhotné nebo kojící pacientky je nutné informovat o potenciálním riziku pomocné látky benzylalkoholu, neboť benzylalkohol se může během času akumulovat a vyvolat metabolickou acidózu. U pacientů s poruchou funkce jater nebo ledvin se přípravek musí z důvodu potenciálního rizika pomocné látky benzylalkoholu používat s opatrností, neboť benzylalkohol se může během času akumulovat a vyvolat metabolickou acidózu.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie interakcí interferonu beta-1a u lidí.

Bylo prokázáno snížení aktivity enzymů závislých na jaterním cytochromu P450 u lidí i zvířat způsobené interferony. S opatrností by tedy mělo být přistupováno k podávání přípravku Rebif v kombinaci s léčivými přípravky s úzkým terapeutickým indexem, jejichž clearance je silně závislá na systému jaterního cytochromu P450, např. antiepileptika a některé třídy antidepresiv.

Interakce přípravku Rebif s kortikosteroidy či adrenokortikotropním hormonem (ACTH) nebyly systematicky studovány. Klinické studie naznačují, že pacienti s roztroušenou sklerózou mohou užívat přípravek Rebif a kortikosteroidy či ACTH během relapsů.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Velké množství údajů (více než 1 000 ukončených těhotenství) z registrů a ze zkušeností po uvedení přípravku na trh nenaznačuje zvýšené riziko závažných vrozených anomálií po expozici interferonu beta před početím nebo po expozici během prvního trimestru těhotenství. Délka expozice během prvního trimestru je však nejistá, neboť údaje byly shromažďovány v době, kdy bylo použití interferonu beta v těhotenství kontraindikováno a léčba byla pravděpodobně přerušena, jakmile bylo těhotenství zjištěno a/nebo potvrzeno. Zkušenosti s expozicí během druhého a třetího trimestru jsou velmi omezené.

Na základě údajů ze studií prováděných na zvířatech (viz bod 5.3) existuje možnost zvýšeného rizika spontánního potratu. Riziko spontánních potratů u těhotných žen vystavených interferonu beta nelze na základě aktuálně dostupných údajů adekvátně vyhodnotit, ale dosavadní údaje zvýšené riziko nenaznačují.

Pokud je to klinicky indikováno, lze zvážit podání přípravku Rebif v těhotenství.

Kojení

Dostupné omezené údaje o přestupu interferonu beta-1a do mateřského mléka spolu s chemickými/fyziologickými charakteristikami interferonu beta naznačují, že hladina interferonu beta-1a vylučovaného do lidského mateřského mléka je zanedbatelná. Neočekávají se žádné škodlivé účinky na kojené novorozence/kojence.

Přípravek Rebif lze v období kojení podávat.

Fertilita

Účinky přípravku Rebif na fertilitu nebyly hodnoceny.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nežádoucí účinky na centrální nervový systém související s užíváním interferonu beta-1a (např. závrať) mohou ovlivnit pacientovu schopnost řídit a obsluhovat stroje (viz bod 4.8).

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastější nežádoucí účinky spojené s léčbou přípravkem Rebif souvisí s chřipkovým syndromem. Chřipkové symptomy bývají nejvýraznější na začátku léčby a jejich četnost klesá s pokračující léčbou. Přibližně 70 % pacientů léčených přípravkem Rebif může očekávat typický interferonový syndrom podobný chřipce během prvních šesti měsíců po zahájení léčby. Asi u 30 % pacientů se též vyskytnou reakce v místě vpichu, hlavně mírný zánět či erytém. Také jsou častá asymptomatická zvýšení laboratorních parametrů jaterní funkce a snížení počtu bílých krvinek.

Většina nežádoucích reakcí pozorovaných u interferonu beta-1a je obvykle mírná a reverzibilní a dobře odpovídá na snížení dávky. V případě těžkých či přetrvávajících nežádoucích účinků může být dávka přípravku Rebif dočasně snížena nebo přerušena dle úsudku lékaře.

Seznam nežádoucích účinků

Uvedené nežádoucí účinky byly zjištěny z klinických studií a z hlášení po uvedení přípravku na trh (*hvězdička [*] označuje nežádoucí účinky zjištěné v rámci systému farmakovigilance po uvedení přípravku na trh*). Na terminologii týkající se četnosti použité níže se vztahují následující definice:

velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$), frekvence není známa (z dostupných údajů nelze určit)

Poruchy krve a lymfatického systému

Velmi časté: Neutropenie, lymfopenie, leukopenie, trombocytopenie, anémie
Vzácné: Trombotická mikroangiopatie včetně trombotické trombocytopenické purpury/hemolyticko-uremického syndromu* (tyto nežádoucí účinky se vztahují k celé skupině přípravků obsahujících interferon beta; viz bod 4.4), pancytopenie*

Endokrinní poruchy

Méně časté: Porucha funkce štítné žlázy, která se nejčastěji projevuje jako hypotyreóza nebo hypertyreóza

Poruchy imunitního systému

Vzácné: Anafylaktické reakce*

Poruchy jater a žlučových cest

Velmi časté: Asymptomatické zvýšení transamináz
Časté: Závažná zvýšení hladin transamináz
Méně časté: Hepatitida se žloutenkou nebo bez ní*
Vzácné: Jaterní selhání* (viz bod 4.4), autoimunitní hepatitida*

Psychiatrické poruchy

Časté: Deprese, insomnie
Vzácné: Sebevražedný pokus*

Poruchy nervového systému

Velmi časté: Bolest hlavy
Méně časté: Záchvaty*
Frekvence není známa: Přechodné neurologické příznaky (tj. hypestézie, svalové spasmy, parestézie, potíže při chůzi, svalová ztuhlost), které mohou napodobovat exacerbaci roztroušené sklerózy*

Poruchy oka

Méně časté: Retinální cévní poruchy (např. retinopatie, cytoidní tělíška „cotton-wool spots“ a obstrukce retinální arterie nebo žíly)*

Cévní poruchy

Méně časté: Tromboembolické příhody*

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Méně časté: Dušnost*
Frekvence není známa: Plicní arteriální hypertenze* (znění textu dle druhu přípravků obsahujících interferon viz dále Plicní arteriální hypertenze)

Gastrointestinální poruchy

Časté: Průjem, zvracení, nausea

Poruchy kůže a podkožní tkáně

Časté: Svědění, vyrážka, erytematózní vyrážka, makulo-papulární vyrážka, alopecie*
Méně časté: Kopřivka*
Vzácné: Quinckeho edém (angioedém)*, erythema multiforme*, kožní reakce podobné erythema multiforme*, Stevens-Johnsonův syndrom*

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně

Časté: Svalové bolesti, bolesti kloubů

Vzácné: Lupus erytematoses indukovaný léky*

Poruchy ledvin a močových cest

Vzácné: Nefrotický syndrom*, glomeruloskleróza* (viz bod 4.4)

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Velmi časté: Zánět v místě vpichu injekce, reakce v místě vpichu injekce, symptomy připomínající chřipku

Časté: Bolest v místě vpichu injekce, únava, rigor, horečka

Méně časté: Nekróza v místě vpichu injekce, hmota v místě vpichu injekce, absces v místě aplikace injekce, infekce v místě aplikace injekce*, zvýšené pocení*

Vzácné: Celulitida v místě aplikace injekce*

Frekvence není známa: Panikulitida (vyskytující se v místě aplikace injekce)

Pediatrická populace

Nebyly provedeny formální klinické či farmakokinetické studie u dětí a dospívajících. Omezené bezpečnostní údaje nasvědčují tomu, že bezpečnostní profil u dětí a dospívajících (ve věku 2 až 17 let), kterým je podáván přípravek Rebif 22 mikrogramů nebo 44 mikrogramů třikrát týdně, je podobný bezpečnostnímu profilu pozorovanému u dospělých.

Účinky související s třídou přípravku

Podávání interferonů je spojováno s anorexií, závratí, úzkostí, arytmiemi, vazodilatací a palpitací, menoragií a metroragií.

Během léčby interferonem beta se může vyskytnout zvýšená tvorba autoprotilátek.

Plicní arteriální hypertenze

U přípravků s interferonem beta byly hlášeny případy plicní arteriální hypertenze (PAH). Příhody byly hlášeny v různých časových bodech až do několika let od zahájení léčby interferonem beta.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

V případě předávkování by měl být pacient hospitalizován na pozorování a měl by dostávat vhodnou podpůrnou léčbu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: imunostimulancia, interferony, ATC kód: L03AB07

Interferony jsou skupina endogenních glykoproteinů obdařených imunomodulačními, antivirovými a antiproliferativními vlastnostmi.

Přípravek Rebif (interferon beta-1a) obsahuje stejnou sekvenci aminokyselin jako endogenní lidský interferon beta. Je tvořen v buňkách savců (ovaria čínského křečírka) a tudíž je glykosylován jako přirozený protein.

Bez ohledu na způsob podání souvisí podání Rebifu s výraznými farmakodynamickými změnami. Po jednorázové dávce se během 24 hodin zvyšují intracelulární a sérová aktivita 2-5A syntetázy a sérové koncentrace beta2-mikroglobulinu a neopterinu, a začínají klesat během 2 dnů. Intramuskulární a subkutánní podání poskytuje zcela srovnatelnou odpověď. Po opakovaném subkutánním podání každých 48 hodin 4krát zůstaly tyto biologické reakce zvýšené, bez jakýchkoli příznaků rozvoje tolerance.

Markery biologické odpovědi (např. aktivita 2',5'-OAS, neopterin a beta 2-mikroglobulin) jsou indukovány interferonem beta-1a po podání subkutánních dávek zdravým dobrovolníkům. Doba do maximální koncentrace po podání jediné subkutánní injekce byla 24 až 48 hodin pro neopterin, beta-2-mikroglobulin a 2',5'-OAS, 12 hodin pro MX1 a 24 hodin pro expresi genů OAS1 a OAS2. Vrcholy s podobnou výškou a načasováním byly pozorovány u většiny z těchto markerů po prvním a po šestém podání.

Přesný mechanismus účinku přípravku Rebif na roztroušenou sklerózu je stále zkoumán.

Jedna klinická příhoda s podezřením na roztroušenou sklerózu

Byla provedena jedna 2letá kontrolovaná klinická studie s přípravkem Rebif u pacientů s jednou klinickou příhodou nasvědčující demyelinizaci z důvodu roztroušené sklerózy. Do studie zařazení pacienti měli alespoň dvě klinicky němé léze v T2 vážených obrazech MRI vyšetření, o velikosti alespoň 3 mm, z nichž alespoň jedna je ovoidní nebo periventrikulární nebo infratentoriální. Muselo být vyloučeno jakékoli jiné onemocnění, které by známám a příznakům u daného pacienta odpovídalo lépe než roztroušená skleróza.

Pacienti byli randomizováni dvojitě zaslepeným způsobem buď do skupiny s přípravkem Rebif 44 mikrogramů podávaným třikrát týdně nebo s přípravkem Rebif 44 mikrogramů podávaným jednou týdně nebo do skupiny s placebem. Pokud se objevila druhá klinická demyelinizační příhoda potvrzující definitivní roztroušenou sklerózu, byli pacienti přeřazeni do otevřené skupiny s doporučeným dávkováním přípravku Rebif 44 mikrogramů třikrát týdně, přičemž bylo zachováno zaslepení původní randomizace.

Výsledky účinnosti přípravku Rebif 44 mikrogramů podávaného třikrát týdně v porovnání s placebem v této studii jsou následující:

Statistické parametry	Léčba		Porovnání léčby Rebif 44 µg tiw oproti placebu		
	Placebo (n=171)	Rebif 44 µg tiw (n=171)	Snížení rizika	Coxův model proporčního poměru rizik [95 % CI]	Log-rank test p-hodnota
Konverze dle McDonaldových kritérií (2005)					
Počet příhod	144	106	51 %	0,49 [0,38;0,64]	<0,001
Odhad dle Kaplan-Meiera	85,8 %	62,5 %			
Konverze do klinicky definitivní roztroušené sklerózy					
Počet příhod	60	33	52 %	0,48 [0,31;0,73]	<0,001
Odhad dle Kaplan-Meiera	37,5 %	20,6 %			
Průměr kombinovaných jednotných aktivních lézí na MRI (CUA) na osobu a snímek během dvojité zaslepené periody					
Odhadnuté střední hodnoty (SE)	2,59 (0,30)	0,50 (0,06)	81 %	0,19 [0,14;0,26]*	<0,001
tiw: třikrát týdně (three times per week), CI: interval spolehlivosti, CUA: kombinované jednotné aktivní					
* Podíl odhadnutých středních hodnot [95% CI]					

Dosud neexistuje žádná jednoznačně stanovená definice vysoce rizikových pacientů, ačkoli konzervativnější přístup akceptuje alespoň devět T2 hyperintenzivních lézí na počátečním snímku a alespoň jednu novou T2 lézi nebo jednu novou Gd enhancující lézi na následujícím snímku pořízeném alespoň 1 měsíc po počátečním vyšetření. V každém případě se má o léčbě uvažovat pouze u pacientů klasifikovaných jako vysoce riziková.

Relabující remitující roztroušená skleróza

Bezpečnost a účinnost přípravku Rebif byla stanovena u pacientů s relabující remitující roztroušenou sklerózou v dávkách od 11 do 44 mikrogramů (3-12 miliónů IU) při subkutánním podání třikrát týdně. Ve schváleném dávkování přípravek Rebif 44 mikrogramů prokázal snížení výskytu (přibližně 30 % za 2 roky) a závažnosti klinických relapsů u pacientů s nejméně 2 epizodami během uplynulých 2 let a se vstupním EDSS 0-5,0. Podíl pacientů s progresí disability, která je definována jako zvýšení o jeden bod na škále EDSS a po třech měsících potvrzena, byl snížen z 39 % (placebo) na 27 % (Rebif 44 mikrogramů). Během 4 let došlo ke snížení průměrného výskytu relapsů o 22 % u pacientů léčených přípravkem Rebif 22 mikrogramů a o 29 % u pacientů léčených přípravkem Rebif 44 mikrogramů ve srovnání se skupinou pacientů užívajících placebo po dobu prvních 2 let a poté buď přípravkem Rebif 22 nebo 44 mikrogramů po dobu dalších dvou let.

Sekundárně progresivní roztroušená skleróza

V 3 leté studii pacientů se sekundárně progresivní roztroušenou sklerózou (EDSS 3-6.5) s prokázaným klinickým zhoršením v uplynulých dvou letech a bez výskytu relapsů v uplynulých 8 týdnech neměl přípravek Rebif významný účinek na progresi disability, ale procento relapsů bylo sníženo přibližně o 30 %. Při rozdělení populace do 2 skupin (pacienti s relapsy a pacienti bez relapsů během 2 let před zařazením do studie) nebyla účinnost na disability u pacientů bez relapsů, ale u pacientů s relapsy byl podíl pacientů s progresí disability na konci studie snížen ze 70 % (placebo) na 57 % (zahrnuto dávkování přípravku Rebif 22 mikrogramů a 44 mikrogramů společně). Tyto výsledky získané ve skupině pacientů a posteriori by měly být interpretovány s opatrností.

Primárně progresivní roztroušená skleróza

Přípravek Rebif dosud nebyl zkoušen u pacientů s primárně progresivní roztroušenou sklerózou a neměl by být těmito pacienty užíván.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

U zdravých dobrovolníků vykazuje interferon beta-1a po intravenózním podání prudký multiexponenciální pokles se sérovými hladinami odpovídajícími dávce. Subkutánní a intramuskulární podání přípravku Rebif představuje ekvivalentní expozici interferonu beta.

Distribuce

Po opakovaných subkutánních injekcích dávek 22 a 44 mikrogramů přípravku Rebif byly zpravidla pozorovány maximální koncentrace za 8 hodin, tyto nálezy však zpravidla byly velmi proměnlivé.

Eliminace

Po opakovaných subkutánních dávkách podaných zdravým dobrovolníkům se hodnoty hlavních farmakokinetických parametrů (AUC_{tau} a C_{max}) zvýšily přímo úměrně zvýšení dávky z 22 mikrogramů na 44 mikrogramů. Odhadovaný zdánlivý poločas je 50 až 60 hodin, což odpovídá akumulaci pozorované po podání více dávek.

Metabolismus

Interferon beta-1a je metabolizován a vylučován především játry a ledvinami.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání a genotoxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Přípravek Rebif nebyl zkoumán na kancerogenitu.

Studie na embryonální/fetální toxicitu u opic neprokázaly žádný důkaz poruch reprodukce. Ve studiích na zvířatech bylo při podávání jiných alfa a beta interferonů hlášeno zvýšené riziko potratů. Nejsou k dispozici žádné údaje týkající se vlivu interferonu beta-1a na mužskou plodnost.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Mannitol
Poloxamer 188
Methionin
Benzylalkohol
Trihydrát natrium-acetátu
Kyselina octová pro úpravu pH
Hydroxid sodný pro úpravu pH
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

18 měsíců.

Po první injekci spotřebujte do 28 dnů.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C), nepokládejte přípravek do blízkosti mrazicí přihrádky. Chraňte před mrazem. Zásobní vložku uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Zařízení (RebiSmart) obsahující předplněnou zásobní vložku přípravku Rebif se musí uchovávat ve skladovací krabici v chladničce (2 °C – 8 °C).

Pro používání doma může pacient vyjmout přípravek Rebif z chladničky a uchovávat ho při teplotě do 25 °C jednorázově po dobu až 14 dní. Přípravek Rebif musí být poté vrácen do chladničky a použit před uplynutím doby použitelnosti.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Zásobní vložky (sklo typu 1), s pístovou zátkou (pryž) a tvarovaným víčkem (hliník a halobutylová pryž), obsahující 1,5 ml injekčního roztoku.

Balení obsahuje 4 nebo 12 zásobních vložek.
Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Injekční roztok v předplněné zásobní vložce je připraven k použití s elektronickým injekčním zařízením RebiSmart. Podmínky uchovávání zařízení se zásobní vložkou naleznete v bodu 6.4.

K vícenásobnému použití. Použit může být pouze čirý až opalescentní roztok bez viditelných známek snížené jakosti.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 4. května 1998
Datum posledního prodloužení registrace: 4. května 2008

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Rebif 8,8 mikrogramů/0,1 ml injekční roztok v zásobní vložce
Rebif 22 mikrogramů/0,25 ml injekční roztok v zásobní vložce

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna předplněná zásobní vložka obsahuje interferonum beta-1a** 132 mikrogramů (36 MIU*) v 1,5 ml roztoku, což odpovídá 88 mikrogramů/ml.

* Milion mezinárodních jednotek, měřeno biozkouškami cytopatického efektu (CPE) proti vlastnímu standardu interferonu beta-1a, který je kalibrovaný proti současnému mezinárodnímu NIH standardu (GB-23-902-531).

** Produkovan rekombinantní DNA technologií v ovariálních buňkách čínského křečírka (CHO-K1).

Pomocná látka se známým účinkem: Obsahuje 0,5 mg benzylalkoholu na dávku 0,1 ml a 1,25 mg benzylalkoholu na dávku 0,25 ml.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok v zásobní vložce.

Čirý až opalescentní roztok s pH 3,7 až 4,1 a osmolaritou 250 až 450 mOsm/l.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Rebif je určen k léčbě

- pacientů s jednou demyelinizační příhodou s aktivním zánětlivým procesem, pokud byly vyloučeny jiné diagnózy, a jestliže u nich hrozí vysoké riziko vzniku klinicky definitivní roztroušené sklerózy (viz bod 5.1)
- pacientů s relabující roztroušenou sklerózou. V klinických studiích byl tento stav charakterizován dvěma či více relapsy během uplynulých dvou let (viz bod 5.1).

Účinnost dosud nebyla prokázána u pacientů trpících sekundárně progresivní roztroušenou sklerózou probíhající bez relapsů (viz bod 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba by měla být zahájena pod dohledem lékaře se zkušenostmi s léčbou tohoto onemocnění.

Dávkování

Zahajovací balení přípravku Rebif odpovídá potřebám pacientů na první měsíc léčby. Při prvním zahájení léčby přípravkem Rebif se doporučuje k umožnění rozvoje tachyfylaxe a tím snížení nežádoucích účinků, zahájit léčbu pacientů dávkou 8,8 mikrogramů podávanou subkutánně a potom dávku zvyšovat po dobu 4 týdnů na cílovou dávku, podle následujícího schématu:

	Doporučená titrace (% z konečné dávky)	Titrační dávka pro Rebif 44 mikrogramů třikrát týdně (tiw)
Týdny 1-2	20 %	8,8 mikrogramů tiw
Týdny 3-4	50 %	22 mikrogramů tiw
Týdny 5+	100 %	44 mikrogramů tiw

Pediatrická populace

Nebyly provedeny formální klinické či farmakokinetické studie u dětí a dospívajících. Na základě pediatrické retrospektivní kohortové studie však byly shromážděny bezpečnostní údaje o přípravku Rebif vycházející ze zdravotní dokumentace dětí (n = 52) a dospívajících (n = 255). Výsledky této studie nasvědčují tomu, že bezpečnostní profil u dětí (ve věku 2 až 11 let) a dospívajících (ve věku 12 až 17 let), kterým je podáván přípravek Rebif 22 mikrogramů nebo 44 mikrogramů subkutánně třikrát týdně, je podobný bezpečnostnímu profilu pozorovanému u dospělých.

Bezpečnost a účinnost přípravku Rebif u dětí ve věku do 2 let nebyla dosud stanovena. Přípravek Rebif se nemá používat u této věkové skupiny.

Způsob podání

Roztok pro subkutánní podání přípravku Rebif v zásobní vložce je určen k vícenásobnému použití s elektronickým injekčním zařízením RebiSmart po dostatečném zaškolení pacienta a/nebo opatrovatele.

Při podávání postupujte podle pokynů uvedených v příbalové informaci a v uživatelské příručce (Návod k použití) pro RebiSmart.

Před podáním injekce a během 24 hodin po každé injekci se doporučuje podání antipyretického analgetika ke snížení chřipkových symptomů spojených s podáním přípravku Rebif.

V současnosti není známo, jak dlouho by měli být pacienti léčeni. Bezpečnost a účinnost přípravku Rebif nebyla prokázána po dobu léčby delší než 4 roky. Doporučuje se, aby byli pacienti vyšetřeni alespoň každý druhý rok ve čtyřleté periodě po zahájení léčby přípravkem Rebif, a poté by měl o dlouhodobější léčbě individuálně rozhodnout ošetřující lékař.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na přirozený nebo rekombinantní interferon beta nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Těžké depresivní poruchy a/nebo sebevražedné tendence (viz bod 4.4 a bod 4.8).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Obecná doporučení

Pacienti by měli být informováni o nejčastějších nežádoucích účincích souvisejících s podáním interferonu beta, včetně příznaků chřipkového syndromu (viz bod 4.8). Tyto symptomy bývají nejzávažnější na počátku léčby a jejich frekvence a závažnost klesá s dobou léčby.

Trombotická mikroangiopatie (TMA)

V souvislosti s přípravky obsahujícími interferon beta byly hlášeny případy trombotické mikroangiopatie projevující se jako trombotická trombocytopenická purpura (TTP) nebo hemolyticko-uremický syndrom (HUS), včetně fatálních případů. Případy byly hlášeny v různých časových bodech během léčby a mohou se objevit několik týdnů až několik let po zahájení léčby interferonem beta. Mezi časné klinické příznaky patří trombocytopenie, nově nastupující hypertenze, horečka, symptomy týkající se centrální nervové soustavy (např. zmatenost, paréza) a zhoršená funkce ledvin. Mezi laboratorní nálezy naznačující TMA patří snížený počet krevních destiček, zvýšená hladina laktát dehydrogenázy (LDH) v séru v důsledku hemolýzy a schistocyty (fragmentované erytrocyty) v krevním náteru. Proto, pokud jsou zjištěny klinické příznaky TMA, doporučuje se provést další kontrolu počtu krevních destiček, hladiny LDH v séru, krevních nátěrů a funkce ledvin. Jestliže je diagnostikována TMA, je třeba okamžitě zahájit léčbu (a zvážit výměnu plazmy), přičemž se doporučuje okamžitě přerušit léčbu přípravkem Rebif.

Deprese a sebevražedné myšlenky

Přípravek Rebif by měl být podáván opatrně pacientům s depresivními poruchami v minulosti či v současnosti, zejména u pacientů s předchozími sebevražednými představami (viz bod 4.3). Deprese a sebevražedné tendence se vyskytují se zvýšenou frekvencí mezi lidmi trpícími roztroušenou sklerózou a v souvislosti s léčbou interferonem. Pacienti léčení přípravkem Rebif by měli být upozorněni, aby okamžitě hlásili svému ošetřujícímu lékaři jakékoli symptomy deprese a/nebo sebevražedné tendence. Pacienti vykazující depresi musí být během léčby přípravkem Rebif pečlivě sledováni a vhodně léčeni. Mělo by se uvažovat i o přerušení léčby přípravkem Rebif (viz bod 4.3 a bod 4.8).

Záchvatová onemocnění

Přípravek Rebif by měl být s opatrností podáván pacientům, u nichž se již někdy v minulosti vyskytly křeče, pacientům léčeným antiepileptiky, zejména těm, u nichž epilepsie není adekvátně kontrolována při léčbě antiepileptiky (viz bod 4.5 a bod 4.8).

Srdeční poruchy

Pacienti se srdečními onemocněními, jako je angina, kongestivní srdeční selhání či arytmie, by měli být pečlivě sledováni kvůli možnému zhoršení jejich klinického stavu po zahájení léčby interferonem beta-1a. Symptomy chřipkového syndromu souvisejícího s léčbou interferonem beta-1a mohou znamenat zátěž pro pacienty trpící srdečními poruchami.

Nekróza v místě aplikace injekce

U pacientů užívajících přípravek Rebif byl hlášen výskyt nekrózy v místě vpichu injekce (viz bod 4.8). Pro minimalizaci rizika nekrózy v místě vpichu by pacienti měli být instruováni, aby:

- používali aseptickou techniku injekce,
- při každé dávce měnili místo vpichu injekce.

Postup aplikace by měl být pravidelně kontrolován, pokud si pacient aplikuje injekce sám, zvláště vyskytne-li se reakce v místě vpichu.

Pokud pacient zaznamená jakékoli porušení kůže, které může být spojeno s otokem nebo odtékáním tekutiny z místa vpichu, měl by být poučen, aby se poradil se svým lékařem, dříve než bude pokračovat s injekcemi přípravku Rebif. Pokud má pacient vícečetné léze, přípravek Rebif by měl být vysazen, dokud nedojde ke zhojení. Pacienti s jednotlivými lézemi mohou v terapii pokračovat, pokud nekróza není příliš velká.

Poruchy funkce jater

V klinických studiích s přípravkem Rebif bylo časté asymptomatické zvýšení jaterních transamináz (zvláště alanin aminotransferáza (ALT)) a u 1-3 % pacientů došlo ke zvýšení jaterních transamináz nad pětinašobek horní hranice normálu (ULN). Před zahájením léčby a v 1., 3. a 6. měsíci léčby by měly být sledovány hladiny ALT v séru a poté periodicky, i když nejsou přítomny klinické symptomy. Pokud ALT stoupne nad pětinašobek ULN, mělo by být uvaženo snížení dávky přípravku Rebif a po normalizaci hladin enzymu by dávka zase měla být postupně zvýšena. Přípravek Rebif by měl být s opatrností podáván u pacientů s anamnézou vážného jaterního onemocnění, klinicky průkazným aktivním jaterním onemocněním, alkoholismem či zvýšením sérové hladiny ALT ($> 2,5$ krát ULN). Léčba přípravkem Rebif by měla být ukončena, pokud se objeví žloutenka nebo jiné klinické symptomy jaterní dysfunkce.

Přípravek Rebif, stejně jako i jiné interferony beta, může způsobit těžké poškození jater včetně akutního jaterního selhání (viz bod 4.8). Většina případů těžkého poškození jater se vyskytla v prvních šesti měsících léčby. Mechanismus této vzácné symptomatické jaterní dysfunkce není znám. Nebyly zjištěny žádné specifické rizikové faktory.

Poruchy ledvin a močových cest

Nefrotický syndrom

Během léčby přípravky obsahujícími interferon beta byly hlášeny případy nefrotického syndromu spojeného s různými základními nefropatiemi, které zahrnují kolabující fokálně segmentální glomerulosklerózu (FSGS), nefropatii s minimálními změnami (MCD), membranoproliferativní glomerulonefritidu (MPGN) a membranózní glomerulopatii (MGN). Příhody byly hlášeny v různých časových bodech během léčby a mohou se objevit po několika letech léčby interferonem beta. Doporučuje se pravidelně sledovat časné příznaky nebo symptomy, např. edém, proteinurii a poruchy funkce ledvin, zejména u pacientů s vysokým rizikem onemocnění ledvin. Je vyžadována rychlá léčba nefrotického syndromu a je třeba zvážit ukončení léčby přípravkem Rebif.

Abnormality laboratorních testů

S užíváním interferonů souvisí abnormality laboratorních testů. Proto se k laboratorním testům, které jsou obvykle vyžadovány při sledování pacientů s roztroušenou sklerózou, navíc doporučuje sledování jaterních enzymů a kompletního a diferenciálního počtu bílých krvinek a počtu krevních destiček v pravidelných intervalech (1., 3. a 6. měsíc) po zahájení léčby, a poté periodicky, i když nejsou přítomny klinické symptomy.

Poruchy štítné žlázy

U pacientů léčených přípravkem Rebif se občas může rozvinout nová či zhoršit porucha štítné žlázy. Doporučuje se vyšetření funkce štítné žlázy na počátku léčby a je-li abnormální, tak každých 6-12 měsíců po zahájení léčby. Jsou-li testy na počátku léčby normální, nejsou nutné rutinní testy, měly by však být provedeny pokud se objeví klinické známky dysfunkce štítné žlázy (viz bod 4.8).

Těžká porucha funkce ledvin nebo jater a těžká myelosuprese

U pacientů s těžkým ledvinným a jaterním selháváním a u pacientů s těžkou myelosupresí by mělo být přistupováno k podávání interferonu beta-1a s opatrností a mělo by být zváženo jejich pečlivé monitorování.

Neutralizační protilátky

Může dojít k tvorbě sérových neutralizačních protilátek proti interferonu beta-1a. Přesný výskyt protilátek je zatím neznámý. Klinická data nasvědčují tomu, že po 24 až 48 měsících léčby přípravkem Rebif 22 mikrogramů se přibližně u 24 % pacientů vytvoří trvalé sérové protilátky proti interferonu

beta-1a. Ukázalo se, že přítomnost protilátek zeslabuje farmakodynamickou odpověď na interferon beta-1a (beta-2 mikroglobulin a neopterin). Ačkoli klinický význam tvorby protilátek ještě nebyl zcela objasněn, tvorba neutralizačních protilátek vede ke snížení účinku z klinického hlediska i dle MRI. Pokud pacient nedostatečně odpovídá na léčbu přípravkem Rebif a má neutralizační protilátky, lékař by měl znovu vyhodnotit poměr přínosu a rizika pokračující léčby přípravkem Rebif.

Používání různých zkoušek a odlišnosti v definicích pozitivitu protilátek omezují možnost srovnat antigenicitu různých produktů.

Jiné formy roztroušené sklerózy

K dispozici jsou jen řídké údaje o bezpečnosti a účinnosti od nechodících pacientů s roztroušenou sklerózou. Přípravek Rebif dosud nebyl zkoušen u pacientů s primárně progresivní roztroušenou sklerózou a neměl by být těmito pacienty užíván.

Pomocné látky

Obsah sodíku

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

Benzylalkohol

Tento léčivý přípravek obsahuje benzylalkohol. Benzylalkohol může způsobit alergickou reakci.

U pacientů ve věku do 3 let je nutné monitorovat případný výskyt respiračních symptomů.

Těhotné nebo kojící pacientky je nutné informovat o potenciálním riziku pomocné látky benzylalkoholu, neboť benzylalkohol se může během času akumulovat a vyvolat metabolickou acidózu. U pacientů s poruchou funkce jater nebo ledvin se přípravek musí z důvodu potenciálního rizika pomocné látky benzylalkoholu používat s opatrností, neboť benzylalkohol se může během času akumulovat a vyvolat metabolickou acidózu.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie interakcí interferonu beta-1a u lidí.

Bylo prokázáno snížení aktivity enzymů závislých na jaterním cytochromu P450 u lidí i zvířat způsobené interferony. S opatrností by tedy mělo být přistupováno k podávání přípravku Rebif v kombinaci s léčivými přípravky s úzkým terapeutickým indexem, jejichž clearance je silně závislá na systému jaterního cytochromu P450, např. antiepileptika a některé třídy antidepresiv.

Interakce přípravku Rebif s kortikosteroidy či adrenokortikotropním hormonem (ACTH) nebyly systematicky studovány. Klinické studie naznačují, že pacienti s roztroušenou sklerózou mohou užívat přípravek Rebif a kortikosteroidy či ACTH během relapsů.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Velké množství údajů (více než 1 000 ukončených těhotenství) z registrů a ze zkušeností po uvedení přípravku na trh nenaznačuje zvýšené riziko závažných vrozených anomálií po expozici interferonu beta před početím nebo po expozici během prvního trimestru těhotenství. Délka expozice během prvního trimestru je však nejistá, neboť údaje byly shromažďovány v době, kdy bylo použití interferonu beta v těhotenství kontraindikováno a léčba byla pravděpodobně přerušena, jakmile bylo

těhotenství zjištěno a/nebo potvrzeno. Zkušenosti s expozicí během druhého a třetího trimestru jsou velmi omezené.

Na základě údajů ze studií prováděných na zvířatech (viz bod 5.3) existuje možnost zvýšeného rizika spontánního potratu. Riziko spontánních potratů u těhotných žen vystavených interferonu beta nelze na základě aktuálně dostupných údajů adekvátně vyhodnotit, ale dosavadní údaje zvýšené riziko nenaznačují.

Pokud je to klinicky indikováno, lze zvážit podání přípravku Rebif v těhotenství.

Kojení

Dostupné omezené údaje o přestupu interferonu beta-1a do mateřského mléka spolu s chemickými/fyziologickými charakteristikami interferonu beta naznačují, že hladina interferonu beta-1a vylučovaného do lidského mateřského mléka je zanedbatelná. Neočekávají se žádné škodlivé účinky na kojené novorozence/kojence.

Přípravek Rebif lze v období kojení podávat.

Fertilita

Účinky přípravku Rebif na fertilitu nebyly hodnoceny.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nežádoucí účinky na centrální nervový systém související s užíváním interferonu beta-1a (např. závrať) mohou ovlivnit pacientovu schopnost řídit a obsluhovat stroje (viz bod 4.8).

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastější nežádoucí účinky spojené s léčbou přípravkem Rebif souvisí s chřipkovým syndromem. Chřipkové symptomy bývají nejvýraznější na začátku léčby a jejich četnost klesá s pokračující léčbou. Přibližně 70 % pacientů léčených přípravkem Rebif může očekávat typický interferonový syndrom podobný chřipce během prvních šesti měsíců po zahájení léčby. Asi u 30 % pacientů se též vyskytnou reakce v místě vpichu, hlavně mírný zánět či erytém. Také jsou častá asymptomatická zvýšení laboratorních parametrů jaterní funkce a snížení počtu bílých krvinek.

Většina nežádoucích reakcí pozorovaných u interferonu beta-1a je obvykle mírná a reverzibilní a dobře odpovídá na snížení dávky. V případě těžkých či přetrvávajících nežádoucích účinků může být dávka přípravku Rebif dočasně snížena nebo přerušena dle úsudku lékaře.

Seznam nežádoucích účinků

Uvedené nežádoucí účinky byly zjištěny z klinických studií a z hlášení po uvedení přípravku na trh (*hvězdička [*] označuje nežádoucí účinky zjištěné v rámci systému farmakovigilance po uvedení přípravku na trh*). Na terminologii týkající se četnosti použité níže se vztahují následující definice: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$), frekvence není známa (z dostupných údajů nelze určit)

Poruchy krve a lymfatického systému

Velmi časté:	Neutropenie, lymfopenie, leukopenie, trombocytopenie, anémie
Vzácné:	Trombotická mikroangiopatie včetně trombotické trombocytopenické purpury/hemolyticko-uremického syndromu* (tyto nežádoucí účinky se vztahují k celé skupině přípravků obsahujících interferon beta; viz bod 4.4), pancytopenie*

Endokrinní poruchy

Méně časté: Porucha funkce štítné žlázy, která se nejčastěji projevuje jako hypotyreóza nebo hypertyreóza

Poruchy imunitního systému

Vzácné: Anafylaktické reakce*

Poruchy jater a žlučových cest

Velmi časté: Asymptomatické zvýšení transamináz

Časté: Závažná zvýšení hladin transamináz

Méně časté: Hepatitida se žloutenkou nebo bez ní*

Vzácné: Jaterní selhání* (viz bod 4.4), autoimunitní hepatitida*

Psychiatrické poruchy

Časté: Deprese, insomnie

Vzácné: Sebevražedný pokus*

Poruchy nervového systému

Velmi časté: Bolest hlavy

Méně časté: Záchvaty*

Frekvence není známa: Přechodné neurologické příznaky (tj. hypestézie, svalové spasmy, parestézie, potíže při chůzi, svalová ztuhlost), které mohou napodobovat exacerbaci roztroušené sklerózy*

Poruchy oka

Méně časté: Retinální cévní poruchy (např. retinopatie, cytooidní tělíska „cotton-wool spots“ a obstrukce retinální arterie nebo žíly)*

Cévní poruchy

Méně časté: Tromboembolické příhody*

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Méně časté: Dušnost*

Frekvence není známa: Plicní arteriální hypertenze* (znění textu dle druhu přípravků obsahujících interferon viz dále Plicní arteriální hypertenze)

Gastrointestinální poruchy

Časté: Průjem, zvracení, nausea

Poruchy kůže a podkožní tkáně

Časté: Svědění, vyrážka, erytematózní vyrážka, makulo-papulární vyrážka, alopecie*

Méně časté: Kopřivka*

Vzácné: Quinckeho edém (angioedém)*, erythema multiforme*, kožní reakce podobné erythema multiforme*, Stevens-Johnsonův syndrom*

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně

Časté: Svalové bolesti, bolesti kloubů

Vzácné: Lupus erytematoses indukovaný léky*

Poruchy ledvin a močových cest

Vzácné: Nefrotický syndrom*, glomeruloskleróza* (viz bod 4.4)

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Velmi časté:	Zánět v místě vpichu injekce, reakce v místě vpichu injekce, symptomy připomínající chřipku
Časté:	Bolest v místě vpichu injekce, únava, rigor, horečka
Méně časté:	Nekróza v místě vpichu injekce, hmota v místě vpichu injekce, absces v místě aplikace injekce, infekce v místě aplikace injekce*, zvýšené pocení*
Vzácné:	Celulitida v místě aplikace injekce*
Frekvence není známa:	Panikulitida (vyskytující se v místě aplikace injekce)

Pediatrická populace

Nebyly provedeny formální klinické či farmakokinetické studie u dětí a dospívajících. Omezené bezpečnostní údaje nasvědčují tomu, že bezpečnostní profil u dětí a dospívajících (ve věku 2 až 17 let), kterým je podáván přípravek Rebif 22 mikrogramů nebo 44 mikrogramů třikrát týdně, je podobný bezpečnostnímu profilu pozorovanému u dospělých.

Účinky související s třídou přípravku

Podávání interferonů je spojováno s anorexií, závratí, úzkostí, arytmiemi, vazodilatací a palpitací, menoragií a metroragií.

Během léčby interferonem beta se může vyskytnout zvýšená tvorba autoprotilátek.

Plicní arteriální hypertenze

U přípravků s interferonem beta byly hlášeny případy plicní arteriální hypertenze (PAH). Příhody byly hlášeny v různých časových bodech až do několika let od zahájení léčby interferonem beta.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

V případě předávkování by měl být pacient hospitalizován na pozorování a měl by dostávat vhodnou podpůrnou léčbu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: imunostimulancia, interferony, ATC kód: L03AB07

Interferony jsou skupina endogenních glykoproteinů obdařených imunomodulačními, antivirovými a antiproliferativními vlastnostmi.

Přípravek Rebif (interferon beta-1a) obsahuje stejnou sekvenci aminokyselin jako endogenní lidský interferon beta. Je tvořen v buňkách savců (ovaria čínského křečírka) a tudíž je glykosylován jako přirozený protein.

Bez ohledu na způsob podání souvisí podání Rebifu s výraznými farmakodynamickými změnami. Po jednorázové dávce se během 24 hodin zvyšují intracelulární a sérová aktivita 2-5A syntetázy a sérové koncentrace beta2-mikroglobulinu a neopterinu, a začínají klesat během 2 dnů. Intramuskulární a subkutánní podání poskytuje zcela srovnatelnou odpověď. Po opakovaném subkutánním podání

každých 48 hodin 4krát zůstaly tyto biologické reakce zvýšené, bez jakýchkoli příznaků rozvoje tolerance.

Markery biologické odpovědi (např. aktivita 2',5'-OAS, neopterin a beta 2-mikroglobulin) jsou indukovány interferonem beta-1a po podání subkutánních dávek zdravým dobrovolníkům. Doba do maximální koncentrace po podání jediné subkutánní injekce byla 24 až 48 hodin pro neopterin, beta-2-mikroglobulin a 2',5'-OAS, 12 hodin pro MX1 a 24 hodin pro expresi genů OAS1 a OAS2. Vrcholy s podobnou výškou a načasováním byly pozorovány u většiny z těchto markerů po prvním a po šestém podání.

Přesný mechanismus účinku přípravku Rebif na roztroušenou sklerózu je stále zkoumán.

Jedna klinická příhoda s podezřením na roztroušenou sklerózu

Byla provedena jedna 2letá kontrolovaná klinická studie s přípravkem Rebif u pacientů s jednou klinickou příhodou nasvědčující demyelinizaci z důvodu roztroušené sklerózy. Do studie zařazení pacienti měli alespoň dvě klinicky němé léze v T2 vážených obrazech MRI vyšetření, o velikosti alespoň 3 mm, z nichž alespoň jedna je ovoidní nebo periventrikulární nebo infratentoriální. Muselo být vyloučeno jakékoli jiné onemocnění, které by známám a příznakům u daného pacienta odpovídalo lépe než roztroušená skleróza.

Pacienti byli randomizováni dvojité zaslepeným způsobem buď do skupiny s přípravkem Rebif 44 mikrogramů podávaným třikrát týdně nebo s přípravkem Rebif 44 mikrogramů podávaným jednou týdně nebo do skupiny s placebem. Pokud se objevila druhá klinická demyelinizační příhoda potvrzující definitivní roztroušenou sklerózu, byli pacienti přeřazeni do otevřené skupiny s doporučeným dávkováním přípravku Rebif 44 mikrogramů třikrát týdně, přičemž bylo zachováno zaslepení původní randomizace.

Výsledky účinnosti přípravku Rebif 44 mikrogramů podávaného třikrát týdně v porovnání s placebem v této studii jsou následující:

Statistické parametry	Léčba		Porovnání léčby Rebif 44 µg tiw oproti placebu		
	Placebo (n=171)	Rebif 44 µg tiw (n=171)	Snížení rizika	Coxův model proporčního poměru rizik [95 % CI]	Log-rank test p-hodnota
Konverze dle McDonaldových kritérií (2005)					
Počet příhod	144	106	51 %	0,49 [0,38;0,64]	<0,001
Odhad dle Kaplan-Meiera	85,8 %	62,5 %			
Konverze do klinicky definitivní roztroušené sklerózy					
Počet příhod	60	33	52 %	0,48 [0,31;0,73]	<0,001
Odhad dle Kaplan-Meiera	37,5 %	20,6 %			
Průměr kombinovaných jednotných aktivních lézí na MRI (CUA) na osobu a snímek během dvojité zaslepené periody					
Odhadnuté střední hodnoty (SE)	2,59 (0,30)	0,50 (0,06)	81 %	0,19 [0,14;0,26]*	<0,001
tiw: třikrát týdně (three times per week), CI: interval spolehlivosti, CUA: kombinované jednotné aktivní					
* Podíl odhadnutých středních hodnot [95% CI]					

Dosud neexistuje žádná jednoznačně stanovená definice vysoce rizikových pacientů, ačkoli konzervativnější přístup akceptuje alespoň devět T2 hyperintenzivních lézí na počátečním snímku a alespoň jednu novou T2 lézi nebo jednu novou Gd enhancující lézi na následujícím snímku pořízeném

alespoň 1 měsíc po počátečním vyšetření. V každém případě se má o léčbě uvažovat pouze u pacientů klasifikovaných jako vysoce riziková.

Relabující remitující roztroušená skleróza

Bezpečnost a účinnost přípravku Rebif byla stanovena u pacientů s relabující remitující roztroušenou sklerózou v dávkách od 11 do 44 mikrogramů (3-12 miliónů IU) při subkutánním podání třikrát týdně. Ve schváleném dávkování přípravku Rebif 22 mikrogramů prokázal snížení výskytu (přibližně 30 % za 2 roky) a závažnosti klinických relapsů u pacientů s nejméně 2 exacerbacemi během uplynulých 2 let a se vstupním EDSS 0-5,0. Podíl pacientů s progresí disability, která je definována jako zvýšení o jeden bod na škále EDSS a po třech měsících potvrzena, byl snížen z 39 % (placebo) na 30 % (Rebif 22 mikrogramů). Během 4 let došlo ke snížení průměrného výskytu relapsů o 22 % u pacientů léčených přípravkem Rebif 22 mikrogramů a o 29 % u pacientů léčených přípravkem Rebif 44 mikrogramů ve srovnání se skupinou pacientů užívajících placebo po dobu prvních 2 let a poté buď přípravkem Rebif 22 nebo 44 mikrogramů po dobu dalších dvou let.

Sekundárně progresivní roztroušená skleróza

V 3 leté studii pacientů se sekundárně progresivní roztroušenou sklerózou (EDSS 3-6.5) s prokázaným klinickým zhoršením v uplynulých dvou letech a bez výskytu relapsů v uplynulých 8 týdnech neměl přípravek Rebif významný účinek na progresi disability, ale procento relapsů bylo sníženo přibližně o 30 %. Při rozdělení populace do 2 skupin (pacienti s relapsy a pacienti bez relapsů během 2 let před zařazením do studie) nebyla účinnost na disability u pacientů bez relapsů, ale u pacientů s relapsy byl podíl pacientů s progresí disability na konci studie snížen ze 70 % (placebo) na 57 % (zahrnuto dávkování přípravku Rebif 22 mikrogramů a 44 mikrogramů společně). Tyto výsledky získané ve skupině pacientů a posteriori by měly být interpretovány s opatrností.

Primárně progresivní roztroušená skleróza

Přípravek Rebif dosud nebyl zkoušen u pacientů s primárně progresivní roztroušenou sklerózou a neměl by být těmito pacienty užíván.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

U zdravých dobrovolníků vykazuje interferon beta-1a po intravenózním podání prudký multiexponenciální pokles se sérovými hladinami odpovídajícími dávce. Subkutánní a intramuskulární podání přípravku Rebif představuje ekvivalentní expozici interferonu beta.

Distribuce

Po opakovaných subkutánních injekcích dávek 22 a 44 mikrogramů přípravku Rebif byly zpravidla pozorovány maximální koncentrace za 8 hodin, tyto nálezy však zpravidla byly velmi proměnlivé.

Eliminace

Po opakovaných subkutánních dávkách podaných zdravým dobrovolníkům se hodnoty hlavních farmakokinetických parametrů (AUC_{tau} a C_{max}) zvýšily přímo úměrně zvýšení dávky z 22 mikrogramů na 44 mikrogramů. Odhadovaný zdánlivý poločas je 50 až 60 hodin, což odpovídá akumulaci pozorované po podání více dávek.

Metabolismus

Interferon beta-1a je metabolizován a vylučován především játry a ledvinami.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání a genotoxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Přípravek Rebif nebyl zkoumán na kancerogenitu.

Studie na embryonální/fetální toxicitu u opic neprokázaly žádný důkaz poruch reprodukce. Ve studiích na zvířatech bylo při podávání jiných alfa a beta interferonů hlášeno zvýšené riziko potratů. Nejsou k dispozici žádné údaje týkající se vlivu interferonu beta-1a na mužskou plodnost.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Mannitol
Poloxamer 188
Methionin
Benzylalkohol
Trihydrát natrium-acetátu
Kyselina octová pro úpravu pH
Hydroxid sodný pro úpravu pH
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

18 měsíců.
Po první injekci spotřebujte do 28 dnů.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C), nepokládejte přípravek do blízkosti mrazicí přihrádky. Chraňte před mrazem. Zásobní vložku uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Zařízení (RebiSmart) obsahující předplněnou zásobní vložku přípravku Rebif se musí uchovávat ve skladovací krabici v chladničce (2 °C – 8 °C).

Pro používání doma může pacient vyjmout přípravek Rebif z chladničky a uchovávat ho při teplotě do 25 °C jednorázově po dobu až 14 dní. Přípravek Rebif musí být poté vrácen do chladničky a použit před uplynutím doby použitelnosti.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Zásobní vložky (sklo typu 1), s pístovou zátkou (pryž) a tvarovaným víčkem (hliník a halobutylová pryž), obsahující 1,5 ml injekčního roztoku.

Balení obsahuje 2 zásobní vložky.
Toto balení odpovídá potřebám pacientů na první měsíc léčby.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Injekční roztok v předplněné zásobní vložce je připraven k použití s elektronickým injekčním zařízením RebiSmart. Podmínky uchovávání zařízení se zásobní vložkou naleznete v bodu 6.4.

K vícenásobnému použití. Použit může být pouze čirý až opalescentní roztok bez viditelných známek snížené jakosti.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/98/063/010

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 4. května 1998
Datum posledního prodloužení registrace: 4. května 2008

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Rebif 22 mikrogramů injekční roztok v předplněném peru

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedno předplněné pero obsahuje interferonum beta-1a** 22 mikrogramů (6 MIU*) v 0,5 ml roztoku.

* Milion mezinárodních jednotek, měřeno biozkouškami cytopatického efektu (CPE) proti vlastnímu standardu interferonu beta-1a, který je kalibrován proti současnému mezinárodnímu NIH standardu (GB-23-902-531).

** Produkován rekombinantní DNA technologií v ovariálních buňkách čínského křečírka (CHO-K1).

Pomocná látka se známým účinkem: Obsahuje 2,5 mg benzylalkoholu na dávku 0,5 ml.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok v předplněném peru.

Čirý až opalescentní roztok s pH 3,5 až 4,5 a osmolaritou 250 až 450 mOsm/l.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Rebif je určen k léčbě pacientů s relabující roztroušenou sklerózou. V klinických studiích byl tento stav charakterizován dvěma či více akutními exacerbacemi během uplynulých dvou let (viz bod 5.1).

Účinnost dosud nebyla prokázána u pacientů trpících sekundárně progresivní roztroušenou sklerózou probíhající bez relapsů (viz bod 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba by měla být zahájena pod dohledem lékaře se zkušenostmi s léčbou tohoto onemocnění.

Přípravek Rebif je dostupný ve třech silách: 8,8 mikrogramů, 22 mikrogramů a 44 mikrogramů. Pro pacienty zahajující léčbu přípravkem Rebif, jsou přípravky Rebif 8,8 mikrogramů a Rebif 22 mikrogramů dostupné v balení, které odpovídá potřebám pacientů na první měsíc léčby.

Dávkování

Doporučená dávka přípravku Rebif je 44 mikrogramů třikrát týdně subkutánně. Nižší dávka 22 mikrogramů, též podávaná třikrát týdně subkutánně, se doporučuje u pacientů, kteří by dle názoru ošetřujícího lékaře nesnášeli vyšší dávku.

Při prvním zahájení léčby přípravkem Rebif se doporučuje za účelem umožnění rozvoje tachyfylaxe a tím snížení nežádoucích účinků, aby se dávka zvyšovala postupně. Zahajovací balení přípravku Rebif odpovídá potřebám pacienta na první měsíc léčby.

Pediatrická populace

Nebyly provedeny formální klinické či farmakokinetické studie u dětí a dospívajících. Na základě pediatrické retrospektivní kohortové studie však byly shromážděny bezpečnostní údaje o přípravku Rebif vycházející ze zdravotní dokumentace dětí (n = 52) a dospívajících (n = 255). Výsledky této

studie nasvědčují tomu, že bezpečnostní profil u dětí (ve věku 2 až 11 let) a dospívajících (ve věku 12 až 17 let), kterým je podáván přípravek Rebif 22 mikrogramů nebo 44 mikrogramů subkutánně třikrát týdně, je podobný bezpečnostnímu profilu pozorovanému u dospělých.

Bezpečnost a účinnost přípravku Rebif u dětí ve věku do 2 let nebyla dosud stanovena. Přípravek Rebif se nemá používat u této věkové skupiny.

Způsob podání

RebiDose je předplněné pero připravené pro subkutánní podání. Je určeno k jednorázovému použití a může se používat pouze po dostatečném zaškolení pacienta a/nebo opatrovatele.

Při podávání přípravku Rebif perem RebiDose postupujte podle pokynů uvedených v příbalové informaci.

Před podáním injekce a během 24 hodin po každé injekci se doporučuje podání antipyretického analgetika ke snížení chřipkových symptomů spojených s podáním přípravku Rebif.

V současnosti není známo, jak dlouho by měli být pacienti léčeni. Bezpečnost a účinnost přípravku Rebif nebyla prokázána po dobu léčby delší než 4 roky. Doporučuje se, aby byli pacienti vyšetřeni alespoň každý druhý rok ve čtyřleté periodě po zahájení léčby přípravkem Rebif, a poté by měl o dlouhodobější léčbě individuálně rozhodnout ošetřující lékař.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na přirozený nebo rekombinantní interferon beta nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Těžké depresivní poruchy a/nebo sebevražedné tendence (viz bod 4.4 a bod 4.8).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Obecná doporučení

Pacienti by měli být informováni o nejčastějších nežádoucích účincích souvisejících s podáním interferonu beta, včetně příznaků chřipkového syndromu (viz bod 4.8). Tyto symptomy bývají nejzávažnější na počátku léčby a jejich frekvence a závažnost klesá s dobou léčby.

Trombotická mikroangiopatie (TMA)

V souvislosti s přípravky obsahujícími interferon beta byly hlášeny případy trombotické mikroangiopatie projevující se jako trombotická trombocytopenická purpura (TTP) nebo hemolyticko-uremický syndrom (HUS), včetně fatálních případů. Případy byly hlášeny v různých časových bodech během léčby a mohou se objevit několik týdnů až několik let po zahájení léčby interferonem beta. Mezi časně klinické příznaky patří trombocytopenie, nově nastupující hypertenze, horečka, symptomy týkající se centrální nervové soustavy (např. zmatenost, paréza) a zhoršená funkce ledvin. Mezi laboratorní nálezy naznačující TMA patří snížený počet krevních destiček, zvýšená hladina laktát dehydrogenázy (LDH) v séru v důsledku hemolýzy a schistocyty (fragmentované erytrocyty) v krevním nátěru. Proto, pokud jsou zjištěny klinické příznaky TMA, doporučuje se provést další kontrolu počtu krevních destiček, hladiny LDH v séru, krevních nátěrů a funkce ledvin. Jestliže je diagnostikována TMA, je třeba okamžitě zahájit léčbu (a zvážit výměnu plazmy), přičemž se doporučuje okamžitě přerušit léčbu přípravkem Rebif.

Deprese a sebevražedné myšlenky

Přípravek Rebif by měl být podáván opatrně pacientům s depresivními poruchami v minulosti či v současnosti, zejména u pacientů s předchozími sebevražednými představami (viz bod 4.3). Deprese a sebevražedné tendence se vyskytují se zvýšenou frekvencí mezi lidmi trpícími roztroušenou sklerózou a v souvislosti s léčbou interferonem. Pacienti léčení přípravkem Rebif by měli být upozorněni, aby okamžitě hlásili svému ošetřujícímu lékaři jakékoli symptomy deprese a/nebo sebevražedné tendence. Pacienti vykazující depresi musí být během léčby přípravkem Rebif pečlivě sledováni a vhodně léčeni. Mělo by se uvažovat i o přerušení léčby přípravkem Rebif (viz bod 4.3 a bod 4.8).

Záchvatová onemocnění

Přípravek Rebif by měl být s opatrností podáván pacientům, u nichž se již někdy v minulosti vyskytly křeče, pacientům léčeným antiepileptiky, zejména těm, u nichž epilepsie není adekvátně kontrolována při léčbě antiepileptiky (viz bod 4.5 a bod 4.8).

Srdeční poruchy

Pacienti se srdečními onemocněními, jako je angina, kongestivní srdeční selhání či arytmie, by měli být pečlivě sledováni kvůli možnému zhoršení jejich klinického stavu po zahájení léčby interferonem beta-1a. Symptomy chřipkového syndromu souvisejícího s léčbou interferonem beta-1a mohou znamenat zátěž pro pacienty trpící srdečními poruchami.

Nekróza v místě aplikace injekce

U pacientů užívajících přípravek Rebif byl hlášen výskyt nekrózy v místě vpichu injekce (viz bod 4.8). Pro minimalizaci rizika nekrózy v místě vpichu by pacienti měli být instruováni, aby:

- používali aseptickou techniku injekce,
- při každé dávce měnili místo vpichu injekce.

Postup aplikace by měl být pravidelně kontrolován, pokud si pacient aplikuje injekce sám, zvláště vyskytne-li se reakce v místě vpichu.

Pokud pacient zaznamená jakékoli porušení kůže, které může být spojeno s otokem nebo odtékáním tekutiny z místa vpichu, měl by být poučen, aby se poradil se svým lékařem, dříve než bude pokračovat s injekcemi přípravku Rebif. Pokud má pacient vícečetné léze, přípravek Rebif by měl být vysazen, dokud nedojde ke zhojení. Pacienti s jednotlivými lézemi mohou v terapii pokračovat, pokud nekróza není příliš velká.

Poruchy funkce jater

V klinických studiích s přípravkem Rebif bylo časté asymptomatické zvýšení jaterních transamináz (zvláště alanin aminotransferáza (ALT)) a u 1-3 % pacientů došlo ke zvýšení jaterních transamináz nad pětinasobek horní hranice normálu (ULN). Před zahájením léčby a v 1., 3. a 6. měsíci léčby by měly být sledovány hladiny ALT v séru a poté periodicky, i když nejsou přítomny klinické symptomy. Pokud ALT stoupne nad pětinasobek ULN, mělo by být uváženo snížení dávky přípravku Rebif a po normalizaci hladin enzymu by dávka zase měla být postupně zvýšena. Přípravek Rebif by měl být s opatrností podáván u pacientů s anamnézou vážného jaterního onemocnění, klinicky průkazným aktivním jaterním onemocněním, alkoholismem či zvýšením sérové hladiny ALT (> 2,5krát ULN). Léčba přípravkem Rebif by měla být ukončena, pokud se objeví žloutenka nebo jiné klinické symptomy jaterní dysfunkce.

Přípravek Rebif, stejně jako i jiné interferony beta, může způsobit těžké poškození jater, včetně akutního jaterního selhání (viz bod 4.8). Většina případů těžkého poškození jater se vyskytla v prvních šesti měsících léčby. Mechanismus této vzácné symptomatické jaterní dysfunkce není znám. Nebyly zjištěny žádné specifické rizikové faktory.

Poruchy ledvin a močových cest

Nefrotický syndrom

Během léčby přípravky obsahujícími interferon beta byly hlášeny případy nefrotického syndromu spojeného s různými základními nefropatiemi, které zahrnují kolabující fokálně segmentální glomerulosklerózu (FSGS), nefropatii s minimálními změnami (MCD), membranoproliferativní glomerulonefritidu (MPGN) a membranózní glomerulopatii (MGN). Příhody byly hlášeny v různých časových bodech během léčby a mohou se objevit po několika letech léčby interferonem beta. Doporučuje se pravidelně sledovat časné příznaky nebo symptomy, např. edém, proteinurii a poruchy funkce ledvin, zejména u pacientů s vysokým rizikem onemocnění ledvin. Je vyžadována rychlá léčba nefrotického syndromu a je třeba zvážit ukončení léčby přípravkem Rebif.

Abnormality laboratorních testů

S užíváním interferonů souvisí abnormality laboratorních testů. Proto se k laboratorním testům, které jsou obvykle vyžadovány při sledování pacientů s roztroušenou sklerózou, navíc doporučuje sledování jaterních enzymů a kompletního a diferenciálního počtu bílých krvinek a počtu krevních destiček v pravidelných intervalech (1., 3. a 6. měsíc) po zahájení léčby, a poté periodicky, i když nejsou přítomny klinické symptomy.

Poruchy štítné žlázy

U pacientů léčených přípravkem Rebif se občas může rozvinout nová či zhoršit porucha štítné žlázy. Doporučuje se vyšetření funkce štítné žlázy na počátku léčby a je-li abnormální, tak každých 6-12 měsíců po zahájení léčby. Jsou-li testy na počátku léčby normální, nejsou nutné rutinní testy, měly by však být provedeny pokud se objeví klinické známky dysfunkce štítné žlázy (viz bod 4.8).

Těžká porucha funkce ledvin nebo jater a těžká myelosuprese

U pacientů s těžkým ledvinným a jaterním selháváním a u pacientů s těžkou myelosupresí by mělo být přístupováno k podávání interferonu beta-1a s opatrností a mělo by být zváženo jejich pečlivé monitorování.

Neutralizační protilátky

Může dojít k tvorbě sérových neutralizačních protilátek proti interferonu beta-1a. Přesný výskyt protilátek je zatím neznámý. Klinická data nasvědčují tomu, že po 24 až 48 měsících léčby přípravkem Rebif 22 mikrogramů se přibližně u 24 % pacientů vytvoří trvalé sérové protilátky proti interferonu beta-1a. Ukázalo se, že přítomnost protilátek zeslabuje farmakodynamickou odpověď na interferon beta-1a (beta-2 mikroglobulin a neopterin). Ačkoli klinický význam tvorby protilátek ještě nebyl zcela objasněn, tvorba neutralizačních protilátek vede ke snížení účinku z klinického hlediska i dle MRI. Pokud pacient nedostatečně odpovídá na léčbu přípravkem Rebif a má neutralizační protilátky, lékař by měl znovu vyhodnotit poměr přínosu a rizika pokračující léčby přípravkem Rebif.

Používání různých zkoušek a odlišnosti v definicích pozitivitu protilátek omezují možnost srovnat antigenicitu různých produktů.

Jiné formy roztroušené sklerózy

K dispozici jsou jen řídké údaje o bezpečnosti a účinnosti od nechodících pacientů s roztroušenou sklerózou. Přípravek Rebif dosud nebyl zkoušen u pacientů s primárně progresivní roztroušenou sklerózou a neměl by být těmito pacienty užíván.

Pomocné látky

Obsah sodíku

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

Benzylalkohol

Tento léčivý přípravek obsahuje benzylalkohol. Benzylalkohol může způsobit alergickou reakci.

U pacientů ve věku do 3 let je nutné monitorovat případný výskyt respiračních symptomů.

Těhotné nebo kojící pacientky je nutné informovat o potenciálním riziku pomocné látky benzylalkoholu, neboť benzylalkohol se může během času akumulovat a vyvolat metabolickou acidózu. U pacientů s poruchou funkce jater nebo ledvin se přípravek musí z důvodu potenciálního rizika pomocné látky benzylalkoholu používat s opatrností, neboť benzylalkohol se může během času akumulovat a vyvolat metabolickou acidózu.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie interakcí interferonu beta-1a u lidí.

Bylo prokázáno snížení aktivity enzymů závislých na jaterním cytochromu P450 u lidí i zvířat způsobené interferony. S opatrností by tedy mělo být přistupováno k podávání přípravku Rebif v kombinaci s léčivými přípravky s úzkým terapeutickým indexem, jejichž clearance je silně závislá na systému jaterního cytochromu P450, např. antiepileptika a některé třídy antidepresiv.

Interakce přípravku Rebif s kortikosteroidy či adrenokortikotropním hormonem (ACTH) nebyly systematicky studovány. Klinické studie naznačují, že pacienti s roztroušenou sklerózou mohou užívat přípravek Rebif a kortikosteroidy či ACTH během relapsů.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Velké množství údajů (více než 1 000 ukončených těhotenství) z registrů a ze zkušeností po uvedení přípravku na trh nenaznačuje zvýšené riziko závažných vrozených anomálií po expozici interferonu beta před početím nebo po expozici během prvního trimestru těhotenství. Délka expozice během prvního trimestru je však nejistá, neboť údaje byly shromažďovány v době, kdy bylo použití interferonu beta v těhotenství kontraindikováno a léčba byla pravděpodobně přerušena, jakmile bylo těhotenství zjištěno a/nebo potvrzeno. Zkušenosti s expozicí během druhého a třetího trimestru jsou velmi omezené.

Na základě údajů ze studií prováděných na zvířatech (viz bod 5.3) existuje možnost zvýšeného rizika spontánního potratu. Riziko spontánních potratů u těhotných žen vystavených interferonu beta nelze na základě aktuálně dostupných údajů adekvátně vyhodnotit, ale dosavadní údaje zvýšené riziko nenaznačují.

Pokud je to klinicky indikováno, lze zvážit podání přípravku Rebif v těhotenství.

Kojení

Dostupné omezené údaje o přestupu interferonu beta-1a do mateřského mléka spolu s chemickými/fyziologickými charakteristikami interferonu beta naznačují, že hladina interferonu beta-1a vylučovaného do lidského mateřského mléka je zanedbatelná. Neočekávají se žádné škodlivé účinky na kojené novorozence/kojence.

Přípravek Rebif lze v období kojení podávat.

Fertilita

Účinky přípravku Rebif na fertilitu nebyly hodnoceny.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nežádoucí účinky na centrální nervový systém související s užíváním interferonu beta-1a (např. závrať) mohou ovlivnit pacientovu schopnost řídit a obsluhovat stroje (viz bod 4.8).

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastější nežádoucí účinky spojené s léčbou přípravkem Rebif souvisí s chřipkovým syndromem. Chřipkové symptomy bývají nejvýraznější na začátku léčby a jejich četnost klesá s pokračující léčbou. Přibližně 70 % pacientů léčených přípravkem Rebif může očekávat typický interferonový syndrom podobný chřipce během prvních šesti měsíců po zahájení léčby. Asi u 30 % pacientů se též vyskytnou reakce v místě vpichu, hlavně mírný zánět či erytém. Také jsou častá asymptomatická zvýšení laboratorních parametrů jaterní funkce a snížení počtu bílých krvinek.

Většina nežádoucích reakcí pozorovaných u interferonu beta-1a je obvykle mírná a reverzibilní a dobře odpovídá na snížení dávky. V případě těžkých či přetrvávajících nežádoucích účinků může být dávka přípravku Rebif dočasně snížena nebo přerušena dle úsudku lékaře.

Seznam nežádoucích účinků

Uvedené nežádoucí účinky byly zjištěny z klinických studií a z hlášení po uvedení přípravku na trh (*hvězdička [*] označuje nežádoucí účinky zjištěné v rámci systému farmakovigilance po uvedení přípravku na trh*). Na terminologii týkající se četnosti použitou níže se vztahují následující definice: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$), frekvence není známa (z dostupných údajů nelze určit)

Poruchy krve a lymfatického systému

Velmi časté:	Neutropenie, lymfopenie, leukopenie, trombocytopenie, anémie
Vzácné:	Trombotická mikroangiopatie včetně trombotické trombocytopenické purpury/hemolyticko-uremického syndromu* (tyto nežádoucí účinky se vztahují k celé skupině přípravků obsahujících interferon beta; viz bod 4.4), pancytopenie*

Endokrinní poruchy

Méně časté:	Porucha funkce štítné žlázy, která se nejčastěji projevuje jako hypotyreóza nebo hypertyreóza
-------------	---

Poruchy imunitního systému

Vzácné:	Anafylaktické reakce*
---------	-----------------------

Poruchy jater a žlučových cest

Velmi časté:	Asymptomatické zvýšení transamináz
Časté:	Závažná zvýšení hladin transamináz
Méně časté:	Hepatitida se žloutenkou nebo bez ní*
Vzácné:	Jaterní selhání* (viz bod 4.4), autoimunitní hepatitida*

Psychiatrické poruchy

Časté:	Deprese, insomnie
Vzácné:	Sebevražedný pokus*

Poruchy nervového systému

Velmi časté:	Bolest hlavy
Méně časté:	Záchvaty*
Frekvence není známa:	Přechodné neurologické příznaky (tj. hypestézie, svalové spasmy, parestézie, potíže při chůzi, svalová ztuhlost), které mohou napodobovat exacerbaci roztroušené sklerózy*

Poruchy oka

Méně časté:	Retinální cévní poruchy (např. retinopatie, cytooidní tělíska „cotton-wool spots“ a obstrukce retinální arterie nebo žíly)*
-------------	---

Cévní poruchy

Méně časté:	Tromboembolické příhody*
-------------	--------------------------

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Méně časté:	Dušnost*
Frekvence není známa:	Plicní arteriální hypertenze* (znění textu dle druhu přípravků obsahujících interferon viz dále Plicní arteriální hypertenze)

Gastrointestinální poruchy

Časté:	Průjem, zvracení, nausea
--------	--------------------------

Poruchy kůže a podkožní tkáně

Časté:	Svědění, vyrážka, erytematózní vyrážka, makulo-papulární vyrážka, alopecie*
Méně časté:	Kopřivka*
Vzácné:	Quinckeho edém (angioedém)*, erythema multiforme*, kožní reakce podobné erythema multiforme*, Stevens-Johnsonův syndrom*

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně

Časté:	Svalové bolesti, bolesti kloubů
Vzácné:	Lupus erytematoses indukovaný léky*

Poruchy ledvin a močových cest

Vzácné:	Nefrotický syndrom*, glomeruloskleróza* (viz bod 4.4)
---------	---

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Velmi časté:	Zánět v místě vpichu injekce, reakce v místě vpichu injekce, symptomy připomínající chřipku
Časté:	Bolest v místě vpichu injekce, únava, rigor, horečka
Méně časté:	Nekróza v místě vpichu injekce, hmota v místě vpichu injekce, absces v místě aplikace injekce, infekce v místě aplikace injekce*, zvýšené pocení*
Vzácné:	Celulitida v místě aplikace injekce*
Frekvence není známa:	Panikulitida (vyskytující se v místě aplikace injekce)

Pediatrická populace

Nebyly provedeny formální klinické či farmakokinetické studie u dětí a dospívajících. Omezené bezpečnostní údaje nasvědčují tomu, že bezpečnostní profil u dětí a dospívajících (ve věku 2 až 17 let), kterým je podáván přípravek Rebif 22 mikrogramů nebo 44 mikrogramů třikrát týdně, je podobný bezpečnostnímu profilu pozorovanému u dospělých.

Účinky související s třídou přípravku

Podávání interferonů je spojováno s anorexií, závratí, úzkostí, arytmiemi, vazodilatací a palpitací, menoragií a metroragií.

Během léčby interferonem beta se může vyskytnout zvýšená tvorba autoprotilátek.

Plicní arteriální hypertenze

U přípravků s interferonem beta byly hlášeny případy plicní arteriální hypertenze (PAH). Příhody byly hlášeny v různých časových bodech až do několika let od zahájení léčby interferonem beta.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

V případě předávkování by měl být pacient hospitalizován na pozorování a měl by dostávat vhodnou podpůrnou léčbu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: imunostimulancia, interferony, ATC kód: L03AB07

Interferony jsou skupina endogenních glykoproteinů obdařených imunomodulačními, antivirovými a antiproliferativními vlastnostmi.

Přípravek Rebif (interferon beta-1a) obsahuje stejnou sekvenci aminokyselin jako endogenní lidský interferon beta. Je tvořen v buňkách savců (ovaria čínského křečička) a tudíž je glykosylován jako přirozený protein.

Bez ohledu na způsob podání souvisí podání Rebifu s výraznými farmakodynamickými změnami. Po jednorázové dávce se během 24 hodin zvyšují intracelulární a sérová aktivita 2-5A syntetázy a sérové koncentrace beta2-mikroglobulinu a neopterinu, a začínají klesat během 2 dnů. Intramuskulární a subkutánní podání poskytuje zcela srovnatelnou odpověď. Po opakovaném subkutánním podání každých 48 hodin 4krát zůstaly tyto biologické reakce zvýšené, bez jakýchkoli příznaků rozvoje tolerance.

Markery biologické odpovědi (např. aktivita 2',5'-OAS, neopterin a beta 2-mikroglobulin) jsou indukovány interferonem beta-1a po podání subkutánních dávek zdravým dobrovolníkům. Doba do maximální koncentrace po podání jediné subkutánní injekce byla 24 až 48 hodin pro neopterin, beta-2-mikroglobulin a 2'5'OAS, 12 hodin pro MX1 a 24 hodin pro expresi genů OAS1 a OAS2. Vrcholy s podobnou výškou a načasováním byly pozorovány u většiny z těchto markerů po prvním a po šestém podání.

Přesný mechanismus účinku přípravku Rebif na roztroušenou sklerózu je stále zkoumán.

Relabující remitující roztroušená skleróza

Bezpečnost a účinnost přípravku Rebif byla stanovena u pacientů s relabující remitující roztroušenou sklerózou v dávkách od 11 do 44 mikrogramů (3-12 milionů IU) při subkutánním podání třikrát týdně.

Ve schváleném dávkování přípravku Rebif 22 mikrogramů prokázal snížení výskytu (přibližně 30 % za 2 roky) a závažnosti klinických relapsů u pacientů s nejméně 2 exacerbacemi během uplynulých 2 let a se vstupním EDSS 0-5,0. Podíl pacientů s progresí disability, která je definována jako zvýšení o jeden bod na škále EDSS a po třech měsících potvrzena, byl snížen z 39 % (placebo) na 30 % (Rebif 22 mikrogramů). Během 4 let došlo ke snížení průměrného výskytu relapsů o 22 % u pacientů léčených přípravkem Rebif 22 mikrogramů a o 29 % u pacientů léčených přípravkem Rebif 44 mikrogramů ve srovnání se skupinou pacientů užívajících placebo po dobu prvních 2 let a poté buď přípravek Rebif 22 nebo 44 mikrogramů po dobu dalších dvou let.

Sekundárně progresivní roztroušená skleróza

V 3leté studii pacientů se sekundárně progresivní roztroušenou sklerózou (EDSS 3-6.5) s prokázaným klinickým zhoršením v uplynulých dvou letech a bez výskytu relapsů v uplynulých 8 týdnech neměl přípravek Rebif významný účinek na progresi disability, ale procento relapsů bylo sníženo přibližně o 30 %. Při rozdělení populace do 2 skupin (pacienti s relapsy a pacienti bez relapsů během 2 let před zařazením do studie) nebyla účinnost na disability u pacientů bez relapsů, ale u pacientů s relapsy byl podíl pacientů s progresí disability na konci studie snížen ze 70 % (placebo) na 57 % (zahrnuto dávkování přípravku Rebif 22 mikrogramů a 44 mikrogramů společně). Tyto výsledky získané ve skupině pacientů a posteriori by měly být interpretovány s opatrností.

Primárně progresivní roztroušená skleróza

Přípravek Rebif dosud nebyl zkoušen u pacientů s primárně progresivní roztroušenou sklerózou a neměl by být těmito pacienty užíván.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

U zdravých dobrovolníků vykazuje interferon beta-1a po intravenózním podání prudký multiexponenciální pokles se sérovými hladinami odpovídajícími dávce. Subkutánní a intramuskulární podání přípravku Rebif představuje ekvivalentní expozici interferonu beta.

Distribuce

Po opakovaných subkutánních injekcích dávek 22 a 44 mikrogramů přípravku Rebif byly zpravidla pozorovány maximální koncentrace za 8 hodin, tyto nálezy však zpravidla byly velmi proměnlivé.

Eliminace

Po opakovaných subkutánních dávkách podaných zdravým dobrovolníkům se hodnoty hlavních farmakokinetických parametrů (AUC_{tau} a C_{max}) zvýšily přímo úměrně zvýšení dávky z 22 mikrogramů na 44 mikrogramů. Odhadovaný zdánlivý poločas je 50 až 60 hodin, což odpovídá akumulaci pozorované po podání více dávek.

Metabolismus

Interferon beta-1a je metabolizován a vylučován především játry a ledvinami.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání a genotoxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Přípravek Rebif nebyl zkoumán na kancerogenitu.

Studie na embryonální/fetální toxicitu u opic neprokázaly žádný důkaz poruch reprodukce. Ve studiích na zvířatech bylo při podávání jiných alfa a beta interferonů hlášeno zvýšené riziko potratů. Nejsou k dispozici žádné údaje týkající se vlivu interferonu beta-1a na mužskou plodnost.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Mannitol
Poloxamer 188
Methionin
Benzylalkohol
Trihydrát natrium-acetátu
Kyselina octová pro úpravu pH
Hydroxid sodný pro úpravu pH
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

18 měsíců.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C), nepokládejte přípravek do blízkosti mrazicí přihrádky. Chraňte před mrazem. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Pro používání doma může pacient vyjmout přípravek Rebif z chladničky a uchovávat ho při teplotě do 25 °C jednorázově po dobu až 14 dní. Přípravek Rebif musí být poté vrácen do chladničky a použit před uplynutím doby použitelnosti.

6.5 Druh obalu a obsah balení

1 ml injekční stříkačka ze skla typu I s jehlou z nerezové oceli, obsahující 0,5 ml roztoku.
Injekční stříkačka je zatavená v injektorovém peru na jedno použití (RebiDose).

Velikosti balení: 1, 3 nebo 12 předplněných per.
Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Injekční roztok v předplněném peru je připravený k použití. Krabíčka obsahuje příbalovou informaci s kompletními pokyny pro použití přípravku a zacházení s ním.

Pouze k jednorázovému podání. Použit může být pouze čirý až opalescentní roztok bez viditelných známek snížené jakosti.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/98/063/011

EU/1/98/063/012

EU/1/98/063/013

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 4. května 1998

Datum posledního prodloužení registrace: 4. května 2008

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Rebif 44 mikrogramů injekční roztok v předplněném peru

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedno předplněné pero obsahuje interferonum beta-1a** 44 mikrogramů (12 MIU*) v 0,5 ml roztoku.

* Milion mezinárodních jednotek, měřeno biozkouškami cytopatického efektu (CPE) proti vlastnímu standardu interferonu beta-1a, který je kalibrován proti současnému mezinárodnímu NIH standardu (GB-23-902-531).

** Produkován rekombinantní DNA technologií v ovariálních buňkách čínského křečírka (CHO-K1).

Pomocná látka se známým účinkem: Obsahuje 2,5 mg benzylalkoholu na dávku 0,5 ml.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok v předplněném peru.

Čirý až opalescentní roztok s pH 3,5 až 4,5 a osmolaritou 250 až 450 mOsm/l.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Rebif je určen k léčbě

- pacientů s jednou demyelinizační příhodou s aktivním zánětlivým procesem, pokud byly vyloučeny jiné diagnózy, a jestliže u nich hrozí vysoké riziko vzniku klinicky definitivní roztroušené sklerózy (viz bod 5.1)
- pacientů s relabující roztroušenou sklerózou. V klinických studiích byl tento stav charakterizován dvěma či více relapsy během uplynulých dvou let (viz bod 5.1).

Účinnost dosud nebyla prokázána u pacientů trpících sekundárně progresivní roztroušenou sklerózou probíhající bez relapsů (viz bod 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba by měla být zahájena pod dohledem lékaře se zkušenostmi s léčbou tohoto onemocnění.

Přípravek Rebif je dostupný ve třech silách: 8,8 mikrogramů, 22 mikrogramů a 44 mikrogramů. Pro pacienty zahajující léčbu přípravkem Rebif, jsou přípravky Rebif 8,8 mikrogramů a Rebif 22 mikrogramů dostupné v balení, které odpovídá potřebám pacientů na první měsíc léčby.

Dávkování

Při prvním zahájení léčby přípravkem Rebif se doporučuje k umožnění rozvoje tachyfylaxe a tím snížení nežádoucích účinků, zahájit léčbu pacientů dávkou 8,8 mikrogramů podávanou subkutánně a potom dávku zvyšovat po dobu 4 týdnů na cílovou dávku, podle následujícího schématu:

	Doporučená titrace (% z konečné dávky)	Titrační dávka pro Rebif 44 mikrogramů třikrát týdně (tiw)
Týdny 1-2	20 %	8,8 mikrogramů tiw
Týdny 3-4	50 %	22 mikrogramů tiw
Týdny 5+	100 %	44 mikrogramů tiw

První demyelinizační příhoda

Dávkování pro pacienty, kteří již prodělali první demyelinizační příhodu, je 44 mikrogramů přípravku Rebif třikrát týdně subkutánně.

Relabující roztroušená skleróza

Doporučená dávka přípravku Rebif je 44 mikrogramů třikrát týdně subkutánně. Nižší dávka 22 mikrogramů, též podávaná třikrát týdně subkutánně, se doporučuje u pacientů, kteří by dle názoru ošetřujícího lékaře nesnášeli vyšší dávku.

Pediatrická populace

Nebyly provedeny formální klinické či farmakokinetické studie u dětí a dospívajících. Na základě pediatrické retrospektivní kohortové studie však byly shromážděny bezpečnostní údaje o přípravku Rebif vycházející ze zdravotní dokumentace dětí (n = 52) a dospívajících (n = 255). Výsledky této studie nasvědčují tomu, že bezpečnostní profil u dětí (ve věku 2 až 11 let) a dospívajících (ve věku 12 až 17 let), kterým je podáván přípravek Rebif 22 mikrogramů nebo 44 mikrogramů subkutánně třikrát týdně, je podobný bezpečnostnímu profilu pozorovanému u dospělých.

Bezpečnost a účinnost přípravku Rebif u dětí ve věku do 2 let nebyla dosud stanovena. Přípravek Rebif se nemá používat u této věkové skupiny.

Způsob podání

RebiDose je předplněné pero připravené pro subkutánní podání. Je určeno k jednorázovému použití a může se používat pouze po dostatečném zaškolení pacienta a/nebo opatrovatele.

Při podávání přípravku Rebif perem RebiDose postupujte podle pokynů uvedených v příbalové informaci.

Před podáním injekce a během 24 hodin po každé injekci se doporučuje podání antipyretického analgetika ke snížení chřipkových symptomů spojených s podáním přípravku Rebif.

V současnosti není známo, jak dlouho by měli být pacienti léčeni. Bezpečnost a účinnost přípravku Rebif nebyla prokázána po dobu léčby delší než 4 roky. Doporučuje se, aby byli pacienti vyšetřeni alespoň každý druhý rok ve čtyřleté periodě po zahájení léčby přípravkem Rebif, a poté by měl o dlouhodobější léčbě individuálně rozhodnout ošetřující lékař.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na přirozený nebo rekombinantní interferon beta nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Těžké depresivní poruchy a/nebo sebevražedné tendence (viz bod 4.4 a bod 4.8).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Obecná doporučení

Pacienti by měli být informováni o nejčastějších nežádoucích účincích souvisejících s podáním interferonu beta, včetně příznaků chřipkového syndromu (viz bod 4.8). Tyto symptomy bývají nejzávažnější na počátku léčby a jejich frekvence a závažnost klesá s dobou léčby.

Trombotická mikroangiopatie (TMA)

V souvislosti s přípravky obsahujícími interferon beta byly hlášeny případy trombotické mikroangiopatie projevující se jako trombotická trombocytopenická purpura (TTP) nebo hemolyticko-uremický syndrom (HUS), včetně fatálních případů. Případy byly hlášeny v různých časových bodech během léčby a mohou se objevit několik týdnů až několik let po zahájení léčby interferonem beta. Mezi časně klinické příznaky patří trombocytopenie, nově nastupující hypertenze, horečka, symptomy týkající se centrální nervové soustavy (např. zmatenost, paréza) a zhoršená funkce ledvin. Mezi laboratorní nálezy naznačující TMA patří snížený počet krevních destiček, zvýšená hladina laktát dehydrogenázy (LDH) v séru v důsledku hemolýzy a schistocyty (fragmentované erytrocyty) v krevním nátěru. Proto, pokud jsou zjištěny klinické příznaky TMA, doporučuje se provést další kontrolu počtu krevních destiček, hladiny LDH v séru, krevních nátěrů a funkce ledvin. Jestliže je diagnostikována TMA, je třeba okamžitě zahájit léčbu (a zvážit výměnu plazmy), přičemž se doporučuje okamžitě přerušit léčbu přípravkem Rebif.

Deprese a sebevražedné myšlenky

Přípravek Rebif by měl být podáván opatrně pacientům s depresivními poruchami v minulosti či v současnosti, zejména u pacientů s předchozími sebevražednými představami (viz bod 4.3). Deprese a sebevražedné tendence se vyskytují se zvýšenou frekvencí mezi lidmi trpícími roztroušenou sklerózou a v souvislosti s léčbou interferonem. Pacienti léčení přípravkem Rebif by měli být upozorněni, aby okamžitě hlásili svému ošetřujícímu lékaři jakékoli symptomy deprese a/nebo sebevražedné tendence. Pacienti vykazující depresi musí být během léčby přípravkem Rebif pečlivě sledováni a vhodně léčeni. Mělo by se uvažovat i o přerušení léčby přípravkem Rebif (viz bod 4.3 a bod 4.8).

Záchvatová onemocnění

Přípravek Rebif by měl být s opatrností podáván pacientům, u nichž se již někdy v minulosti vyskytly křeče, pacientům léčeným antiepileptiky, zejména těm, u nichž epilepsie není adekvátně kontrolována při léčbě antiepileptiky (viz bod 4.5 a bod 4.8).

Srdeční poruchy

Pacienti se srdečními onemocněními, jako je angina, kongestivní srdeční selhání či arytmie, by měli být pečlivě sledováni kvůli možnému zhoršení jejich klinického stavu po zahájení léčby interferonem beta-1a. Symptomy chřipkového syndromu souvisejícího s léčbou interferonem beta-1a mohou znamenat zátěž pro pacienty trpící srdečními poruchami.

Nekróza v místě aplikace injekce

U pacientů užívajících přípravek Rebif byl hlášen výskyt nekrózy v místě vpichu injekce (viz bod 4.8). Pro minimalizaci rizika nekrózy v místě vpichu by pacienti měli být instruováni, aby:

- používali aseptickou techniku injekce,
- při každé dávce měnili místo vpichu injekce.

Postup aplikace by měl být pravidelně kontrolován, pokud si pacient aplikuje injekce sám, zvláště vyskytne-li se reakce v místě vpichu.

Pokud pacient zaznamená jakékoli porušení kůže, které může být spojeno s otokem nebo odtékáním tekutiny z místa vpichu, měl by být poučen, aby se poradil se svým lékařem, dříve než bude pokračovat s injekcemi přípravku Rebif. Pokud má pacient vícečetné léze, přípravek Rebif by měl být

vysazen, dokud nedojde ke zhojení. Pacienti s jednotlivými lézemi mohou v terapii pokračovat, pokud nekróza není příliš velká.

Poruchy funkce jater

V klinických studiích s přípravkem Rebif bylo časté asymptomatické zvýšení jaterních transamináz (zvláště alanin aminotransferáza (ALT)) a u 1-3 % pacientů došlo ke zvýšení jaterních transamináz nad pětinasobek horní hranice normálu (ULN). Před zahájením léčby a v 1., 3. a 6. měsíci léčby by měly být sledovány hladiny ALT v séru a poté periodicky, i když nejsou přítomny klinické symptomy. Pokud ALT stoupne nad pětinasobek ULN, mělo by být uvaženo snížení dávky přípravku Rebif a po normalizaci hladin enzymu by dávka zase měla být postupně zvýšena. Přípravek Rebif by měl být s opatrností podáván u pacientů s anamnézou vážného jaterního onemocnění, klinicky průkazným aktivním jaterním onemocněním, alkoholismem či zvýšením sérové hladiny ALT (> 2,5krát ULN). Léčba přípravkem Rebif by měla být ukončena, pokud se objeví žloutenka nebo jiné klinické symptomy jaterní dysfunkce.

Přípravek Rebif, stejně jako i jiné interferony beta, může způsobit těžké poškození jater, včetně akutního jaterního selhání (viz bod 4.8). Většina případů těžkého poškození jater se vyskytla v prvních šesti měsících léčby. Mechanismus této vzácné symptomatické jaterní dysfunkce není znám. Nebyly zjištěny žádné specifické rizikové faktory.

Poruchy ledvin a močových cest

Nefrotický syndrom

Během léčby přípravky obsahujícími interferon beta byly hlášeny případy nefrotického syndromu spojeného s různými základními nefropatiemi, které zahrnují kolabující fokálně segmentální glomerulosklerózu (FSGS), nefropatii s minimálními změnami (MCD), membranoproliferativní glomerulonefritidu (MPGN) a membranózní glomerulopatii (MGN). Příhody byly hlášeny v různých časových bodech během léčby a mohou se objevit po několika letech léčby interferonem beta. Doporučuje se pravidelně sledovat časné příznaky nebo symptomy, např. edém, proteinurii a poruchy funkce ledvin, zejména u pacientů s vysokým rizikem onemocnění ledvin. Je vyžadována rychlá léčba nefrotického syndromu a je třeba zvážit ukončení léčby přípravkem Rebif.

Abnormality laboratorních testů

S užíváním interferonů souvisí abnormality laboratorních testů. Jejich výskyt je mírně vyšší u přípravku Rebif 44 než u přípravku Rebif 22 mikrogramů. Proto se k laboratorním testům, které jsou obvykle vyžadovány při sledování pacientů s roztroušenou sklerózou, navíc doporučuje sledování jaterních enzymů a kompletního a diferenciálního počtu bílých krvinek a počtu krevních destiček v pravidelných intervalech (1., 3. a 6. měsíc) po zahájení léčby, a poté periodicky, i když nejsou přítomny klinické symptomy. Ty by měly být častější při zahájení léčby přípravkem Rebif 44 mikrogramů.

Poruchy štítné žlázy

U pacientů léčených přípravkem Rebif se občas může rozvinout nová či zhoršit porucha štítné žlázy. Doporučuje se vyšetření funkce štítné žlázy na počátku léčby a je-li abnormální, tak každých 6-12 měsíců po zahájení léčby. Jsou-li testy na počátku léčby normální, nejsou nutné rutinní testy, měly by však být provedeny pokud se objeví klinické známky dysfunkce štítné žlázy (viz bod 4.8).

Těžká porucha funkce ledvin nebo jater a těžká myelosuprese

U pacientů s těžkým ledvinovým a jaterním selháváním a u pacientů s těžkou myelosupresí by mělo být přístupováno k podávání interferonu beta-1a s opatrností a mělo by být zváženo jejich pečlivé monitorování.

Neutralizační protilátky

Může dojít k tvorbě sérových neutralizačních protilátek proti interferonu beta-1a. Přesný výskyt protilátek je zatím neznámý. Klinická data nasvědčují tomu, že po 24 až 48 měsících léčby přípravkem Rebif 44 mikrogramů se přibližně u 13 až 14 % pacientů vytvoří trvalé sérové protilátky proti interferonu beta-1a. Ukázalo se, že přítomnost protilátek zeslabuje farmakodynamickou odpověď na interferon beta-1a (beta-2 mikroglobulin a neopterin). Ačkoli klinický význam tvorby protilátek ještě nebyl zcela objasněn, tvorba neutralizačních protilátek vede ke snížení účinku z klinického hlediska i dle MRI. Pokud pacient nedostatečně odpovídá na léčbu přípravkem Rebif a má neutralizační protilátky, lékař by měl znovu vyhodnotit poměr přínosu a rizika pokračující léčby přípravkem Rebif.

Používání různých zkoušek a odlišnosti v definicích pozitivitu protilátek omezují možnost srovnat antigenicitu různých produktů.

Jiné formy roztroušené sklerózy

K dispozici jsou jen řídké údaje o bezpečnosti a účinnosti od nechodících pacientů s roztroušenou sklerózou. Přípravek Rebif dosud nebyl zkoušen u pacientů s primárně progresivní roztroušenou sklerózou a neměl by být těmito pacienty užíván.

Pomocné látky

Obsah sodíku

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

Benzylalkohol

Tento léčivý přípravek obsahuje benzylalkohol. Benzylalkohol může způsobit alergickou reakci.

U pacientů ve věku do 3 let je nutné monitorovat případný výskyt respiračních symptomů.

Těhotné nebo kojící pacientky je nutné informovat o potenciálním riziku pomocné látky benzylalkoholu, neboť benzylalkohol se může během času akumulovat a vyvolat metabolickou acidózu. U pacientů s poruchou funkce jater nebo ledvin se přípravek musí z důvodu potenciálního rizika pomocné látky benzylalkoholu používat s opatrností, neboť benzylalkohol se může během času akumulovat a vyvolat metabolickou acidózu.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie interakcí interferonu beta-1a u lidí.

Bylo prokázáno snížení aktivity enzymů závislých na jaterním cytochromu P450 u lidí i zvířat způsobené interferony. S opatrností by tedy mělo být přistupováno k podávání přípravku Rebif v kombinaci s léčivými přípravky s úzkým terapeutickým indexem, jejichž clearance je silně závislá na systému jaterního cytochromu P450, např. antiepileptika a některé třídy antidepresiv.

Interakce přípravku Rebif s kortikosteroidy či adrenokortikotropním hormonem (ACTH) nebyly systematicky studovány. Klinické studie naznačují, že pacienti s roztroušenou sklerózou mohou užívat přípravek Rebif a kortikosteroidy či ACTH během relapsů.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Velké množství údajů (více než 1 000 ukončených těhotenství) z registrů a ze zkušeností po uvedení přípravku na trh nenaznačuje zvýšené riziko závažných vrozených anomálií po expozici interferonu beta před početím nebo po expozici během prvního trimestru těhotenství. Délka expozice během prvního trimestru je však nejistá, neboť údaje byly shromažďovány v době, kdy bylo použití interferonu beta v těhotenství kontraindikováno a léčba byla pravděpodobně přerušena, jakmile bylo těhotenství zjištěno a/nebo potvrzeno. Zkušenosti s expozicí během druhého a třetího trimestru jsou velmi omezené.

Na základě údajů ze studií prováděných na zvířatech (viz bod 5.3) existuje možnost zvýšeného rizika spontánního potratu. Riziko spontánních potratů u těhotných žen vystavených interferonu beta nelze na základě aktuálně dostupných údajů adekvátně vyhodnotit, ale dosavadní údaje zvýšené riziko nenaznačují.

Pokud je to klinicky indikováno, lze zvážit podání přípravku Rebif v těhotenství.

Kojení

Dostupné omezené údaje o přestupu interferonu beta-1a do mateřského mléka spolu s chemickými/fyziologickými charakteristikami interferonu beta naznačují, že hladina interferonu beta-1a vylučovaného do lidského mateřského mléka je zanedbatelná. Neočekávají se žádné škodlivé účinky na kojené novorozence/kojence.

Přípravek Rebif lze v období kojení podávat.

Fertilita

Účinky přípravku Rebif na fertilitu nebyly hodnoceny.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nežádoucí účinky na centrální nervový systém související s užíváním interferonu beta-1a (např. závrať) mohou ovlivnit pacientovu schopnost řídit a obsluhovat stroje (viz bod 4.8).

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastější nežádoucí účinky spojené s léčbou přípravkem Rebif souvisí s chřipkovým syndromem. Chřipkové symptomy bývají nejvýraznější na začátku léčby a jejich četnost klesá s pokračující léčbou. Přibližně 70 % pacientů léčených přípravkem Rebif může očekávat typický interferonový syndrom podobný chřipce během prvních šesti měsíců po zahájení léčby. Asi u 30 % pacientů se též vyskytnou reakce v místě vpichu, hlavně mírný zánět či erytém. Také jsou častá asymptomatická zvýšení laboratorních parametrů jaterní funkce a snížení počtu bílých krvinek.

Většina nežádoucích reakcí pozorovaných u interferonu beta-1a je obvykle mírná a reverzibilní a dobře odpovídá na snížení dávky. V případě těžkých či přetrvávajících nežádoucích účinků může být dávka přípravku Rebif dočasně snížena nebo přerušena dle úsudku lékaře.

Seznam nežádoucích účinků

Uvedené nežádoucí účinky byly zjištěny z klinických studií a z hlášení po uvedení přípravku na trh (*hvězdička [*] označuje nežádoucí účinky zjištěné v rámci systému farmakovigilance po uvedení přípravku na trh*). Na terminologii týkající se četnosti použité níže se vztahují následující definice:

velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$), frekvence není známa (z dostupných údajů nelze určit)

Poruchy krve a lymfatického systému

Velmi časté: Neutropenie, lymfopenie, leukopenie, trombocytopenie, anémie
Vzácné: Trombotická mikroangiopatie včetně trombotické trombocytopenické purpury/hemolyticko-uremického syndromu* (tyto nežádoucí účinky se vztahují k celé skupině přípravků obsahujících interferon beta; viz bod 4.4), pancytopenie*

Endokrinní poruchy

Méně časté: Porucha funkce štítné žlázy, která se nejčastěji projevuje jako hypotyreóza nebo hypertyreóza

Poruchy imunitního systému

Vzácné: Anafylaktické reakce*

Poruchy jater a žlučových cest

Velmi časté: Asymptomatické zvýšení transamináz
Časté: Závažná zvýšení hladin transamináz
Méně časté: Hepatitida se žloutenkou nebo bez ní*
Vzácné: Jaterní selhání* (viz bod 4.4), autoimunitní hepatitida*

Psychiatrické poruchy

Časté: Deprese, insomnie
Vzácné: Sebevražedný pokus*

Poruchy nervového systému

Velmi časté: Bolest hlavy
Méně časté: Záchvaty*
Frekvence není známa: Přechodné neurologické příznaky (tj. hypestézie, svalové spasmy, parestézie, potíže při chůzi, svalová ztuhlost), které mohou napodobovat exacerbaci roztroušené sklerózy*

Poruchy oka

Méně časté: Retinální cévní poruchy (např. retinopatie, cytoidní tělíska „cotton-wool spots“ a obstrukce retinální arterie nebo žíly)*

Cévní poruchy

Méně časté: Tromboembolické příhody*

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Méně časté: Dušnost*
Frekvence není známa: Plicní arteriální hypertenze* (znění textu dle druhu přípravků obsahujících interferon viz dále Plicní arteriální hypertenze)

Gastrointestinální poruchy

Časté: Průjem, zvracení, nausea

Poruchy kůže a podkožní tkáně

Časté: Svědění, vyrážka, erytematózní vyrážka, makulo-papulární vyrážka, alopecie*
Méně časté: Kopřivka*
Vzácné: Quinckeho edém (angioedém)*, erythema multiforme*, kožní reakce podobné erythema multiforme*, Stevens-Johnsonův syndrom*

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně

Časté: Svalové bolesti, bolesti kloubů

Vzácné: Lupus erytematoses indukovaný léky*

Poruchy ledvin a močových cest

Vzácné: Nefrotický syndrom*, glomeruloskleróza* (viz bod 4.4)

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Velmi časté: Zánět v místě vpichu injekce, reakce v místě vpichu injekce, symptomy připomínající chřipku

Časté: Bolest v místě vpichu injekce, únava, rigor, horečka

Méně časté: Nekróza v místě vpichu injekce, hmota v místě vpichu injekce, absces v místě aplikace injekce, infekce v místě aplikace injekce*, zvýšené pocení*

Vzácné: Celulitida v místě aplikace injekce*

Frekvence není známa: Panikulitida (vyskytující se v místě aplikace injekce)

Pediatrická populace

Nebyly provedeny formální klinické či farmakokinetické studie u dětí a dospívajících. Omezené bezpečnostní údaje nasvědčují tomu, že bezpečnostní profil u dětí a dospívajících (ve věku 2 až 17 let), kterým je podáván přípravek Rebif 22 mikrogramů nebo 44 mikrogramů třikrát týdně, je podobný bezpečnostnímu profilu pozorovanému u dospělých.

Účinky související s třídou přípravku

Podávání interferonů je spojováno s anorexií, závratí, úzkostí, arytmii, vazodilatací a palpitací, menoragií a metroragií.

Během léčby interferonem beta se může vyskytnout zvýšená tvorba autoprotilátek.

Plicní arteriální hypertenze

U přípravků s interferonem beta byly hlášeny případy plicní arteriální hypertenze (PAH). Příhody byly hlášeny v různých časových bodech až do několika let od zahájení léčby interferonem beta.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

V případě předávkování by měl být pacient hospitalizován na pozorování a měl by dostávat vhodnou podpůrnou léčbu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: imunostimulancia, interferony, ATC kód: L03AB07

Interferony jsou skupina endogenních glykoproteinů obdařených imunomodulačními, antivirovými a antiproliferativními vlastnostmi.

Přípravek Rebif (interferon beta-1a) obsahuje stejnou sekvenci aminokyselin jako endogenní lidský interferon beta. Je tvořen v buňkách savců (ovaria čínského křečírka) a tudíž je glykosylován jako přirozený protein.

Bez ohledu na způsob podání souvisí podání Rebifu s výraznými farmakodynamickými změnami. Po jednorázové dávce se během 24 hodin zvyšují intracelulární a sérová aktivita 2-5A syntetázy a sérové koncentrace beta2-mikroglobulinu a neopterinu, a začínají klesat během 2 dnů. Intramuskulární a subkutánní podání poskytuje zcela srovnatelnou odpověď. Po opakovaném subkutánním podání každých 48 hodin 4krát zůstaly tyto biologické reakce zvýšené, bez jakýchkoli příznaků rozvoje tolerance.

Markery biologické odpovědi (např. aktivita 2',5'-OAS, neopterin a beta 2-mikroglobulin) jsou indukovány interferonem beta-1a po podání subkutánních dávek zdravým dobrovolníkům. Doba do maximální koncentrace po podání jediné subkutánní injekce byla 24 až 48 hodin pro neopterin, beta-2-mikroglobulin a 2',5'-OAS, 12 hodin pro MX1 a 24 hodin pro expresi genů OAS1 a OAS2. Vrcholy s podobnou výškou a načasováním byly pozorovány u většiny z těchto markerů po prvním a po šestém podání.

Přesný mechanismus účinku přípravku Rebif na roztroušenou sklerózu je stále zkoumán.

Jedna klinická příhoda s podezřením na roztroušenou sklerózu

Byla provedena jedna 2letá kontrolovaná klinická studie s přípravkem Rebif u pacientů s jednou klinickou příhodou nasvědčující demyelinizaci z důvodu roztroušené sklerózy. Do studie zařazení pacienti měli alespoň dvě klinicky němé léze v T2 vážených obrazech MRI vyšetření, o velikosti alespoň 3 mm, z nichž alespoň jedna je ovoidní nebo periventrikulární nebo infratentoriální. Muselo být vyloučeno jakékoli jiné onemocnění, které by známám a příznakům u daného pacienta odpovídalo lépe než roztroušená skleróza.

Pacienti byli randomizováni dvojité zaslepeným způsobem buď do skupiny s přípravkem Rebif 44 mikrogramů podávaným třikrát týdně nebo s přípravkem Rebif 44 mikrogramů podávaným jednou týdně nebo do skupiny s placebem. Pokud se objevila druhá klinická demyelinizační příhoda potvrzující definitivní roztroušenou sklerózu, byli pacienti přeřazeni do otevřené skupiny s doporučeným dávkováním přípravku Rebif 44 mikrogramů třikrát týdně, přičemž bylo zachováno zaslepení původní randomizace.

Výsledky účinnosti přípravku Rebif 44 mikrogramů podávaného třikrát týdně v porovnání s placebem v této studii jsou následující:

Statistické parametry	Léčba		Porovnání léčby Rebif 44 µg tiw oproti placebu		
	Placebo (n=171)	Rebif 44 µg tiw (n=171)	Snížení rizika	Coxův model proporčního poměru rizik [95 % CI]	Log-rank test p-hodnota
Konverze dle McDonaldových kritérií (2005)					
Počet příhod	144	106	51 %	0,49 [0,38;0,64]	<0,001
Odhad dle Kaplan-Meiera	85,8 %	62,5 %			
Konverze do klinicky definitivní roztroušené sklerózy					
Počet příhod	60	33	52 %	0,48 [0,31;0,73]	<0,001
Odhad dle Kaplan-Meiera	37,5 %	20,6 %			
Průměr kombinovaných jednotných aktivních lézí na MRI (CUA) na osobu a snímek během dvojité zaslepené periody					
Odhadnuté střední hodnoty (SE)	2,59 (0,30)	0,50 (0,06)	81 %	0,19 [0,14;0,26]*	<0,001
tiw: třikrát týdně (three times per week), CI: interval spolehlivosti, CUA: kombinované jednotné aktivní					
* Podíl odhadnutých středních hodnot [95% CI]					

Dosud neexistuje žádná jednoznačně stanovená definice vysoce rizikových pacientů, ačkoli konzervativnější přístup akceptuje alespoň devět T2 hyperintenzivních lézí na počátečním snímku a alespoň jednu novou T2 lézi nebo jednu novou Gd enhancující lézi na následujícím snímku pořízeném alespoň 1 měsíc po počátečním vyšetření. V každém případě se má o léčbě uvažovat pouze u pacientů klasifikovaných jako vysoce riziková.

Relabující remitující roztroušená skleróza

Bezpečnost a účinnost přípravku Rebif byla stanovena u pacientů s relabující remitující roztroušenou sklerózou v dávkách od 11 do 44 mikrogramů (3-12 miliónů IU) při subkutánním podání třikrát týdně. Ve schváleném dávkování přípravku Rebif 44 mikrogramů prokázal snížení výskytu (přibližně 30 % za 2 roky) a závažnosti klinických relapsů u pacientů s nejméně 2 epizodami během uplynulých 2 let a se vstupním EDSS 0-5,0. Podíl pacientů s progresí disability, která je definována jako zvýšení o jeden bod na škále EDSS a po třech měsících potvrzena, byl snížen z 39 % (placebo) na 27 % (Rebif 44 mikrogramů). Během 4 let došlo ke snížení průměrného výskytu relapsů o 22 % u pacientů léčených přípravkem Rebif 22 mikrogramů a o 29 % u pacientů léčených přípravkem Rebif 44 mikrogramů ve srovnání se skupinou pacientů užívajících placebo po dobu prvních 2 let a poté buď Rebif 22 nebo 44 mikrogramů po dobu dalších dvou let.

Sekundárně progresivní roztroušená skleróza

V 3leté studii pacientů se sekundárně progresivní roztroušenou sklerózou (EDSS 3-6.5) s prokázaným klinickým zhoršením v uplynulých dvou letech a bez výskytu relapsů v uplynulých 8 týdnech neměl přípravek Rebif významný účinek na progresi disability, ale procento relapsů bylo sníženo přibližně o 30 %. Při rozdělení populace do 2 skupin (pacienti s relapsy a pacienti bez relapsů během 2 let před zařazením do studie) nebyla účinnost na disability u pacientů bez relapsů, ale u pacientů s relapsy byl podíl pacientů s progresí disability na konci studie snížen ze 70 % (placebo) na 57 % (zahrnuto dávkování přípravku Rebif 22 mikrogramů a 44 mikrogramů společně). Tyto výsledky získané ve skupině pacientů a posteriori by měly být interpretovány s opatrností.

Primárně progresivní roztroušená skleróza

Přípravek Rebif dosud nebyl zkoušen u pacientů s primárně progresivní roztroušenou sklerózou a neměl by být těmito pacienty užíván.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

U zdravých dobrovolníků vykazuje interferon beta-1a po intravenózním podání prudký multiexponenciální pokles se sérovými hladinami odpovídajícími dávce. Subkutánní a intramuskulární podání přípravku Rebif představuje ekvivalentní expozici interferonu beta.

Distribuce

Po opakovaných subkutánních injekcích dávek 22 a 44 mikrogramů přípravku Rebif byly zpravidla pozorovány maximální koncentrace za 8 hodin, tyto nálezy však zpravidla byly velmi proměnlivé.

Eliminace

Po opakovaných subkutánních dávkách podaných zdravým dobrovolníkům se hodnoty hlavních farmakokinetických parametrů (AUC_{tau} a C_{max}) zvýšily přímo úměrně zvýšení dávky z 22 mikrogramů na 44 mikrogramů. Odhadovaný zdánlivý poločas je 50 až 60 hodin, což odpovídá akumulaci pozorované po podání více dávek.

Metabolismus

Interferon beta-1a je metabolizován a vylučován především játry a ledvinami.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání a genotoxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Přípravek Rebif nebyl zkoumán na kancerogenitu.

Studie na embryonální/fetální toxicitu u opic neprokázaly žádný důkaz poruch reprodukce. Ve studiích na zvířatech bylo při podávání jiných alfa a beta interferonů hlášeno zvýšené riziko potratů. Nejsou k dispozici žádné údaje týkající se vlivu interferonu beta-1a na mužskou plodnost.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Mannitol
Poloxamer 188
Methionin
Benzylalkohol
Trihydrát natrium-acetátu
Kyselina octová pro úpravu pH
Hydroxid sodný pro úpravu pH
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

18 měsíců.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C), nepokládejte přípravek do blízkosti mrazicí přihrádky. Chraňte před mrazem. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Pro používání doma může pacient vyjmout přípravek Rebif z chladničky a uchovávat ho při teplotě do 25 °C jednorázově po dobu až 14 dní. Přípravek Rebif musí být poté vrácen do chladničky a použit před uplynutím doby použitelnosti.

6.5 Druh obalu a obsah balení

1 ml injekční stříkačka ze skla typu I s jehlou z nerezové oceli, obsahující 0,5 ml roztoku. Injekční stříkačka je zatavená v injektorovém peru na jedno použití (RebiDose).

Velikosti balení: 1, 3 nebo 12 předplněných per.
Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Injekční roztok v předplněném peru je připravený k použití. Krabička obsahuje příbalovou informaci s kompletními pokyny pro použití přípravku a zacházení s ním.

Pouze k jednorázovému podání. Použit může být pouze čirý až opalescentní roztok bez viditelných známek snížené jakosti.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 4. května 1998
Datum posledního prodloužení registrace: 4. května 2008

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Rebif 8,8 mikrogramů injekční roztok v předplněném peru
Rebif 22 mikrogramů injekční roztok v předplněném peru

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedno předplněné pero obsahuje interferonum beta-1a** 8,8 mikrogramů (2,4 MIU*) v 0,2 ml roztoku.

* Milion mezinárodních jednotek, měřeno biozkouškami cytopatického efektu (CPE) proti vlastnímu standardu interferonu beta-1a, který je kalibrován proti současnému mezinárodnímu NIH standardu (GB-23-902-531).

** Produkován rekombinantní DNA technologií v ovariálních buňkách čínského křečírka (CHO-K1).

Pomocná látka se známým účinkem: Obsahuje 1,0 mg benzylalkoholu na dávku 0,2 ml.
Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

Jedno předplněné pero obsahuje interferonum beta-1a** 22 mikrogramů (6 MIU*) v 0,5 ml roztoku.

* Milion mezinárodních jednotek, měřeno biozkouškami cytopatického efektu (CPE) proti vlastnímu standardu interferonu beta-1a, který je kalibrován proti současnému mezinárodnímu NIH standardu (GB-23-902-531).

** Produkován rekombinantní DNA technologií v ovariálních buňkách čínského křečírka (CHO-K1).

Pomocná látka se známým účinkem: Obsahuje 2,5 mg benzylalkoholu na dávku 0,5 ml.
Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok v předplněném peru.

Čirý až opalescentní roztok s pH 3,5 až 4,5 a osmolaritou 250 až 450 mOsm/l.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Rebif je určen k léčbě

- pacientů s jednou demyelinizační příhodou s aktivním zánětlivým procesem, pokud byly vyloučeny jiné diagnózy, a jestliže u nich hrozí vysoké riziko vzniku klinicky definitivní roztroušené sklerózy (viz bod 5.1)
- pacientů s relabující roztroušenou sklerózou. V klinických studiích byl tento stav charakterizován dvěma či více relapsy během uplynulých dvou let (viz bod 5.1).

Účinnost dosud nebyla prokázána u pacientů trpících sekundárně progresivní roztroušenou sklerózou probíhající bez relapsů (viz bod 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba by měla být zahájena pod dohledem lékaře se zkušenostmi s léčbou tohoto onemocnění.

Dávkování

Zahajovací balení přípravku Rebif odpovídá potřebám pacientů na první měsíc léčby. Při prvním zahájení léčby přípravkem Rebif se doporučuje k umožnění rozvoje tachyfyaxe a tím snížení

nežádoucích účinků, zahájit léčbu pacientů dávkou 8,8 mikrogramů podávanou subkutánně a potom dávku zvyšovat po dobu 4 týdnů na cílovou dávku, podle následujícího schématu:

	Doporučená titrace (% z konečné dávky)	Titrační dávka pro Rebif 44 mikrogramů třikrát týdně (tiw)
Týdny 1-2	20 %	8,8 mikrogramů tiw
Týdny 3-4	50 %	22 mikrogramů tiw
Týdny 5+	100 %	44 mikrogramů tiw

Pediatrická populace

Nebyly provedeny formální klinické či farmakokinetické studie u dětí a dospívajících. Na základě pediatrické retrospektivní kohortové studie však byly shromážděny bezpečnostní údaje o přípravku Rebif vycházející ze zdravotní dokumentace dětí (n = 52) a dospívajících (n = 255). Výsledky této studie nasvědčují tomu, že bezpečnostní profil u dětí (ve věku 2 až 11 let) a dospívajících (ve věku 12 až 17 let), kterým je podáván přípravek Rebif 22 mikrogramů nebo 44 mikrogramů subkutánně třikrát týdně, je podobný bezpečnostnímu profilu pozorovanému u dospělých.

Bezpečnost a účinnost přípravku Rebif u dětí ve věku do 2 let nebyla dosud stanovena. Přípravek Rebif se nemá používat u této věkové skupiny.

Způsob podání

RebiDose je předplněné pero připravené pro subkutánní podání. Je určeno k jednorázovému použití a může se používat pouze po dostatečném zaškolení pacienta a/nebo opatrovatele.

Při podávání přípravku Rebif perem RebiDose postupujte podle pokynů uvedených v příbalové informaci.

Před podáním injekce a během 24 hodin po každé injekci se doporučuje podání antipyretického analgetika ke snížení chřipkových symptomů spojených s podáním přípravku Rebif.

V současnosti není známo, jak dlouho by měli být pacienti léčeni. Bezpečnost a účinnost přípravku Rebif nebyla prokázána po dobu léčby delší než 4 roky. Doporučuje se, aby byli pacienti vyšetřeni alespoň každý druhý rok ve čtyřleté periodě po zahájení léčby přípravkem Rebif, a poté by měl o dlouhodobější léčbě individuálně rozhodnout ošetřující lékař.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na přirozený nebo rekombinantní interferon beta nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Těžké depresivní poruchy a/nebo sebevražedné tendence (viz bod 4.4 a bod 4.8).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Obecná doporučení

Pacienti by měli být informováni o nejčastějších nežádoucích účincích souvisejících s podáním interferonu beta, včetně příznaků chřipkového syndromu (viz bod 4.8). Tyto symptomy bývají nejzávažnější na počátku léčby a jejich frekvence a závažnost klesá s dobou léčby.

Trombotická mikroangiopatie (TMA)

V souvislosti s přípravky obsahujícími interferon beta byly hlášeny případy trombotické mikroangiopatie projevující se jako trombotická trombocytopenická purpura (TTP) nebo hemolyticko-uremický syndrom (HUS), včetně fatálních případů. Případy byly hlášeny v různých časových bodech během léčby a mohou se objevit několik týdnů až několik let po zahájení léčby interferonem beta. Mezi časné klinické příznaky patří trombocytopenie, nově nastupující hypertenze, horečka, symptomy týkající se centrální nervové soustavy (např. zmatenost, paréza) a zhoršená funkce ledvin. Mezi laboratorní nálezy naznačující TMA patří snížený počet krevních destiček, zvýšená hladina laktát dehydrogenázy (LDH) v séru v důsledku hemolýzy a schistocyty (fragmentované erytrocyty) v krevním nátěru. Proto, pokud jsou zjištěny klinické příznaky TMA, doporučuje se provést další kontrolu počtu krevních destiček, hladiny LDH v séru, krevních nátěrů a funkce ledvin. Jestliže je diagnostikována TMA, je třeba okamžitě zahájit léčbu (a zvážit výměnu plazmy), přičemž se doporučuje okamžitě přerušit léčbu přípravkem Rebif.

Deprese a sebevražedné myšlenky

Přípravek Rebif by měl být podáván opatrně pacientům s depresivními poruchami v minulosti či v současnosti, zejména u pacientů s předchozími sebevražednými představami (viz bod 4.3). Deprese a sebevražedné tendence se vyskytují se zvýšenou frekvencí mezi lidmi trpícími roztroušenou sklerózou a v souvislosti s léčbou interferonem. Pacienti léčení přípravkem Rebif by měli být upozorněni, aby okamžitě hlásili svému ošetřujícímu lékaři jakékoli symptomy deprese a/nebo sebevražedné tendence. Pacienti vykazující depresi musí být během léčby přípravkem Rebif pečlivě sledováni a vhodně léčeni. Mělo by se uvažovat i o přerušení léčby přípravkem Rebif (viz bod 4.3 a bod 4.8).

Záchvatová onemocnění

Přípravek Rebif by měl být s opatrností podáván pacientům, u nichž se již někdy v minulosti vyskytly křeče, pacientům léčeným antiepileptiky, zejména těm, u nichž epilepsie není adekvátně kontrolována při léčbě antiepileptiky (viz bod 4.5 a bod 4.8).

Srdeční poruchy

Pacienti se srdečními onemocněními, jako je angina, kongestivní srdeční selhání či arytmie, by měli být pečlivě sledováni kvůli možnému zhoršení jejich klinického stavu po zahájení léčby interferonem beta-1a. Symptomy chřipkového syndromu souvisejícího s léčbou interferonem beta-1a mohou znamenat zátěž pro pacienty trpící srdečními poruchami.

Nekróza v místě aplikace injekce

U pacientů užívajících přípravek Rebif byl hlášen výskyt nekrózy v místě vpichu injekce (viz bod 4.8). Pro minimalizaci rizika nekrózy v místě vpichu by pacienti měli být instruováni, aby:

- používali aseptickou techniku injekce,
- při každé dávce měnili místo vpichu injekce.

Postup aplikace by měl být pravidelně kontrolován, pokud si pacient aplikuje injekce sám, zvláště vyskytne-li se reakce v místě vpichu.

Pokud pacient zaznamená jakékoli porušení kůže, které může být spojeno s otokem nebo odtékáním tekutiny z místa vpichu, měl by být poučen, aby se poradil se svým lékařem, dříve než bude pokračovat s injekcemi přípravku Rebif. Pokud má pacient vícečetné léze, přípravek Rebif by měl být vysazen, dokud nedojde ke zhojení. Pacienti s jednotlivými lézemi mohou v terapii pokračovat, pokud nekróza není příliš velká.

Poruchy funkce jater

V klinických studiích s přípravkem Rebif bylo časté asymptomatické zvýšení jaterních transamináz (zvláště alanin aminotransferáza (ALT)) a u 1-3 % pacientů došlo ke zvýšení jaterních transamináz nad pětinašobek horní hranice normálu (ULN). Před zahájením léčby a v 1., 3. a 6. měsíci léčby by měly být sledovány hladiny ALT v séru a poté periodicky, i když nejsou přítomny klinické symptomy. Pokud ALT stoupne nad pětinašobek ULN, mělo by být uvaženo snížení dávky přípravku Rebif a po normalizaci hladin enzymu by dávka zase měla být postupně zvýšena. Přípravek Rebif by měl být s opatrností podáván u pacientů s anamnézou vážného jaterního onemocnění, klinicky průkazným aktivním jaterním onemocněním, alkoholismem či zvýšením sérové hladiny ALT ($> 2,5$ krát ULN). Léčba přípravkem Rebif by měla být ukončena, pokud se objeví žloutenka nebo jiné klinické symptomy jaterní dysfunkce.

Přípravek Rebif, stejně jako i jiné interferony beta, může způsobit těžké poškození jater, včetně akutního jaterního selhání (viz bod 4.8). Většina případů těžkého poškození jater se vyskytla v prvních šesti měsících léčby. Mechanismus této vzácné symptomatické jaterní dysfunkce není znám. Nebyly zjištěny žádné specifické rizikové faktory.

Poruchy ledvin a močových cest

Nefrotický syndrom

Během léčby přípravky obsahujícími interferon beta byly hlášeny případy nefrotického syndromu spojeného s různými základními nefropatiemi, které zahrnují kolabující fokálně segmentální glomerulosklerózu (FSGS), nefropatii s minimálními změnami (MCD), membranoproliferativní glomerulonefritidu (MPGN) a membranózní glomerulopatii (MGN). Příhody byly hlášeny v různých časových bodech během léčby a mohou se objevit po několika letech léčby interferonem beta. Doporučuje se pravidelně sledovat časné příznaky nebo symptomy, např. edém, proteinurii a poruchy funkce ledvin, zejména u pacientů s vysokým rizikem onemocnění ledvin. Je vyžadována rychlá léčba nefrotického syndromu a je třeba zvážit ukončení léčby přípravkem Rebif.

Abnormality laboratorních testů

S užíváním interferonů souvisí abnormality laboratorních testů. Proto se k laboratorním testům, které jsou obvykle vyžadovány při sledování pacientů s roztroušenou sklerózou, navíc doporučuje sledování jaterních enzymů a kompletního a diferenciálního počtu bílých krvinek a počtu krevních destiček v pravidelných intervalech (1., 3. a 6. měsíc) po zahájení léčby, a poté periodicky, i když nejsou přítomny klinické symptomy.

Poruchy štítné žlázy

U pacientů léčených přípravkem Rebif se občas může rozvinout nová či zhoršit porucha štítné žlázy. Doporučuje se vyšetření funkce štítné žlázy na počátku léčby a je-li abnormální, tak každých 6-12 měsíců po zahájení léčby. Jsou-li testy na počátku léčby normální, nejsou nutné rutinní testy, měly by však být provedeny pokud se objeví klinické známky dysfunkce štítné žlázy (viz bod 4.8).

Těžká porucha funkce ledvin nebo jater a těžká myelosuprese

U pacientů s těžkým ledvinným a jaterním selháváním a u pacientů s těžkou myelosupresí by mělo být přistupováno k podávání interferonu beta-1a s opatrností a mělo by být zváženo jejich pečlivé monitorování.

Neutralizační protilátky

Může dojít k tvorbě sérových neutralizačních protilátek proti interferonu beta-1a. Přesný výskyt protilátek je zatím neznámý. Klinická data nasvědčují tomu, že po 24 až 48 měsících léčby přípravkem Rebif 22 mikrogramů se přibližně u 24 % pacientů vytvoří trvalé sérové protilátky proti interferonu

beta-1a. Ukázalo se, že přítomnost protilátek zeslabuje farmakodynamickou odpověď na interferon beta-1a (beta-2 mikroglobulin a neopterin). Ačkoli klinický význam tvorby protilátek ještě nebyl zcela objasněn, tvorba neutralizačních protilátek vede ke snížení účinku z klinického hlediska i dle MRI. Pokud pacient nedostatečně odpovídá na léčbu přípravkem Rebif a má neutralizační protilátky, lékař by měl znovu vyhodnotit poměr přínosu a rizika pokračující léčby přípravkem Rebif.

Používání různých zkoušek a odlišnosti v definicích positivity protilátek omezují možnost srovnat antigenicitu různých produktů.

Jiné formy roztroušené sklerózy

K dispozici jsou jen řídké údaje o bezpečnosti a účinnosti od nechodících pacientů s roztroušenou sklerózou. Přípravek Rebif dosud nebyl zkoušen u pacientů s primárně progresivní roztroušenou sklerózou a neměl by být těmito pacienty užíván.

Pomocné látky

Obsah sodíku

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

Benzylalkohol

Tento léčivý přípravek obsahuje benzylalkohol. Benzylalkohol může způsobit alergickou reakci.

U pacientů ve věku do 3 let je nutné monitorovat případný výskyt respiračních symptomů.

Těhotné nebo kojící pacientky je nutné informovat o potenciálním riziku pomocné látky benzylalkoholu, neboť benzylalkohol se může během času akumulovat a vyvolat metabolickou acidózu. U pacientů s poruchou funkce jater nebo ledvin se přípravek musí z důvodu potenciálního rizika pomocné látky benzylalkoholu používat s opatrností, neboť benzylalkohol se může během času akumulovat a vyvolat metabolickou acidózu.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie interakcí interferonu beta-1a u lidí.

Bylo prokázáno snížení aktivity enzymů závislých na jaterním cytochromu P450 u lidí i zvířat způsobené interferony. S opatrností by tedy mělo být přistupováno k podávání přípravku Rebif v kombinaci s léčivými přípravky s úzkým terapeutickým indexem, jejichž clearance je silně závislá na systému jaterního cytochromu P450, např. antiepileptika a některé třídy antidepresiv.

Interakce přípravku Rebif s kortikosteroidy či adrenokortikotropním hormonem (ACTH) nebyly systematicky studovány. Klinické studie naznačují, že pacienti s roztroušenou sklerózou mohou užívat přípravek Rebif a kortikosteroidy či ACTH během relapsů.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Velké množství údajů (více než 1 000 ukončených těhotenství) z registrů a ze zkušeností po uvedení přípravku na trh nenaznačuje zvýšené riziko závažných vrozených anomálií po expozici interferonu beta před početím nebo po expozici během prvního trimestru těhotenství. Délka expozice během prvního trimestru je však nejistá, neboť údaje byly shromažďovány v době, kdy bylo použití interferonu beta v těhotenství kontraindikováno a léčba byla pravděpodobně přerušena, jakmile bylo

těhotenství zjištěno a/nebo potvrzeno. Zkušenosti s expozicí během druhého a třetího trimestru jsou velmi omezené.

Na základě údajů ze studií prováděných na zvířatech (viz bod 5.3) existuje možnost zvýšeného rizika spontánního potratu. Riziko spontánních potratů u těhotných žen vystavených interferonu beta nelze na základě aktuálně dostupných údajů adekvátně vyhodnotit, ale dosavadní údaje zvýšené riziko nenaznačují.

Pokud je to klinicky indikováno, lze zvážit podání přípravku Rebif v těhotenství.

Kojení

Dostupné omezené údaje o přestupu interferonu beta-1a do mateřského mléka spolu s chemickými/fyziologickými charakteristikami interferonu beta naznačují, že hladina interferonu beta-1a vylučovaného do lidského mateřského mléka je zanedbatelná. Neočekávají se žádné škodlivé účinky na kojené novorozence/kojence.

Přípravek Rebif lze v období kojení podávat.

Fertilita

Účinky přípravku Rebif na fertilitu nebyly hodnoceny.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Nežádoucí účinky na centrální nervový systém související s užíváním interferonu beta-1a (např. závrať) mohou ovlivnit pacientovu schopnost řídit a obsluhovat stroje (viz bod 4.8).

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastější nežádoucí účinky spojené s léčbou přípravkem Rebif souvisí s chřipkovým syndromem. Chřipkové symptomy bývají nejvýraznější na začátku léčby a jejich četnost klesá s pokračující léčbou. Přibližně 70 % pacientů léčených přípravkem Rebif může očekávat typický interferonový syndrom podobný chřipce během prvních šesti měsíců po zahájení léčby. Asi u 30 % pacientů se též vyskytnou reakce v místě vpichu, hlavně mírný zánět či erytém. Také jsou častá asymptomatická zvýšení laboratorních parametrů jaterní funkce a snížení počtu bílých krvinek.

Většina nežádoucích reakcí pozorovaných u interferonu beta-1a je obvykle mírná a reverzibilní a dobře odpovídá na snížení dávky. V případě těžkých či přetrvávajících nežádoucích účinků může být dávka přípravku Rebif dočasně snížena nebo přerušena dle úsudku lékaře.

Seznam nežádoucích účinků

Uvedené nežádoucí účinky byly zjištěny z klinických studií a z hlášení po uvedení přípravku na trh (*hvězdička [*] označuje nežádoucí účinky zjištěné v rámci systému farmakovigilance po uvedení přípravku na trh*). Na terminologii týkající se četnosti použitou níže se vztahují následující definice: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$), frekvence není známa (z dostupných údajů nelze určit)

Poruchy krve a lymfatického systému

Velmi časté:	Neutropenie, lymfopenie, leukopenie, trombocytopenie, anémie
Vzácné:	Trombotická mikroangiopatie včetně trombotické trombocytopenické purpury/hemolyticko-uremického syndromu* (tyto nežádoucí účinky se vztahují k celé skupině přípravků obsahujících interferon beta; viz bod 4.4), pancytopenie*

Endokrinní poruchy

Méně časté: Porucha funkce štítné žlázy, která se nejčastěji projevuje jako hypotyreóza nebo hypertyreóza

Poruchy imunitního systému

Vzácné: Anafylaktické reakce*

Poruchy jater a žlučových cest

Velmi časté: Asymptomatické zvýšení transamináz
Časté: Závažná zvýšení hladin transamináz
Méně časté: Hepatitida se žloutenkou nebo bez ní*
Vzácné: Jaterní selhání* (viz bod 4.4), autoimunitní hepatitida*

Psychiatrické poruchy

Časté: Deprese, insomnie
Vzácné: Sebevražedný pokus*

Poruchy nervového systému

Velmi časté: Bolest hlavy
Méně časté: Záchvaty*
Frekvence není známa: Přechodné neurologické příznaky (tj. hypestézie, svalové spasmy, parestézie, potíže při chůzi, svalová ztuhlost), které mohou napodobovat exacerbaci roztroušené sklerózy*

Poruchy oka

Méně časté: Retinální cévní poruchy (např. retinopatie, cytoidní tělíska „cotton-wool spots“ a obstrukce retinální arterie nebo žíly)*

Cévní poruchy

Méně časté: Tromboembolické příhody*

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Méně časté: Dušnost*
Frekvence není známa: Plicní arteriální hypertenze* (znění textu dle druhu přípravků obsahujících interferon viz dále Plicní arteriální hypertenze)

Gastrointestinální poruchy

Časté: Průjem, zvracení, nausea

Poruchy kůže a podkožní tkáně

Časté: Svědění, vyrážka, erytematózní vyrážka, makulo-papulární vyrážka, alopecie*
Méně časté: Kopřivka*
Vzácné: Quinckeho edém (angioedém)*, erythema multiforme*, kožní reakce podobné erythema multiforme*, Stevens-Johnsonův syndrom*

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně

Časté: Svalové bolesti, bolesti kloubů
Vzácné: Lupus erythematosus indukovaný léky*

Poruchy ledvin a močových cest

Vzácné: Nefrotický syndrom*, glomeruloskleróza* (viz bod 4.4)

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Velmi časté: Zánět v místě vpichu injekce, reakce v místě vpichu injekce, symptomy připomínající chřipku

Časté:	Bolest v místě vpichu injekce, únava, rigor, horečka
Méně časté:	Nekróza v místě vpichu injekce, hmota v místě vpichu injekce, absces v místě aplikace injekce, infekce v místě aplikace injekce*, zvýšené pocení*
Vzácné:	Celulitida v místě aplikace injekce*
Frekvence není známa:	Panikulitida (vyskytující se v místě aplikace injekce)

Pediatrická populace

Nebyly provedeny formální klinické či farmakokinetické studie u dětí a dospívajících. Omezené bezpečnostní údaje nasvědčují tomu, že bezpečnostní profil u dětí a dospívajících (ve věku 2 až 17 let), kterým je podáván přípravek Rebif 22 mikrogramů nebo 44 mikrogramů třikrát týdně, je podobný bezpečnostnímu profilu pozorovanému u dospělých.

Účinky související s třídou přípravku

Podávání interferonů je spojováno s anorexií, závratí, úzkostí, arytmiemi, vazodilatací a palpitací, menoragií a metroragií.

Během léčby interferonem beta se může vyskytnout zvýšená tvorba autoprotilátek.

Plicní arteriální hypertenze

U přípravků s interferonem beta byly hlášeny případy plicní arteriální hypertenze (PAH). Příhody byly hlášeny v různých časových bodech až do několika let od zahájení léčby interferonem beta.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

V případě předávkování by měl být pacient hospitalizován na pozorování a měl by dostávat vhodnou podpůrnou léčbu.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: imunostimulancia, interferony, ATC kód: L03AB07

Interferony jsou skupina endogenních glykoproteinů obdařených imunomodulačními, antivirovými a antiproliferativními vlastnostmi.

Přípravek Rebif (interferon beta-1a) obsahuje stejnou sekvenci aminokyselin jako endogenní lidský interferon beta. Je tvořen v buňkách savců (ovaria čínského křečika) a tudíž je glykosylován jako přirozený protein.

Bez ohledu na způsob podání souvisí podání Rebifu s výraznými farmakodynamickými změnami. Po jednorázové dávce se během 24 hodin zvyšují intracelulární a sérová aktivita 2-5A syntetázy a sérové koncentrace beta2-mikroglobulinu a neopterinu, a začínají klesat během 2 dnů. Intramuskulární a subkutánní podání poskytuje zcela srovnatelnou odpověď. Po opakovaném subkutánním podání každých 48 hodin 4krát zůstaly tyto biologické reakce zvýšené, bez jakýchkoli příznaků rozvoje tolerance.

Markery biologické odpovědi (např. aktivita 2',5'-OAS, neopterin a beta 2-mikroglobulin) jsou indukovány interferonem beta-1a po podání subkutánních dávek zdravým dobrovolníkům. Doba do maximální koncentrace po podání jediné subkutánní injekce byla 24 až 48 hodin pro neopterin, beta-2-mikroglobulin a 2',5'-OAS, 12 hodin pro MX1 a 24 hodin pro expresi genů OAS1 a OAS2. Vrcholy s podobnou výškou a načasováním byly pozorovány u většiny z těchto markerů po prvním a po šestém podání.

Přesný mechanismus účinku přípravku Rebif na roztroušenou sklerózu je stále zkoumán.

Jedna klinická příhoda s podezřením na roztroušenou sklerózu

Byla provedena jedna 2letá kontrolovaná klinická studie s přípravkem Rebif u pacientů s jednou klinickou příhodou nasvědčující demyelinizaci z důvodu roztroušené sklerózy. Do studie zařazení pacienti měli alespoň dvě klinicky němé léze v T2 vážených obrazech MRI vyšetření, o velikosti alespoň 3 mm, z nichž alespoň jedna je ovoidní nebo periventrikulární nebo infratentoriální. Muselo být vyloučeno jakékoli jiné onemocnění, které by známám a příznakům u daného pacienta odpovídalo lépe než roztroušená skleróza.

Pacienti byli randomizováni dvojité zaslepeným způsobem buď do skupiny s přípravkem Rebif 44 mikrogramů podávaným třikrát týdně nebo s přípravkem Rebif 44 mikrogramů podávaným jednou týdně nebo do skupiny s placebem. Pokud se objevila druhá klinická demyelinizační příhoda potvrzující definitivní roztroušenou sklerózu, byli pacienti přerazeni do otevřené skupiny s doporučeným dávkováním přípravku Rebif 44 mikrogramů třikrát týdně, přičemž bylo zachováno zaslepení původní randomizace.

Výsledky účinnosti přípravku Rebif 44 mikrogramů podávaného třikrát týdně v porovnání s placebem v této studii jsou následující:

Statistické parametry	Léčba		Porovnání léčby Rebif 44 µg tiw oproti placebu		
	Placebo (n=171)	Rebif 44 µg tiw (n=171)	Snížení rizika	Coxův model proporčního poměru rizik [95 % CI]	Log-rank test p-hodnota
Konverze dle McDonaldových kritérií (2005)					
Počet příhod	144	106	51 %	0,49 [0,38;0,64]	<0,001
Odhad dle Kaplan-Meiera	85,8 %	62,5 %			
Konverze do klinicky definitivní roztroušené sklerózy					
Počet příhod	60	33	52 %	0,48 [0,31;0,73]	<0,001
Odhad dle Kaplan-Meiera	37,5 %	20,6 %			
Průměr kombinovaných jednotných aktivních lézí na MRI (CUA) na osobu a snímek během dvojité zaslepené periody					
Odhadnuté střední hodnoty (SE)	2,59 (0,30)	0,50 (0,06)	81 %	0,19 [0,14;0,26]*	<0,001
tiw: třikrát týdně (three times per week), CI: interval spolehlivosti, CUA: kombinované jednotné aktivní					
* Podíl odhadnutých středních hodnot [95% CI]					

Dosud neexistuje žádná jednoznačně stanovená definice vysoce rizikových pacientů, ačkoli konzervativnější přístup akceptuje alespoň devět T2 hyperintenzivních lézí na počátečním snímku a alespoň jednu novou T2 lézi nebo jednu novou Gd enhancující lézi na následujícím snímku pořízeném alespoň 1 měsíc po počátečním vyšetření. V každém případě se má o léčbě uvažovat pouze u pacientů klasifikovaných jako vysoce riziková.

Relabující remitující roztroušená skleróza

Bezpečnost a účinnost přípravku Rebif byla stanovena u pacientů s relabující remitující roztroušenou sklerózou v dávkách od 11 do 44 mikrogramů (3-12 miliónů IU) při subkutánním podání třikrát týdně. Ve schváleném dávkování přípravku Rebif 22 mikrogramů prokázal snížení výskytu (přibližně 30 % za 2 roky) a závažnosti klinických relapsů u pacientů s nejméně 2 exacerbacemi během uplynulých 2 let a se vstupním EDSS 0-5,0. Podíl pacientů s progresí disability, která je definována jako zvýšení o jeden bod na škále EDSS a po třech měsících potvrzena, byl snížen z 39 % (placebo) na 30 % (Rebif 22 mikrogramů). Během 4 let došlo ke snížení průměrného výskytu relapsů o 22 % u pacientů léčených přípravkem Rebif 22 mikrogramů a o 29 % u pacientů léčených přípravkem Rebif 44 mikrogramů ve srovnání se skupinou pacientů užívajících placebo po dobu prvních 2 let a poté buď přípravek Rebif 22 nebo 44 mikrogramů po dobu dalších dvou let.

Sekundárně progresivní roztroušená skleróza

V 3leté studii pacientů se sekundárně progresivní roztroušenou sklerózou (EDSS 3-6.5) s prokázaným klinickým zhoršením v uplynulých dvou letech a bez výskytu relapsů v uplynulých 8 týdnech neměl přípravek Rebif významný účinek na progresi disability, ale procento relapsů bylo sníženo přibližně o 30 %. Při rozdělení populace do 2 skupin (pacienti s relapsy a pacienti bez relapsů během 2 let před zařazením do studie) nebyla účinnost na disability u pacientů bez relapsů, ale u pacientů s relapsy byl podíl pacientů s progresí disability na konci studie snížen ze 70 % (placebo) na 57 % (zahrnuto dávkování přípravku Rebif 22 mikrogramů a 44 mikrogramů společně). Tyto výsledky získané ve skupině pacientů a posteriori by měly být interpretovány s opatrností.

Primárně progresivní roztroušená skleróza

Přípravek Rebif dosud nebyl zkoušen u pacientů s primárně progresivní roztroušenou sklerózou a neměl by být těmito pacienty užíván.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

U zdravých dobrovolníků vykazuje interferon beta-1a po intravenózním podání prudký multiexponenciální pokles se sérovými hladinami odpovídajícími dávce. Subkutánní a intramuskulární podání přípravku Rebif představuje ekvivalentní expozici interferonu beta.

Distribuce

Po opakovaných subkutánních injekcích dávek 22 a 44 mikrogramů přípravku Rebif byly zpravidla pozorovány maximální koncentrace za 8 hodin, tyto nálezy však zpravidla byly velmi proměnlivé.

Eliminace

Po opakovaných subkutánních dávkách podaných zdravým dobrovolníkům se hodnoty hlavních farmakokinetických parametrů (AUC_{tau} a C_{max}) zvýšily přímo úměrně zvýšení dávky z 22 mikrogramů na 44 mikrogramů. Odhadovaný zdánlivý poločas je 50 až 60 hodin, což odpovídá akumulaci pozorované po podání více dávek.

Metabolismus

Interferon beta-1a je metabolizován a vylučován především játry a ledvinami.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání a genotoxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Přípravek Rebif nebyl zkoumán na kancerogenitu.

Studie na embryonální/fetální toxicitu u opic neprokázaly žádný důkaz poruch reprodukce. Ve studiích na zvířatech bylo při podávání jiných alfa a beta interferonů hlášeno zvýšené riziko potratů. Nejsou k dispozici žádné údaje týkající se vlivu interferonu beta-1a na mužskou plodnost.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Mannitol
Poloxamer 188
Methionin
Benzylalkohol
Trihydrát natrium-acetátu
Kyselina octová pro úpravu pH
Hydroxid sodný pro úpravu pH
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

18 měsíců.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C), nepokládejte přípravek do blízkosti mrazicí přihrádky. Chraňte před mrazem. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Pro používání doma může pacient vyjmout přípravek Rebif z chladničky a uchovávat ho při teplotě do 25 °C jednorázově po dobu až 14 dní. Přípravek Rebif musí být poté vrácen do chladničky a použit před uplynutím doby použitelnosti.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Pro pacienty začínající léčbu přípravkem Rebif 8,8 mikrogramů a Rebif 22 mikrogramů je k dispozici balení k zahájení léčby. Balení obsahuje 6 dávek 0,2 ml přípravku Rebif 8,8 mikrogramů ve formě injekčního roztoku v 1ml injekční stříkačce (sklo typu I) s jehlou z nerezové oceli a 6 dávek 0,5 ml přípravku Rebif 22 mikrogramů ve formě injekčního roztoku v 1ml injekční stříkačce (sklo typu I) s jehlou z nerezové oceli. Injekční stříkačka je zatavená v injektorovém peru na jedno použití (RebiDose).

Toto balení odpovídá potřebám pacientů na první měsíc léčby.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Injekční roztok v předplněném peru je připravený k použití. Krabíčka obsahuje příbalovou informaci s kompletními pokyny pro použití přípravku a zacházení s ním.

Pouze k jednorázovému podání. Použit může být pouze čirý až opalescentní roztok bez viditelných známek snížené jakosti.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/98/063/017

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 4. května 1998
Datum posledního prodloužení registrace: 4. května 2008

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE
ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO
PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobců biologické léčivé látky

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

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

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

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU
KRABÍČKA S 1, 3, 12 A 36 INJEKČNÍMI STŘÍKAČKAMI**

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Rebif 22 mikrogramů injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

interferonum beta-1a

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Složení: Jedna předplněná injekční stříkačka (0,5 ml) obsahuje: 22 mikrogramů (6 MIU) interferonum beta-1a.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Mannitol, poloxamer 188, methionin, benzylalkohol, trihydrát natrium-acetátu, kyselina octová a hydroxid sodný pro úpravu pH a voda pro injekci.
Další informace viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok.

1 předplněná injekční stříkačka.

3 předplněné injekční stříkačky

12 předplněných injekčních stříkaček

36 předplněných injekčních stříkaček

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Subkutánní podání.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Pouze k jednorázovému použití.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN
MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte injekční stříkačku v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. Pacient může uchovávat přípravek Rebif jednorázově po dobu až 14 dní při teplotě do 25 °C. Přípravek Rebif musí být poté vrácen do chladničky a použit před uplynutím doby použitelnosti.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/98/063/001 1 předplněná injekční stříkačka
EU/1/98/063/002 3 předplněné injekční stříkačky
EU/1/98/063/003 12 předplněných injekčních stříkaček
EU/1/98/063/020 36 předplněných injekčních stříkaček

13. ČÍSLO ŠARŽE

Č. š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

rebif 22

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM
--

PC
SN
NN

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU
PŘEDPLNĚNÁ INJEKČNÍ STŘÍKAČKA**

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Rebif 22 µg injekční roztok

interferonum beta-1a
Podání s. c.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

22 mikrogramů (6 miliónů IU)/0,5 ml

6. JINÉ

Merck Europe B.V.

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU
KRABIČKA S 1, 3, 12 A 36 INJEKČNÍMI STŘÍKAČKAMI**

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Rebif 44 mikrogramů injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

interferonum beta-1a

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Složení: Jedna předplněná injekční stříkačka (0,5 ml) obsahuje 44 mikrogramů (12 MIU) interferonu beta-1a.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Mannitol, poloxamer 188, methionin, benzylalkohol, trihydrát natrium-acetátu, kyselina octová a hydroxid sodný pro úpravu pH a voda pro injekci.
Další informace viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok.

1 předplněná injekční stříkačka.

3 předplněné injekční stříkačky

12 předplněných injekčních stříkaček

36 předplněných injekčních stříkaček

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Subkutánní podání.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Pouze k jednorázovému použití.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN
MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte injekční stříkačku v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. Pacient může uchovávat přípravek Rebif jednorázově po dobu až 14 dní při teplotě do 25 °C. Přípravek Rebif musí být poté vrácen do chladničky a použit před uplynutím doby použitelnosti.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/98/063/004 1 předplněná injekční stříkačka
EU/1/98/063/005 3 předplněné injekční stříkačky
EU/1/98/063/006 12 předplněných injekčních stříkaček
EU/1/98/063/021 36 předplněných injekčních stříkaček

13. ČÍSLO ŠARŽE

Č. š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

rebif 44

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM
--

PC
SN
NN

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU
PŘEDPLNĚNÁ INJEKČNÍ STRÍKAČKA**

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Rebif 44 µg injekční roztok

interferonum beta-1a
Podání s. c.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

44 mikrogramů (12 miliónů IU)/0,5 ml

6. JINÉ

Merck Europe B.V.

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU
KRABÍČKA S INJEKČNÍMI STŘÍKAČKAMI 6 X 8,8 MIKROGRAMŮ + 6 X
22 MIKROGRAMŮ

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Rebif 8,8 mikrogramů injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
Rebif 22 mikrogramů injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

interferonum beta-1a

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Složení: Jedna předplněná injekční stříkačka (0,2 ml) přípravku Rebif 8,8 mikrogramů obsahuje 8,8 mikrogramů (2,4 M IU) interferonu beta-1a.
Jedna předplněná injekční stříkačka (0,5 ml) přípravku Rebif 22 mikrogramů obsahuje 22 mikrogramů (6 MIU) interferonu beta-1a.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Mannitol, poloxamer 188, methionin, benzylalkohol, trihydrát natrium-acetátu, kyselina octová a hydroxid sodný pro úpravu pH a voda pro injekci.
Další informace viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok.

Balení k zahájení léčby
6 předplněných injekčních stříkaček přípravku Rebif 8,8 mikrogramů a 6 předplněných injekčních stříkaček přípravku Rebif 22 mikrogramů.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Subkutánní podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Pouze k jednorázovému použití.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte injekční stříkačku v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. Pacient může uchovávat přípravek Rebif jednorázově po dobu až 14 dní při teplotě do 25 °C. Přípravek Rebif musí být poté vrácen do chladničky a použit před uplynutím doby použitelnosti.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/98/063/007

13. ČÍSLO ŠARŽE

Č. š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

rebif 8,8
rebif 22

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM
--

PC
SN
NN

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU
PŘEDPLNĚNÁ INJEKČNÍ STŘÍKAČKA**

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Rebif 8,8 µg injekční roztok

interferonum beta-1a
Podání s. c.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

8,8 mikrogramů (2,4 miliónů IU)/0,2 ml

6. JINÉ

Merck Europe B.V.

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU
PŘEDPLNĚNÁ INJEKČNÍ STRÍKAČKA**

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Rebif 22 µg injekční roztok

interferonum beta-1a
Podání s. c.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

22 mikrogramů (6 miliónů IU)/0,5 ml

6. JINÉ

Merck Europe B.V.

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA DĚLICÍCH VRSTVÁCH V BALENÍ K ZAHÁJENÍ LÉČBY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

(HORNÍ KLAPKA)

Rebif 8,8 mikrogramů injekční roztok

interferonum beta-1a

Subkutánní podání

BRAILLOVO PÍSMO: rebif 8,8

(SPODNÍ KLAPKA)

Rebif 22 mikrogramů injekční roztok

interferonum beta-1a

Subkutánní podání

BRAILLOVO PÍSMO: rebif 22

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

4. ČÍSLO ŠARŽE

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

6. JINÉ

(HORNÍ KLAPKA)

6 předplněných injekčních stříkaček přípravku Rebif 8,8 mikrogramů

(SPODNÍ KLAPKA)

6 předplněných injekčních stříkaček přípravku Rebif 22 mikrogramů

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU
KRABÍČKA SE 4 A 12 ZÁSObNÍMI VLOŽKAMI**

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Rebif 22 mikrogramů/0,5 ml injekční roztok v zásobní vložce

interferonum beta-1a

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Složení: Jedna zásobní vložka obsahuje 66 mikrogramů (18 MIU) interferonu beta-1a v 1,5 ml roztoku.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Mannitol, poloxamer 188, methionin, benzylalkohol, trihydrát natrium-acetátu, kyselina octová a hydroxid sodný pro úpravu pH a voda pro injekci.
Další informace viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok.

4 zásobní vložky

12 zásobních vložek

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Subkutánní podání.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

K vícenásobnému použití.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN
MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

Po první injekci spotřebujte do 28 dnů.

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

Zásobní vložku uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Zařízení obsahující zásobní vložku přípravku Rebif se musí uchovávat ve skladovací krabici v chladničce (2 °C – 8 °C). Pacient může uchovávat přípravek Rebif jednorázově po dobu až 14 dní při teplotě do 25 °C. Přípravek Rebif musí být poté vrácen do chladničky a použit před uplynutím doby použitelnosti.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/98/063/008 4 zásobní vložky

EU/1/98/063/018 12 zásobních vložek

13. ČÍSLO ŠARŽE

Č. š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

rebif 22/0,5

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM
--

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU ZÁSObNÍ VLOŽKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Rebif 22 µg/0,5 ml injekční roztok

interferonum beta-1a
Podání s. c.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

66 mikrogramů (18 miliónů IU)/1,5 ml

6. JINÉ

Merck Europe B.V.

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU
KRABÍČKA SE 4 A 12 ZÁSObNÍMI VLOŽKAMI**

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Rebif 44 mikrogramů/0,5 ml injekční roztok v zásobní vložce

interferonum beta-1a

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Složení: Jedna zásobní vložka obsahuje 132 mikrogramů (36 MIU) interferonu beta-1a v 1,5 ml roztoku.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Mannitol, poloxamer 188, methionin, benzylalkohol, trihydrát natrium-acetátu, kyselina octová a hydroxid sodný pro úpravu pH a voda pro injekci.
Další informace viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok.

4 zásobní vložky

12 zásobních vložek

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Subkutánní podání.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

K vícenásobnému použití.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN
MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

Po první injekci spotřebujte do 28 dnů.

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

Zásobní vložku uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Zařízení obsahující zásobní vložku přípravku Rebif se musí uchovávat ve skladovací krabici v chladničce (2 °C – 8 °C). Pacient může uchovávat přípravek Rebif jednorázově po dobu až 14 dní při teplotě do 25 °C. Přípravek Rebif musí být poté vrácen do chladničky a použit před uplynutím doby použitelnosti.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/98/063/009 4 zásobní vložky

EU/1/98/063/019 12 zásobních vložek

13. ČÍSLO ŠARŽE

Č. š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

rebif 44/0,5

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM
--

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU ZÁSObNÍ VLOŽKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Rebif 44 µg/0,5 ml injekční roztok

interferonum beta-1a
Podání s. c.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

132 mikrogramů (36 miliónů IU)/1,5 ml

6. JINÉ

Merck Europe B.V.

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU
KRABÍČKA SE 2 ZÁSObNÍMI VLOŽKAMI**

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Rebif 8,8 mikrogramů/0,1 ml injekční roztok v zásobní vložce
Rebif 22 mikrogramů/0,25 ml injekční roztok v zásobní vložce

interferonum beta-1a

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Složení: Jedna zásobní vložka obsahuje 132 mikrogramů (36 M IU) interferonu beta-1a v 1,5 ml roztoku.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Mannitol, poloxamer 188, methionin, benzylalkohol, trihydrát natrium-acetátu, kyselina octová a hydroxid sodný pro úpravu pH a voda pro injekci.
Další informace viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok.

Balení k zahájení.
2 zásobní vložky

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Subkutánní podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

K vícenásobnému použití.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN
MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP
Po první injekci spotřebujte do 28 dnů.

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

Zásobní vložku uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Zařízení obsahující zásobní vložku přípravku Rebif se musí uchovávat ve skladovací krabici v chladničce (2 °C – 8 °C). Pacient může uchovávat přípravek Rebif jednorázově po dobu až 14 dní při teplotě do 25 °C. Přípravek Rebif musí být poté vrácen do chladničky a použit před uplynutím doby použitelnosti.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/98/063/010

13. ČÍSLO ŠARŽE

Č. š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

rebif 8,8/0,1 / 22/0,25

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM
--

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU ZÁSOBNÍ VLOŽKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Rebif 8,8 µg/0,1 ml
Rebif 22 µg/0,25 ml
Injekční roztok

interferonum beta-1a
Podání s. c.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

132 mikrogramů (36 miliónů IU)/1,5 ml

6. JINÉ

Merck Europe B.V.

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU
KRABÍČKA S 1, 3 A 12 PŘEDPLNĚNÝMI PERY**

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Rebif 22 mikrogramů injekční roztok v předplněném peru

interferonum beta-1a

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Složení: Jedno předplněné pero obsahuje: 22 mikrogramů (6 MIU) interferonu beta-1a v 0,5 ml roztoku.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Mannitol, poloxamer 188, methionin, benzylalkohol, trihydrát natrium-acetátu, kyselina octová a hydroxid sodný pro úpravu pH a voda pro injekci.
Další informace viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok.

1 předplněné pero. RebiDose.

3 předplněná pera. RebiDose.

12 předplněných per. RebiDose.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Subkutánní podání.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Pouze k jednorázovému použití.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN
MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte předplněné pero v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. Pacient může uchovávat přípravek Rebif jednorázově po dobu až 14 dní při teplotě do 25 °C. Přípravek Rebif musí být poté vrácen do chladničky a použit před uplynutím doby použitelnosti.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/98/063/011 1 předplněné pero
EU/1/98/063/012 3 předplněná pera
EU/1/98/063/013 12 předplněných per

13. ČÍSLO ŠARŽE

Č. š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

rebif 22

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM
--

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU PŘEDPLNĚNÉ PERO
--

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Rebif 22 mikrogramů injekční roztok

interferonum beta-1a
Podání s. c.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

22 mikrogramů (6 miliónů IU)/0,5 ml

6. JINÉ

Merck Europe B.V.

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU
KRABÍČKA S 1, 3 A 12 PŘEDPLNĚNÝMI PERY**

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Rebif 44 mikrogramů injekční roztok v předplněném peru

interferonum beta-1a

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Složení: Jedno předplněné pero obsahuje 44 mikrogramů (12 MIU) interferonu beta-1a v 0,5 ml roztoku.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Mannitol, poloxamer 188, methionin, benzylalkohol, trihydrát natrium-acetátu, kyselina octová a hydroxid sodný pro úpravu pH a voda pro injekci.
Další informace viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok.

1 předplněné pero. RebiDose.

3 předplněná pera. RebiDose.

12 předplněných per. RebiDose.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Subkutánní podání.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Pouze k jednorázovému použití.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN
MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte předplněné pero v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. Pacient může uchovávat přípravek Rebif jednorázově po dobu až 14 dní při teplotě do 25 °C. Přípravek Rebif musí být poté vrácen do chladničky a použit před uplynutím doby použitelnosti.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/98/063/014 1 předplněné pero
EU/1/98/063/015 3 předplněná pera
EU/1/98/063/016 12 předplněných pera

13. ČÍSLO ŠARŽE

Č. š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

rebif 44

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM
--

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU PŘEDPLNĚNÉ PERO
--

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Rebif 44 mikrogramů injekční roztok

interferonum beta-1a
Podání s. c.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

44 mikrogramů (12 miliónů IU)/0,5 ml

6. JINÉ

Merck Europe B.V.

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU
KRABÍČKA S PŘEDPLNĚNÝMI PERY 6 X 8,8 MIKROGRAMŮ + 6 X 22 MIKROGRAMŮ

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Rebif 8,8 mikrogramů injekční roztok v předplněném peru
Rebif 22 mikrogramů injekční roztok v předplněném peru

interferonum beta-1a

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Složení: Jedno předplněné pero přípravku Rebif 8,8 mikrogramů obsahuje 8,8 mikrogramů (2,4 M IU) interferonu beta-1a v 0,2 ml roztoku.

Jedno předplněné pero přípravku Rebif 22 mikrogramů obsahuje 22 mikrogramů (6 MIU) interferonu beta-1a v 0,5 ml roztoku.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Mannitol, poloxamer 188, methionin, benzylalkohol, trihydrát natrium-acetátu, kyselina octová a hydroxid sodný pro úpravu pH a voda pro injekci.
Další informace viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok.

Balení k zahájení léčby
6 předplněných per obsahujících 8,8 mikrogramů a 6 předplněných per obsahujících 22 mikrogramů.
RebiDose.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Subkutánní podání.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Pouze k jednorázovému použití.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte předplněné pero v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. Pacient může uchovávat přípravek Rebif jednorázově po dobu až 14 dní při teplotě do 25 °C. Přípravek Rebif musí být poté vrácen do chladničky a použit před uplynutím doby použitelnosti.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/98/063/017

13. ČÍSLO ŠARŽE

Č. š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

rebif 8,8
rebif 22

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM
--

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU PŘEDPLNĚNÉ PERO
--

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Rebif 8,8 mikrogramů injekční roztok

interferonum beta-1a
Podání s. c.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

8,8 mikrogramů (2,4 miliónů IU)/0,2 ml

6. JINÉ

Merck Europe B.V.

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU PŘEDPLNĚNÉ PERO
--

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Rebif 22 mikrogramů injekční roztok

interferonum beta-1a
Podání s. c.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

22 mikrogramů (6 miliónů IU)/0,5 ml

6. JINÉ

Merck Europe B.V.

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA DĚLICÍCH VRSTVÁCH V BALENÍ K ZAHÁJENÍ LÉČBY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

(HORNÍ KLAPKA)

Rebif 8,8 mikrogramů injekční roztok v předplněném peru

interferonum beta-1a

Subkutánní podání

BRAILLOVO PÍSMO: rebif 8,8

(SPODNÍ KLAPKA)

Rebif 22 mikrogramů injekční roztok v předplněném peru

interferonum beta-1a

Subkutánní podání

BRAILLOVO PÍSMO: rebif 22

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

4. ČÍSLO ŠARŽE

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

6. JINÉ

(HORNÍ KLAPKA)

6 předplněných per

RebiDose

(SPODNÍ KLAPKA)

6 předplněných per

RebiDose

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

Rebif 22 mikrogramů injekční roztok v předplněné injekční stříkačce interferonum beta-1a

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Rebif a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Rebif používat
3. Jak se přípravek Rebif používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Rebif uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Rebif a k čemu se používá

Přípravek Rebif patří do skupiny léčiv známých jako interferony. Jsou to přirozené látky, které přenášejí informace mezi buňkami. Interferony se tvoří v těle a hrají nenahraditelnou roli v imunitním systému. Interferony zatím ne zcela známým mechanismem pomáhají zmírnit poškození centrálního nervového systému způsobené roztroušenou sklerózou.

Přípravek Rebif je vysoce čištěná rozpustná bílkovina podobná přirozenému interferonu beta, který se vytváří v lidském těle.

Přípravek Rebif je užíván k léčbě roztroušené sklerózy. Bylo prokázáno, že snižuje množství a závažnost relapsů a zpomaluje rozvoj invalidity.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Rebif používat

Nepoužívejte přípravek Rebif

- jestliže jste alergický(á) na přirozený či rekombinantní interferon beta nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6),
- jestliže v současné době trpíte těžkou depresí.

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku Rebif se poraďte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

- Přípravek Rebif by měl být užíván pouze pod dohledem Vašeho lékaře.
- Před zahájením léčby přípravkem Rebif si pozorně přečtěte a postupujte podle doporučení uvedeného v bodě „Jak se přípravek Rebif používá“, aby se snížilo riziko výskytu nekrózy v místě vpichu injekce (rozpad kůže a destrukce tkání), které bylo hlášeno u pacientů léčených přípravkem Rebif. Pokud zaznamenáte nepříjemné místní reakce, kontaktujte lékaře.
- Před použitím přípravku Rebif se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem, pokud trpíte alergií (přecitlivělostí) na nějaké léky.

- Během léčby se v malých cévách mohou vyskytnout krevní sraženiny. Tyto krevní sraženiny by mohly ovlivnit funkci ledvin. K tomu může dojít několik týdnů až několik let po zahájení léčby přípravkem Rebif. Může se stát, že lékař bude chtít zkontrolovat krevní tlak, krevní obraz (počet krevních destiček) a funkci ledvin.

Informujte svého lékaře v případě, že trpíte onemocněním:

- kostní dřeně,
- ledvin,
- jater,
- srdce,
- štítné žlázy,
- nebo trpíte depresemi,
- nebo se u Vás vyskytl epileptický záchvat,

aby lékař/lékařka mohl(a) pečlivě sledovat Vaši léčbu a případné zhoršení stavu.

Další léčivé přípravky a přípravek Rebif

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Lékaře informujte zejména v případě, že užíváte antiepileptika nebo antidepresiva.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek používat.

Neočekávají se žádné škodlivé účinky na kojené novorozence/kojence. Přípravek Rebif lze v období kojení podávat.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Účinky samotné nemoci nebo její léčby mohou ovlivnit Vaši schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Pokud máte obavy, pohovořte si o nich s lékařem.

Přípravek Rebif obsahuje sodík a benzylalkohol

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

Tento přípravek obsahuje 2,5 mg benzylalkoholu na dávku. Benzylalkohol může způsobit alergickou reakci.

Benzylalkohol je u malých dětí spojen s rizikem závažných nežádoucích účinků, jako jsou problémy s dýcháním (tzv. „gasping syndrom“).

Nepodávejte déle než 1 týden malým dětem (do 3 let) bez rady s lékařem nebo lékárníkem.

Požádejte o radu svého lékaře nebo lékárníka, pokud jste těhotná nebo kojíte, protože po podání většího množství benzylalkoholu může dojít k jeho nahromadění v těle, což může vyvolat nežádoucí účinky (tzv. „metabolická acidóza“).

3. Jak se přípravek Rebif používá

Vždy používejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem.

Dávka

Obvyklá dávka je 44 mikrogramů (12 miliónů IU) třikrát týdně. Váš lékař Vám předepsal nižší dávku 22 mikrogramů (6 miliónů IU) podávanou třikrát týdně. Tato nižší dávka se doporučuje u pacientů, kteří nesnášejí vyšší dávku.

Přípravek Rebif by měl být podáván třikrát týdně a pokud možno:

- ve stejných třech dnech každý týden (nejméně 48 hodin od sebe, např. pondělí, středa, pátek),
- ve stejnou denní dobu (nejlépe večer).

Použití u dětí a dospívajících (ve věku 2 až 17 let)

Nebyly provedeny formální klinické studie u dětí nebo dospívajících. Dostupné klinické údaje však nasvědčují tomu, že bezpečnostní profil u dětí a dospívajících, kterým je podáván přípravek Rebif 22 mikrogramů nebo Rebif 44 mikrogramů třikrát týdně, je podobný bezpečnostnímu profilu pozorovanému u dospělých.

Použití u dětí (ve věku do 2 let)

U dětí mladších než 2 roky se použití přípravku Rebif nedoporučuje.

Způsob podání

Přípravek Rebif je určen k subkutánnímu (podkožnímu) podání.

První injekce musí být podána (podány) pod dohledem náležitě kvalifikovaného zdravotníka. Po dostatečném zaškolení si můžete přípravek Rebif injekční stříkačky aplikovat doma buď sám (sama) nebo za pomoci některého člena rodiny, přítele nebo opatrovatele. Přípravek Rebif může být také podán i pomocí vhodného autoinjektoru.

Před podáním přípravku Rebif si prosím pečlivě přečtete následující pokyny:

Tento léčivý přípravek je určen k jednorázovému podání.

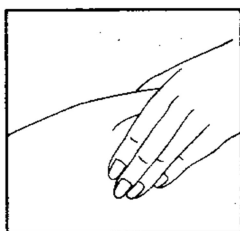
K použití je vhodný pouze čirý až opalescentní roztok bez částic a bez viditelných známek snížené jakosti.

Jak podávat injekce přípravku Rebif

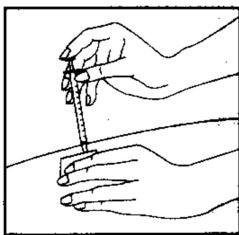


- Zvolte místo vpichu injekce. Váš lékař Vám doporučí možná místa pro vpich injekce (vhodná místa jsou horní část stehna, dolní část břicha). Držte stříkačku jako tužku nebo šipku. Doporučuje se udržovat si přehled o místech vpichu a pravidelně je obměňovat tak, aby do jednoho místa nebyla injekce vpichována příliš často, aby se minimalizovalo riziko nekrózy v místě vpichu.
POZN.: nevpichujte injekci do míst, kde cítíte zduření, pevné uzlíky nebo bolest; informujte svého lékaře nebo zdravotnického pracovníka o všem neobvyklém, čeho si všimnete.

- Pečlivě si umyjte ruce mýdlem a vodou.
- Vyjměte injekční stříkačku přípravku Rebif z obalu sloupnutím plastického krytu.
- Před aplikací injekce použijte alkoholový tampón k očištění kůže v místě vpichu injekce. Nechte kůži oschnout. Pokud na kůži zůstane trochu alkoholu, můžete cítit pálení.



- Jemně stiskněte kůži k sobě kolem místa vpichu (trochu ji povytáhněte).
- Zápěstí nechte opřené o kůži blízko místa vpichu a rychlým, pevným pohybem vpichnete jehlu přímo do kůže v pravém úhlu.



- Aplikujte přípravek pomalým, rovnoměrným tlakem (tlačte píst, dokud není stříkačka prázdná). Na místě vpichu si podržte alkoholový tampón. Vyjměte jehlu z kůže.

- Místo vpichu jemně masírujte suchým kusem vaty nebo gázy.
- Vyhod'te všechny použité předměty: jakmile jste ukončili aplikaci, okamžitě vyhod'te stříkačku do vhodné odpadkové nádoby.

Jestliže jste použil(a) více přípravku Rebif, než jste měl(a)

V případě předávkování kontaktujte lékaře okamžitě.

Jestliže jste zapomněl(a) použít přípravek Rebif

Jestliže vynecháte dávku, pokračujte podle původního dávkovacího schématu. Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Jestliže jste přestal(a) používat přípravek Rebif

Účinky přípravku Rebif se nemusejí projevit ihned. Proto, aby se dostavil požadovaný výsledek, neměl(a) byste přípravek Rebif přestat užívat. Nejste-li si jist(a) přínosy léčby, poraďte se s lékařem.

Bez konzultace s lékařem byste neměl(a) léčbu ukončit.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Informujte ihned svého lékaře, pokud se u Vás vyskytne některý z následujících závažných nežádoucích účinků:

- **Závažné reakce z přecitlivělosti (alergické reakce).** Pokud se u Vás objeví bezprostředně po podání přípravku Rebif náhlé obtíže s dýcháním, které se mohou vyskytnout v souvislosti s otokem obličeje, rtů, jazyka nebo krku, kopřivkou, svěděním celého těla a pocitem slabosti nebo mdloby, kontaktujte ihned svého lékaře nebo vyhledejte neodkladnou lékařskou pomoc. Tyto reakce jsou *vzácné* (mohou postihovat až 1 z 1 000 pacientů).
- Informujte svého lékaře ihned, pokud se u Vás objeví následující možné příznaky **poruchy jater**: žloutenka (zažloutnutí kůže nebo bělma očí), rozsáhlé svědění, ztráta chuti k jídlu spolu s nevolností a zvracením a snadná tvorba modřin na kůži. Těžké poruchy jater mohou být spojeny s dalšími příznaky, jako jsou obtíže s koncentrací, spavost a zmatenost.
- **Deprese** je *častá* (může postihovat až 1 z 10 pacientů) u pacientů s roztroušenou sklerózou. Pokud se budete cítit **depresivně** nebo pokud se u Vás vyskytnou **sebevražedné myšlenky**, oznamte to ihned svému lékaři.

Pokud se u Váš vyskytne kterýkoli z následujících nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři:

- **Příznaky podobné chřipce**, jako je bolest hlavy, horečka, zimnice, bolest svalů a kloubů, únava a nevolnost jsou *velmi časté* (může postihovat více než 1 z 10 pacientů). Tyto příznaky jsou obvykle mírné, jsou častější na začátku léčby a snižují se v jejím průběhu. Pro snížení těchto příznaků Vám může lékař doporučit vzít si léky proti horečce a bolesti před užitím přípravku Rebif a pak během 24 hodin po každé injekci.
- **Reakce v místě aplikace injekce** zahrnující zarudnutí, otok, změnu barvy, zánět, bolest a porušení kůže jsou *velmi časté*. Výskyt reakcí v místě aplikace injekce se obvykle v průběhu času snižuje. Destrukce tkáně (nekróza), absces a zatvrdnutí v místě vpichu jsou *méně časté* (mohou postihovat až 1 ze 100 pacientů). Viz doporučení v bodě „Upozornění a opatření“ pro minimalizaci rizika reakcí v místě aplikace injekce. Místo aplikace injekce může být infikováno (*méně časté*); kůže může být oteklá, citlivá a tvrdá a celá oblast může být velmi bolestivá. Pokud se u Váš objeví jakékoli tyto příznaky, poraďte se se svým lékařem.
- Výsledky některých **laboratorních vyšetření** mohou být změněny. Pacient si obvykle těchto změn nevšimne (žádné příznaky), změny jsou obvykle přechodné a mírné a většinou nevyžadují zvláštní léčbu. Počet červených a bílých krvinek nebo krevních destiček se může snižovat buď samostatně (*velmi časté*), nebo současně (*vzácné*). Mezi možné příznaky vyplývající z těchto změn by mohly patřit únava, snížená schopnost obrany proti infekci, tvorba modřin nebo nevysvětlitelné krvácení. Mohou být změněny jaterní testy (*velmi časté*). Byl také zaznamenán zánět jater (*méně časté*). Pokud se u Váš objeví příznaky naznačující poruchu jater, jako je ztráta chuti k jídlu s dalšími příznaky, jako je nevolnost, zvracení, žloutenka, kontaktujte, prosím, ihned svého lékaře (viz výše „Informujte ihned svého lékaře“).
- **Porucha funkce štítné žlázy** je *méně častá*. Štítná žláza může vykazovat zvýšenou nebo nedostatečnou funkci. Tyto změny v aktivitě štítné žlázy pacient téměř vždy nevnímá jako příznaky, avšak Váš lékař může podle potřeby doporučit vyšetření štítné žlázy.
- **Pseudo-relaps roztroušené sklerózy (frekvence není známa)**: Existuje možnost, že na začátku léčby přípravkem Rebif se u Váš objeví příznaky, které budou podobné příznakům při relapsu (opětné zhoršení zdravotního stavu) roztroušené sklerózy. Můžete například cítit výrazné napětí nebo slabost ve svazech, což Vám bude bránit v pohybu. V některých případech souvisí tyto příznaky s horečkou nebo příznaky podobnými chřipce popsanými výše. Pokud si všimnete jakýchkoli těchto nežádoucích účinků, informujte svého lékaře.

Další možné nežádoucí účinky:

Velmi časté (mohou postihovat více než 1 z 10 pacientů):

- bolest hlavy

Časté (mohou postihovat až 1 z 10 pacientů):

- nespavost (poruchy spánku)
- průjem, nevolnost, zvracení
- svědění, vyrážka (kožní erupce)
- bolest svalů a kloubů
- únava, horečka, zimnice
- vypadávání vlasů

Méně časté (mohou postihovat až 1 ze 100 pacientů):

- kopřivka
- epileptické záchvaty
- zánět jater (hepatitida)
- dechové potíže
- krevní sraženiny, jako je hluboká žilní trombóza
- poruchy sítnice (zadní část oka), jako je zánět nebo krevní sraženiny s následnými poruchami zraku (poruchy zraku, ztráta zraku)
- zvýšené pocení

Vzácné (mohou postihovat až 1 z 1 000 pacientů):

- Sebevražedný pokus
- Závažné kožní reakce – některé se slizničními lézemi
- Krevní sraženiny v malých cévách mohou ovlivnit funkci ledvin (trombotická trombocytopenická purpura nebo hemolyticko-uremický syndrom). Mezi příznaky může patřit zvýšená tvorba modřin, krvácení, horečka, výrazná slabost, bolest hlavy, závrať či pocit na omdlení. Může se stát, že lékař zjistí, že máte změny v krevním obraze či změny funkce ledvin.
- Lupus erytematodes indukovaný léky: nežádoucí účinek dlouhodobé léčby přípravkem Rebif. Příznaky mohou zahrnovat bolest svalů a kloubů, otok a vyrážku. Mohou se u Vás také objevit další známky, jako je horečka, snížení tělesné hmotnosti a únava. Příznaky obvykle vymizí během jednoho až dvou týdnů po ukončení léčby.
- Problémy s ledvinami, včetně jizvení, které může snižovat funkci ledvin. Pokud se u Vás objeví některé nebo všechny z těchto příznaků:
 - pěnivá moč,
 - únava,
 - otok, zvláště kotníků a očních víček a přírůstek tělesné hmotnosti,informujte svého lékaře, protože se může jednat o známky možných problémů s ledvinami.

Následující nežádoucí účinky byly hlášeny u interferonu beta (frekvence není známa)

- závrať
- nervozita
- ztráta chuti k jídlu
- rozšíření krevních cév a bušení srdce (palpitace)
- nepravidelnosti a/nebo změny menstruačního krvácení.
- plicní arteriální hypertenze – onemocnění typické silným zúžením krevních cév v plicích což následně vede k vysokému krevnímu tlaku v krevních cévách, kterými proudí krev ze srdce do plic. Plicní arteriální hypertenze byla pozorována v různých časových odstupech od počátku léčby přípravkem Rebif a to až do několika let od zahájení léčby.
- zánět tukové tkáně pod kůží (panikulitida), v jehož důsledku se kůže může zdát tvrdá a mohou na ní případně vzniknout bolestivé zarudlé uzlíky nebo skvrny.

Bez porady s lékařem byste neměl(a) ukončit nebo měnit léčbu.

Děti a dospívající

Nežádoucí účinky u dětí a dospívajících jsou podobné nežádoucím účinkům pozorovaným u dospělých.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím [národního systému hlášení nežádoucích účinků](#) uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Rebif uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku za EXP.

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Chraňte před mrazem. (K zabránění náhodnému zmrazení nepokládejte přípravek do blízkosti mrazicí přihrádky).

Pro používání doma můžete vyjmout přípravek Rebif z chladničky a uchovávat ho při teplotě do 25 °C jednorázově po dobu až 14 dní. Přípravek Rebif musí být poté vrácen do chladničky a použit před uplynutím doby použitelnosti.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Nepoužívejte tento přípravek, pokud si všimnete viditelných známek snížené jakosti, např. jestliže roztok už není čirý nebo pokud obsahuje částčky.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Rebif obsahuje

- Léčivou látkou je interferonum beta-1a. Jedna stříkačka obsahuje 22 mikrogramů, což odpovídá 6 miliónům mezinárodních jednotek interferonu beta-1a.
- Dalšími složkami jsou mannitol, poloxamer 188, methionin, benzylalkohol, trihydrát natrium-acetátu, kyselina octová, hydroxid sodný a voda pro injekci.

Jak přípravek Rebif vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Rebif je dostupný jako injekční roztok v předplněných injekčních stříkačkách s upevněnou jehlou, určených pro vlastní podání. Roztok přípravku Rebif je čirý až opalescentní. Předplněné injekční stříkačky obsahují 0,5 ml roztoku a jsou připraveny k použití.

Přípravek Rebif je dostupný v balení po 1, 3, 12 a 36 předplněných injekčních stříkačkách. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

Příbalová informace: informace pro uživatele

Rebif 44 mikrogramů injekční roztok v předplněné injekční stříkačce interferonum beta-1a

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Rebif a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Rebif používat
3. Jak se přípravek Rebif používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Rebif uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Rebif a k čemu se používá

Přípravek Rebif patří do skupiny léčiv známých jako interferony. Jsou to přirozené látky, které přenášejí informace mezi buňkami. Interferony se tvoří v těle a hrají nenahraditelnou roli v imunitním systému. Interferony zatím ne zcela známým mechanismem pomáhají zmírnit poškození centrálního nervového systému způsobené roztroušenou sklerózou.

Přípravek Rebif je vysoce čištěná rozpustná bílkovina podobná přirozenému interferonu beta, který se vytváří v lidském těle.

Přípravek Rebif je užíván k léčbě roztroušené sklerózy. Bylo prokázáno, že snižuje množství a závažnost relapsů a zpomaluje rozvoj invalidity. Je schválen též pro pacienty, kteří zaznamenali jednu klinickou příhodu, která je pravděpodobně první známkou roztroušené sklerózy.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Rebif používat

Nepoužívejte přípravek Rebif

- jestliže jste alergický(á) na přirozený či rekombinantní interferon beta nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6),
- jestliže v současné době trpíte těžkou depresí.

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku Rebif se poraďte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

- Přípravek Rebif by měl být užíván pouze pod dohledem Vašeho lékaře.
- Před zahájením léčby přípravkem Rebif si pozorně přečtěte a postupujte podle doporučení uvedeného v bodě „Jak se přípravek Rebif používá“, aby se snížilo riziko výskytu nekrózy v místě vpichu injekce (rozpad kůže a destrukce tkání), které bylo hlášeno u pacientů léčených přípravkem Rebif. Pokud zaznamenáte nepříjemné místní reakce, kontaktujte lékaře.
- Před použitím přípravku Rebif se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem, pokud trpíte alergií (přecitlivělostí) na nějaké léky.

- Během léčby se v malých cévách mohou vyskytnout krevní sraženiny. Tyto krevní sraženiny by mohly ovlivnit funkci ledvin. K tomu může dojít několik týdnů až několik let po zahájení léčby přípravkem Rebif. Může se stát, že lékař bude chtít zkontrolovat krevní tlak, krevní obraz (počet krevních destiček) a funkci ledvin.

Informujte svého lékaře v případě, že trpíte onemocněním:

- kostní dřeně,
- ledvin,
- jater,
- srdce,
- štítné žlázy,
- nebo trpíte depresemi,
- nebo se u Vás vyskytl epileptický záchvat,

aby lékař/lékařka mohl(a) pečlivě sledovat Vaši léčbu a případné zhoršení stavu.

Další léčivé přípravky a přípravek Rebif

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Lékaře informujte zejména v případě, že užíváte antiepileptika nebo antidepresiva.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek používat.

Neočekávají se žádné škodlivé účinky na kojené novorozence/kojence. Přípravek Rebif lze v období kojení podávat.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Účinky samotné nemoci nebo její léčby mohou ovlivnit Vaši schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Pokud máte obavy, pohovořte si o nich s lékařem.

Přípravek Rebif obsahuje sodík a benzylalkohol

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

Tento přípravek obsahuje 2,5 mg benzylalkoholu na dávku. Benzylalkohol může způsobit alergickou reakci.

Benzylalkohol je u malých dětí spojen s rizikem závažných nežádoucích účinků, jako jsou problémy s dýcháním (tzv. „gasping syndrom“).

Nepodávejte déle než 1 týden malým dětem (do 3 let) bez rady s lékařem nebo lékárníkem.

Požádejte o radu svého lékaře nebo lékárníka, pokud jste těhotná nebo kojíte, protože po podání většího množství benzylalkoholu může dojít k jeho nahromadění v těle, což může vyvolat nežádoucí účinky (tzv. „metabolická acidóza“).

3. Jak se přípravek Rebif používá

Vždy používejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem.

Dávka

Pacienti, kteří prodělali jednu klinickou příhodu

Obvyklá dávka je 44 mikrogramů (12 miliónů IU) třikrát týdně.

Pacienti s roztroušenou sklerózou

Obvyklá dávka je 44 mikrogramů (12 miliónů IU) třikrát týdně.

Nižší dávka 22 mikrogramů (6 miliónů IU) podávaná třikrát týdně se doporučuje u pacientů, kteří nesnášejí vyšší dávku.

Přípravek Rebif by měl být podáván třikrát týdně a pokud možno:

- ve stejných třech dnech každý týden (nejméně 48 hodin od sebe, např. pondělí, středa, pátek),
- ve stejnou denní dobu (nejlépe večer).

Použití u dětí a dospívajících (ve věku 2 až 17 let)

Nebyly provedeny formální klinické studie u dětí nebo dospívajících. Dostupné klinické údaje však nasvědčují tomu, že bezpečnostní profil u dětí a dospívajících, kterým je podáván přípravek Rebif 22 mikrogramů nebo Rebif 44 mikrogramů třikrát týdně, je podobný bezpečnostnímu profilu pozorovanému u dospělých.

Použití u dětí (ve věku do 2 let)

U dětí mladších než 2 roky se použití přípravku Rebif nedoporučuje.

Způsob podání

Přípravek Rebif je určen k subkutánnímu (podkožnímu) podání.

První injekce musí být podána (podány) pod dohledem náležitě kvalifikovaného zdravotníka. Po dostatečném zaškolení si můžete přípravek Rebif injekční stříkačky aplikovat doma buď sám (sama) nebo za pomoci některého člena rodiny, přítele nebo opatrovatele. Přípravek Rebif může být také podán i pomocí vhodného autoinjektoru.

Před podáním přípravku Rebif si prosím pečlivě přečtěte následující pokyny:

Tento léčivý přípravek je určen k jednorázovému podání.

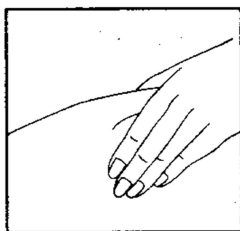
K použití je vhodný pouze čirý až opalescentní roztok bez částic a bez viditelných známek snížené jakosti.

Jak podávat injekce přípravku Rebif

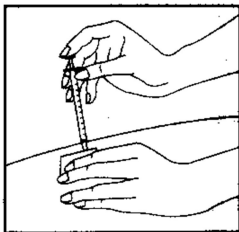


- Zvolte místo vpichu injekce. Váš lékař Vám doporučí možná místa pro vpich injekce (vhodná místa jsou horní část stehen, dolní část břicha). Držte stříkačku jako tužku nebo šipku. Doporučuje se udržovat si přehled o místech vpichu a pravidelně je obměňovat tak, aby do jednoho místa nebyla injekce vpichována příliš často, aby se minimalizovalo riziko nekrózy v místě vpichu.
POZN.: nevpichujte injekci do míst, kde cítíte zduření, pevné uzlíky nebo bolest; informujte svého lékaře nebo zdravotnického pracovníka o všem neobvyklém, čeho si všimnete.

- Pečlivě si umyjte ruce mýdlem a vodou.
- Vyjměte injekční stříkačku přípravku Rebif z obalu sloupnutím plastového krytu.
- Před aplikací injekce použijte alkoholový tampón k očištění kůže v místě vpichu injekce. Nechte kůži oschnout. Pokud na kůži zůstane trochu alkoholu, můžete cítit pálení.



- Jemně stiskněte kůži k sobě kolem místa vpichu (trochu ji povytáhněte).
- Zápěstí nechte opřené o kůži blízko místa vpichu a rychlým, pevným pohybem vpíchněte jehlu přímo do kůže v pravém úhlu.



- Aplikujte přípravek pomalým, rovnoměrným tlakem (tlačte píst, dokud není stříkačka prázdná). Na místě vpichu si podržte alkoholový tampón. Vyjměte jehlu z kůže.

- Místo vpichu jemně masírujte suchým kusem vaty nebo gázy.
- Vyhoďte všechny použité předměty: jakmile jste ukončili aplikaci, okamžitě vyhoďte stříkačku do vhodné odpadkové nádoby.

Jestliže jste použil(a) více přípravku Rebif, než jste měl(a)

V případě předávkování kontaktujte lékaře okamžitě.

Jestliže jste zapomněl(a) použít přípravek Rebif

Jestliže vynecháte dávku, pokračujte podle původního dávkovacího schématu. Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Jestliže jste přestal(a) používat přípravek Rebif

Účinky přípravku Rebif se nemusí projevit ihned. Proto, aby se dostavil požadovaný výsledek, neměl(a) byste přípravek Rebif přestat užívat. Nejste-li si jist(a) přínosy léčby, poraďte se s lékařem.

Bez konzultace s lékařem byste neměl(a) léčbu ukončit.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Informujte ihned svého lékaře, pokud se u Vás vyskytne některý z následujících závažných nežádoucích účinků:

- **Závažné reakce z přecitlivělosti (alergické reakce).** Pokud se u Vás objeví bezprostředně po podání přípravku Rebif náhlé obtíže s dýcháním, které se mohou vyskytnout v souvislosti s otokem obličeje, rtů, jazyka nebo krku, kopřivkou, svěděním celého těla a pocitem slabosti nebo mdloby, kontaktujte ihned svého lékaře nebo vyhledejte neodkladnou lékařskou pomoc. Tyto reakce jsou *vzácné* (mohou postihovat až 1 z 1 000 pacientů).
- Informujte svého lékaře ihned, pokud se u Vás objeví následující možné příznaky **poruchy jater**: žloutenka (zažloutnutí kůže nebo bělma očí), rozsáhlé svědění, ztráta chuti k jídlu spolu s nevolností a zvracením a snadná tvorba modřin na kůži. Těžké poruchy jater mohou být spojeny s dalšími příznaky, jako jsou obtíže s koncentrací, spavost a zmatenost.
- **Deprese** je *častá* (může postihovat až 1 z 10 pacientů) u pacientů s roztroušenou sklerózou. Pokud se budete cítit **depresivně** nebo pokud se u Vás vyskytnou **sebevražedné myšlenky**, oznamte to ihned svému lékaři.

Pokud se u Váš vyskytne kterýkoli z následujících nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři:

- **Příznaky podobné chřipce**, jako je bolest hlavy, horečka, zimnice, bolest svalů a kloubů, únava a nevolnost jsou *velmi časté* (může postihovat více než 1 z 10 pacientů). Tyto příznaky jsou obvykle mírné, jsou častější na začátku léčby a snižují se v jejím průběhu. Pro snížení těchto příznaků Vám může lékař doporučit vzít si léky proti horečce a bolesti před užitím přípravku Rebif a pak během 24 hodin po každé injekci.
- **Reakce v místě aplikace injekce** zahrnující zarudnutí, otok, změnu barvy, zánět, bolest a porušení kůže jsou *velmi časté*. Výskyt reakcí v místě aplikace injekce se obvykle v průběhu času snižuje. Destrukce tkáně (nekróza), absces a zatvrdnutí v místě vpichu jsou *méně časté* (mohou postihovat až 1 ze 100 pacientů). Viz doporučení v bodě „Upozornění a opatření“ pro minimalizaci rizika reakcí v místě aplikace injekce. Místo aplikace injekce může být infikováno (*méně časté*); kůže může být oteklá, citlivá a tvrdá a celá oblast může být velmi bolestivá. Pokud se u Váš objeví jakékoli tyto příznaky, poraďte se se svým lékařem.
- Výsledky některých **laboratorních vyšetření** mohou být změněny. Pacient si obvykle těchto změn nevšimne (žádné příznaky), změny jsou obvykle přechodné a mírné a většinou nevyžadují zvláštní léčbu. Počet červených a bílých krvinek nebo krevních destiček se může snižovat buď samostatně (*velmi časté*), nebo současně (*vzácné*). Mezi možné příznaky vyplývající z těchto změn by mohly patřit únava, snížená schopnost obrany proti infekci, tvorba modřin nebo nevysvětlitelné krvácení. Mohou být změněny jaterní testy (*velmi časté*). Byl také zaznamenán zánět jater (*méně časté*). Pokud se u Váš objeví příznaky naznačující poruchu jater, jako je ztráta chuti k jídlu s dalšími příznaky, jako je nevolnost, zvracení, žloutenka, kontaktujte, prosím, ihned svého lékaře (viz výše „Informujte ihned svého lékaře“).
- **Porucha funkce štítné žlázy** je *méně častá*. Štítná žláza může vykazovat zvýšenou nebo nedostatečnou funkci. Tyto změny v aktivitě štítné žlázy pacient téměř vždy nevnímá jako příznaky, avšak Váš lékař může podle potřeby doporučit vyšetření štítné žlázy.
- **Pseudo-relaps roztroušené sklerózy (frekvence není známa)**: Existuje možnost, že na začátku léčby přípravkem Rebif se u Váš objeví příznaky, které budou podobné příznakům při relapsu (opětné zhoršení zdravotního stavu) roztroušené sklerózy. Můžete například cítit výrazné napětí nebo slabost ve svazech, což Vám bude bránit v pohybu. V některých případech souvisí tyto příznaky s horečkou nebo příznaky podobnými chřipce popsanými výše. Pokud si všimnete jakýchkoli těchto nežádoucích účinků, informujte svého lékaře.

Další možné nežádoucí účinky:

Velmi časté (mohou postihovat více než 1 z 10 pacientů):

- bolest hlavy

Časté (mohou postihovat až 1 z 10 pacientů):

- nespavost (poruchy spánku)
- průjem, nevolnost, zvracení
- svědění, vyrážka (kožní erupce)
- bolest svalů a kloubů
- únava, horečka, zimnice
- vypadávání vlasů

Méně časté (mohou postihovat až 1 ze 100 pacientů):

- kopřivka
- epileptické záchvaty
- zánět jater (hepatitida)
- dechové potíže
- krevní sraženiny, jako je hluboká žilní trombóza
- poruchy sítnice (zadní část oka), jako je zánět nebo krevní sraženiny s následnými poruchami zraku (poruchy zraku, ztráta zraku)
- zvýšené pocení

Vzácné (mohou postihovat až 1 z 1 000 pacientů):

- Sebevražedný pokus
- Závažné kožní reakce – některé se slizničními lézemi
- Krevní sraženiny v malých cévách mohou ovlivnit funkci ledvin (trombotická trombocytopenická purpura nebo hemolyticko-uremický syndrom). Mezi příznaky může patřit zvýšená tvorba modřin, krvácení, horečka, výrazná slabost, bolest hlavy, závrať či pocit na omdlení. Může se stát, že lékař zjistí, že máte změny v krevním obraze či změny funkce ledvin.
- Lupus erytematodes indukovaný léky: nežádoucí účinek dlouhodobé léčby přípravkem Rebif. Příznaky mohou zahrnovat bolest svalů a kloubů, otok a vyrážku. Mohou se u Vás také objevit další známky, jako je horečka, snížení tělesné hmotnosti a únava. Příznaky obvykle vymizí během jednoho až dvou týdnů po ukončení léčby.
- Problémy s ledvinami, včetně jizvení, které může snižovat funkci ledvin. Pokud se u Vás objeví některé nebo všechny z těchto příznaků:
 - pěnivá moč,
 - únava,
 - otok, zvláště kotníků a očních víček a přírůstek tělesné hmotnosti,informujte svého lékaře, protože se může jednat o známky možných problémů s ledvinami.

Následující nežádoucí účinky byly hlášeny u interferonu beta (frekvence není známa)

- závrať
- nervozita
- ztráta chuti k jídlu
- rozšíření krevních cév a bušení srdce (palpitace)
- nepravidelnosti a/nebo změny menstruačního krvácení.
- plicní arteriální hypertenze – onemocnění typické silným zúžením krevních cév v plicích což následně vede k vysokému krevnímu tlaku v krevních cévách, kterými proudí krev ze srdce do plic. Plicní arteriální hypertenze byla pozorována v různých časových odstupech od počátku léčby přípravkem Rebif a to až do několika let od zahájení léčby.
- zánět tukové tkáně pod kůží (panikulitida), v jehož důsledku se kůže může zdát tvrdá a mohou na ní případně vzniknout bolestivé zarudlé uzlíky nebo skvrny.

Bez porady s lékařem byste neměl(a) ukončit nebo měnit léčbu.

Děti a dospívající

Nežádoucí účinky u dětí a dospívajících jsou podobné nežádoucím účinkům pozorovaným u dospělých.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím [národního systému hlášení nežádoucích účinků](#) uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Rebif uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku za EXP.

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Chraňte před mrazem. (K zabránění náhodnému zmrazení nepokládejte přípravek do blízkosti mrazicí přihrádky).

Pro používání doma můžete vyjmout přípravek Rebif z chladničky a uchovávat ho při teplotě do 25 °C jednorázově po dobu až 14 dní. Přípravek Rebif musí být poté vrácen do chladničky a použit před uplynutím doby použitelnosti.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Nepoužívejte tento přípravek, pokud si všimnete viditelných známek snížené jakosti, např. jestliže roztok už není čirý nebo pokud obsahuje částčky.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Rebif obsahuje

- Léčivou látkou je interferonum beta-1a. Jedna stříkačka obsahuje 44 mikrogramů, což odpovídá 12 miliónům mezinárodních jednotek interferonu beta-1a.
- Dalšími složkami jsou mannitol, poloxamer 188, methionin, benzylalkohol, trihydrát natrium-acetátu, kyselina octová, hydroxid sodný a voda pro injekci.

Jak přípravek Rebif vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Rebif je dostupný jako injekční roztok v předplněných injekčních stříkačkách s upevněnou jehlou, určených pro vlastní podání. Roztok přípravku Rebif je čirý až opalescentní. Předplněné injekční stříkačky obsahují 0,5 ml roztoku a jsou připraveny k použití.

Přípravek Rebif je dostupný v balení po 1, 3, 12 a 36 předplněných injekčních stříkačkách. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

Příbalová informace: informace pro uživatele

Rebif 8,8 mikrogramů injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
Rebif 22 mikrogramů injekční roztok v předplněné injekční stříkačce
interferonum beta-1a
Balení k zahájení léčby

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Rebif a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Rebif používat
3. Jak se přípravek Rebif používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Rebif uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Rebif a k čemu se používá

Přípravek Rebif patří do skupiny léčiv známých jako interferony. Jsou to přirozené látky, které přenášejí informace mezi buňkami. Interferony se tvoří v těle a hrají nenahraditelnou roli v imunitním systému. Interferony zatím ne zcela známým mechanismem pomáhají zmírnit poškození centrálního nervového systému způsobené roztroušenou sklerózou.

Přípravek Rebif je vysoce čištěná rozpustná bílkovina podobná přirozenému interferonu beta, který se vytváří v lidském těle.

Přípravek Rebif je užíván k léčbě roztroušené sklerózy. Bylo prokázáno, že snižuje množství a závažnost relapsů a zpomaluje rozvoj invalidity. Je schválen též pro pacienty, kteří zaznamenali jednu klinickou příhodu, která je pravděpodobně první známkou roztroušené sklerózy.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Rebif používat

Nepoužívejte přípravek Rebif

- jestliže jste alergický(á) na přirozený či rekombinantní interferon beta nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6),
- jestliže v současné době trpíte těžkou depresí.

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku Rebif se poraďte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

- Přípravek Rebif by měl být užíván pouze pod dohledem Vašeho lékaře.
- Před zahájením léčby přípravkem Rebif si pozorně přečtěte a postupujte podle doporučení uvedeného v bodě „Jak se přípravek Rebif používá“, aby se snížilo riziko výskytu nekrózy v místě vpichu injekce (rozpad kůže a destrukce tkání), které bylo hlášeno u pacientů léčených přípravkem Rebif. Pokud zaznamenáte nepříjemné místní reakce, kontaktujte lékaře.

- Před použitím přípravku Rebif se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem, pokud trpíte alergií (přecitlivělostí) na nějaké léky.
- Během léčby se v malých cévách mohou vyskytnout krevní sraženiny. Tyto krevní sraženiny by mohly ovlivnit funkci ledvin. K tomu může dojít několik týdnů až několik let po zahájení léčby přípravkem Rebif. Může se stát, že lékař bude chtít zkontrolovat krevní tlak, krevní obraz (počet krevních destiček) a funkci ledvin.

Informujte svého lékaře v případě, že trpíte onemocněním:

- kostní dřeně,
- ledvin,
- jater,
- srdce,
- štítné žlázy,
- nebo trpíte depresemi,
- nebo se u Vás vyskytl epileptický záchvat,

aby lékař/lékařka mohl(a) pečlivě sledovat Vaši léčbu a případné zhoršení stavu.

Další léčivé přípravky a přípravek Rebif

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Lékaře informujte zejména v případě, že užíváte antiepileptika nebo antidepresiva.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek používat.

Neočekávají se žádné škodlivé účinky na kojené novorozence/kojence. Přípravek Rebif lze v období kojení podávat.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Účinky samotné nemoci nebo její léčby mohou ovlivnit Vaši schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Pokud máte obavy, pohovořte si o nich s lékařem.

Přípravek Rebif obsahuje sodík a benzylalkohol

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

Tento přípravek obsahuje 1,0 mg benzylalkoholu na dávku 0,2 ml a 2,5 mg benzylalkoholu na dávku 0,5 ml. Benzylalkohol může způsobit alergickou reakci.

Benzylalkohol je u malých dětí spojen s rizikem závažných nežádoucích účinků, jako jsou problémy s dýcháním (tzv. „gasping syndrom“).

Nepodávejte déle než 1 týden malým dětem (do 3 let) bez rady s lékařem nebo lékárníkem.

Požádejte o radu svého lékaře nebo lékárníka, pokud jste těhotná nebo kojíte, protože po podání většího množství benzylalkoholu může dojít k jeho nahromadění v těle, což může vyvolat nežádoucí účinky (tzv. „metabolická acidóza“).

3. Jak se přípravek Rebif používá

Vždy používejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem.

Zahájení léčby

Léčba se zahajuje postupným zvyšováním dávky (tak zvaná „titrace dávky“) po dobu 4 týdnů, aby se zmírnily některé nežádoucí účinky, a doporučuje se:

- Během prvního a druhého týdne podávat přípravek Rebif 8,8 mikrogramů třikrát týdně.
- Během třetího a čtvrtého týdne podávat přípravek Rebif 22 mikrogramů třikrát týdně.

Od pátého týdne dál, poté co jste ukončili zahajovací léčebné období, budete pokračovat v obvyklém režimu dávkování, které Vám předepsal Váš lékař.

Dávka

Obvyklá dávka je 44 mikrogramů (12 miliónů IU) třikrát týdně.

Nižší dávka 22 mikrogramů (6 miliónů IU) podávaná třikrát týdně se doporučuje pro pacienty s roztroušenou sklerózou, kteří nesnášejí vyšší dávku.

Přípravek Rebif by měl být podáván třikrát týdně a pokud možno:

- ve stejných třech dnech každý týden (nejméně 48 hodin od sebe, např. pondělí, středa, pátek),
- ve stejnou denní dobu (nejlépe večer).

Použití u dětí a dospívajících (ve věku 2 až 17 let)

Nebyly provedeny formální klinické studie u dětí nebo dospívajících. Dostupné klinické údaje však nasvědčují tomu, že bezpečnostní profil u dětí a dospívajících, kterým je podáván přípravek Rebif 22 mikrogramů nebo Rebif 44 mikrogramů třikrát týdně, je podobný bezpečnostnímu profilu pozorovanému u dospělých.

Použití u dětí (ve věku do 2 let)

U dětí mladších než 2 roky se použití přípravku Rebif nedoporučuje.

Způsob podání

Přípravek Rebif je určen k subkutánnímu (podkožnímu) podání.

První injekce musí být podána (podány) pod dohledem náležitě kvalifikovaného zdravotníka. Po dostatečném zaškolení si můžete přípravek Rebif injekční stříkačky aplikovat doma buď sám (sama) nebo za pomoci některého člena rodiny, přítele nebo opatrovatele. Přípravek Rebif může být také podán i pomocí vhodného autoinjektoru.

Před podáním přípravku Rebif si prosím pečlivě přečtete následující pokyny:

Tento léčivý přípravek je určen k jednorázovému podání.

K použití je vhodný pouze čirý až opalescentní roztok bez částic a bez viditelných známek snížené jakosti.

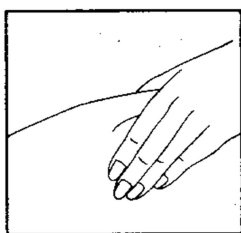
Jak podávat injekce přípravku Rebif



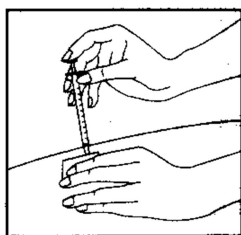
- Zvolte místo vpichu injekce. Váš lékař Vám doporučí možná místa pro vpich injekce (vhodná místa jsou horní část stehna, dolní část břicha). Držte stříkačku jako tužku nebo šipku. Doporučuje se udržovat si přehled o místech vpichu a pravidelně je obměňovat tak, aby do jednoho místa nebyla injekce vpichována příliš často, aby se minimalizovalo riziko nekrózy v místě vpichu.
POZN.: nevpichujte injekci do míst, kde cítíte zduření, pevné uzlíky nebo bolest; informujte svého lékaře nebo zdravotnického pracovníka o všem neobvyklém, čeho si všimnete.

- Pečlivě si umyjte ruce mýdlem a vodou.
- Vyjměte injekční stříkačku přípravku Rebif z obalu sloupnutím plastického krytu.

- Před aplikací injekce použijte alkoholový tampón k očištění kůže v místě vpichu injekce. Nechte kůži oschnout. Pokud na kůži zůstane trochu alkoholu, můžete cítit pálení.



- Jemně stiskněte kůži k sobě kolem místa vpichu (trochu ji povytáhněte).
- Zápěstí nechte opřené o kůži blízko místa vpichu a rychlým, pevným pohybem vpíchněte jehlu přímo do kůže v pravém úhlu.



- Aplikujte přípravek pomalým, rovnoměrným tlakem (tlačte píst, dokud není stříkačka prázdná). Na místě vpichu si podržte alkoholový tampón. Vyjměte jehlu z kůže.

- Místo vpichu jemně masírujte suchým kusem vaty nebo gázy.
- Vyhod'te všechny použité předměty: jakmile jste ukončili aplikaci, okamžitě vyhod'te stříkačku do vhodné odpadkové nádoby.

Jestliže jste použil(a) více přípravku Rebif, než jste měl(a)

V případě předávkování kontaktujte lékaře okamžitě.

Jestliže jste zapomněl(a) použít přípravek Rebif

Jestliže vynecháte dávku, pokračujte podle původního dávkovacího schématu. Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Jestliže jste přestal(a) používat přípravek Rebif

Účinky přípravku Rebif se nemusejí projevit ihned. Proto, aby se dostavil požadovaný výsledek, neměl(a) byste přípravek Rebif přestat užívat. Nejste-li si jist(a) přínosy léčby, porad'te se s lékařem.

Bez konzultace s lékařem byste neměl(a) léčbu ukončit.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Informujte ihned svého lékaře, pokud se u Vás vyskytne některý z následujících závažných nežádoucích účinků:

- **Závažné reakce z přecitlivělosti (alergické reakce).** Pokud se u Vás objeví bezprostředně po podání přípravku Rebif náhlé obtíže s dýcháním, které se mohou vyskytnout v souvislosti s otokem obličeje, rtů, jazyka nebo krku, kopřivkou, svěděním celého těla a pocitem slabosti nebo mdloby, kontaktujte ihned svého lékaře nebo vyhledejte neodkladnou lékařskou pomoc. Tyto reakce jsou *vzácné* (mohou postihovat až 1 z 1 000 pacientů).

- Informujte svého lékaře ihned, pokud se u Vás objeví následující možné příznaky **poruchy jater**: žloutenka (zažloutnutí kůže nebo bělma očí), rozsáhlé svědění, ztráta chuti k jídlu spolu s nevolností a zvracením a snadná tvorba modřin na kůži. Těžké poruchy jater mohou být spojeny s dalšími příznaky, jako jsou obtíže s koncentrací, spavost a zmatenost.
- **Deprese** je *častá* (může postihovat až 1 z 10 pacientů) u pacientů s roztroušenou sklerózou. Pokud se budete cítit **depresivně nebo pokud se u Vás vyskytnou sebevražedné myšlenky**, oznamte to ihned svému lékaři.

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z následujících nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři:

- **Příznaky podobné chřipce**, jako je bolest hlavy, horečka, zimnice, bolest svalů a kloubů, únava a nevolnost jsou *velmi časté* (může postihovat více než 1 z 10 pacientů). Tyto příznaky jsou obvykle mírné, jsou častější na začátku léčby a snižují se v jejím průběhu. Pro snížení těchto příznaků Vám může lékař doporučit vzít si léky proti horečce a bolesti před užitím přípravku Rebif a pak během 24 hodin po každé injekci.
- **Reakce v místě aplikace injekce** zahrnující zarudnutí, otok, změnu barvy, zánět, bolest a porušení kůže *jsou velmi časté*. Výskyt reakcí v místě aplikace injekce se obvykle v průběhu času snižuje. Destrukce tkáně (nekróza), absces a zatvrdnutí v místě vpichu jsou *méně časté* (mohou postihovat až 1 ze 100 pacientů). Viz doporučení v bodě „Upozornění a opatření“ pro minimalizaci rizika reakcí v místě aplikace injekce. Místo aplikace injekce může být infikováno (*méně časté*); kůže může být oteklá, citlivá a tvrdá a celá oblast může být velmi bolestivá. Pokud se u Vás objeví jakékoli tyto příznaky, poraďte se se svým lékařem.
- Výsledky některých **laboratorních vyšetření** mohou být změněny. Pacient si obvykle těchto změn nevšimne (žádné příznaky), změny jsou obvykle přechodné a mírné a většinou nevyžadují zvláštní léčbu. Počet červených a bílých krvinek nebo krevních destiček se může snižovat buď samostatně (*velmi časté*), nebo současně (*vzácné*). Mezi možné příznaky vyplývající z těchto změn by mohly patřit únava, snížená schopnost obrany proti infekci, tvorba modřin nebo nevysvětlitelné krvácení. Mohou být změněny jaterní testy (*velmi časté*). Byl také zaznamenán zánět jater (*méně časté*). Pokud se u Vás objeví příznaky naznačující poruchu jater, jako je ztráta chuti k jídlu s dalšími příznaky, jako je nevolnost, zvracení, žloutenka, kontaktujte, prosím, ihned svého lékaře (viz výše „Informujte ihned svého lékaře”).
- **Porucha funkce štítné žlázy** je *méně častá*. Štítná žláza může vykazovat zvýšenou nebo nedostatečnou funkci. Tyto změny v aktivitě štítné žlázy pacient téměř vždy nevnímá jako příznaky, avšak Váš lékař může podle potřeby doporučit vyšetření štítné žlázy.
- **Pseudo-relaps roztroušené sklerózy (frekvence není známa)**: Existuje možnost, že na začátku léčby přípravkem Rebif se u Vás objeví příznaky, které budou podobné příznakům při relapsu (opětné zhoršení zdravotního stavu) roztroušené sklerózy. Můžete například cítit výrazné napětí nebo slabost ve svazech, což Vám bude bránit v pohybu. V některých případech souvisí tyto příznaky s horečkou nebo příznaky podobnými chřipce popsány výše. Pokud si všimnete jakýchkoli těchto nežádoucích účinků, informujte svého lékaře.

Další možné nežádoucí účinky:

Velmi časté (mohou postihovat více než 1 z 10 pacientů):

- bolest hlavy

Časté (mohou postihovat až 1 z 10 pacientů):

- nespavost (poruchy spánku)
- průjem, nevolnost, zvracení
- svědění, vyrážka (kožní erupce)
- bolest svalů a kloubů
- únava, horečka, zimnice
- vypadávání vlasů

Méně časté (mohou postihovat až 1 ze 100 pacientů):

- kopřivka
- epileptické záchvaty
- zánět jater (hepatitida)
- dechové potíže
- krevní sraženiny, jako je hluboká žilní trombóza
- poruchy sítnice (zadní část oka), jako je zánět nebo krevní sraženiny s následnými poruchami zraku (poruchy zraku, ztráta zraku)
- zvýšené pocení

Vzácné (mohou postihovat až 1 z 1 000 pacientů):

- Sebevražedný pokus
- Závažné kožní reakce – některé se slizničními lézemi
- Krevní sraženiny v malých cévách mohou ovlivnit funkci ledvin (trombotická trombocytopenická purpura nebo hemolyticko-uremický syndrom). Mezi příznaky může patřit zvýšená tvorba modřin, krvácení, horečka, výrazná slabost, bolest hlavy, závrat' či pocit na omdlení. Může se stát, že lékař zjistí, že máte změny v krevním obraze či změny funkce ledvin.
- Lupus erytematodes indukovaný léky: nežádoucí účinek dlouhodobé léčby přípravkem Rebif. Příznaky mohou zahrnovat bolest svalů a kloubů, otok a vyrážku. Mohou se u Vás také objevit další známky, jako je horečka, snížení tělesné hmotnosti a únava. Příznaky obvykle vymizí během jednoho až dvou týdnů po ukončení léčby.
- Problémy s ledvinami, včetně jizvení, které může snižovat funkci ledvin.
Pokud se u Vás objeví některé nebo všechny z těchto příznaků:
 - pěnivá moč,
 - únava,
 - otok, zvláště kotníků a očních víček a přírůstek tělesné hmotnosti,informujte svého lékaře, protože se může jednat o známky možných problémů s ledvinami.

Následující nežádoucí účinky byly hlášeny u interferonu beta (frekvence není známa)

- závratě
- nervozita
- ztráta chuti k jídlu
- rozšíření krevních cév a bušení srdce (palpitace)
- nepravidelnosti a/nebo změny menstruačního krvácení.
- plicní arteriální hypertenze – onemocnění typické silným zúžením krevních cév v plicích což následně vede k vysokému krevnímu tlaku v krevních cévách, kterými proudí krev ze srdce do plic. Plicní arteriální hypertenze byla pozorována v různých časových odstupech od počátku léčby přípravkem Rebif a to až do několika let od zahájení léčby.
- zánět tukové tkáně pod kůží (panikulitida), v jehož důsledku se kůže může zdát tvrdá a mohou na ní případně vzniknout bolestivé zarudlé uzlíky nebo skvrny.

Bez porady s lékařem byste neměl(a) ukončit nebo měnit léčbu.

Děti a dospívající

Nežádoucí účinky u dětí a dospívajících jsou podobné nežádoucím účinkům pozorovaným u dospělých.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Rebif uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku za EXP.

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Chraňte před mrazem. (K zabránění náhodnému zmrazení nepokládejte přípravek do blízkosti mrazicí přihrádky).

Pro používání doma můžete vyjmout přípravek Rebif z chladničky a uchovávat ho při teplotě do 25 °C jednorázově po dobu až 14 dní. Přípravek Rebif musí být poté vrácen do chladničky a použit před uplynutím doby použitelnosti.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Nepoužívejte tento přípravek, pokud si všimnete viditelných známek snížené jakosti, např. jestliže roztok už není čirý nebo pokud obsahuje částice.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Rebif obsahuje

- Léčivou látkou je interferonum beta-1a.
 - Jedna 8,8 mikrogramová stříkačka obsahuje 8,8 mikrogramů interferonu beta-1a (2,4 miliónů mezinárodních jednotek).
 - Jedna 22 mikrogramová stříkačka obsahuje 22 mikrogramů interferonu beta-1a (6 miliónů mezinárodních jednotek).
- Dalšími složkami jsou mannitol, poloxamer 188, methionin, benzylalkohol, trihydrát natrium-acetátu, kyselina octová, hydroxid sodný a voda pro injekci.

Jak přípravek Rebif vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Rebif 8,8 mikrogramů je dostupný jako injekční roztok v předplněných injekčních stříkačkách s upevněnou jehlou, určených pro vlastní podání. Předplněné injekční stříkačky obsahují 0,2 ml roztoku a jsou připraveny k použití.

Přípravek Rebif 22 mikrogramů je dostupný jako injekční roztok v předplněných injekčních stříkačkách s upevněnou jehlou, určených pro vlastní podání. Předplněné injekční stříkačky obsahují 0,5 ml roztoku a jsou připraveny k použití.

Roztok přípravku Rebif je čirý až opalescentní.

Přípravek Rebif 8,8 mikrogramů a Rebif 22 mikrogramů jsou dodávány společně ve formě balení k zahájení léčby, které je určeno k použití během 4 týdnů počáteční fáze léčby, během nichž je doporučováno postupné zvyšování dávky.

Balení k zahájení léčby obsahuje šest předplněných injekčních stříkaček přípravku Rebif 8,8 mikrogramů a šest předplněných injekčních stříkaček přípravku Rebif 22 mikrogramů.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

Příbalová informace: informace pro uživatele

Rebif 22 mikrogramů/0,5 ml injekční roztok v zásobní vložce interferonum beta-1a

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Rebif a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Rebif používat
3. Jak se přípravek Rebif používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Rebif uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Rebif a k čemu se používá

Přípravek Rebif patří do skupiny léčiv známých jako interferony. Jsou to přirozené látky, které přenášejí informace mezi buňkami. Interferony se tvoří v těle a hrají nenahraditelnou roli v imunitním systému. Interferony zatím ne zcela známým mechanismem pomáhají zmírnit poškození centrálního nervového systému způsobené roztroušenou sklerózou.

Přípravek Rebif je vysoce čištěná rozpustná bílkovina podobná přirozenému interferonu beta, který se vytváří v lidském těle.

Přípravek Rebif je užíván k léčbě roztroušené sklerózy. Bylo prokázáno, že snižuje množství a závažnost relapsů a zpomaluje rozvoj invalidity.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Rebif používat

Nepoužívejte přípravek Rebif

- jestliže jste alergický(á) na přirozený či rekombinantní interferon beta nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6),
- jestliže v současné době trpíte těžkou depresí.

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku Rebif se poraďte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

- Přípravek Rebif by měl být užíván pouze pod dohledem Vašeho lékaře.
- Před zahájením léčby přípravkem Rebif si pozorně přečtěte a postupujte podle doporučení uvedeného v bodě „Jak se přípravek Rebif používá“, aby se snížilo riziko výskytu nekrózy v místě vpichu injekce (rozpad kůže a destrukce tkání), které bylo hlášeno u pacientů léčených přípravkem Rebif. Pokud zaznamenáte nepříjemné místní reakce, kontaktujte lékaře.
- Před použitím přípravku Rebif se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem, pokud trpíte alergií (přecitlivělostí) na nějaké léky.

- Během léčby se v malých cévách mohou vyskytnout krevní sraženiny. Tyto krevní sraženiny by mohly ovlivnit funkci ledvin. K tomu může dojít několik týdnů až několik let po zahájení léčby přípravkem Rebif. Může se stát, že lékař bude chtít zkontrolovat krevní tlak, krevní obraz (počet krevních destiček) a funkci ledvin.

Informujte svého lékaře v případě, že trpíte onemocněním:

- kostní dřeně,
- ledvin,
- jater,
- srdce,
- štítné žlázy,
- nebo trpíte depresemi,
- nebo se u Vás vyskytl epileptický záchvat,

aby lékař/lékařka mohl(a) pečlivě sledovat Vaši léčbu a případné zhoršení stavu.

Další léčivé přípravky a přípravek Rebif

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Lékaře informujte zejména v případě, že užíváte antiepileptika nebo antidepresiva.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek používat.

Neočekávají se žádné škodlivé účinky na kojené novorozence/kojence. Přípravek Rebif lze v období kojení podávat.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Účinky samotné nemoci nebo její léčby mohou ovlivnit Vaši schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Pokud máte obavy, pohovořte si o nich s lékařem.

Přípravek Rebif obsahuje sodík a benzylalkohol

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

Tento přípravek obsahuje 2,5 mg benzylalkoholu na dávku. Benzylalkohol může způsobit alergickou reakci.

Benzylalkohol je u malých dětí spojen s rizikem závažných nežádoucích účinků, jako jsou problémy s dýcháním (tzv. „gasping syndrom“).

Nepodávejte déle než 1 týden malým dětem (do 3 let) bez rady s lékařem nebo lékárníkem.

Požádejte o radu svého lékaře nebo lékárníka, pokud jste těhotná nebo kojíte, protože po podání většího množství benzylalkoholu může dojít k jeho nahromadění v těle, což může vyvolat nežádoucí účinky (tzv. „metabolická acidóza“).

3. Jak se přípravek Rebif používá

Tento lék je určen pro vícenásobné použití.

Vždy používejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem.

Dávka

Obvyklá dávka je 44 mikrogramů (12 miliónů IU) třikrát týdně. Váš lékař Vám předepsal nižší dávku 22 mikrogramů (6 miliónů IU) podávanou třikrát týdně. Tato nižší dávka se doporučuje u pacientů, kteří nesnášejí vyšší dávku.

Přípravek Rebif by měl být podáván třikrát týdně a pokud možno:

- ve stejných třech dnech každý týden (nejméně 48 hodin od sebe, např. pondělí, středa, pátek),
- ve stejnou denní dobu (nejlépe večer).

Použití u dětí a dospívajících (ve věku 2 až 17 let)

Nebyly provedeny formální klinické studie u dětí nebo dospívajících. Dostupné klinické údaje však nasvědčují tomu, že bezpečnostní profil u dětí a dospívajících, kterým je podáván přípravek Rebif 22 mikrogramů nebo Rebif 44 mikrogramů třikrát týdně, je podobný bezpečnostnímu profilu pozorovanému u dospělých.

Použití u dětí (ve věku do 2 let)

U dětí mladších než 2 roky se použití přípravku Rebif nedoporučuje.

Způsob podání

- Přípravek Rebif je určen k subkutánnímu (podkožnímu) podání.
- První injekce musí být podána (podány) pod dohledem náležitě kvalifikovaného zdravotníka. Po dostatečném zaškolení si můžete přípravek Rebif zásobní vložky pomocí svého zařízení bezpečně aplikovat doma buď sám (sama) nebo za pomoci některého člena rodiny, přítele nebo opatrovatele.
- Zásobní vložka se má používat s elektronickým injekčním zařízením RebiSmart.
- Úplný návod k použití je přiložen k Vašemu zařízení. Přečtěte si jej, prosím, pečlivě.
- Krátký návod, jak používat přípravek Rebif zásobní vložky, je uveden níže.

Než začnete

- Pečlivě si umyjte ruce mýdlem a vodou.
- Vyjměte zásobní vložku přípravku Rebif z obalu sloupnutím plastového krytu.
- Zkontrolujte (ihned po vyjmutí z ledničky), zda zásobní vložka není v obalu nebo uvnitř zařízení zmrzlá. Měl by se používat pouze čirý až opalescentní roztok bez částic a bez viditelných známek poškození.
- Při vkládání zásobní vložky do zařízení a aplikaci injekce postupujte podle pokynů uživatelské příručky (Návod k použití) svého zařízení.

Kam podávat injekce přípravku Rebif



- Zvolte místo vpichu injekce. Váš lékař Vám doporučí možná místa pro vpich injekce (vhodná místa jsou horní část stehen, dolní část břicha). Držte stříkačku jako tužku nebo šipku. Doporučuje se udržovat si přehled o místech vpichu a pravidelně je obměňovat tak, aby do jednoho místa nebyla injekce vpichována příliš často, aby se minimalizovalo riziko nekrózy v místě vpichu.
- POZN.: nevpicujte injekci do míst, kde cítíte zduření, pevné uzlíky nebo bolest; informujte svého lékaře nebo zdravotnického pracovníka o všem neobvyklém, čeho si všimnete.
- Před aplikací injekce použijte alkoholový tampón k očištění kůže v místě vpichu injekce. Nechte kůži oschnout. Pokud na kůži zůstane trochu alkoholu, můžete cítit pálení.

Jak podávat injekce přípravku Rebif

- Od svého lékaře se dozvíte, jak navolit správnou dávku o velikosti 22 mikrogramů. Přečtěte si také pokyny v příručce, která je přiložena k Vašemu zařízení (RebiSmart).

<i>RebiSmart</i>	• Před aplikací injekce zkontrolujte prosím, zda se na displeji zařízení zobrazuje dávka odpovídající předepsané dávce 22 mikrogramů. • RebiSmart přiložte pod pravým úhlem (90°) na kůži. • Stiskněte tlačítko injekce. Během injekce bude tlačítko blikat. • Počkejte, až světlo zhasne. To je signál, že je injekce dokončena. • Zařízení RebiSmart z místa injekce odstraňte.
------------------	---

Po aplikaci injekce přípravku Rebif pomocí zařízení RebiSmart

- Jehlu odstraňte a zlikvidujte v souladu s uživatelskou příručkou, kterou jste obdržel(a) se svým zařízením.
- Místo vpichu jemně masírujte suchým kusem vaty nebo gázy.
- Uložte zařízení s vloženou zásobní vložkou přípravku Rebif podle instrukcí v bodu 5 "Jak přípravek Rebif uchovávat".

Pokud máte další otázky, zeptejte se, prosím, svého lékaře, zdravotní sestry nebo lékárníka.

Jestliže jste použil(a) více přípravku Rebif, než jste měl(a)

V případě předávkování kontaktujte lékaře okamžitě.

Jestliže jste zapomněl(a) použít přípravek Rebif

Jestliže vynecháte dávku, pokračujte podle původního dávkovacího schématu. Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Jestliže jste přestal(a) používat přípravek Rebif

Účinky přípravku Rebif se nemusejí projevit ihned. Proto, aby se dostavil požadovaný výsledek, neměl(a) byste přípravek Rebif přestat užívat. Nejste-li si jist(a) přínosy léčby, poraďte se s lékařem.

Bez konzultace s lékařem byste neměl(a) léčbu ukončit.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Informujte ihned svého lékaře, pokud se u Vás vyskytne některý z následujících závažných nežádoucích účinků:

- **Závažné reakce z přecitlivělosti (alergické reakce).** Pokud se u Vás objeví bezprostředně po podání přípravku Rebif náhlé obtíže s dýcháním, které se mohou vyskytnout v souvislosti s otokem obličeje, rtů, jazyka nebo krku, kopřivkou, svěděním celého těla a pocitem slabosti nebo mdloby, kontaktujte ihned svého lékaře nebo vyhledejte neodkladnou lékařskou pomoc. Tyto reakce jsou *vzácné* (mohou postihovat až 1 z 1 000 pacientů).
- Informujte svého lékaře ihned, pokud se u Vás objeví následující možné příznaky **poruchy jater**: žloutenka (zažloutnutí kůže nebo bělma očí), rozsáhlé svědění, ztráta chuti k jídlu spolu s nevolností a zvracením a snadná tvorba modřin na kůži. Těžké poruchy jater mohou být spojeny s dalšími příznaky, jako jsou obtíže s koncentrací, spavost a zmatenost.

- **Deprese** je *častá* (může postihovat až 1 z 10 pacientů) u pacientů s roztroušenou sklerózou. Pokud se budete cítit **depresivně** nebo pokud se u Vás vyskytnou sebevražedné myšlenky, oznamte to ihned svému lékaři.

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z následujících nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři:

- **Příznaky podobné chřipce**, jako je bolest hlavy, horečka, zimnice, bolest svalů a kloubů, únava a nevolnost jsou *velmi časté* (může postihovat více než 1 z 10 pacientů). Tyto příznaky jsou obvykle mírné, jsou častější na začátku léčby a snižují se v jejím průběhu. Pro snížení těchto příznaků Vám může lékař doporučit vzít si léky proti horečce a bolesti před užitím přípravku Rebif a pak během 24 hodin po každé injekci.
- **Reakce v místě aplikace injekce** zahrnující zarudnutí, otok, změnu barvy, zánět, bolest a porušení kůže *jsou velmi časté*. Výskyt reakcí v místě aplikace injekce se obvykle v průběhu času snižuje. Destrukce tkáně (nekróza), absces a zatvrdnutí v místě vpichu jsou *méně časté* (mohou postihovat až 1 ze 100 pacientů). Viz doporučení v bodě „Upozornění a opatření” pro minimalizaci rizika reakcí v místě aplikace injekce. Místo aplikace injekce může být infikováno (*méně časté*); kůže může být oteklá, citlivá a tvrdá a celá oblast může být velmi bolestivá. Pokud se u Vás objeví jakékoli tyto příznaky, poraďte se se svým lékařem..
- Výsledky některých **laboratorních vyšetření** mohou být změněny. Pacient si obvykle těchto změn nevšimne (žádné příznaky), změny jsou obvykle přechodné a mírné a většinou nevyžadují zvláštní léčbu. Počet červených a bílých krvinek nebo krevních destiček se může snižovat buď samostatně (*velmi časté*), nebo současně (*vzácné*). Mezi možné příznaky vyplývající z těchto změn by mohly patřit únava, snížená schopnost obrany proti infekci, tvorba modřin nebo nevysvětlitelné krvácení. Mohou být změněny jaterní testy (*velmi časté*). Byl také zaznamenán zánět jater (*méně časté*). Pokud se u Vás objeví příznaky naznačující poruchu jater, jako je ztráta chuti k jídlu s dalšími příznaky, jako je nevolnost, zvracení, žloutenka, kontaktujte, prosím, ihned svého lékaře (viz výše „Informujte ihned svého lékaře”).
- **Porucha funkce štítné žlázy** je *méně častá*. Štítná žláza může vykazovat zvýšenou nebo nedostatečnou funkci. Tyto změny v aktivitě štítné žlázy pacient téměř vždy nevnímá jako příznaky, avšak Váš lékař může podle potřeby doporučit vyšetření štítné žlázy.
- **Pseudo-relaps roztroušené sklerózy** (*frekvence není známa*): Existuje možnost, že na začátku léčby přípravkem Rebif se u Vás objeví příznaky, které budou podobné příznakům při relapsu (opětné zhoršení zdravotního stavu) roztroušené sklerózy. Můžete například cítit výrazné napětí nebo slabost ve svalích, což Vám bude bránit v pohybu. V některých případech souvisí tyto příznaky s horečkou nebo příznaky podobnými chřipce popsány výše. Pokud si všimnete jakýchkoli těchto nežádoucích účinků, informujte svého lékaře.

Další možné nežádoucí účinky:

Velmi časté (mohou postihovat více než 1 z 10 pacientů):

- bolest hlavy

Časté (mohou postihovat až 1 z 10 pacientů):

- nespavost (poruchy spánku)
- průjem, nevolnost, zvracení
- svědění, vyrážka (kožní erupce)
- bolest svalů a kloubů
- únava, horečka, zimnice

- vypadávání vlasů

Méně časté (mohou postihovat až 1 ze 100 pacientů):

- kopřivka
- epileptické záchvaty
- zánět jater (hepatitida)
- dechové potíže
- krevní sraženiny, jako je hluboká žilní trombóza
- poruchy sítnice (zadní část oka), jako je zánět nebo krevní sraženiny s následnými poruchami zraku (poruchy zraku, ztráta zraku)
- zvýšené pocení

Vzácné (mohou postihovat až 1 z 1 000 pacientů):

- Sebevražedný pokus
- Závažné kožní reakce – některé se slizničními lézemi
- Krevní sraženiny v malých cévách mohou ovlivnit funkci ledvin (trombotická trombocytopenická purpura nebo hemolyticko-uremický syndrom). Mezi příznaky může patřit zvýšená tvorba modřin, krvácení, horečka, výrazná slabost, bolest hlavy, závrať či pocit na omdlení. Může se stát, že lékař zjistí, že máte změny v krevním obraze či změny funkce ledvin.
- Lupus erytematodes indukovaný léky: nežádoucí účinek dlouhodobé léčby přípravkem Rebif. Příznaky mohou zahrnovat bolest svalů a kloubů, otok a vyrážku. Mohou se u Vás také objevit další známky, jako je horečka, snížení tělesné hmotnosti a únava. Příznaky obvykle vymizí během jednoho až dvou týdnů po ukončení léčby.
- Problémy s ledvinami, včetně jizvení, které může snižovat funkci ledvin. Pokud se u Vás objeví některé nebo všechny z těchto příznaků:
 - pěnivá moč,
 - únava,
 - otok, zvláště kotníků a očních víček a přírůstek tělesné hmotnosti,
 informujte svého lékaře, protože se může jednat o známky možných problémů s ledvinami.

Následující nežádoucí účinky byly hlášeny u interferonu beta (frekvence není známa)

- závrať
- nervozita
- ztráta chuti k jídlu
- rozšíření krevních cév a bušení srdce (palpitace)
- nepravidelnosti a/nebo změny menstruačního krvácení.
- plicní arteriální hypertenze – onemocnění typické silným zúžením krevních cév v plicích což následně vede k vysokému krevnímu tlaku v krevních cévách, kterými proudí krev ze srdce do plic. Plicní arteriální hypertenze byla pozorována v různých časových odstupech od počátku léčby přípravkem Rebif a to až do několika let od zahájení léčby.
- zánět tukové tkáně pod kůží (panikulitida), v jehož důsledku se kůže může zdát tvrdá a mohou na ní případně vzniknout bolestivé zarudlé uzlíky nebo skvrny.

Bez porady s lékařem byste neměl(a) ukončit nebo měnit léčbu.

Děti a dospívající

Nežádoucí účinky u dětí a dospívajících jsou podobné nežádoucím účinkům pozorovaným u dospělých.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Rebif uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku za EXP.

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Chraňte před mrazem. (K zabránění náhodnému zmrazení nepokládejte přípravek do blízkosti mrazicí přihrádky).

Po první injekci spotřebujte do 28 dnů.

Zařízení (RebiSmart) obsahující předplněnou zásobní vložku přípravku Rebif se musí uchovávat ve skladovací krabici v chladničce (2 °C – 8 °C). Pro používání doma můžete vyjmout přípravek Rebif z chladničky a uchovávat ho při teplotě do 25 °C jednorázově po dobu až 14 dní. Přípravek Rebif musí být poté vrácen do chladničky a použit před uplynutím doby použitelnosti.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Nepoužívejte tento přípravek, pokud si všimnete viditelných známek snížené jakosti, např. jestliže roztok v zásobní vložce už není čirý a bezbarvý nebo pokud obsahuje částice.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Rebif obsahuje

- Léčivou látkou je interferonum beta-1a*. Jedna zásobní vložka obsahuje 66 mikrogramů, což odpovídá 18 miliónům mezinárodních jednotek interferonu beta-1a.
- Dalšími složkami jsou mannitol, poloxamer 188, methionin, benzylalkohol, trihydrát natrium-acetátu, kyselina octová, hydroxid sodný a voda pro injekci.

Jak přípravek Rebif vypadá a co obsahuje toto balení

Předplněná zásobní vložka (sklo typu 1), s pístovou zátkou (pryž) a tvarovaným víčkem (hliník a halobutylová pryž), obsahující 1,5 ml roztoku. Balení obsahuje 4 nebo 12 zásobních vložek. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Zásobní vložky mají být použity s elektronickým injekčním zařízením RebiSmart. Zařízení je poskytováno samostatně.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

Příbalová informace: informace pro uživatele

Rebif 44 mikrogramů/0,5 ml injekční roztok v zásobní vložce interferonum beta-1a

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Rebif a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Rebif používat
3. Jak se přípravek Rebif používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Rebif uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Rebif a k čemu se používá

Přípravek Rebif patří do skupiny léčiv známých jako interferony. Jsou to přirozené látky, které přenášejí informace mezi buňkami. Interferony se tvoří v těle a hrají nenahraditelnou roli v imunitním systému. Interferony zatím ne zcela známým mechanismem pomáhají zmírnit poškození centrálního nervového systému způsobené roztroušenou sklerózou.

Přípravek Rebif je vysoce čištěná rozpustná bílkovina podobná přirozenému interferonu beta, který se vytváří v lidském těle.

Přípravek Rebif je užíván k léčbě roztroušené sklerózy. Bylo prokázáno, že snižuje množství a závažnost relapsů a zpomaluje rozvoj invalidity. Je schválen též pro pacienty, kteří zaznamenali jednu klinickou příhodu, která je pravděpodobně první známkou roztroušené sklerózy.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Rebif používat

Nepoužívejte přípravek Rebif

- jestliže jste alergický(á) na přirozený či rekombinantní interferon beta nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6),
- jestliže v současné době trpíte těžkou depresí.

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku Rebif se poraďte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

- Přípravek Rebif by měl být užíván pouze pod dohledem Vašeho lékaře.
- Před zahájením léčby přípravkem Rebif si pozorně přečtěte a postupujte podle doporučení uvedeného v bodě „Jak se přípravek Rebif používá“, aby se snížilo riziko výskytu nekrózy v místě vpichu injekce (rozpad kůže a destrukce tkání), které bylo hlášeno u pacientů léčených přípravkem Rebif. Pokud zaznamenáte nepříjemné místní reakce, kontaktujte lékaře.
- Před použitím přípravku Rebif se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem, pokud trpíte alergií (přecitlivělostí) na nějaké léky.

- Během léčby se v malých cévách mohou vyskytnout krevní sraženiny. Tyto krevní sraženiny by mohly ovlivnit funkci ledvin. K tomu může dojít několik týdnů až několik let po zahájení léčby přípravkem Rebif. Může se stát, že lékař bude chtít zkontrolovat krevní tlak, krevní obraz (počet krevních destiček) a funkci ledvin.

Informujte svého lékaře v případě, že trpíte onemocněním:

- kostní dřeně,
- ledvin,
- jater,
- srdce,
- štítné žlázy,
- nebo trpíte depresemi,
- nebo se u Vás vyskytl epileptický záchvat,

aby lékař/lékařka mohl(a) pečlivě sledovat Vaši léčbu a případné zhoršení stavu.

Další léčivé přípravky a přípravek Rebif

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Lékaře informujte zejména v případě, že užíváte antiepileptika nebo antidepresiva.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek používat.

Neočekávají se žádné škodlivé účinky na kojené novorozence/kojence. Přípravek Rebif lze v období kojení podávat.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Účinky samotné nemoci nebo její léčby mohou ovlivnit Vaši schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Pokud máte obavy, pohovořte si o nich s lékařem.

Přípravek Rebif obsahuje sodík a benzylalkohol

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

Tento přípravek obsahuje 2,5 mg benzylalkoholu na dávku. Benzylalkohol může způsobit alergickou reakci.

Benzylalkohol je u malých dětí spojen s rizikem závažných nežádoucích účinků, jako jsou problémy s dýcháním (tzv. „gasping syndrom“).

Nepodávejte déle než 1 týden malým dětem (do 3 let) bez rady s lékařem nebo lékárníkem.

Požádejte o radu svého lékaře nebo lékárníka, pokud jste těhotná nebo kojíte, protože po podání většího množství benzylalkoholu může dojít k jeho nahromadění v těle, což může vyvolat nežádoucí účinky (tzv. „metabolická acidóza“).

3. Jak se přípravek Rebif používá

Tento lék je určen pro vícenásobné použití.

Vždy používejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem.

Dávka

Pacienti, kteří prodělali jednu klinickou příhodu

Obvyklá dávka je 44 mikrogramů (12 miliónů IU) třikrát týdně.

Pacienti s roztroušenou sklerózou

Obvyklá dávka je 44 mikrogramů (12 miliónů IU) třikrát týdně.

Nižší dávka 22 mikrogramů (6 miliónů IU) podávaná třikrát týdně se doporučuje u pacientů, kteří nesnášejí vyšší dávku.

Přípravek Rebif by měl být podáván třikrát týdně a pokud možno:

- ve stejných třech dnech každý týden (nejméně 48 hodin od sebe, např. pondělí, středa, pátek),
- ve stejnou denní dobu (nejlépe večer).

Použití u dětí a dospívajících (ve věku 2 až 17 let)

Nebyly provedeny formální klinické studie u dětí nebo dospívajících. Dostupné klinické údaje však nasvědčují tomu, že bezpečnostní profil u dětí a dospívajících, kterým je podáván přípravek Rebif 22 mikrogramů nebo Rebif 44 mikrogramů třikrát týdně, je podobný bezpečnostnímu profilu pozorovanému u dospělých.

Použití u dětí (ve věku do 2 let)

U dětí mladších než 2 roky se použití přípravku Rebif nedoporučuje.

Způsob podání

- Přípravek Rebif je určen k subkutánnímu (podkožnímu) podání.
- První injekce musí být podána (podány) pod dohledem náležitě kvalifikovaného zdravotníka. Po dostatečném zaškolení si můžete přípravek Rebif zásobní vložky pomocí svého zařízení bezpečně aplikovat doma buď sám (sama) nebo za pomoci některého člena rodiny, přítele nebo opatrovatele.
- Zásobní vložka se má používat s elektronickým injekčním zařízením RebiSmart.
- Úplný návod k použití je přiložen k Vašemu zařízení. Přečtěte si jej, prosím, pečlivě.
- Krátký návod, jak používat přípravek Rebif zásobní vložky, je uveden níže.

Než začnete

- Pečlivě si umyjte ruce mýdlem a vodou.
- Vyjměte zásobní vložku přípravku Rebif z obalu sloupnutím plastického krytu.
- Zkontrolujte (ihned po vyjmutí z ledničky), zda zásobní vložka není v obalu nebo uvnitř zařízení zmrzlá. Měl by se používat pouze čirý až opalescentní roztok bez částic a bez viditelných známek poškození.
- Při vkládání zásobní vložky do zařízení a aplikaci injekce postupujte podle pokynů uživatelské příručky (Návod k použití) svého zařízení.

Kam podávat injekce přípravku Rebif



- Zvolte místo vpichu injekce. Váš lékař Vám doporučí možná místa pro vpich injekce (vhodná místa jsou horní část stehna, dolní část břicha). Držte stříkačku jako tužku nebo šipku. Doporučuje se udržovat si přehled o místech vpichu a pravidelně je obměňovat tak, aby do jednoho místa nebyla injekce vpichována příliš často, aby se minimalizovalo riziko nekrózy v místě vpichu.
- POZN.: nevpicujte injekci do míst, kde cítíte zduření, pevné uzlíky nebo bolest; informujte svého lékaře nebo zdravotnického pracovníka o všem neobvyklém, čeho si všimnete.

- Před aplikací injekce použijte alkoholový tampón k očištění kůže v místě vpichu injekce. Nechte kůži oschnout. Pokud na kůži zůstane trochu alkoholu, můžete cítit pálení.

Jak podávat injekce přípravku Rebif

- Od svého lékaře se dozvíte, jak navolit správnou dávku o velikosti 44 mikrogramů. Přečtěte si také pokyny v příručce, která je přiložena k Vašemu zařízení (RebiSmart).

<i>RebiSmart</i>	• Před aplikací injekce zkontrolujte prosím, zda se na displeji zařízení zobrazuje dávka odpovídající předepsané dávce 44 mikrogramů. • RebiSmart přiložte pod pravým úhlem (90°) na kůži. • Stiskněte tlačítko injekce. Během injekce bude tlačítko blikat. • Počkejte, až světlo zhasne. To je signál, že je injekce dokončena. • Zařízení RebiSmart z místa injekce odstraňte.
------------------	---

Po aplikaci injekce přípravku Rebif pomocí zařízení RebiSmart

- Jehlu odstraňte a zlikvidujte v souladu s uživatelskou příručkou, kterou jste obdržel(a) se svým zařízením.
- Místo vpichu jemně masírujte suchým kusem vaty nebo gázy.
- Uložte zařízení s vloženou zásobní vložkou přípravku Rebif podle instrukcí v bodu 5 "Jak přípravek Rebif uchovávat".

Pokud máte další otázky, zeptejte se, prosím, svého lékaře, zdravotní sestry nebo lékárníka.

Jestliže jste použil(a) více přípravku Rebif, než jste měl(a)

V případě předávkování kontaktujte lékaře okamžitě.

Jestliže jste zapomněl(a) použít přípravek Rebif

Jestliže vynecháte dávku, pokračujte podle původního dávkovacího schématu. Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Jestliže jste přestal(a) používat přípravek Rebif

Účinky přípravku Rebif se nemusejí projevit ihned. Proto, aby se dostavil požadovaný výsledek, neměl(a) byste přípravek Rebif přestat užívat. Nejste-li si jist(a) přínosy léčby, poraďte se s lékařem.

Bez konzultace s lékařem byste neměl(a) léčbu ukončit.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Informujte ihned svého lékaře, pokud se u Vás vyskytne některý z následujících závažných nežádoucích účinků:

- **Závažné reakce z přecitlivělosti (alergické reakce).** Pokud se u Vás objeví bezprostředně po podání přípravku Rebif náhlé obtíže s dýcháním, které se mohou vyskytnout v souvislosti s otokem obličeje, rtů, jazyka nebo krku, kopřivkou, svěděním celého těla a pocitem slabosti nebo mdloby, kontaktujte ihned svého lékaře nebo vyhledejte neodkladnou lékařskou pomoc. Tyto reakce jsou *vzácné* (mohou postihovat až 1 z 1 000 pacientů).

- Informujte svého lékaře ihned, pokud se u Vás objeví následující možné příznaky **poruchy jater**: žloutenka (zažloutnutí kůže nebo bělma očí), rozsáhlé svědění, ztráta chuti k jídlu spolu s nevolností a zvracením a snadná tvorba modřin na kůži. Těžké poruchy jater mohou být spojeny s dalšími příznaky, jako jsou obtíže s koncentrací, spavost a zmatenost.
- **Deprese** je *častá* (může postihovat až 1 z 10 pacientů) u pacientů s roztroušenou sklerózou. Pokud se budete cítit **depresivně nebo pokud se u Vás vyskytnou sebevražedné myšlenky**, oznamte to ihned svému lékaři.

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z následujících nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři:

- **Příznaky podobné chřipce**, jako je bolest hlavy, horečka, zimnice, bolest svalů a kloubů, únava a nevolnost jsou *velmi časté* (může postihovat více než 1 z 10 pacientů). Tyto příznaky jsou obvykle mírné, jsou častější na začátku léčby a snižují se v jejím průběhu. Pro snížení těchto příznaků Vám může lékař doporučit vzít si léky proti horečce a bolesti před užitím přípravku Rebif a pak během 24 hodin po každé injekci.
- **Reakce v místě aplikace injekce** zahrnující zarudnutí, otok, změnu barvy, zánět, bolest a porušení kůže *jsou velmi časté*. Výskyt reakcí v místě aplikace injekce se obvykle v průběhu času snižuje. Destrukce tkáně (nekróza), absces a zatvrdnutí v místě vpichu jsou *méně časté* (mohou postihovat až 1 ze 100 pacientů). Viz doporučení v bodě „Upozornění a opatření“ pro minimalizaci rizika reakcí v místě aplikace injekce. Místo aplikace injekce může být infikováno (*méně časté*); kůže může být oteklá, citlivá a tvrdá a celá oblast může být velmi bolestivá. Pokud se u Vás objeví jakékoli tyto příznaky, poraďte se se svým lékařem.
- Výsledky některých **laboratorních vyšetření** mohou být změněny. Pacient si obvykle těchto změn nevšimne (žádné příznaky), změny jsou obvykle přechodné a mírné a většinou nevyžadují zvláštní léčbu. Počet červených a bílých krvinek nebo krevních destiček se může snižovat buď samostatně (*velmi časté*), nebo současně (*vzácné*). Mezi možné příznaky vyplývající z těchto změn by mohly patřit únava, snížená schopnost obrany proti infekci, tvorba modřin nebo nevysvětlitelné krvácení. Mohou být změněny jaterní testy (*velmi časté*). Byl také zaznamenán zánět jater (*méně časté*). Pokud se u Vás objeví příznaky naznačující poruchu jater, jako je ztráta chuti k jídlu s dalšími příznaky, jako je nevolnost, zvracení, žloutenka, kontaktujte, prosím, ihned svého lékaře (viz výše „Informujte ihned svého lékaře“).
- **Porucha funkce štítné žlázy** je *méně častá*. Štítná žláza může vykazovat zvýšenou nebo nedostatečnou funkci. Tyto změny v aktivitě štítné žlázy pacient téměř vždy nevnímá jako příznaky, avšak Váš lékař může podle potřeby doporučit vyšetření štítné žlázy.
- **Pseudo-relaps roztroušené sklerózy (frekvence není známa)**: Existuje možnost, že na začátku léčby přípravkem Rebif se u Vás objeví příznaky, které budou podobné příznakům při relapsu (opětné zhoršení zdravotního stavu) roztroušené sklerózy. Můžete například cítit výrazné napětí nebo slabost ve svazech, což Vám bude bránit v pohybu. V některých případech souvisí tyto příznaky s horečkou nebo příznaky podobnými chřipce popsány výše. Pokud si všimnete jakýchkoli těchto nežádoucích účinků, informujte svého lékaře.

Další možné nežádoucí účinky:

Velmi časté (mohou postihovat více než 1 z 10 pacientů):

- bolest hlavy

Časté (mohou postihovat až 1 z 10 pacientů):

- nespavost (poruchy spánku)

- průjem, nevolnost, zvracení
- svědění, vyrážka (kožní erupce)
- bolest svalů a kloubů
- únava, horečka, zimnice
- vypadávání vlasů

Méně časté (mohou postihovat až 1 ze 100 pacientů):

- kopřivka
- epileptické záchvaty
- zánět jater (hepatitida)
- dechové potíže
- krevní sraženiny, jako je hluboká žilní trombóza
- poruchy sítnice (zadní část oka), jako je zánět nebo krevní sraženiny s následnými poruchami zraku (poruchy zraku, ztráta zraku)
- zvýšené pocení

Vzácné (mohou postihovat až 1 z 1 000 pacientů):

- Sebevražedný pokus
- Závažné kožní reakce – některé se slizničními lézemi
- Krevní sraženiny v malých cévách mohou ovlivnit funkci ledvin (trombotická trombocytopenická purpura nebo hemolyticko-uremický syndrom). Mezi příznaky může patřit zvýšená tvorba modřin, krvácení, horečka, výrazná slabost, bolest hlavy, závrat' či pocit na omdlení. Může se stát, že lékař zjistí, že máte změny v krevním obraze či změny funkce ledvin.
- Lupus erytematodes indukovaný léky: nežádoucí účinek dlouhodobé léčby přípravkem Rebif. Příznaky mohou zahrnovat bolest svalů a kloubů, otok a vyrážku. Mohou se u Vás také objevit další známky, jako je horečka, snížení tělesné hmotnosti a únava. Příznaky obvykle vymizí během jednoho až dvou týdnů po ukončení léčby.
- Problémy s ledvinami, včetně jizvení, které může snižovat funkci ledvin. Pokud se u Vás objeví některé nebo všechny z těchto příznaků:
 - pěnivá moč,
 - únava,
 - otok, zvláště kotníků a očních víček a přírůstek tělesné hmotnosti,
 informujte svého lékaře, protože se může jednat o známky možných problémů s ledvinami.

Následující nežádoucí účinky byly hlášeny u interferonu beta (frekvence není známa)

- závratě
- nervozita
- ztráta chuti k jídlu
- rozšíření krevních cév a bušení srdce (palpitace)
- nepravidelnosti a/nebo změny menstruačního krvácení.
- plicní arteriální hypertenze – onemocnění typické silným zúžením krevních cév v plicích což následně vede k vysokému krevnímu tlaku v krevních cévách, kterými proudí krev ze srdce do plic. Plicní arteriální hypertenze byla pozorována v různých časových odstupech od počátku léčby přípravkem Rebif a to až do několika let od zahájení léčby.
- zánět tukové tkáně pod kůží (panikulitida), v jehož důsledku se kůže může zdát tvrdá a mohou na ní případně vzniknout bolestivé zarudlé uzlíky nebo skvrny.

Bez porady s lékařem byste neměl(a) ukončit nebo měnit léčbu.

Děti a dospívající

Nežádoucí účinky u dětí a dospívajících jsou podobné nežádoucím účinkům pozorovaným u dospělých.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny

v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Rebif uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku za EXP.

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Chraňte před mrazem. (K zabránění náhodnému zmrazení nepokládejte přípravek do blízkosti mrazicí přihrádky).

Po první injekci spotřebujte do 28 dnů.

Zařízení (RebiSmart) obsahující předplněnou zásobní vložku přípravku Rebif se musí uchovávat ve skladovací krabici v chladničce (2 °C – 8 °C). Pro používání doma můžete vyjmout přípravek Rebif z chladničky a uchovávat ho při teplotě do 25 °C jednorázově po dobu až 14 dní. Přípravek Rebif musí být poté vrácen do chladničky a použit před uplynutím doby použitelnosti.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Nepoužívejte tento přípravek, pokud si všimnete viditelných známek snížené jakosti, např. jestliže roztok v zásobní vložce už není čirý a bezbarvý nebo pokud obsahuje částičky.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Rebif obsahuje

- Léčivou látkou je interferonum beta-1a. Jedna zásobní vložka obsahuje 132 mikrogramů, což odpovídá 36 miliónům mezinárodních jednotek interferonu beta-1a.
- Dalšími složkami jsou mannitol, poloxamer 188, methionin, benzylalkohol, trihydrát natrium-acetátu, kyselina octová, hydroxid sodný a voda pro injekci.

Jak přípravek Rebif vypadá a co obsahuje toto balení

Předplněná zásobní vložka (sklo typu 1), s pístovou zátkou (pryž) a tvarovaným víčkem (hliník a halobutylová pryž), obsahující 1,5 ml roztoku. Balení obsahuje 4 nebo 12 zásobních vložek. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Zásobní vložky mají být použity s elektronickým injekčním zařízením RebiSmart. Zařízení je poskytováno samostatně.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

Příbalová informace: informace pro uživatele

Rebif 8,8 mikrogramů/0,1 ml injekční roztok v zásobní vložce
Rebif 22 mikrogramů/0,25 ml injekční roztok v zásobní vložce
interferonum beta-1a
Balení k zahájení léčby

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Rebif a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Rebif používat
3. Jak se přípravek Rebif používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Rebif uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Rebif a k čemu se používá

Přípravek Rebif patří do skupiny léčiv známých jako interferony. Jsou to přirozené látky, které přenášejí informace mezi buňkami. Interferony se tvoří v těle a hrají nenahraditelnou roli v imunitním systému. Interferony zatím ne zcela známým mechanismem pomáhají zmírnit poškození centrálního nervového systému způsobené roztroušenou sklerózou.

Přípravek Rebif je vysoce čištěná rozpustná bílkovina podobná přirozenému interferonu beta, který se vytváří v lidském těle.

Přípravek Rebif je užíván k léčbě roztroušené sklerózy. Bylo prokázáno, že snižuje množství a závažnost relapsů a zpomaluje rozvoj invalidity. Je schválen též pro pacienty, kteří zaznamenali jednu klinickou příhodu, která je pravděpodobně první známkou roztroušené sklerózy.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Rebif používat

Nepoužívejte přípravek Rebif

- jestliže jste alergický(á) na přirozený či rekombinantní interferon beta nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6),
- jestliže v současné době trpíte těžkou depresí.

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku Rebif se poraďte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

- Přípravek Rebif by měl být užíván pouze pod dohledem Vašeho lékaře.
- Před zahájením léčby přípravkem Rebif si pozorně přečtěte a postupujte podle doporučení uvedeného v bodě „Jak se přípravek Rebif používá“, aby se snížilo riziko výskytu nekrózy v místě vpichu injekce (rozpad kůže a destrukce tkání), které bylo hlášeno u pacientů léčených přípravkem Rebif. Pokud zaznamenáte nepříjemné místní reakce, kontaktujte lékaře.

- Před použitím přípravku Rebif se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem, pokud trpíte alergií (přecitlivělostí) na nějaké léky.
- Během léčby se v malých cévách mohou vyskytnout krevní sraženiny. Tyto krevní sraženiny by mohly ovlivnit funkci ledvin. K tomu může dojít několik týdnů až několik let po zahájení léčby přípravkem Rebif. Může se stát, že lékař bude chtít zkontrolovat krevní tlak, krevní obraz (počet krevních destiček) a funkci ledvin.

Informujte svého lékaře v případě, že trpíte onemocněním:

- kostní dřeně,
- ledvin,
- jater,
- srdce,
- štítné žlázy,
- nebo trpíte depresemi,
- nebo se u Vás vyskytl epileptický záchvat,

aby lékař/lékařka mohl(a) pečlivě sledovat Vaši léčbu a případné zhoršení stavu.

Další léčivé přípravky a přípravek Rebif

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Lékaře informujte zejména v případě, že užíváte antiepileptika nebo antidepresiva.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek používat.

Neočekávají se žádné škodlivé účinky na kojené novorozence/kojence. Přípravek Rebif lze v období kojení podávat.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Účinky samotné nemoci nebo její léčby mohou ovlivnit Vaši schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Pokud máte obavy, pohovořte si o nich s lékařem.

Přípravek Rebif obsahuje sodík a benzylalkohol

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

Tento přípravek obsahuje 0,5 mg benzylalkoholu na dávku 0,1 ml a 1,25 mg benzylalkoholu na dávku 0,25 ml. Benzylalkohol může způsobit alergickou reakci.

Benzylalkohol je u malých dětí spojen s rizikem závažných nežádoucích účinků, jako jsou problémy s dýcháním (tzv. „gasping syndrom“).

Nepodávejte déle než 1 týden malým dětem (do 3 let) bez rady s lékařem nebo lékárníkem.

Požádejte o radu svého lékaře nebo lékárníka, pokud jste těhotná nebo kojíte, protože po podání většího množství benzylalkoholu může dojít k jeho nahromadění v těle, což může vyvolat nežádoucí účinky (tzv. „metabolická acidóza“).

3. Jak se přípravek Rebif používá

Tento lék je určen pro vícenásobné použití.

Vždy používejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem.

Zahájení léčby

Léčba se zahajuje postupným zvyšováním dávky (tak zvaná „titrace dávky“) po dobu 4 týdnů, aby se snížil výskyt některých nežádoucích účinků. Doporučuje se:

- Během prvního a druhého týdne podávat přípravek Rebif 8,8 mikrogramů třikrát týdně.
- Během třetího a čtvrtého týdne podávat přípravek Rebif 22 mikrogramů třikrát týdně.

Od pátého týdne dál, poté co jste ukončili zahajovací léčebné období, budete pokračovat v obvyklém režimu dávkování, které Vám předepsal Váš lékař.

Dávka

Obvyklá dávka je 44 mikrogramů (12 miliónů IU) třikrát týdně.

Nižší dávka 22 mikrogramů (6 miliónů IU) podávaná třikrát týdně se doporučuje pro pacienty s roztroušenou sklerózou, kteří nesnášejí vyšší dávku.

Přípravek Rebif by měl být podáván třikrát týdně a pokud možno:

- ve stejných třech dnech každý týden (nejméně 48 hodin od sebe, např. pondělí, středa, pátek),
- ve stejnou denní dobu (nejlépe večer).

Použití u dětí a dospívajících (ve věku 2 až 17 let)

Nebyly provedeny formální klinické studie u dětí nebo dospívajících. Dostupné klinické údaje však nasvědčují tomu, že bezpečnostní profil u dětí a dospívajících, kterým je podáván přípravek Rebif 22 mikrogramů nebo Rebif 44 mikrogramů třikrát týdně, je podobný bezpečnostnímu profilu pozorovanému u dospělých.

Použití u dětí (ve věku do 2 let)

U dětí mladších než 2 roky se použití přípravku Rebif nedoporučuje.

Způsob podání

- Přípravek Rebif je určen k subkutánnímu (podkožnímu) podání.
- První injekce musí být podána (podány) pod dohledem náležitě kvalifikovaného zdravotníka. Po dostatečném zaškolení si můžete přípravek Rebif zásobní vložky pomocí svého zařízení bezpečně aplikovat doma buď sám (sama) nebo za pomoci některého člena rodiny, přítele nebo opatrovatele.
- Balení pro zahájení léčby obsahuje dvě identické zásobní vložky přípravku Rebif a můžete zahájit léčbu jakoukoli z nich.
- Zásobní vložka se má používat s elektronickým injekčním zařízením RebiSmart.
- Úplný návod k použití je přiložen k Vašemu zařízení. Přečtěte si jej, prosím, pečlivě.
- Krátký návod, jak používat přípravek Rebif zásobní vložky, je uveden níže.

Než začnete

- Pečlivě si umyjte ruce mýdlem a vodou.
- Vyjměte zásobní vložku přípravku Rebif z obalu sloupnutím plastického krytu.
- Zkontrolujte (ihned po vyjmutí z ledničky), zda zásobní vložka není v obalu nebo uvnitř zařízení zmrzlá. Měl by se používat pouze čirý až opalescentní roztok bez částic a bez viditelných známek poškození.
- Při vkládání zásobní vložky do zařízení a aplikaci injekce postupujte podle pokynů uživatelské příručky (Návod k použití) svého zařízení.

Kam podávat injekce přípravku Rebif



- Zvolte místo vpichu injekce. Váš lékař Vám doporučí možná místa pro vpich injekce (vhodná místa jsou horní část stehna, dolní část břicha). Držte stříkačku jako tužku nebo šipku. Doporučuje se udržovat si přehled o místech vpichu a pravidelně je obměňovat tak, aby do jednoho místa nebyla injekce vpichována příliš často, aby se minimalizovalo riziko nekrózy v místě vpichu.
- POZN.: nevpichujte injekci do míst, kde cítíte zduření, pevné uzlíky nebo bolest; informujte svého lékaře nebo zdravotnického pracovníka o všem neobvyklém, čeho si všimnete.
- Před aplikací injekce použijte alkoholový tampón k očištění kůže v místě vpichu injekce. Nechte kůži oschnout. Pokud na kůži zůstane trochu alkoholu, můžete cítit pálení.

Jak podávat injekce přípravku Rebif

- Od svého lékaře se dozvíte, jak navolit správnou dávku. Přečtěte si také pokyny v příručce, která je přiložena k Vašemu zařízení (RebiSmart).

RebiSmart	• RebiSmart je naprogramovaný tak, aby Vás provedl celým procesem zahájení a automaticky zvyšoval dávku během úvodní fáze léčby. Také Vás bude informovat, kdy je třeba vyměnit zásobní vložku. • Vy nebo Váš lékař budete muset vybrat předepsanou dávku prostřednictvím nabídky RebiSmart, čímž bude zajištěno, že Vaše dávka bude správně zaznamenána. • Pro aktivaci nabídky „zahájení léčby/titrace“ musíte nejprve Vy nebo Váš lékař zadat 44 mikrogramů, poté vyberete „zahájení léčby/ titrace“, vyberete „zapn.“ a zapnutí „zahájení léčby/titrace“ ještě potvrdíte stisknutím tlačítka „ok“.
	• Zařízení zajistí, že: – Během prvního a druhého týdne bude aplikován Rebif 8,8 mikrogramů třikrát týdně. – Během třetího a čtvrtého týdne bude aplikován Rebif 22 mikrogramů třikrát týdně. – Od pátého týdne se RebiSmart automaticky přepne na obvyklý režim dávkování. • RebiSmart přiložte pod pravým úhlem (90°) na kůži. • Stiskněte tlačítko injekce. Během injekce bude tlačítko blikat. • Počkejte, až světlo zhasne. To je signál, že je injekce dokončena. • Zařízení RebiSmart z místa injekce odstraňte.

Po aplikaci injekce přípravku Rebif pomocí zařízení RebiSmart

- Jehlu odstraňte a zlikvidujte v souladu s uživatelskou příručkou, kterou jste obdržel(a) se svým zařízením.
- Místo vpichu jemně masírujte suchým kusem vaty nebo gázy.
- Uložte zařízení s vloženou zásobní vložkou přípravku Rebif podle instrukcí v bodu 5 "Jak přípravek Rebif uchovávat".

Pokud máte další otázky, zeptejte se, prosím, svého lékaře, zdravotní sestry nebo lékárníka.

Jestliže jste použil(a) více přípravku Rebif, než jste měl(a)

V případě předávkování kontaktujte lékaře okamžitě.

Jestliže jste zapomněl(a) použít přípravek Rebif

Jestliže vynecháte dávku, pokračujte podle původního dávkovacího schématu. Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Jestliže jste přestal(a) používat přípravek Rebif

Účinky přípravku Rebif se nemusejí projevit ihned. Proto, aby se dostavil požadovaný výsledek, neměl(a) byste přípravek Rebif přestat užívat. Nejste-li si jist(a) přínosy léčby, poraďte se s lékařem.

Bez konzultace s lékařem byste neměl(a) léčbu ukončit.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Informujte ihned svého lékaře, pokud se u Vás vyskytne některý z následujících závažných nežádoucích účinků:

- **Závažné reakce z přecitlivělosti (alergické reakce).** Pokud se u Vás objeví bezprostředně po podání přípravku Rebif náhlé obtíže s dýcháním, které se mohou vyskytnout v souvislosti s otokem obličeje, rtů, jazyka nebo krku, kopřivkou, svěděním celého těla a pocitem slabosti nebo mdloby, kontaktujte ihned svého lékaře nebo vyhledejte neodkladnou lékařskou pomoc. Tyto reakce jsou *vzácné* (mohou postihovat až 1 z 1 000 pacientů).
- Informujte svého lékaře ihned, pokud se u Vás objeví následující možné příznaky **poruchy jater**: žloutenka (zažloutnutí kůže nebo bělma očí), rozsáhlé svědění, ztráta chuti k jídlu spolu s nevolností a zvracením a snadná tvorba modřin na kůži. Těžké poruchy jater mohou být spojeny s dalšími příznaky, jako jsou obtíže s koncentrací, spavost a zmatenost.
- **Deprese** je *častá* (může postihovat až 1 z 10 pacientů) u pacientů s roztroušenou sklerózou. Pokud se budete cítit **depresivně nebo pokud se u Vás vyskytnou sebevražedné myšlenky**, oznamte to ihned svému lékaři.

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z následujících nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři:

- **Příznaky podobné chřipce**, jako je bolest hlavy, horečka, zimnice, bolest svalů a kloubů, únava a nevolnost jsou *velmi časté* (může postihovat více než 1 z 10 pacientů). Tyto příznaky jsou obvykle mírné, jsou častější na začátku léčby a snižují se v jejím průběhu. Pro snížení těchto příznaků Vám může lékař doporučit vzít si léky proti horečce a bolesti před užitím přípravku Rebif a pak během 24 hodin po každé injekci.
- **Reakce v místě aplikace injekce** zahrnující zarudnutí, otok, změnu barvy, zánět, bolest a porušení kůže *jsou velmi časté*. Výskyt reakcí v místě aplikace injekce se obvykle v průběhu času snižuje. Destrukce tkáně (nekróza), absces a zatvrdnutí v místě vpichu jsou *méně časté* (mohou postihovat až 1 ze 100 pacientů). Viz doporučení v bodě „Upozornění a opatření“ pro minimalizaci rizika reakcí v místě aplikace injekce. Místo aplikace injekce může být infikováno (*méně časté*); kůže může být oteklá, citlivá a tvrdá a celá oblast může být velmi bolestivá. Pokud se u Vás objeví jakékoli tyto příznaky, poraďte se se svým lékařem..
- Výsledky některých **laboratorních vyšetření** mohou být změněny. Pacient si obvykle těchto změn nevšimne (žádné příznaky), změny jsou obvykle přechodné a mírné a většinou nevyžadují zvláštní léčbu.

Počet červených a bílých krvinek nebo krevních destiček se může snižovat buď samostatně (*velmi často*), nebo současně (*vzácně*). Mezi možné příznaky vyplývající z těchto změn by mohly patřit únava, snížená schopnost obrany proti infekci, tvorba modřin nebo nevysvětlitelné krvácení. Mohou být změněny jaterní testy (*velmi často*). Byl také zaznamenán zánět jater (*méně často*). Pokud se u Vás objeví příznaky naznačující poruchu jater, jako je ztráta chuti k jídlu s dalšími příznaky, jako je nevolnost, zvracení, žloutenka, kontaktujte, prosím, ihned svého lékaře (viz výše „Informujte ihned svého lékaře”).

- **Porucha funkce štítné žlázy** je *méně častá*. Štítná žláza může vykazovat zvýšenou nebo nedostatečnou funkci. Tyto změny v aktivitě štítné žlázy pacient téměř vždy nevnímá jako příznaky, avšak Váš lékař může podle potřeby doporučit vyšetření štítné žlázy.
- **Pseudo-relaps roztroušené sklerózy** (*frekvence není známa*): Existuje možnost, že na začátku léčby přípravkem Rebif se u Vás objeví příznaky, které budou podobné příznakům při relapsu (opětné zhoršení zdravotního stavu) roztroušené sklerózy. Můžete například cítit výrazné napětí nebo slabost ve svalích, což Vám bude bránit v pohybu. V některých případech souvisí tyto příznaky s horečkou nebo příznaky podobnými chřipce popsány výše. Pokud si všimnete jakýchkoli těchto nežádoucích účinků, informujte svého lékaře.

Další možné nežádoucí účinky:

Velmi časté (mohou postihovat více než 1 z 10 pacientů):

- bolest hlavy

Časté (mohou postihovat až 1 z 10 pacientů):

- nespavost (poruchy spánku)
- průjem, nevolnost, zvracení
- svědění, vyrážka (kožní erupce)
- bolest svalů a kloubů
- únava, horečka, zimnice
- vypadávání vlasů

Méně časté (mohou postihovat až 1 ze 100 pacientů):

- kopřivka
- epileptické záchvaty
- zánět jater (hepatitida)
- dechové potíže
- krevní sraženiny, jako je hluboká žilní trombóza
- poruchy sítnice (zadní část oka), jako je zánět nebo krevní sraženiny s následnými poruchami zraku (poruchy zraku, ztráta zraku)
- zvýšené pocení

Vzácné (mohou postihovat až 1 z 1 000 pacientů):

- Sebevražedný pokus
- Závažné kožní reakce – některé se slizničními lézemi
- Krevní sraženiny v malých cévách mohou ovlivnit funkci ledvin (trombotická trombocytopenická purpura nebo hemolyticko-uremický syndrom). Mezi příznaky může patřit zvýšená tvorba modřin, krvácení, horečka, výrazná slabost, bolest hlavy, závrať či pocit na omdlení. Může se stát, že lékař zjistí, že máte změny v krevním obraze či změny funkce ledvin.
- Lupus erytematodes indukovaný léky: nežádoucí účinek dlouhodobé léčby přípravkem Rebif. Příznaky mohou zahrnovat bolest svalů a kloubů, otok a vyrážku. Mohou se u Vás také objevit další známky, jako je horečka, snížení tělesné hmotnosti a únava. Příznaky obvykle vymizí během jednoho až dvou týdnů po ukončení léčby.
- Problémy s ledvinami, včetně jizvení, které může snižovat funkci ledvin. Pokud se u Vás objeví některé nebo všechny z těchto příznaků:
 - pěnivá moč,

- únava,
 - otok, zvláště kotníků a očních víček a přírůstek tělesné hmotnosti,
- informujte svého lékaře, protože se může jednat o známky možných problémů s ledvinami.

Následující nežádoucí účinky byly hlášeny u interferonu beta (frekvence není známa)

- závratě
- nervozita
- ztráta chuti k jídlu
- rozšíření krevních cév a bušení srdce (palpitace)
- nepravidelnosti a/nebo změny menstruačního krvácení.
- plicní arteriální hypertenze – onemocnění typické silným zúžením krevních cév v plicích což následně vede k vysokému krevnímu tlaku v krevních cévách, kterými proudí krev ze srdce do plic. Plicní arteriální hypertenze byla pozorována v různých časových odstupech od počátku léčby přípravkem Rebif a to až do několika let od zahájení léčby.
- zánět tukové tkáně pod kůží (panikulitida), v jehož důsledku se kůže může zdát tvrdá a mohou na ní případně vzniknout bolestivé zarudlé uzlíky nebo skvrny.

Bez porady s lékařem byste neměl(a) ukončit nebo měnit léčbu.

Děti a dospívající

Nežádoucí účinky u dětí a dospívajících jsou podobné nežádoucím účinkům pozorovaným u dospělých.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Rebif uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku za EXP.

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Chraňte před mrazem. (K zabránění náhodnému zmrazení nepokládejte přípravek do blízkosti mrazicí přihrádky).

Po první injekci spotřebujte do 28 dnů.

Zařízení (RebiSmart) obsahující předplněnou zásobní vložku přípravku Rebif se musí uchovávat ve skladovací krabici v chladničce (2 °C – 8 °C). Pro používání doma můžete vyjmout přípravek Rebif z chladničky a uchovávat ho při teplotě do 25 °C jednorázově po dobu až 14 dní. Přípravek Rebif musí být poté vrácen do chladničky a použit před uplynutím doby použitelnosti.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Nepoužívejte tento přípravek, pokud si všimnete viditelných známek snížené jakosti, např. jestliže roztok v zásobní vložce už není čirý a bezbarvý nebo pokud obsahuje částičky.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Rebif obsahuje

- Léčivou látkou je interferonum beta-1a. Jedna zásobní vložka obsahuje 132 mikrogramů, což odpovídá 36 miliónům mezinárodních jednotek (IU) interferonu beta-1a.
- Dalšími složkami jsou mannitol, poloxamer 188, methionin, benzylalkohol, trihydrát natrium-acetátu, kyselina octová, hydroxid sodný a voda pro injekci.

Jak přípravek Rebif vypadá a co obsahuje toto balení

Předplněná zásobní vložka (sklo typu 1), s pístovou zátkou (pryž) a tvarovaným víčkem (hliník a halobutylová pryž), obsahující 1,5 ml roztoku. Balení obsahuje 2 zásobní vložky.

Zásobní vložky mají být použity s elektronickým injekčním zařízením RebiSmart. Zařízení je poskytováno samostatně.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

Příbalová informace: informace pro uživatele

Rebif 22 mikrogramů injekční roztok v předplněném peru interferonum beta-1a

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Rebif a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Rebif používat
3. Jak se přípravek Rebif používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Rebif uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Rebif a k čemu se používá

Přípravek Rebif patří do skupiny léčiv známých jako interferony. Jsou to přirozené látky, které přenášejí informace mezi buňkami. Interferony se tvoří v těle a hrají nenahraditelnou roli v imunitním systému. Interferony zatím ne zcela známým mechanismem pomáhají zmírnit poškození centrálního nervového systému způsobené roztroušenou sklerózou.

Přípravek Rebif je vysoce čištěná rozpustná bílkovina podobná přirozenému interferonu beta, který se vytváří v lidském těle.

Přípravek Rebif je užíván k léčbě roztroušené sklerózy. Bylo prokázáno, že snižuje množství a závažnost relapsů a zpomaluje rozvoj invalidity.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Rebif používat

Nepoužívejte přípravek Rebif

- jestliže jste alergický(á) na přirozený či rekombinantní interferon beta nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6),
- jestliže v současné době trpíte těžkou depresí.

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku Rebif se poraďte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

- Přípravek Rebif by měl být užíván pouze pod dohledem Vašeho lékaře.
- Před zahájením léčby přípravkem Rebif si pozorně přečtěte a postupujte podle “Návodu k použití pro RebiDose”, uvedeného v samostatné brožuře, aby se snížilo riziko výskytu nekrózy v místě vpichu injekce (rozpad kůže a destrukce tkání), které bylo hlášeno u pacientů léčených přípravkem Rebif. Pokud zaznamenáte nepříjemné místní reakce, kontaktujte lékaře.
- Před použitím přípravku Rebif se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem, pokud trpíte alergií (přecitlivělostí) na nějaké léky.

- Během léčby se v malých cévách mohou vyskytnout krevní sraženiny. Tyto krevní sraženiny by mohly ovlivnit funkci ledvin. K tomu může dojít několik týdnů až několik let po zahájení léčby přípravkem Rebif. Může se stát, že lékař bude chtít zkontrolovat krevní tlak, krevní obraz (počet krevních destiček) a funkci ledvin.

Informujte svého lékaře v případě, že trpíte onemocněním:

- kostní dřeně,
- ledvin,
- jater,
- srdce,
- štítné žlázy,
- nebo trpíte depresemi,
- nebo se u Vás vyskytl epileptický záchvat,

aby lékař/lékařka mohl(a) pečlivě sledovat Vaši léčbu a případné zhoršení stavu.

Další léčivé přípravky a přípravek Rebif

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Lékaře informujte zejména v případě, že užíváte antiepileptika nebo antidepresiva.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek používat.

Neočekávají se žádné škodlivé účinky na kojené novorozence/kojence. Přípravek Rebif lze v období kojení podávat.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Účinky samotné nemoci nebo její léčby mohou ovlivnit Vaši schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Pokud máte obavy, pohovořte si o nich s lékařem.

Přípravek Rebif obsahuje sodík a benzylalkohol

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

Tento přípravek obsahuje 2,5 mg benzylalkoholu na dávku. Benzylalkohol může způsobit alergickou reakci.

Benzylalkohol je u malých dětí spojen s rizikem závažných nežádoucích účinků, jako jsou problémy s dýcháním (tzv. „gasping syndrom“).

Nepodávejte déle než 1 týden malým dětem (do 3 let) bez rady s lékařem nebo lékárníkem.

Požádejte o radu svého lékaře nebo lékárníka, pokud jste těhotná nebo kojíte, protože po podání většího množství benzylalkoholu může dojít k jeho nahromadění v těle, což může vyvolat nežádoucí účinky (tzv. „metabolická acidóza“).

3. Jak se přípravek Rebif používá

Vždy používejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem.

Dávka

Obvyklá dávka je 44 mikrogramů (12 miliónů IU) třikrát týdně. Váš lékař Vám předepsal nižší dávku 22 mikrogramů (6 miliónů IU) podávanou třikrát týdně. Tato nižší dávka se doporučuje u pacientů, kteří nesnášejí vyšší dávku.

Přípravek Rebif by měl být podáván třikrát týdně a pokud možno:

- ve stejných třech dnech každý týden (nejméně 48 hodin od sebe, např. pondělí, středa, pátek),
- ve stejnou denní dobu (nejlépe večer).

Použití u dětí a dospívajících (ve věku 2 až 17 let)

Nebyly provedeny formální klinické studie u dětí nebo dospívajících. Dostupné klinické údaje však nasvědčují tomu, že bezpečnostní profil u dětí a dospívajících, kterým je podáván přípravek Rebif 22 mikrogramů nebo Rebif 44 mikrogramů třikrát týdně, je podobný bezpečnostnímu profilu pozorovanému u dospělých.

Použití u dětí (ve věku do 2 let)

U dětí mladších než 2 roky se použití přípravku Rebif nedoporučuje.

Způsob podání

- Přípravek Rebif se podává injekcí pod kůži (subkutánně) za pomoci předplněného pera zvaného „RebiDose“.
- Pero RebiDose je určeno pouze k jednorázovému použití.
- První injekce musí být podána (podány) pod dohledem náležitě kvalifikovaného zdravotníka. Po dostatečném zaškolení si můžete přípravek Rebif předplněné pero aplikovat doma buď sám (sama) nebo za pomoci některého člena rodiny, přítele nebo opatrovatele.
- Pokud provádíte aplikaci tímto způsobem, přečtěte si pečlivě „*Návod k použití pro RebiDose*“, který je uvedený v samostatné brožůře a dodržujte instrukce v něm uvedené.

K použití je vhodný pouze čirý až opalescentní roztok bez částic a bez viditelných známek snížené jakosti.

Jestliže jste použil(a) více přípravku Rebif, než jste měl(a)

V případě předávkování kontaktujte lékaře okamžitě.

Jestliže jste zapomněl(a) použít přípravek Rebif

Jestliže vynecháte dávku, pokračujte podle původního dávkovacího schématu. Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Jestliže jste přestal(a) používat přípravek Rebif

Účinky přípravku Rebif se nemusejí projevit ihned. Proto, aby se dostavil požadovaný výsledek, neměl(a) byste přípravek Rebif přestat užívat. Nejste-li si jist(a) přínosy léčby, porad'te se s lékařem.

Bez konzultace s lékařem byste neměl(a) léčbu ukončit.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Informujte ihned svého lékaře, pokud se u Vás vyskytne některý z následujících závažných nežádoucích účinků:

- **Závažné reakce z přecitlivělosti (alergické reakce).** Pokud se u Vás objeví bezprostředně po podání přípravku Rebif náhlé obtíže s dýcháním, které se mohou vyskytnout v souvislosti s otokem obličeje, rtů, jazyka nebo krku, kopřivkou, svěděním celého těla a pocitem slabosti nebo mdloby, kontaktujte ihned svého lékaře nebo vyhledejte neodkladnou lékařskou pomoc. Tyto reakce jsou *vzácné* (mohou postihovat až 1 z 1 000 pacientů).

- Informujte svého lékaře ihned, pokud se u Vás objeví následující možné příznaky **poruchy jater**: žloutenka (zažloutnutí kůže nebo bělma očí), rozsáhlé svědění, ztráta chuti k jídlu spolu s nevolností a zvracením a snadná tvorba modřin na kůži. Těžké poruchy jater mohou být spojeny s dalšími příznaky, jako jsou obtíže s koncentrací, spavost a zmatenost.
- **Deprese** je *častá* (může postihovat až 1 z 10 pacientů) u pacientů s roztroušenou sklerózou. Pokud se budete cítit **depresivně nebo pokud se u Vás vyskytnou sebevražedné myšlenky**, oznamte to ihned svému lékaři.

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z následujících nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři:

- **Příznaky podobné chřipce**, jako je bolest hlavy, horečka, zimnice, bolest svalů a kloubů, únava a nevolnost jsou *velmi časté* (může postihovat více než 1 z 10 pacientů). Tyto příznaky jsou obvykle mírné, jsou častější na začátku léčby a snižují se v jejím průběhu. Pro snížení těchto příznaků Vám může lékař doporučit vzít si léky proti horečce a bolesti před užitím přípravku Rebif a pak během 24 hodin po každé injekci.
- **Reakce v místě aplikace injekce** zahrnující zarudnutí, otok, změnu barvy, zánět, bolest a porušení kůže *jsou velmi časté*. Výskyt reakcí v místě aplikace injekce se obvykle v průběhu času snižuje. Destrukce tkáně (nekróza), absces a zatvrdnutí v místě vpichu jsou *méně časté* (mohou postihovat až 1 ze 100 pacientů). Viz doporučení v bodě „Upozornění a opatření“ pro minimalizaci rizika reakcí v místě aplikace injekce. Místo aplikace injekce může být infikováno (*méně časté*); kůže může být oteklá, citlivá a tvrdá a celá oblast může být velmi bolestivá. Pokud se u Vás objeví jakékoli tyto příznaky, poraďte se se svým lékařem.
- Výsledky některých **laboratorních vyšetření** mohou být změněny. Pacient si obvykle těchto změn nevšimne (žádné příznaky), změny jsou obvykle přechodné a mírné a většinou nevyžadují zvláštní léčbu. Počet červených a bílých krvinek nebo krevních destiček se může snižovat buď samostatně (*velmi časté*), nebo současně (*vzácné*). Mezi možné příznaky vyplývající z těchto změn by mohly patřit únava, snížená schopnost obrany proti infekci, tvorba modřin nebo nevysvětlitelné krvácení. Mohou být změněny jaterní testy (*velmi časté*). Byl také zaznamenán zánět jater (*méně časté*). Pokud se u Vás objeví příznaky naznačující poruchu jater, jako je ztráta chuti k jídlu s dalšími příznaky, jako je nevolnost, zvracení, žloutenka, kontaktujte, prosím, ihned svého lékaře (viz výše „Informujte ihned svého lékaře“).
- **Porucha funkce štítné žlázy** je *méně častá*. Štítná žláza může vykazovat zvýšenou nebo nedostatečnou funkci. Tyto změny v aktivitě štítné žlázy pacient téměř vždy nevnímá jako příznaky, avšak Váš lékař může podle potřeby doporučit vyšetření štítné žlázy.
- **Pseudo-relaps roztroušené sklerózy (frekvence není známa)**: Existuje možnost, že na začátku léčby přípravkem Rebif se u Vás objeví příznaky, které budou podobné příznakům při relapsu (opětné zhoršení zdravotního stavu) roztroušené sklerózy. Můžete například cítit výrazné napětí nebo slabost ve svazech, což Vám bude bránit v pohybu. V některých případech souvisí tyto příznaky s horečkou nebo příznaky podobnými chřipce popsány výše. Pokud si všimnete jakýchkoli těchto nežádoucích účinků, informujte svého lékaře.

Další možné nežádoucí účinky:

Velmi časté (mohou postihovat více než 1 z 10 pacientů):

- bolest hlavy

Časté (mohou postihovat až 1 z 10 pacientů):

- nespavost (poruchy spánku)
- průjem, nevolnost, zvracení
- svědění, vyrážka (kožní erupce)
- bolest svalů a kloubů
- únava, horečka, zimnice
- vypadávání vlasů

Méně časté (mohou postihovat až 1 ze 100 pacientů):

- kopřivka
- epileptické záchvaty
- zánět jater (hepatitida)
- dechové potíže
- krevní sraženiny, jako je hluboká žilní trombóza
- poruchy sítnice (zadní část oka), jako je zánět nebo krevní sraženiny s následnými poruchami zraku (poruchy zraku, ztráta zraku)
- zvýšené pocení

Vzácné (mohou postihovat až 1 z 1 000 pacientů):

- Sebevražedný pokus
- Závažné kožní reakce – některé se slizničními lézemi
- Krevní sraženiny v malých cévách mohou ovlivnit funkci ledvin (trombotická trombocytopenická purpura nebo hemolyticko-uremický syndrom). Mezi příznaky může patřit zvýšená tvorba modřin, krvácení, horečka, výrazná slabost, bolest hlavy, závrat' či pocit na omdlení. Může se stát, že lékař zjistí, že máte změny v krevním obraze či změny funkce ledvin.
- Lupus erytematodes indukovaný léky: nežádoucí účinek dlouhodobé léčby přípravkem Rebif. Příznaky mohou zahrnovat bolest svalů a kloubů, otok a vyrážku. Mohou se u Vás také objevit další známky, jako je horečka, snížení tělesné hmotnosti a únava. Příznaky obvykle vymizí během jednoho až dvou týdnů po ukončení léčby.
- Problémy s ledvinami, včetně jizvení, které může snižovat funkci ledvin.
Pokud se u Vás objeví některé nebo všechny z těchto příznaků:
 - pěnivá moč,
 - únava,
 - otok, zvláště kotníků a očních víček a přírůstek tělesné hmotnosti,informujte svého lékaře, protože se může jednat o známky možných problémů s ledvinami.

Následující nežádoucí účinky byly hlášeny u interferonu beta (frekvence není známa)

- závratě
- nervozita
- ztráta chuti k jídlu
- rozšíření krevních cév a bušení srdce (palpitace)
- nepravidelnosti a/nebo změny menstruačního krvácení.
- plicní arteriální hypertenze – onemocnění typické silným zúžením krevních cév v plicích což následně vede k vysokému krevnímu tlaku v krevních cévách, kterými proudí krev ze srdce do plic. Plicní arteriální hypertenze byla pozorována v různých časových odstupech od počátku léčby přípravkem Rebif a to až do několika let od zahájení léčby.
- zánět tukové tkáně pod kůží (panikulitida), v jehož důsledku se kůže může zdát tvrdá a mohou na ní případně vzniknout bolestivé zarudlé uzlíky nebo skvrny.

Bez porady s lékařem byste neměl(a) ukončit nebo měnit léčbu.

Děti a dospívající

Nežádoucí účinky u dětí a dospívajících jsou podobné nežádoucím účinkům pozorovaným u dospělých.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Rebif uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku za EXP.

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Chraňte před mrazem. (K zabránění náhodnému zmrazení nepokládejte přípravek do blízkosti mrazicí přihrádky).

Pro používání doma můžete vyjmout přípravek Rebif z chladničky a uchovávat ho při teplotě do 25 °C jednorázově po dobu až 14 dní. Přípravek Rebif musí být poté vrácen do chladničky a použit před uplynutím doby použitelnosti.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Nepoužívejte tento přípravek, pokud si všimnete viditelných známek snížené jakosti, např. jestliže roztok už není čirý nebo pokud obsahuje částice.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Rebif obsahuje

- Léčivou látkou je interferonum beta-1a. Jedno předplněné pero obsahuje 22 mikrogramů, což odpovídá 6 miliónům mezinárodních jednotek interferonu beta-1a.
- Dalšími složkami jsou mannitol, poloxamer 188, methionin, benzylalkohol, trihydrát natrium-acetátu, kyselina octová, hydroxid sodný a voda pro injekci.

Jak přípravek Rebif vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Rebif je dostupný jako injekční roztok v předplněném peru, určeném pro vlastní podání. Roztok přípravku Rebif je čirý až opalescentní. Předplněná pera obsahují 0,5 ml roztoku a jsou připravena k použití

Přípravek Rebif je dostupný v balení po 1, 3 a 12 předplněných perech (RebiDose). Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

Návod k použití pro RebiDose

JAK POUŽÍVAT PŘÍPRAVEK REBIF V PŘEDPLNĚNÉM PERU (RebiDose)

- Tato část obsahuje informace, jak používat RebiDose.
- Přípravek Rebif se podává injekcí pod kůži (subkutánně).
- Pero RebiDose je určeno pouze k jednorázovému použití.
- První injekce musí být podána (podány) pod dohledem náležitě kvalifikovaného zdravotníka. Po dostatečném zaškolení si můžete RebiDose aplikovat doma buď sám (sama) nebo za pomoci některého člena rodiny, přítele nebo opatrovatele. Jestliže máte ke způsobu podání injekce dotazy, obraťte se na svého lékaře, zdravotní sestru nebo lékárníka.
- Před použitím pera RebiDose si pečlivě přečtěte následující instrukce.

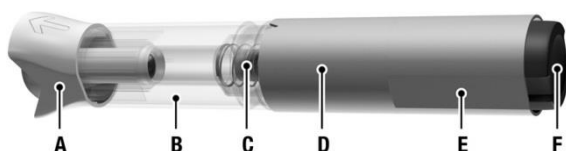
Potřebné vybavení

Pro podání injekce budete potřebovat:

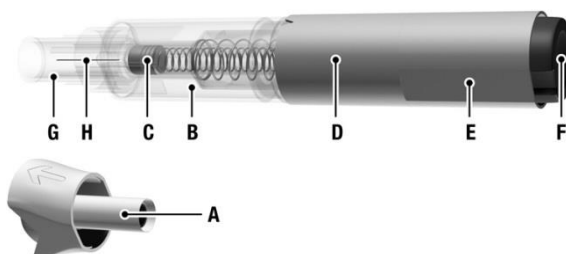
- nový RebiDose
- alkoholové nebo obdobné tampóny
- suchý vatový tampón nebo gázu

Níže je obrázek znázorňující, jak RebiDose vypadá.

Před injekcí



Po injekci



- A. Víčko
- B. Průhledné okénko
- C. Píst
- D. Označení
- E. Hlavní část
- F. Tlačítko
- G. Bezpečnostní kryt
- H. Jehla

Dříve než začnete

- Pečlivě si umyjte ruce mýdlem a vodou.
- Vyjměte RebiDose z obalu sloupnutím plastového krytu.
- Zkontrolujte vzhled přípravku Rebif skrz průhledné okénko. Přípravek musí být čirý až opalescentní, bez částic a bez viditelných známek snížené jakosti. Pokud se v přípravku nacházejí částice nebo jiné viditelné známky snížené jakosti, přípravek nepoužívejte a požádejte o pomoc svého lékaře, zdravotní sestru nebo lékárníka.

- Zkontrolujte dobu použitelnosti na štítku RebiDose nebo na krabičce (označenou jako „EXP“). Nepoužívejte RebiDose po uplynutí doby použitelnosti.

Kam podat injekci perem RebiDose



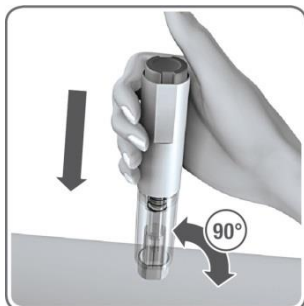
- Zvolte místo vpichu injekce. Váš lékař Vám doporučí možná místa (vhodná je horní část stehen nebo dolní část břicha).
- Udržujte si přehled o místech vpichu a pravidelně je obměňujte, aby nedocházelo k časté aplikaci do jedné oblasti. Tímto způsobem se minimalizuje riziko poškození kůže (nekrózy).
- POZN.: nevpicujte injekci do míst, kde cítíte zduření, pevné uzlíky nebo bolest, informujte svého lékaře o všem neobvyklém, čeho si všimnete.

Jak podávat injekce RebiDose

- Neodstraňujte víčko dříve, než jste připraven (a) k podání injekce.
- Před aplikací injekce použijte alkoholový tampón k očištění kůže v místě vpichu injekce. Nechte kůži oschnout. Pokud na kůži zůstane trochu alkoholu, můžete cítit pálení.



- Držte RebiDose za hlavní část a druhou rukou sejmete víčko.



- RebiDose držte kolmo (90 stupňů) k místu vpichu. Stlačte pero proti své kůži až ucítíte odpor. Tím se uvolní tlačítko.



- Udržujte dostatečný tlak na kůži a palcem stiskněte tlačítko. Uslyšíte cvaknutí, které označuje začátek podání injekce a píst se začne pohybovat. Udržujte pero RebiDose přitlačené ke kůži alespoň 10 sekund, aby došlo k aplikaci veškerého léčiva. Po začátku podávání injekce již není třeba stláčet palcem tlačítko.



- Odejměte RebiDose z místa vpichu injekce. Bezpečnostní kryt chránící Vás před jehlou automaticky pojme jehlu a zablokuje ji.

Po injekci



- Podívejte se skrz průhledné okénko, abyste se ujistil(a), zda se píst přesunul na dno, jak je znázorněno na obrázku.
- Zrakem zkontrolujte, zda zde nezůstala žádná tekutina. Pokud tam tekutina zůstala, nebyl injekcí podán všechen lék a měl(a) byste požádat o radu svého lékaře nebo zdravotní sestru.

- Místo vpichu jemně masírujte suchým kusem vaty nebo gázy.
- **Víčko již zpět na použité pero RebiDose nenasazujte**, protože jehla je nyní chráněná bezpečnostním krytem. **Nestrkejte prsty do bezpečnostního krytu jehly.**
- Pero RebiDose je určeno pouze k jednorázovému použití a **nesmí** se použít opakovaně.
- Po dokončení aplikace injekce pero RebiDose ihned zlikvidujte. Zeptejte se svého lékárníka, jakým způsobem provádět bezpečnou likvidaci pera RebiDose.

Pokud máte jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, sestry nebo lékárníka.

Tento návod k použití byl naposledy revidován:

Příbalová informace: informace pro uživatele

Rebif 44 mikrogramů injekční roztok v předplněném peru interferonum beta-1a

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Rebif a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Rebif používat
3. Jak se přípravek Rebif používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Rebif uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Rebif a k čemu se používá

Přípravek Rebif patří do skupiny léčiv známých jako interferony. Jsou to přirozené látky, které přenášejí informace mezi buňkami. Interferony se tvoří v těle a hrají nenahraditelnou roli v imunitním systému. Interferony zatím ne zcela známým mechanismem pomáhají zmírnit poškození centrálního nervového systému způsobené roztroušenou sklerózou.

Přípravek Rebif je vysoce čištěná rozpustná bílkovina podobná přirozenému interferonu beta, který se vytváří v lidském těle.

Přípravek Rebif je užíván k léčbě roztroušené sklerózy. Bylo prokázáno, že snižuje množství a závažnost relapsů a zpomaluje rozvoj invalidity. Je schválen též pro pacienty, kteří zaznamenali jednu klinickou příhodu, která je pravděpodobně první známkou roztroušené sklerózy.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Rebif používat

Nepoužívejte přípravek Rebif

- jestliže jste alergický(á) na přirozený či rekombinantní interferon beta nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6),
- jestliže v současné době trpíte těžkou depresí.

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku Rebif se poraďte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

- Přípravek Rebif by měl být užíván pouze pod dohledem Vašeho lékaře.
- Před zahájením léčby přípravkem Rebif si pozorně přečtěte a postupujte podle “Návodu k použití pro RebiDose”, uvedeného v samostatné brožuře, aby se snížilo riziko výskytu nekrózy v místě vpichu injekce (rozpad kůže a destrukce tkání), které bylo hlášeno u pacientů léčených přípravkem Rebif. Pokud zaznamenáte nepříjemné místní reakce, kontaktujte lékaře.
- Před použitím přípravku Rebif se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem, pokud trpíte alergií (přecitlivělostí) na nějaké léky.

- Během léčby se v malých cévách mohou vyskytnout krevní sraženiny. Tyto krevní sraženiny by mohly ovlivnit funkci ledvin. K tomu může dojít několik týdnů až několik let po zahájení léčby přípravkem Rebif. Může se stát, že lékař bude chtít zkontrolovat krevní tlak, krevní obraz (počet krevních destiček) a funkci ledvin.

Informujte svého lékaře v případě, že trpíte onemocněním:

- kostní dřeně,
- ledvin,
- jater,
- srdce,
- štítné žlázy,
- nebo trpíte depresemi,
- nebo se u Vás vyskytl epileptický záchvat,

aby lékař/lékařka mohl(a) pečlivě sledovat Vaši léčbu a případné zhoršení stavu.

Další léčivé přípravky a přípravek Rebif

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Lékaře informujte zejména v případě, že užíváte antiepileptika nebo antidepresiva.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek používat.

Neočekávají se žádné škodlivé účinky na kojené novorozence/kojence. Přípravek Rebif lze v období kojení podávat.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Účinky samotné nemoci nebo její léčby mohou ovlivnit Vaši schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Pokud máte obavy, pohovořte si o nich s lékařem.

Přípravek Rebif obsahuje sodík a benzylalkohol

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

Tento přípravek obsahuje 2,5 mg benzylalkoholu na dávku. Benzylalkohol může způsobit alergickou reakci.

Benzylalkohol je u malých dětí spojen s rizikem závažných nežádoucích účinků, jako jsou problémy s dýcháním (tzv. „gasping syndrom“).

Nepodávejte déle než 1 týden malým dětem (do 3 let) bez rady s lékařem nebo lékárníkem.

Požádejte o radu svého lékaře nebo lékárníka, pokud jste těhotná nebo kojíte, protože po podání většího množství benzylalkoholu může dojít k jeho nahromadění v těle, což může vyvolat nežádoucí účinky (tzv. „metabolická acidóza“).

3. Jak se přípravek Rebif používá

Vždy používejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem.

Dávka

Pacienti, kteří prodělali jednu klinickou příhodu

Obvyklá dávka je 44 mikrogramů (12 miliónů IU) třikrát týdně.

Pacienti s roztroušenou sklerózou

Obvyklá dávka je 44 mikrogramů (12 miliónů IU) třikrát týdně.

Nižší dávka 22 mikrogramů (6 miliónů IU) podávaná třikrát týdně se doporučuje u pacientů, kteří nesnášejí vyšší dávku.

Přípravek Rebif by měl být podáván třikrát týdně a pokud možno:

- ve stejných třech dnech každý týden (nejméně 48 hodin od sebe, např. pondělí, středa, pátek),
- ve stejnou denní dobu (nejlépe večer).

Použití u dětí a dospívajících (ve věku 2 až 17 let)

Nebyly provedeny formální klinické studie u dětí nebo dospívajících. Dostupné klinické údaje však nasvědčují tomu, že bezpečnostní profil u dětí a dospívajících, kterým je podáván přípravek Rebif 22 mikrogramů nebo Rebif 44 mikrogramů třikrát týdně, je podobný bezpečnostnímu profilu pozorovanému u dospělých.

Použití u dětí (ve věku do 2 let)

U dětí mladších než 2 roky se použití přípravku Rebif nedoporučuje.

Způsob podání

- Přípravek Rebif se podává injekcí pod kůži (subkutánně) za pomoci předplněného pera zvaného „RebiDose“.
- Pero RebiDose je určeno pouze k jednorázovému použití.
- První injekce musí být podána (podány) pod dohledem náležitě kvalifikovaného zdravotníka. Po dostatečném zaškolení si můžete přípravek Rebif předplněné pero aplikovat doma buď sám (sama) nebo za pomoci některého člena rodiny, přítele nebo opatrovatele.
- Pokud provádíte aplikaci tímto způsobem, přečtěte si pečlivě „*Návod k použití pro RebiDose*“, který je uvedený v samostatné brožůře a dodržujte instrukce v něm uvedené.

K použití je vhodný pouze čirý až opalescentní roztok bez částic a bez viditelných známek snížené jakosti.

Jestliže jste použil(a) více přípravku Rebif, než jste měl(a)

V případě předávkování kontaktujte lékaře okamžitě.

Jestliže jste zapomněl(a) použít přípravek Rebif

Jestliže vynecháte dávku, pokračujte podle původního dávkovacího schématu. Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Jestliže jste přestal(a) používat přípravek Rebif

Účinky přípravku Rebif se nemusejí projevit ihned. Proto, aby se dostavil požadovaný výsledek, neměl(a) byste přípravek Rebif přestat užívat. Nejste-li si jist(a) přínosy léčby, poraďte se s lékařem.

Bez konzultace s lékařem byste neměl(a) léčbu ukončit.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Informujte ihned svého lékaře, pokud se u Vás vyskytne některý z následujících závažných nežádoucích účinků:

- **Závažné reakce z přecitlivělosti (alergické reakce).** Pokud se u Vás objeví bezprostředně po podání přípravku Rebif náhlé obtíže s dýcháním, které se mohou vyskytnout v souvislosti s otokem obličeje, rtů, jazyka nebo krku, kopřivkou, svěděním celého těla a pocitem slabosti nebo mdloby, kontaktujte ihned svého lékaře nebo vyhledejte neodkladnou lékařskou pomoc. Tyto reakce jsou *vzácné* (mohou postihovat až 1 z 1 000 pacientů).
- Informujte svého lékaře ihned, pokud se u Vás objeví následující možné příznaky **poruchy jater**: žloutenka (zažloutnutí kůže nebo bělma očí), rozsáhlé svědění, ztráta chuti k jídlu spolu s nevolností a zvracením a snadná tvorba modřin na kůži. Těžké poruchy jater mohou být spojeny s dalšími příznaky, jako jsou obtíže s koncentrací, spavost a zmatenost.
- **Deprese** je *častá* (může postihovat až 1 z 10 pacientů) u pacientů s roztroušenou sklerózou. Pokud se budete cítit **depresivně nebo pokud se u Vás vyskytnou sebevražedné myšlenky**, oznamte to ihned svému lékaři.

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z následujících nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři:

- **Příznaky podobné chřipce**, jako je bolest hlavy, horečka, zimnice, bolest svalů a kloubů, únava a nevolnost jsou *velmi časté* (může postihovat více než 1 z 10 pacientů). Tyto příznaky jsou obvykle mírné, jsou častější na začátku léčby a snižují se v jejím průběhu. Pro snížení těchto příznaků Vám může lékař doporučit vzít si léky proti horečce a bolesti před užitím přípravku Rebif a pak během 24 hodin po každé injekci.
- **Reakce v místě aplikace injekce** zahrnující zarudnutí, otok, změnu barvy, zánět, bolest a porušení kůže *jsou velmi časté*. Výskyt reakcí v místě aplikace injekce se obvykle v průběhu času snižuje. Destrukce tkáně (nekróza), absces a zatvrdnutí v místě vpichu jsou *méně časté* (mohou postihovat až 1 ze 100 pacientů). Viz doporučení v bodě „Upozornění a opatření“ pro minimalizaci rizika reakcí v místě aplikace injekce. Místo aplikace injekce může být infikováno (*méně časté*); kůže může být oteklá, citlivá a tvrdá a celá oblast může být velmi bolestivá. Pokud se u Vás objeví jakékoli tyto příznaky, poraďte se se svým lékařem.
- Výsledky některých **laboratorních vyšetření** mohou být změněny. Pacient si obvykle těchto změn nevšimne (žádné příznaky), změny jsou obvykle přechodné a mírné a většinou nevyžadují zvláštní léčbu. Počet červených a bílých krvinek nebo krevních destiček se může snižovat buď samostatně (*velmi časté*), nebo současně (*vzácné*). Mezi možné příznaky vyplývající z těchto změn by mohly patřit únava, snížená schopnost obrany proti infekci, tvorba modřin nebo nevysvětlitelné krvácení. Mohou být změněny jaterní testy (*velmi časté*). Byl také zaznamenán zánět jater (*méně časté*). Pokud se u Vás objeví příznaky naznačující poruchu jater, jako je ztráta chuti k jídlu s dalšími příznaky, jako je nevolnost, zvracení, žloutenka, kontaktujte, prosím, ihned svého lékaře (viz výše „Informujte ihned svého lékaře“).
- **Porucha funkce štítné žlázy** je *méně častá*. Štítná žláza může vykazovat zvýšenou nebo nedostatečnou funkci. Tyto změny v aktivitě štítné žlázy pacient téměř vždy nevnímá jako příznaky, avšak Váš lékař může podle potřeby doporučit vyšetření štítné žlázy.
- **Pseudo-relaps roztroušené sklerózy (frekvence není známa)**: Existuje možnost, že na začátku léčby přípravkem Rebif se u Vás objeví příznaky, které budou podobné příznakům při relapsu (opětné zhoršení zdravotního stavu) roztroušené sklerózy. Můžete například cítit výrazné napětí nebo slabost ve svazech, což Vám bude bránit v pohybu. V některých případech souvisí tyto

příznaky s horečkou nebo příznaky podobnými chřipce popsány výše. Pokud si všimnete jakýchkoli těchto nežádoucích účinků, informujte svého lékaře.

Další možné nežádoucí účinky:

Velmi časté (mohou postihovat více než 1 z 10 pacientů):

- bolest hlavy

Časté (mohou postihovat až 1 z 10 pacientů):

- nespavost (poruchy spánku)
- průjem, nevolnost, zvracení
- svědění, vyrážka (kožní erupce)
- bolest svalů a kloubů
- únava, horečka, zimnice
- vypadávání vlasů

Méně časté (mohou postihovat až 1 ze 100 pacientů):

- kopřivka
- epileptické záchvaty
- zánět jater (hepatitida)
- dechové potíže
- krevní sraženiny, jako je hluboká žilní trombóza
- poruchy sítnice (zadní část oka), jako je zánět nebo krevní sraženiny s následnými poruchami zraku (poruchy zraku, ztráta zraku)
- zvýšené pocení

Vzácné (mohou postihovat až 1 z 1 000 pacientů):

- Sebevražedný pokus
- Závažné kožní reakce – některé se slizničními lézemi
- Krevní sraženiny v malých cévách mohou ovlivnit funkci ledvin (trombotická trombocytopenická purpura nebo hemolyticko-uremický syndrom). Mezi příznaky může patřit zvýšená tvorba modřin, krvácení, horečka, výrazná slabost, bolest hlavy, závrať či pocit na omdlení. Může se stát, že lékař zjistí, že máte změny v krevním obraze či změny funkce ledvin.
- Lupus erytematodes indukovaný léky: nežádoucí účinek dlouhodobé léčby přípravkem Rebif. Příznaky mohou zahrnovat bolest svalů a kloubů, otok a vyrážku. Mohou se u Vás také objevit další známky, jako je horečka, snížení tělesné hmotnosti a únava. Příznaky obvykle vymizí během jednoho až dvou týdnů po ukončení léčby.
- Problémy s ledvinami, včetně jizvení, které může snižovat funkci ledvin. Pokud se u Vás objeví některé nebo všechny z těchto příznaků:
 - pěnivá moč,
 - únava,
 - otok, zvláště kotníků a očních víček a přírůstek tělesné hmotnosti,informujte svého lékaře, protože se může jednat o známky možných problémů s ledvinami.

Následující nežádoucí účinky byly hlášeny u interferonu beta (frekvence není známa)

- závratě
- nervozita
- ztráta chuti k jídlu
- rozšíření krevních cév a bušení srdce (palpitace)
- nepravidelnosti a/nebo změny menstruačního krvácení.
- plicní arteriální hypertenze – onemocnění typické silným zúžením krevních cév v plicích což následně vede k vysokému krevnímu tlaku v krevních cévách, kterými proudí krev ze srdce do plic. Plicní arteriální hypertenze byla pozorována v různých časových odstupech od počátku léčby přípravkem Rebif a to až do několika let od zahájení léčby.

- zánět tukové tkáně pod kůží (panikulitida), v jehož důsledku se kůže může zdát tvrdá a mohou na ní případně vzniknout bolestivé zarudlé uzlíky nebo skvrny.

Bez porady s lékařem byste neměl(a) ukončit nebo měnit léčbu.

Děti a dospívající

Nežádoucí účinky u dětí a dospívajících jsou podobné nežádoucím účinkům pozorovaným u dospělých.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Rebif uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku za EXP.

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Chraňte před mrazem. (K zabránění náhodnému zmrazení nepokládejte přípravek do blízkosti mrazicí přihrádky).

Pro používání doma můžete vyjmout přípravek Rebif z chladničky a uchovávat ho při teplotě do 25 °C jednorázově po dobu až 14 dní. Přípravek Rebif musí být poté vrácen do chladničky a použit před uplynutím doby použitelnosti.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Nepoužívejte tento přípravek, pokud si všimnete viditelných známek snížené jakosti, např. jestliže roztok už není čirý nebo pokud obsahuje částečky.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Rebif obsahuje

- Léčivou látkou je interferonum beta-1a. Jedno předplněné pero obsahuje 44 mikrogramů, což odpovídá 12 miliónům mezinárodních jednotek interferonu beta-1a.
- Dalšími složkami jsou mannitol, poloxamer 188, methionin, benzylalkohol, trihydrát natrium-acetátu, kyselina octová, hydroxid sodný a voda pro injekci.

Jak přípravek Rebif vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Rebif je dostupný jako injekční roztok v předplněném peru, určeném pro vlastní podání. Roztok přípravku Rebif je čirý až opalescentní. Předplněná pera obsahují 0,5 ml roztoku a jsou připraveny k použití.

Přípravek Rebif je dostupný v balení po 1, 3 a 12 předplněných perech (RebiDose). Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

Návod k použití pro RebiDose

JAK POUŽÍVAT PŘÍPRAVEK REBIF V PŘEDPLNĚNÉM PERU (RebiDose)

- Tato část obsahuje informace, jak používat RebiDose.
- Přípravek Rebif se podává injekcí pod kůži (subkutánně).
- Pero RebiDose je určeno pouze k jednorázovému použití.
- První injekce musí být podána (podány) pod dohledem náležitě kvalifikovaného zdravotníka. Po dostatečném zaškolení si můžete RebiDose aplikovat doma buď sám (sama) nebo za pomoci některého člena rodiny, přítele nebo opatrovatele. Jestliže máte ke způsobu podání injekce dotazy, obraťte se na svého lékaře, zdravotní sestru nebo lékárníka.
- Před použitím pera RebiDose si pečlivě přečtěte následující instrukce.

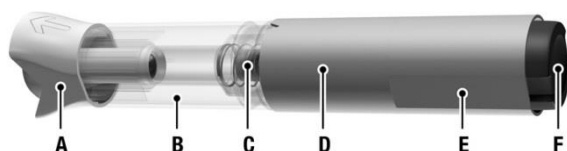
Potřebné vybavení

Pro podání injekce budete potřebovat:

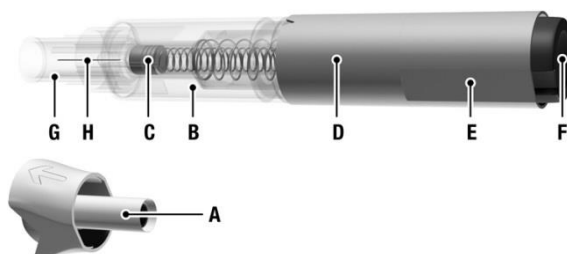
- nový RebiDose
- alkoholové nebo obdobné tampóny
- suchý vatový tampón nebo gázu

Níže je obrázek znázorňující, jak RebiDose vypadá.

Před injekcí



Po injekci



- A. Víčko
- B. Průhledné okénko
- C. Píst
- D. Označení
- E. Hlavní část
- F. Tlačítko
- G. Bezpečnostní kryt
- H. Jehla

Dříve než začnete

- Pečlivě si umyjte ruce mýdlem a vodou.
- Vyjměte RebiDose z obalu sloupnutím plastového krytu.
- Zkontrolujte vzhled přípravku Rebif skrz průhledné okénko. Přípravek musí být čirý až opalescentní, bez částic a bez viditelných známek snížené jakosti. Pokud se v přípravku nacházejí částice nebo jiné viditelné známky snížené jakosti, přípravek nepoužívejte a požádejte o pomoc svého lékaře, zdravotní sestru nebo lékárníka.

- Zkontrolujte dobu použitelnosti na štítku RebiDose nebo na krabičce (označenou jako „EXP“). Nepoužívejte RebiDose po uplynutí doby použitelnosti.

Kam podat injekci perem RebiDose



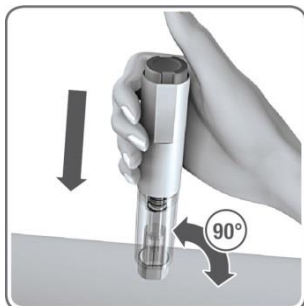
- Zvolte místo vpichu injekce. Váš lékař Vám doporučí možná místa (vhodná je horní část stehen nebo dolní část břicha).
- Udržujte si přehled o místech vpichu a pravidelně je obměňujte, aby nedocházelo k časté aplikaci do jedné oblasti. Tímto způsobem se minimalizuje riziko poškození kůže (nekrózy).
- POZN.: nevpicujte injekci do míst, kde cítíte zduření, pevné uzlíky nebo bolest, informujte svého lékaře o všem neobvyklém, čeho si všimnete.

Jak podávat injekce RebiDose

- Neodstraňujte víčko dříve, než jste připraven (a) k podání injekce.
- Před aplikací injekce použijte alkoholový tampón k očištění kůže v místě vpichu injekce. Nechte kůži oschnout. Pokud na kůži zůstane trochu alkoholu, můžete cítit pálení.



- Držte RebiDose za hlavní část a druhou rukou sejmete víčko.



- RebiDose držte kolmo (90 stupňů) k místu vpichu. Stlačte pero proti své kůži až ucítíte odpor. Tím se uvolní tlačítko.



- Udržujte dostatečný tlak na kůži a palcem stiskněte tlačítko. Uslyšíte cvaknutí, které označuje začátek podání injekce a píst se začne pohybovat. Udržujte pero RebiDose přitlačené ke kůži alespoň 10 sekund, aby došlo k aplikaci veškerého léčiva. Po začátku podávání injekce již není třeba stláčet palcem tlačítko.



- Odejměte RebiDose z místa vpichu injekce. Bezpečnostní kryt chránící Vás před jehlou automaticky pojme jehlu a zablokuje ji.

Po injekci



- Podívejte se skrz průhledné okénko, abyste se ujistil(a), zda se píst přesunul na dno, jak je znázorněno na obrázku.
- Zrakem zkontrolujte, zda zde nezůstala žádná tekutina. Pokud tam tekutina zůstala, nebyl injekcí podán všechen lék a měl(a) byste požádat o radu svého lékaře nebo zdravotní sestru.

- Místo vpichu jemně masírujte suchým kusem vaty nebo gázy.
- **Víčko již zpět na použité pero RebiDose nenasazujte**, protože jehla je nyní chráněná bezpečnostním krytem. **Nestrkejte prsty do bezpečnostního krytu jehly.**
- Pero RebiDose je určeno pouze k jednorázovému použití a **nesmí** se použít opakovaně.
- Po dokončení aplikace injekce pero RebiDose ihned zlikvidujte. Zeptejte se svého lékárníka, jakým způsobem provádět bezpečnou likvidaci pera RebiDose.

Pokud máte jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, sestry nebo lékárníka.

Tento návod k použití byl naposledy revidován:

Příbalová informace: informace pro uživatele

Rebif 8,8 mikrogramů injekční roztok v předplněném peru

Rebif 22 mikrogramů injekční roztok v předplněném peru

interferonum beta-1a

Balení k zahájení léčby

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Rebif a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Rebif používat
3. Jak se přípravek Rebif používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Rebif uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Rebif a k čemu se používá

Přípravek Rebif patří do skupiny léčiv známých jako interferony. Jsou to přirozené látky, které přenášejí informace mezi buňkami. Interferony se tvoří v těle a hrají nenahraditelnou roli v imunitním systému. Interferony zatím ne zcela známým mechanismem pomáhají zmírnit poškození centrálního nervového systému způsobené roztroušenou sklerózou.

Přípravek Rebif je vysoce čištěná rozpustná bílkovina podobná přirozenému interferonu beta, který se vytváří v lidském těle.

Přípravek Rebif je užíván k léčbě roztroušené sklerózy. Bylo prokázáno, že snižuje množství a závažnost relapsů a zpomaluje rozvoj invalidity. Je schválen též pro pacienty, kteří zaznamenali jednu klinickou příhodu, která je pravděpodobně první známkou roztroušené sklerózy.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Rebif používat

Nepoužívejte přípravek Rebif

- jestliže jste alergický(á) na přirozený či rekombinantní interferon beta nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6),
- jestliže v současné době trpíte těžkou depresí.

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku Rebif se poraďte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

- Přípravek Rebif by měl být užíván pouze pod dohledem Vašeho lékaře.
- Před zahájením léčby přípravkem Rebif si pozorně přečtěte a postupujte podle “Návodu k použití pro RebiDose”, uvedeného v samostatné brožuře, aby se snížilo riziko výskytu nekrózy v místě vpichu injekce (rozpad kůže a destrukce tkání), které bylo hlášeno u pacientů léčených přípravkem Rebif. Pokud zaznamenáte nepříjemné místní reakce, kontaktujte lékaře.

- Před použitím přípravku Rebif se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem, pokud trpíte alergií (přecitlivělostí) na nějaké léky.
- Během léčby se v malých cévách mohou vyskytnout krevní sraženiny. Tyto krevní sraženiny by mohly ovlivnit funkci ledvin. K tomu může dojít několik týdnů až několik let po zahájení léčby přípravkem Rebif. Může se stát, že lékař bude chtít zkontrolovat krevní tlak, krevní obraz (počet krevních destiček) a funkci ledvin.

Informujte svého lékaře v případě, že trpíte onemocněním:

- kostní dřeně,
- ledvin,
- jater,
- srdce,
- štítné žlázy,
- nebo trpíte depresemi,
- nebo se u Vás vyskytl epileptický záchvat,

aby lékař/lékařka mohl(a) pečlivě sledovat Vaši léčbu a případné zhoršení stavu.

Další léčivé přípravky a přípravek Rebif

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Lékaře informujte zejména v případě, že užíváte antiepileptika nebo antidepresiva.

Těhotenství a kojení

Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek používat.

Neočekávají se žádné škodlivé účinky na kojené novorozence/kojence. Přípravek Rebif lze v období kojení podávat.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Účinky samotné nemoci nebo její léčby mohou ovlivnit Vaši schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Pokud máte obavy, pohovořte si o nich s lékařem.

Přípravek Rebif obsahuje sodík a benzylalkohol

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

Tento přípravek obsahuje 1,0 mg benzylalkoholu na dávku 0,2 ml a 2,5 mg benzylalkoholu na dávku 0,5 ml. Benzylalkohol může způsobit alergickou reakci.

Benzylalkohol je u malých dětí spojen s rizikem závažných nežádoucích účinků, jako jsou problémy s dýcháním (tzv. „gasping syndrom“).

Nepodávejte déle než 1 týden malým dětem (do 3 let) bez rady s lékařem nebo lékárníkem.

Požádejte o radu svého lékaře nebo lékárníka, pokud jste těhotná nebo kojíte, protože po podání většího množství benzylalkoholu může dojít k jeho nahromadění v těle, což může vyvolat nežádoucí účinky (tzv. „metabolická acidóza“).

3. Jak se přípravek Rebif používá

Vždy používejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem.

Zahájení léčby

Léčba se zahajuje postupným zvyšováním dávky (tak zvaná „titrace dávky“) po dobu 4 týdnů, aby se zmírnily některé nežádoucí účinky, a doporučuje se:

- Během prvního a druhého týdne podávat přípravek Rebif 8,8 mikrogramů třikrát týdně.
- Během třetího a čtvrtého týdne podávat přípravek Rebif 22 mikrogramů třikrát týdně.

Od pátého týdne dál, poté co jste ukončili zahajovací léčebné období, budete pokračovat v obvyklém režimu dávkování.

Dávka

Obvyklá dávka je 44 mikrogramů (12 miliónů IU) třikrát týdně.

Nižší dávka 22 mikrogramů (6 miliónů IU) podávaná třikrát týdně se doporučuje pro pacienty s roztroušenou sklerózou, kteří nesnášejí vyšší dávku.

Přípravek Rebif by měl být podáván třikrát týdně a pokud možno:

- ve stejných třech dnech každý týden (nejméně 48 hodin od sebe, např. pondělí, středa, pátek),
- ve stejnou denní dobu (nejlépe večer).

Použití u dětí a dospívajících (ve věku 2 až 17 let)

Nebyly provedeny formální klinické studie u dětí nebo dospívajících. Dostupné klinické údaje však nasvědčují tomu, že bezpečnostní profil u dětí a dospívajících, kterým je podáván přípravek Rebif 22 mikrogramů nebo Rebif 44 mikrogramů třikrát týdně, je podobný bezpečnostnímu profilu pozorovanému u dospělých.

Použití u dětí (ve věku do 2 let)

U dětí mladších než 2 roky se použití přípravku Rebif nedoporučuje.

Způsob podání

- Přípravek Rebif se podává injekcí pod kůži (subkutánně) za pomoci předplněného pera zvaného „RebiDose“.
- Pero RebiDose je určeno pouze k jednorázovému použití.
- První injekce musí být podána (podány) pod dohledem náležitě kvalifikovaného zdravotníka. Po dostatečném zaškolení si můžete přípravek Rebif předplněné pero aplikovat doma buď sám (sama) nebo za pomoci některého člena rodiny, přítele nebo opatrovatele.
- Pokud provádíte aplikaci tímto způsobem, přečtěte si pečlivě „*Návod k použití pro RebiDose*“, který je uvedený v samostatné brožůře a dodržujte instrukce v něm uvedené.

K použití je vhodný pouze čirý až opalescentní roztok bez částic a bez viditelných známek snížené jakosti.

Jestliže jste použil(a) více přípravku Rebif, než jste měl(a)

V případě předávkování kontaktujte lékaře okamžitě.

Jestliže jste zapomněl(a) použít přípravek Rebif

Jestliže vynecháte dávku, pokračujte podle původního dávkovacího schématu. Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Jestliže jste přestal(a) používat přípravek Rebif

Účinky přípravku Rebif se nemusejí projevit ihned. Proto, aby se dostavil požadovaný výsledek, neměl(a) byste přípravek Rebif přestat užívat. Nejste-li si jist(a) přínosy léčby, poraďte se s lékařem.

Bez konzultace s lékařem byste neměl(a) léčbu ukončit.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Informujte ihned svého lékaře, pokud se u Vás vyskytne některý z následujících závažných nežádoucích účinků:

- **Závažné reakce z přecitlivělosti (alergické reakce).** Pokud se u Vás objeví bezprostředně po podání přípravku Rebif náhlé obtíže s dýcháním, které se mohou vyskytnout v souvislosti s otokem obličeje, rtů, jazyka nebo krku, kopřivkou, svěděním celého těla a pocitem slabosti nebo mdloby, kontaktujte ihned svého lékaře nebo vyhledejte neodkladnou lékařskou pomoc. Tyto reakce jsou *vzácné* (mohou postihovat až 1 z 1 000 pacientů).
- Informujte svého lékaře ihned, pokud se u Vás objeví následující možné příznaky **poruchy jater**: žloutenka (zažloutnutí kůže nebo bělma očí), rozsáhlé svědění, ztráta chuti k jídlu spolu s nevolností a zvracením a snadná tvorba modřin na kůži. Těžké poruchy jater mohou být spojeny s dalšími příznaky, jako jsou obtíže s koncentrací, spavost a zmatenost.
- **Deprese** je *častá* (může postihovat až 1 z 10 pacientů) u pacientů s roztroušenou sklerózou. Pokud se budete cítit **depresivně nebo pokud se u Vás vyskytnou sebevražedné myšlenky**, oznamte to ihned svému lékaři.

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z následujících nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři:

- **Příznaky podobné chřipce**, jako je bolest hlavy, horečka, zimnice, bolest svalů a kloubů, únava a nevolnost jsou *velmi časté* (může postihovat více než 1 z 10 pacientů). Tyto příznaky jsou obvykle mírné, jsou častější na začátku léčby a snižují se v jejím průběhu. Pro snížení těchto příznaků Vám může lékař doporučit vzít si léky proti horečce a bolesti před užitím přípravku Rebif a pak během 24 hodin po každé injekci.
- **Reakce v místě aplikace injekce** zahrnující zarudnutí, otok, změnu barvy, zánět, bolest a porušení kůže *jsou velmi časté*. Výskyt reakcí v místě aplikace injekce se obvykle v průběhu času snižuje. Destrukce tkáně (nekróza), absces a zatvrdnutí v místě vpichu jsou *méně časté* (mohou postihovat až 1 ze 100 pacientů). Viz doporučení v bodě „Upozornění a opatření” pro minimalizaci rizika reakcí v místě aplikace injekce. Místo aplikace injekce může být infikováno (*méně časté*); kůže může být oteklá, citlivá a tvrdá a celá oblast může být velmi bolestivá. Pokud se u Vás objeví jakékoli tyto příznaky, poraďte se se svým lékařem.
- Výsledky některých **laboratorních vyšetření** mohou být změněny. Pacient si obvykle těchto změn nevšimne (žádné příznaky), změny jsou obvykle přechodné a mírné a většinou nevyžadují zvláštní léčbu. Počet červených a bílých krvinek nebo krevních destiček se může snižovat buď samostatně (*velmi časté*), nebo současně (*vzácné*). Mezi možné příznaky vyplývající z těchto změn by mohly patřit únava, snížená schopnost obrany proti infekci, tvorba modřin nebo nevysvětlitelné krvácení. Mohou být změněny jaterní testy (*velmi časté*). Byl také zaznamenán zánět jater (*méně časté*). Pokud se u Vás objeví příznaky naznačující poruchu jater, jako je ztráta chuti k jídlu s dalšími příznaky, jako je nevolnost, zvracení, žloutenka, kontaktujte, prosím, ihned svého lékaře (viz výše „Informujte ihned svého lékaře”).
- **Porucha funkce štítné žlázy** je *méně častá*. Štítná žláza může vykazovat zvýšenou nebo nedostatečnou funkci. Tyto změny v aktivitě štítné žlázy pacient téměř vždy nevnímá jako příznaky, avšak Váš lékař může podle potřeby doporučit vyšetření štítné žlázy.

- **Pseudo-relaps roztroušené sklerózy** (*frekvence není známa*): Existuje možnost, že na začátku léčby přípravkem Rebif se u Vás objeví příznaky, které budou podobné příznakům při relapsu (opětne zhoršení zdravotního stavu) roztroušené sklerózy. Můžete například cítit výrazné napětí nebo slabost ve svazech, což Vám bude bránit v pohybu. V některých případech souvisí tyto příznaky s horečkou nebo příznaky podobnými chřipce popsanými výše. Pokud si všimnete jakýchkoli těchto nežádoucích účinků, informujte svého lékaře.

Další možné nežádoucí účinky:

Velmi časté (mohou postihovat více než 1 z 10 pacientů):

- bolest hlavy

Časté (mohou postihovat až 1 z 10 pacientů):

- nespavost (poruchy spánku)
- průjem, nevolnost, zvracení
- svědění, vyrážka (kožní erupce)
- bolest svalů a kloubů
- únava, horečka, zimnice
- vypadávání vlasů

Méně časté (mohou postihovat až 1 ze 100 pacientů):

- kopřivka
- epileptické záchvaty
- zánět jater (hepatitida)
- dechové potíže
- krevní sraženiny, jako je hluboká žilní trombóza
- poruchy sítnice (zadní část oka), jako je zánět nebo krevní sraženiny s následnými poruchami zraku (poruchy zraku, ztráta zraku)
- zvýšené pocení

Vzácné (mohou postihovat až 1 z 1 000 pacientů):

- Sebevražedný pokus
- Závažné kožní reakce – některé se slizničními lézemi
- Krevní sraženiny v malých cévách mohou ovlivnit funkci ledvin (trombotická trombocytopenická purpura nebo hemolyticko-uremický syndrom). Mezi příznaky může patřit zvýšená tvorba modřin, krvácení, horečka, výrazná slabost, bolest hlavy, závrať či pocit na omdlení. Může se stát, že lékař zjistí, že máte změny v krevním obraze či změny funkce ledvin.
- Lupus erytematodes indukovaný léky: nežádoucí účinek dlouhodobé léčby přípravkem Rebif. Příznaky mohou zahrnovat bolest svalů a kloubů, otok a vyrážku. Mohou se u Vás také objevit další známky, jako je horečka, snížení tělesné hmotnosti a únava. Příznaky obvykle vymizí během jednoho až dvou týdnů po ukončení léčby.
- Problémy s ledvinami, včetně jizvení, které může snižovat funkci ledvin. Pokud se u Vás objeví některé nebo všechny z těchto příznaků:
 - pěnivá moč,
 - únava,
 - otok, zvláště kotníků a očních víček a přírůstek tělesné hmotnosti,
 informujte svého lékaře, protože se může jednat o známky možných problémů s ledvinami.

Následující nežádoucí účinky byly hlášeny u interferonu beta (*frekvence není známa*)

- závrať
- nervozita
- ztráta chuti k jídlu
- rozšíření krevních cév a bušení srdce (palpitace)
- nepravidelnosti a/nebo změny menstruačního krvácení.

- plicní arteriální hypertenze – onemocnění typické silným zúžením krevních cév v plicích což následně vede k vysokému krevnímu tlaku v krevních cévách, kterými proudí krev ze srdce do plic. Plicní arteriální hypertenze byla pozorována v různých časových odstupech od počátku léčby přípravkem Rebif a to až do několika let od zahájení léčby.
- zánět tukové tkáně pod kůží (panikulitida), v jehož důsledku se kůže může zdát tvrdá a mohou na ní případně vzniknout bolestivé zarudlé uzlíky nebo skvrny.

Bez porady s lékařem byste neměl(a) ukončit nebo měnit léčbu.

Děti a dospívající

Nežádoucí účinky u dětí a dospívajících jsou podobné nežádoucím účinkům pozorovaným u dospělých.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#)**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Rebif uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku za EXP.

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Chraňte před mrazem. (K zabránění náhodnému zmrazení nepokládejte přípravek do blízkosti mrazicí přihrádky).

Pro používání doma můžete vyjmout přípravek Rebif z chladničky a uchovávat ho při teplotě do 25 °C jednorázově po dobu až 14 dní. Přípravek Rebif musí být poté vrácen do chladničky a použit před uplynutím doby použitelnosti.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Nepoužívejte tento přípravek, pokud si všimnete viditelných známek snížené jakosti, např. jestliže roztok už není čirý nebo pokud obsahuje částčky.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Rebif obsahuje

- Léčivou látkou je interferonum beta-1a.
 - Jedno 8,8 mikrogramové předplněné pero obsahuje 8,8 mikrogramů interferonu.beta-1a (2,4 miliónů mezinárodních jednotek).
 - Jedno 22 mikrogramové předplněné pero obsahuje 22 mikrogramů interferonu.beta-1a (6 miliónů mezinárodních jednotek).
- Dalšími složkami jsou mannitol, poloxamer 188, methionin, benzylalkohol, trihydrát natrium-acetátu, kyselina octová, hydroxid sodný a voda pro injekci.

Jak přípravek Rebif vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Rebif 8,8 mikrogramů je dostupný jako injekční roztok v předplněném peru, určeném pro vlastní podání. Předplněná pera obsahují 0,2 ml roztoku a jsou připravena k použití.

Přípravek Rebif 22 mikrogramů je dostupný jako injekční roztok v předplněném peru, určeném pro vlastní podání. Předplněná pera obsahují 0,5 ml roztoku a jsou připravena k použití.

Roztok přípravku Rebif je čirý až opalescentní.

Přípravek Rebif 8,8 mikrogramů a Rebif 22 mikrogramů jsou dodávány společně ve formě balení k zahájení léčby, které je určeno k použití během 4 týdnů počáteční fáze léčby, během nichž je doporučováno postupné zvyšování dávky.

Balení k zahájení léčby obsahuje šest předplněných per přípravku Rebif 8,8 mikrogramů a šest předplněných per přípravku Rebif 22 mikrogramů.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

Návod k použití pro RebiDose

JAK POUŽÍVAT PŘÍPRAVEK REBIF V PŘEDPLNĚNÉM PERU (RebiDose)

- Tato část obsahuje informace, jak používat RebiDose.
- Přípravek Rebif se podává injekcí pod kůži (subkutánně).
- Pero RebiDose je určeno pouze k jednorázovému použití.
- První injekce musí být podána (podány) pod dohledem náležitě kvalifikovaného zdravotníka. Po dostatečném zaškolení si můžete RebiDose aplikovat doma buď sám (sama) nebo za pomoci některého člena rodiny, přítele nebo opatrovatele. Jestliže máte ke způsobu podání injekce dotazy, obraťte se na svého lékaře, zdravotní sestru nebo lékárníka.
- Před použitím pera RebiDose si pečlivě přečtěte následující instrukce.

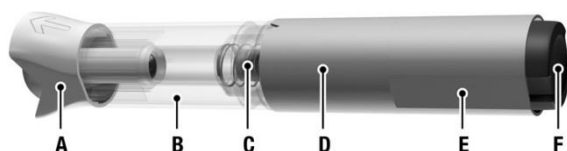
Potřebné vybavení

Pro podání injekce budete potřebovat:

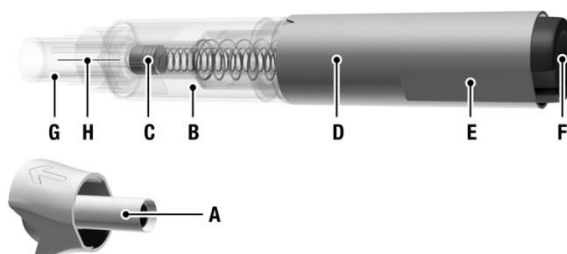
- nový RebiDose
- alkoholové nebo obdobné tampóny
- suchý vatový tampón nebo gázu

Níže je obrázek znázorňující, jak RebiDose vypadá.

Před injekcí



Po injekci



- A. Víčko
- B. Průhledné okénko
- C. Píst
- D. Označení
- E. Hlavní část
- F. Tlačítko
- G. Bezpečnostní kryt
- H. Jehla

Dříve než začnete

- Pečlivě si umyjte ruce mýdlem a vodou.
- Vyjměte RebiDose z obalu sloupnutím plastového krytu.
- Zkontrolujte vzhled přípravku Rebif skrz průhledné okénko. Přípravek musí být čirý až opalescentní, bez částic a bez viditelných známek snížené jakosti. Pokud se v přípravku nacházejí částice nebo jiné viditelné známky snížené jakosti, přípravek nepoužívejte a požádejte o pomoc svého lékaře, zdravotní sestru nebo lékárníka.

- Zkontrolujte dobu použitelnosti na štítku RebiDose nebo na krabičce (označenou jako „EXP“). Nepoužívejte RebiDose po uplynutí doby použitelnosti.

Kam podat injekci perem RebiDose



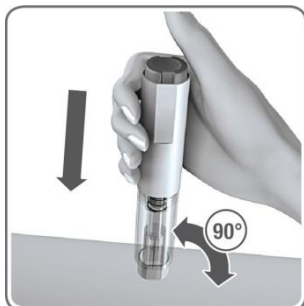
- Zvolte místo vpichu injekce. Váš lékař Vám doporučí možná místa (vhodná je horní část stehen nebo dolní část břicha).
- Udržujte si přehled o místech vpichu a pravidelně je obměňujte, aby nedocházelo k časté aplikaci do jedné oblasti. Tímto způsobem se minimalizuje riziko poškození kůže (nekrózy).
- POZN.: nepichujte injekci do míst, kde cítíte zduření, pevné uzlíky nebo bolest, informujte svého lékaře o všem neobvyklém, čeho si všimnete.

Jak podávat injekce RebiDose

- Neodstraňujte víčko dříve, než jste připraven (a) k podání injekce.
- Před aplikací injekce použijte alkoholový tampón k očištění kůže v místě vpichu injekce. Nechte kůži oschnout. Pokud na kůži zůstane trochu alkoholu, můžete cítit pálení.



- Držte RebiDose za hlavní část a druhou rukou sejmete víčko.



- RebiDose držte kolmo (90 stupňů) k místu vpichu. Stlačte pero proti své kůži až ucítíte odpor. Tím se uvolní tlačítko.



- Udržujte dostatečný tlak na kůži a palcem stiskněte tlačítko. Uslyšíte cvaknutí, které označuje začátek podání injekce a píst se začne pohybovat. Udržujte pero RebiDose přitlačené ke kůži alespoň 10 sekund, aby došlo k aplikaci veškerého léčiva. Po začátku podávání injekce již není třeba stláčet palcem tlačítko.



- Odejměte RebiDose z místa vpichu injekce. Bezpečnostní kryt chránící Vás před jehlou automaticky pojme jehlu a zablokuje ji.

Po injekci



- Podívejte se skrz průhledné okénko, abyste se ujistil(a), zda se píst přesunul na dno, jak je znázorněno na obrázku.
- Zrakem zkontrolujte, zda zde nezůstala žádná tekutina. Pokud tam tekutina zůstala, nebyl injekcí podán všechen lék a měl(a) byste požádat o radu svého lékaře nebo zdravotní sestru.

- Místo vpichu jemně masírujte suchým kusem vaty nebo gázy.
- **Víčko již zpět na použité pero RebiDose nenasazujte**, protože jehla je nyní chráněná bezpečnostním krytem. **Nestrkejte prsty do bezpečnostního krytu jehly.**
- Pero RebiDose je určeno pouze k jednorázovému použití a **nesmí** se použít opakovaně.
- Po dokončení aplikace injekce pero RebiDose ihned zlikvidujte. Zeptejte se svého lékárníka, jakým způsobem provádět bezpečnou likvidaci pera RebiDose.

Pokud máte jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, sestry nebo lékárníka.

Tento návod k použití byl naposledy revidován: