

## Stwardnienie rozsiane w Polsce – szanse i wyzwania

Rozmowa Krzysztofem Selmajem, profesorem neurologii, kierownikiem Katedry i Kliniki Neurologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, dyrektorem Centrum Neurologii w Łodzi.

### **Jak obecnie wygląda terapia SM w Polsce?**

Terapia stwardnienia rozsianego głównie opiera się na stosowaniu leków, które wpływają na układ immunologiczny w taki sposób, że choroba rozwija się wolniej, stabilizuje się, albo jej rozwój zatrzymuje się. Obecnie mamy do dyspozycji kilka leków. Są to leki zarówno iniekcyjne, jak i doustne. Zwyczajowo stosowane terapie dzielimy na terapię pierwszoliniową i drugoliniową.

Terapia pierwszoliniowa obejmuje leki podstawowe, znane od wielu lat – są to preparaty interferonu beta i glatiramer. Poza tymi lekami, od pewnego czasu mamy także leki drugoliniowe, które są skuteczniejsze, ale też są bardziej wymagające, jeśli chodzi o ich stosowanie. Leki drugoliniowe stanowią dużą szansę dla pacjentów, ale są to leki o trudniejszym profilu bezpieczeństwa. Stosowane są u chorych, którzy nie odpowiedzieli na pierwszą linię leczenia, albo chorujących bardzo gwałtownie i w sposób bardzo ciężki od samego początku.

### **Jak można scharakteryzować pierwszą linię leczenia – pod względem skuteczności, profilu tolerancji i stosowania się pacjenta do zaleceń lekarza?**

Leki pierwszoliniowe stosowane są od ponad 20 lat, dlatego mamy dużą wiedzę na temat ich skuteczności, objawów ubocznych oraz stopnia stosowania się pacjenta do zaleceń lekarza. Są to leki bezpieczne, a skuteczność ich oceniamy w zakresie wpływu leku na częstość rzutów choroby oraz na rozwój progresji niesprawności. W zakresie wpływu na częstość rzutów leki pierwszoliniowe wykazały wszystkie wpływ pozytywny, natomiast w zakresie progresji niesprawności część z tych leków wykazało pozytywny wpływ, na przykład Rebif®. Odnosząc się do objawów ubocznych, które bardzo dobrze znamy – bo jak mówiłem wcześniej – leki te stosowane są od ponad 20 lat, występują one w szczególności w związku ze stosowaniem interferonu beta. Głównie są to objawy paragrypowe. Po wstrzyknięciu leku pacjent może mieć podwyższoną temperaturę ciała, bóle mięśni, dreszcze. Objawy te zazwyczaj zmniejszają się wraz z czasem stosowania leku. Można powiedzieć, że dla większości pacjentów tolerancja leku jest zadowalająca.

Tolerancja drugiego leku pierwszoliniowego – glatiramer również jest zadawalająca. W jego przypadku nie występują objawy paragrypowe, mogą pojawić się objawy alergiczne, ale rzadko.

Na zagadnienie dotyczące stosowania się pacjentów do zaleceń lekarza – stopnia wykonywania iniekcji, by przyjąć lek – zwraca się ostatnio dużo uwagi.

W związku z tym, że jest ona długofalowa, czasem wieloletnia, możemy spodziewać się, iż nasze zalecenia mogą być nie w pełni stosowane przez pacjentów – pewne dawki mogą być opuszczane, leczenie może być także okresowo przerwane – np., gdy pacjent wyjeżdża na wakacje. Bardzo ważne jest, aby w terapii długofalowej pacjent był wspierany przez lekarza i pielęgniarkę, aby móc stosować leczenie przez wiele miesięcy, czy wiele lat zgodnie z zaleceniami.

**Oprócz aktywności rzutowej do oceny efektów leków w terapii SM wykorzystuje się także ocenę wpływu na zmniejszenie postępu niesprawności. W badaniach rejestracyjnych leki tzw. leki pierwszej linii wykazywały pewne różnice w aktywności, zwłaszcza we wpływie na zmniejszenie postępu niepełnosprawności. Jakie to były różnice? Co znalazło swoje odbicie w zapisach rejestracyjnych tych leków?**

W ocenie skuteczności leczenia wykorzystujemy dwa parametry – wpływ na aktywność rzutową i wpływ na zmniejszenie tempa postępu niesprawności. Leki pierwszoliniowe są zróżnicowane w zakresie obu tych punktów działania. Wszystkie z tych leków w badaniach rejestracyjnych wykazały wpływ na zmniejszenie aktywności rzutową, ale nie wszystkie wykazały wpływ na postępowanie niesprawności. Wynika to m.in. z tego, że badania były wykonywane 20 lat temu, kiedy jeszcze niesprawność nie była w sposób wyraźny doceniana. Trzeba wyraźnie podkreślić, że jednym z leków, który ma wyraźny wpływ na tempo niesprawności jest interferon beta-1a Rebif®.

**Oprócz badań klinicznych w ocenie leków można posługiwać się także przeglądami systematycznymi i metaanalizami. Są to metody uznawane za bardzo wiarygodne. W 2013 roku pojawił się przegląd leków w SM opracowany przez organizację Cochrane Colaboration.**

Podstawowe znaczenie w ocenie skuteczności terapii wszystkich leków, w tym także tych na SM są badania rejestracyjne. Dlatego są dobrze kontrolowane i umożliwiają organom rejestracyjnym podjęcie decyzji, czy lek może zostać zarejestrowany, czy nie. Równie ważne są zbiorcze analizy, które pojawiają się po badaniach rejestracyjnych, które uwzględniają wszystkie inne badania przeprowadzane w terapii SM przy wykorzystaniu konkretnego leku. Jedną

z organizacji, która specjalizuje się w tego typu badaniach jest organizacja Cochrane, która w sposób obiektywny zbiera dane z większości badań klinicznych, które były przeprowadzone w danym wskazaniu terapeutycznym z konkretnym lekiem. Jej analizy wskazują, że w zakresie wpływu na aktywność rzutową choroby najkorzystniejszy wpływ wykazywał natalizumab i Rebif®. W zakresie wpływu na postęp choroby oba te leki, ale również mitoksantron.

### **Czym powinien kierować się lekarz decydując o wyborze terapii w I linii leczenia?**

W pierwszej linii leczenia mamy wybór między interferonem i glatiramerem. W dużym stopniu zależy on od lekarza oraz od rozmowy lekarza z pacjentem, który powinien być uczestnikiem procesu decyzyjnego. Powinien mieć wszystkie informacje na temat stosowania leku, jego skuteczności, objawów ubocznych. Do tej formy leczenia kwalifikujemy pacjentów z chorobą o umiarkowanym nasileniu, osoby, które chorują w sposób typowy. Zróżnicowanie w doborze pacjenta do leczenia lekiem pierwszoliniowym w dużym stopniu zależy od rozmowy z pacjentem, od jego akceptacji częstotliwości wstrzykiwań oraz objawów ubocznych.

### **Ostatni okres to czas zmian w dostępie do terapii? Jak Pan Profesor je ocenia?**

Odnosząc się do dostępności leków w Polsce – co jest bardzo ważnym zagadnieniem – borykamy się z nią od początku wprowadzenia tych leków do terapii stwardnienia rozsianego, czyli przez okres ostatnich 20 lat. Trzeba przyznać, że w ostatnich dwóch latach obserwujemy bardziej korzystny klimat w zakresie stosowania tych leków. W programie lekowym stwardnienia rozsianego poczyniono zmiany, które są istotne i korzystne dla pacjentów, aczkolwiek sytuacja jest jeszcze daleka od idealnej.

Należy zwrócić uwagę, że zniesienie ograniczenia czasowego w terapii lekami pierwszoliniowymi, który był bardzo mocno postulowany, było słuszne. Pacjent, który odpowiada na leczenie, musi być leczony tak długo, jak efekt ten jest widoczny. Przerywanie leczenia było zupełnie niezrozumiałe. Dobrze, że umożliwiono leczenie dzieci poniżej 12 roku życia lekami pierwszoliniowymi oraz umożliwienie powrotu do leczenia kobietom, które podczas terapii zaszły w ciążę.

Z drugiej strony mamy obecnie problem taki, że pacjenci dłużej pozostają w programie lekowym, w związku z tym wejście nowych pacjentów stało się utrudnione. Pula środków dostępnych na leczenie specjalnie nie zmienia się, przez co problem ten zaczyna coraz bardziej narastać. Pokazuje to, że ciągle mamy duże wyzwania i wiele do zrobienia. Przede wszystkim musimy starać się

o to, aby pula pieniędzy przeznaczona na leczenie pacjentów ze stwardnieniem rozsianym była wystarczająco duża, by wszyscy chorzy, którzy leczenia potrzebują, mogli z niego skorzystać.

### **Przedłużenie terapii w I linii to z jednej strony olbrzymia korzyść dla pacjentów, ale niesie ze sobą pewne wyzwania, chociażby takie jak utrzymać motywację pacjenta do leczenia w dłuższym okresie?**

Jak już mówiłem długotrwała, wieloletnia terapia iniekcyjna zawsze niesie ze sobą zagrożenie, że pacjent w którymś momencie powie – „mam dość, nie chcę robić sobie więcej zastrzyków” albo będzie opuszczał dawki czy w leczeniu robił wakacje jedno lub dwutygodniowe. Dlatego w tym zakresie niezwykle ważna jest dobra współpraca lekarza z pacjentem. Stosowanie prawidłowego leczenia, to warunek niezbędny do uzyskania korzyści terapeutycznych. Jeżeli pacjent będzie stosował leczenie rzadziej, niemal pewnym jest, że efekt ten będzie słabszy, niż spodziewany.

Jeszcze raz podkreślę, że w terapiach długotrwałych bardzo ważnym jest, żeby lekarz miał dobry kontakt z pacjentem, miał czas na rozmowę z nim, by tłumaczył korzyści wynikające z terapii, wskazywał na korzyści, które pacjent już osiągnął, jak i wskazywał na zagrożenia, jakie mogą wystąpić w przypadku nie stosowania się do terapii. W formie aktywnej współpracy, rozmowy i wzajemnego zrozumienia powinny kształtować się warunki do utrzymania pacjenta w długotrwałej, wieloletniej terapii.

### **Jakie jeszcze wyzwania dostrzegają lekarze w kontaktach z pacjentami chorymi na SM?**

Wyzwań jest wiele. Jednym z nich może być nadmierne oczekiwanie pacjenta w zakresie terapii. Oczywiście bardzo cieszymy się z postępu, jaki dokonał się w terapii stwardnienia rozsianego w ostatnich dwóch dekadach, ale trzeba krytycznie powiedzieć, że ciągle jest wiele tzw. niespełnionych potrzeb. Ciągle marzy nam się, abyśmy mieli leki jeszcze skuteczniejsze, aby nie były to leki o skuteczności 35 proc. czy 60 proc., tylko 100 proc. Naturalnie jest to marzenie, bowiem leków o pełnej skuteczności właściwie nie ma w żadnej chorobie. Taka jest natura choroby i natura chorowania.

W relacjach z pacjentem trzeba wyraźnie powiedzieć, czego możemy spodziewać się po tej terapii, że nie zawsze osiągniemy bardzo dobry efekt, że mogą wystąpić niepowodzenia, co jest dużym wyzwaniem. Kolejnym jest przekonanie pacjenta, żeby stosował się do zaleceń lekarza i terapię

kontynuował przez długi czas. To warunek konieczny do uzyskania dobrego efektu terapeutycznego.

Wyzwaniem są także objawy uboczne, z którymi możemy się spotykać.

W pierwszej linii leczenia są to objawy głównie paragrypowe. W związku z coraz większą dostępnością leków drugoliniowych pojawiają się zupełnie nowe objawy uboczne. Ważnym jest uspokojenie pacjenta i zapewnienie go, że w czasie terapii jest pod pełną kontrolą, że jeżeli pojawią się jakieś objawy, to potrafimy sobie z nimi poradzić. Pacjent musi czuć się w terapii bezpiecznie, mieć poczucie możliwości kontaktu z lekarzem.

W Polsce poza wyzwaniami medycznymi mamy także wyzwania społeczno-administracyjne. Choć program lekowy został znacząco ulepszony w ostatnich latach, to nadal daleki jest od doskonałości. Nadal mierzymy się z sytuacjami, kiedy chcielibyśmy dany lek zastosować u pacjenta, a z powodów administracyjnych nie możemy tego zrobić. Jest to bardzo trudne zarówno dla pacjenta, jak i lekarza. Coraz więcej pacjentów jest świadomych, jakie leki można stosować. Wiedza na ten temat jest ogólnie dostępna – w piśmiennictwie, internecie. Informacja dla pacjenta, że nie możemy zastosować u niego leku, ponieważ program lekowy pozwala na to w sytuacji, kiedy ma on w rezonansie trzy zmiany, a nie dwie, jest dla chorego niezrozumiała. Podobnie nie rozumie tego lekarz.

Należy także wspomnieć o wyzwaniach związanych z rodziną pacjentów.

Przewlekła choroba, jaką jest stwardnienie rozsiane, to problem nie tylko osoby chorującej, ale także całej rodziny. Problemy występujące w okresie choroby, trudności z dostępnością do leczenia, w stosowaniu długotrwałej terapii, objawy uboczne przenoszą się na rodzinę. Dlatego także ona powinna spotykać się z lekarzem, by mieć pełną informację na temat choroby, wiedzieć, co się z pacjentem dzieje.

### **Jak ocenia Pan postawę pacjentów w stosowaniu się do zaleceń terapeutycznych?**

Ogólnie moja opinia jest dość pozytywna. Pacjenci ze stwardnieniem rozsianym mają świadomość, że choroba może być groźna oraz wiedzą, jakie mieliśmy trudności z wprowadzaniem tej terapii, szczególnie w Polsce, z udostępnieniem jej dla pacjentów. Dlatego w moim odczuciu stosowanie się pacjentów do zaleceń lekarskich, w grupie pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, być może jest relatywnie lepsze, niż w innych chorobach. Tym niemniej w przypadku terapii wieloletniej, długotrwałej, która w dużym stopniu zależy od podawania leków w formie iniekcji istnieje ryzyko, iż niektórzy pacjenci nie będą dobrze stosować się do naszych zleceń.

W piśmiennictwie wiele było opracowań na temat stosowania się pacjentów do terapii w stwardnieniu rozsianym. Prezentowane były badania przeprowadzone w innych krajach, niż Polska. Jest to istotnie, ponieważ warunki systemu ochrony

zdrowia w danym kraju będą miały i mają wpływ na stopień stosowania się do terapii. W kraju, w którym ma się łatwy dostęp do terapii, łatwo można ją zmienić – pacjent może łatwiej z niej zrezygnować – spodziewając się, że będzie mógł kontynuować leczenie innym lekiem.

Wydaje mi się, że w Polsce trudne warunki związane z dostępem do leczenia SM zahartowały pacjentów. Bardziej trwale przylegają do terapii i stosują się do zaleceń lekarza. Dlatego u nas problem ten wydaje mi się nieco mniejszy, ale występuje i trzeba zwracać na niego uwagę. Pacjenta należy przekonywać, by stosował się do sposobu leczenia.

### **Jak wysoki jest współczynnik stosowania się pacjenta do zaleceń lekarzy w Pana opinii?**

Posłużę się moją indywidualną opinią. W Polsce mało było badań podejmujących próbę takiej oceny.

Przede wszystkim trzeba określić kategorie, czy mówimy o leczeniu rocznym, 2-letnim, 5-letnim czy dłuższym. Myślę, że w krótkim zakresie leczenia – roku, stopień stosowania się do zaleceń lekarskich jest dość wysoki i przekracza 80 – 90 proc. Zaś przy leczeniu dłuższym, szczególnie u pacjentów doświadczających pewnych objawów ubocznych, stopień ten będzie niższy.

### **Czy można byłoby go poprawić?**

Jak wspominałem, lekarz musi nawiązać bardzo dobry kontakt z pacjentem. Stopień stosowania się do zleceń zależy od przekonania pacjenta, że zalecenie terapii przez lekarza jest słuszne i prawidłowe. Bardzo dobrze jest, jeśli pacjent widzi korzyść z terapii, tj., że w okresie, kiedy nie był leczony objawy choroby pogarszały się, a kiedy jest w okresie leczenia choroba stabilizuje się. Podstawowym warunkiem przekonania pacjenta do terapii jest dobry kontakt z lekarzem, rozmowa z nim i z rodziną. Chory funkcjonuje w rodzinie i jej wpływ jest bardzo istotny. Ważne, by w czasie kontaktów z pacjentem posługiwać się profesjonalnymi materiałami. Dostępnych jest wiele publikacji na temat większej skuteczności leczenia, kiedy pacjent bardzo dokładnie stosuje się do zaleceń lekarza i odwrotnie – o nieskuteczności leczenia z powodu pacjenta, który nie stosuje się do zaleceń lekarza.

### **Jakie konsekwencje dla pacjenta wynikają z nieprzestrzegania zaleceń lekarskich?**

Jeżeli pacjent stosuje lek w sposób inny, niż zaleca lekarz, niewątpliwie naraża się na to, że skuteczność terapii będzie mniejsza. Wynika to z obserwacji rejestracyjnych leku. Kiedy jest on rejestrowany, ma miejsce jego wstępna ocena, określane są ściśle warunki stosowania leku – jaka dawka, jak często, jak

długo. Na tej podstawie generuje się twarde wyniki mówiące o tym, jaka jest skuteczność terapii. Jeżeli pacjent będzie przyjmował lek co drugi dzień, opuszczał co drugą dawkę, czy skracał terapię wówczas warunki i wyniki, które zostały opracowane w procesie rejestracyjnym, nie są spełnione. Dlatego niemal pewnym jest, że w takich przypadkach skuteczność terapii będzie mniejsza. Bardzo ważnym jest uświadomienie tego pacjentowi i przekonanie go, aby stosował się do zaleceń rejestracyjnych leku.

### **Jaka jest Pana opinia o urządzeniach do podawania leków?**

Mamy niewątpliwie postęp w zakresie stosowania leków iniekcyjnych. Mówimy o nich często, ponieważ ciągle iniekcje stanowią pewne zagrożenia i niedogodę dla większości pacjentów. W związku z tym aparaty, które w sposób automatyczny mogą aplikować leki są postępowaniem. W wielu urządzeniach pacjent nie widzi igły, bo jest ukryta w środku i wstrzykiwanie jest automatyczne – co jest istotne przy pacjentach mających „igłofobię”. Ponadto można w sposób bardziej dokładny mierzyć ilość podawanego leku, można zaprojektować podawanie leku na kilka wstrzyknięć. Jednocześnie część z tych urządzeń ma systemy rejestracyjne potwierdzające, że lek został podany. Jest to bardzo istotne, ponieważ w wielu przypadkach niestosowanie się do terapii iniekcyjnej czy wymagającej częstego podania leku wynika z zapominania. W przypadku urządzeń, które mają odpowiedni rekorder wskazujący, że lek został przyjęty czy pozwalają na kontrolowanie sposobu podawania leku ma to duży wpływ na stosowanie się do zaleceń lekarza. Pacjent widzi, że przyjął lek, ryzyko przypadkowego opuszczenia przyjęcia leku jest dużo mniejsze.

### **Czy istnieją możliwości większego zaangażowania pacjenta w proces leczenia?**

Bardzo ważnym zagadnieniem jest to, że pacjent nie może być przedmiotem, a musi być podmiotem terapii. Musi być aktywnym uczestnikiem procesu terapeutycznego. Trzeba pacjentowi dostarczyć odpowiedniej wiedzy – są pacjenci, którzy chcą wiedzieć jak najwięcej, jak i tacy, którzy tego nie chcą. Rolą lekarza jest wyczucie tego oraz wykazanie się odpowiednim stopniem empatii. Empatia jest bardzo ważna i jednocześnie trudna, bo dzielić się nią w nieskończoność nie można. Musimy zrozumieć pacjenta, jego potrzeby oraz oczekiwania. Jeżeli uda nam się to osiągnąć, jeżeli będziemy wiedzieli, co możemy pacjentowi najlepiej podpowiedzieć, jaką informację dostarczyć, w jaki sposób zaangażować w rozmowę, to zaangażowanie pacjenta w proces leczenia będzie odpowiednio większe. Pacjent musi widzieć cel terapii. Nie może być działań przypadkowych. Wszystko trzeba uzasadnić. Należy pokazać, że nasze działania nie wynikają z osobistych upodobań, tylko wynikają z wiedzy, która

została zgromadzona na przestrzeni ostatnich lat. Możemy dostarczać pacjentom materiał pisany. Wiele jest artykułów przeznaczonych właśnie dla pacjentów. Dużą rolę odgrywają tutaj stowarzyszenia pacjentów. W przypadku stwardnienia rozsianego to bardzo ważne, ponieważ jest to choroba przewlekła, długotrwała. Polskie Towarzystwo Stwardnienia Rozsianego wydaje wiele wydawnictw, periodyków, które informują pacjentów o różnych aspektach choroby, w tym przekonują, żeby stosowali się do zaleceń lekarskich i stosowali się do wskazań terapeutycznych.

### **Jak Pan je ocenia?**

Oceniam je pozytywnie, dlatego, że wierzę w pacjentów. Relacja między pacjentem, a lekarzem jest relacją bardzo realną. Pacjent ma duży problem, ponieważ choruje na poważną chorobę, z którą będzie żył do końca życia. Jest to choroba, która przy niekorzystnym przebiegu może zrobić wiele złego. Dlatego działania w zakresie relacji są bardzo konkretne. Poświęcając odpowiednią ilość czasu, zaangażowania i empatii w większości przypadków jesteśmy w stanie wciągnąć pacjenta w proces terapeutyczny i zagwarantować, że pacjent będzie widział jego cel, korzyść z terapii oraz będzie stosował się do naszych zaleceń.

### **Jak widzi Pan Profesor przyszłość terapii chorych ze stwardnieniem rozsianym?**

Z reguły jestem optymistą, dlatego chciałbym widzieć przyszłość w jak najlepszych kolorach. Wydaje mi się, że perspektywy są dobre. Musimy czerpać z naszego doświadczenia z ostatnich dwóch dekad, gdzie postęp terapii w stwardnieniu rozsianym jest bardzo duży. Dwie dekady temu nie mieliśmy praktycznie żadnych leków, które mogliśmy zaoferować pacjentom. Ostatnie dwie dekady udowodniły, że rozwój wiedzy, medycyny i nauki może doprowadzić do prawdziwych korzyści. Nie ma podstaw, aby myśleć, że następne dwie dekady będą inne, abyśmy nie kontynuowali tego postępu. W tej chwili musimy położyć większy nacisk na rozwój leków wpływających na rozwój niesprawności. Dysponujemy już kilkoma, które skutecznie ograniczają aktywność rzutową choroby, natomiast wpływ na progresję jest nieco mniejszy. Działania naukowców na świecie, ośrodków naukowych idą teraz w kierunku rozwoju terapii hamujących rozwój niesprawności.

Oczywiście lekiem idealnym jest lek, który nie ma objawów ubocznych – jednak sytuacja taka jest raczej niemożliwa. Niemniej nasze oczekiwania są takie, że będziemy generować nowe leki, które będą miały przynajmniej tolerowany profil objawów ubocznych, jeżeli nie uda się wyprodukować leków pozbawionych tych objawów.



Produkt Rebif® jest wskazany w leczeniu postaci stwardnienia rozlanego przebiegającej z rzutami. W badaniach klinicznych oznacza to wystąpienie przynajmniej dwóch lub większej liczby rzutów zaburzeń neurologicznych w ciągu ostatnich dwóch lat. Nie udowodniono skuteczności u pacjentów z wtórnie postępującą postacią stwardnienia rozlanego przebiegającą bez rzutów.

**Skrócona informacja o leku: Rebif® (interferon beta-1a). Skład i postać farmaceutyczna:** Rebif 22 µg, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce. Każda ampułkostrzykawka (0,5 ml) zawiera 22 µg (6 mln j.m.\*) interferonu beta-1a\*\*. Rebif 44 µg, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce. Każda ampułkostrzykawka (0,5 ml) zawiera 44 µg (12 mln j.m.\*) interferonu beta-1a\*\*. Rebif 8,8 µg /22 µg, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce. Każda ampułkostrzykawka (0,2 ml) zawiera 8,8 µg (2,4 mln j.m.\*) interferonu beta-1a\*\*. Każda ampułkostrzykawka (0,5 ml) zawiera 22 µg (6 mln j.m.\*) interferonu beta-1a\*\*. Rebif 22 µg/0,5 ml, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie. Każdy napełniony wkład zawiera 66 µg (18 mln j.m.\*) interferonu beta-1a\*\* w 1,5 ml roztworu, co odpowiada 44 µg/ml. Rebif 44 µg/0,5 ml, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie. Każdy napełniony wkład zawiera 132 µg (36 mln j.m.\*) interferonu beta-1a\*\* w 1,5 ml roztworu, co odpowiada 88 µg/ml. Rebif 8,8/22: Rebif 8,8 µg/0,1 ml roztwór do wstrzykiwań we wkładzie. Rebif 22 µg/0,25 ml roztwór do wstrzykiwań we wkładzie. Każdy napełniony wkład zawiera 132 µg (36 mln j.m.\*) interferonu beta-1a\*\* w 1,5 ml roztworu, co odpowiada 88 µg/ml. Substancja pomocnicza o znanym działaniu: alkohol benzylowy; informacje o ilości alkoholu benzylowego w poszczególnych postaciach leku znajdują się w punkcie *Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności*.

\* milion jednostek międzynarodowych, mierzony biologiczną metodą efektu cytopatycznego (CPE) wobec własnego standardu wytwórcy interferonu beta-1a, kalibrowanego wobec aktualnego międzynarodowego standardu NIH (GB-23-902-531). \*\* wytwarzany metodą rekombinacji DNA w komórkach jajnika chomika chińskiego (ang. Chinese hamster ovary Cells – CHO-K1). **Wskazania do stosowania:** Rebif 22 µg, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce. Rebif 22 µg/0,5 ml, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie: Leczenie postaci stwardnienia rozsianego przebiegającej z rzutami. W badaniach klinicznych oznacza to wystąpienie przynajmniej dwóch lub większej liczby rzutów zaburzeń neurologicznych w ciągu ostatnich 2 lat. Nie udowodniono skuteczności u pacjentów z wtórnie przewlekłą postacią stwardnienia rozsianego przebiegającą bez rzutów. **Rebif 44 µg, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce. Rebif 8,8/22 µg, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce. Rebif 44 µg/0,5 ml, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie. Rebif 8,8 µg/0,1 ml oraz Rebif 22 µg/0,25 ml roztwór do wstrzykiwań we wkładzie:** Leczenie pacjentów z pojedynczym epizodem demielinizacji z czynnym procesem zapalnym, jeśli wykluczono inne rozpoznania i jeśli u pacjentów występuje duże ryzyko rozwoju pewnego klinicznie stwardnienia rozsianego oraz leczenie pacjentów z postacią stwardnienia rozsianego przebiegającą z rzutami. W badaniach klinicznych oznacza to wystąpienie przynajmniej dwóch lub większej liczby rzutów zaburzeń neurologicznych w ciągu ostatnich 2 lat. Nie udowodniono skuteczności u pacjentów z wtórnie przewlekłą postacią stwardnienia rozsianego przebiegającą bez rzutów. **Dawkowanie i sposób podawania:** Leczenie należy rozpocząć pod nadzorem lekarza doświadczonego w leczeniu tej choroby. Produkt Rebif dostępny jest w trzech dawkach: 8,8 µg, 22 µg i 44 µg. Dla pacjentów rozpoczynających leczenie, produkty Rebif 8,8 µg i Rebif 22 µg dostępne są w opakowaniu zawierającym dawkę wymaganą dla pacjenta podczas 1. miesiąca terapii. **Dzieci i młodzież:** Nie prowadzono żadnych formalnych badań klinicznych ani farmakokinetycznych u dzieci i młodzieży. W ramach retrospektywnego badania kohortowego obejmującego dzieci i młodzież zebrano jednak dane na temat bezpieczeństwa stosowania produktu Rebif, uzyskane w oparciu o dokumentację medyczną dzieci (n=52) i młodzieży (n+255). Wyniki tego badania wskazują, że bezpieczeństwo stosowania produktu Rebif 22 mcg i 44 mcg po podaniu podskórnym 3 razy w tygodniu u dzieci (od 2 do 11 lat) i młodzieży (od 12 do 17 lat) jest podobne, jak u dorosłych. Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Rebif u dzieci w wieku do 2 lat. Produktu leczniczego Rebif nie należy stosować w tej grupie wiekowej. **Dawkowanie.** **Rebif 22 µg, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce. Rebif 22 µg/0,5 ml, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie.** Zalecane dawkowanie produktu Rebif to 44 µg podawane 3x/tydz. we wstrzyknięciu podskórnym (s.c.). Mniejsza dawka 22 µg, także podawana 3x/tydz. (s.c.), jest zalecana pacjentom, którzy w ocenie lekarza prowadzącego leczenie nie tolerują większych dawek. Na początku leczenia produktem Rebif należy stopniowo zwiększać dawkę w celu umożliwienia rozwoju tachyfilaksji i zmniejszenia w ten sposób działań niepożądanych. Zestaw

startowy Rebif odpowiada potrzebom pacjenta podczas 1. miesiąca terapii. Rebif 44 µg, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce. Rebif 44 µg/0,5 ml, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie. W celu umożliwienia rozwoju tachyfilaksji i zmniejszenia w ten sposób działań niepożądanych, zaleca się rozpoczęcie leczenia produktem Rebif od dawki podskórnej 8,8 µg i zwiększanie jej przez okres 4 tygodni, aż do dawki docelowej, zgodnie z poniższym schematem: zalecane zwiększanie dawki (% dawki ostatecznej)/zwiększanie dawki dla Rebif 44 µg trzy razy na tydzień (3x/tydz.): tygodnie 1-2, 20%/8,8 µg 3x/tydz.; tygodnie 3-4, 50%/22 µg 3x/tydz.; tygodnie 5+, 100%/44 µg 3x/tydz. Pierwszy epizod demielinizacyjny: dawka 44 µg produktu Rebif podawana 3x/tydz. (s.c.) Nawracająca postać stwardnienia rozsianego: dawka 44 µg produktu Rebif podawana 3x/tydz. (s.c.) Dawka 22 µg, także podawana 3x/tydz. (s.c.), jest zalecana pacjentom, którzy w ocenie lekarza prowadzącego leczenie nie tolerują większych dawek. Rebif 8,8 µg oraz Rebif 22 µg, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce; Rebif 8,8 µg/0,1 ml oraz Rebif 22 µg/0,25 ml, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie; Zestaw startowy Rebif odpowiada potrzebom pacjenta podczas 1. miesiąca terapii. Na początku leczenia produktem Rebif, w celu umożliwienia rozwoju tachyfilaksji i zmniejszenia w ten sposób działań niepożądanych, zaleca się dawkę podskórną 8,8 µg i zwiększanie jej przez okres 4 tygodni, aż do dawki docelowej, zgodnie z poniższym schematem: zalecane zwiększanie dawki (% dawki ostatecznej)/zwiększanie dawki dla Rebif 44 µg trzy razy na tydzień (3x/tydz.): tygodnie 1-2, 20%/8,8 µg 3x/tydz.; tygodnie 3-4, 50%/22 µg 3x/tydz.; tygodnie 5+, 100%/44 µg 3x/tydz. **Sposób podawania:** W celu zmniejszenia objawów grypopodobnych związanych ze stosowaniem produktu zaleca się podanie przeciwgorączkowego leku przeciwbólowego przed wykonaniem wstrzyknięcia i dodatkowo 24 godziny po każdym wstrzyknięciu. Nie wiadomo obecnie, jak długo należy leczyć pacjentów. Nie wykazano bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu w leczeniu trwającym ponad 4 lata. Zaleca się, aby pacjenci byli poddawani ocenie co najmniej raz na 2 lata w okresie 4 lat po rozpoczęciu leczenia produktem, a decyzja o dłuższym czasie leczenia powinna być podjęta w każdym przypadku indywidualnie przez lekarza prowadzącego. Rebif 22 µg, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce. Rebif 44 µg, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce. Rebif 8,8 µg oraz Rebif 22 µg, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce., jest podawany w postaci wstrzyknięcia podskórnego. Rebif 22 µg/0,5 ml, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie. Rebif 44 µg/0,5 ml, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie. Rebif 8,8 µg/0,1 ml oraz Rebif 22 µg/0,25 ml, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie. Roztwór Rebif do wstrzykiwań podskórnych we wkładzie jest przeznaczony do wielokrotnego dawkowania za pomocą elektronicznego wstrzykiwacza RebiSmart lub ręcznego wstrzykiwacza RebiSlide po odpowiednim przeszkoleniu pacjenta i (lub) opiekuna. Lekarz powinien omówić z pacjentem, który wstrzykiwacz jest najbardziej odpowiedni dla niego. Pacjenci o słabym wzroku nie powinni stosować wstrzykiwacza RebiSlide, chyba że mają zapewnioną pomoc osoby o dobrym wzroku. Podczas podawania należy przestrzegać instrukcji zawartej w ulotce dla pacjenta oraz odpowiedniej instrukcji użycia (instrukcji obsługi) dołączonej do wstrzykiwacza RebiSmart lub RebiSlide. **Przeciwwskazania:** Rozpoczęcie leczenia u kobiet w ciąży. Nadwrażliwość na naturalny lub rekombinowany interferon beta lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Aktualne ciężkie zaburzenia depresyjne i (lub) myśli samobójcze. **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności:** Pacjentów należy poinformować o najczęstszych działaniach niepożądanych, związanych z podawaniem interferonu beta, włącznie z objawami zespołu grypopodobnego. Objawy te są zwykle najwyraźniejsze na początku leczenia, jednakże częstość ich występowania i intensywność zmniejsza się w dalszym toku leczenia. Mikroangiopatia zakrzepowa (ang. thrombotic microangiopathy, TMA) Podczas leczenia interferonem beta zgłaszano przypadki TMA (w tym przypadki śmiertelne), występującej pod postacią zakrzepowej plamicy małopłytkowej (TTP) lub hemolitycznego zespołu mocznicowego (HUS). Zdarzenia zgłaszano w różnych okresach leczenia i mogą one występować po kilku tygodniach, a nawet kilku latach, od rozpoczęcia leczenia interferonem beta. Wczesne objawy kliniczne obejmują trombocytopenię, nowo rozpoznane nadciśnienie, gorączkę, objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego (np. splątanie i niedowład) i zaburzenie czynności nerek. Do wyników badań laboratoryjnych wskazujących na TMA należą: zmniejszona liczba płytek, podwyższone stężenie dehydrogenazy mleczanowej (LDH) w surowicy wskutek hemolizy oraz obecność schistocytów (fragmentów erytrocytów) w rozmazie krwi. Dlatego w razie stwierdzenia

klinicznych objawów TMA zaleca się wykonanie dodatkowych badań poziomu płytek, LDH w surowicy, rozmazu krwi i czynności nerek. W razie rozpoznania TMA, konieczne jest bezzwłoczne wdrożenie leczenia (w tym rozważenie wymiany osocza) i zalecane jest natychmiastowe odstawienie produktu Rebif. Depresja i myśli samobójcze: Zachować ostrożność w przypadku przepisywania produktu pacjentom cierpiącym na zaburzenia depresyjne w przeszłości lub obecnie, szczególnie tym, którzy mieli myśli samobójcze. Wiadomo, że depresja i myśli samobójcze częściej występują w populacji osób ze stwardnieniem rozsianym oraz w związku ze stosowaniem interferonów. Pacjentów leczonych produktem Rebif poinformować, aby natychmiast zgłaszali wszelkie objawy depresji i (lub) myśli samobójcze lekarzowi prowadzącemu. Pacjenci wykazujący depresję powinni być ściśle monitorowani podczas terapii produktem i odpowiednio leczeni. Należy również rozważyć przerwanie leczenia produktem Rebif. Zaburzenia drgawkowe: Zachować ostrożność w przypadku przepisywania produktu pacjentom z napadami drgawkowymi występującymi w przeszłości, oraz pacjentom z padaczką, u których w wywiadzie napady padaczkowe były niewystarczająco kontrolowane przez leczenie. Choroba serca: Pacjenci z chorobą serca, taką jak dławica piersiowa, zastoinowa niewydolność serca lub arytmia, powinni być ściśle monitorowani w celu wykrycia pogorszenia ich stanu klinicznego podczas rozpoczętego leczenia interferonem beta-1a. Objawy zespołu grypopodobnego, związane z leczeniem interferonem beta-1a mogą okazać się obciążające dla pacjentów z chorobami serca. Martwica w miejscu wstrzyknięcia: U pacjentów stosujących Rebif opisywano martwicę w miejscu wstrzyknięcia. W celu zminimalizowania ryzyka wystąpienia martwicy w miejscu wstrzyknięcia, pacjentów należy poinformować o konieczności: stosowania aseptycznej techniki wstrzyknięcia, zmiany miejsc wstrzyknięcia przy każdej dawce. Okresowo sprawdzać sposób podawania leku przez pacjenta, zwłaszcza, gdy występowały reakcje w miejscu wstrzyknięcia. Jeżeli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek uszkodzenia skóry, które mogą być związane z obrzękiem lub sączeniem się płynu z miejsca wstrzyknięcia, należy skonsultować się z lekarzem przed podaniem kolejnej dawki produktu. W przypadku wystąpienia rozległych uszkodzeń skóry, przerwać leczenie produktem aż do momentu wygojenia skóry. Pacjenci z pojedynczymi zmianami mogą kontynuować leczenie pod warunkiem, że martwica nie jest zbyt rozległa. Zaburzenia czynności wątroby: W badaniach klinicznych z produktem Rebif często obserwowano bezobjawowe zwiększenie aktywności aminotransferaz wątrobowych (w szczególności AIAT), a u 1-3% pacjentów aktywność aminotransferazy wątrobowej zwiększyła się nawet ponad 5-ciokrotnie w stosunku do górnej granicy normy (GGN). Aktywność AIAT w surowicy krwi należy oznaczyć przed rozpoczęciem terapii, po 1, 3 i 6 miesiącach leczenia, a następnie, jeżeli nie występują żadne objawy kliniczne, badania powinny być okresowo powtarzane. Jeżeli aktywność AIAT zwiększy się ponad 5-ciokrotnie w stosunku do górnej granicy normy, zmniejszyć dawkę produktu Rebif, a następnie, po unormowaniu aktywności AIAT, stopniowo ją zwiększać. U pacjentów z poważnymi chorobami wątroby w wywiadzie, z klinicznymi objawami czynnej choroby wątroby, uzależnionych od alkoholu lub ze zwiększoną aktywnością AIAT (>2,5 x GGN), zachować szczególną ostrożność na początku leczenia produktem Rebif. Leczenie produktem należy przerwać, jeżeli pojawi się żółtaczka lub inne kliniczne objawy zaburzenia czynności wątroby. Rebif, podobnie jak inne interferony beta, może spowodować ciężkie uszkodzenie wątroby w tym ostrą niewydolność wątroby. Większość przypadków ciężkiego uszkodzenia wątroby odnotowano w pierwszych sześciu miesiącach leczenia. Mechanizm tej rzadko występującej objawowej dysfunkcji wątroby nie jest znany. Nie zidentyfikowano również żadnych specyficznych czynników ryzyka. Zaburzenia nerek i dróg moczowych: Zespół nercycowy: Podczas leczenia produktami zawierającymi interferon beta zgłaszano przypadki zespołu nercycowego wywołanego przez różne rodzaje nefropatii, w tym ogniskowe segmentalne stwardnienie kłębuszków nerkowych z zapadnięciem pętli włosniczkowych (ang. collapsing FSGS), zmianę minimalną (ang. MCD), błoniasto-rozplamowe kłębuszkowe zapalenie nerek (ang. MPGN) i mezangialne kłębuszkowe zapalenie nerek (ang. MGN). Zdarzenia te zgłaszano w różnych okresach w trakcie leczenia i mogą one występować po kilku latach stosowania interferonu beta. Zaleca się okresowe monitorowanie wczesnych objawów podmiotowych lub przedmiotowych, takich jak obrzęki, białkomocz czy zaburzona czynność nerek, zwłaszcza u pacjentów z wysokim ryzykiem wystąpienia choroby nerek. Konieczne jest szybkie podjęcie leczenia zespołu nercycowego i rozważenie przerwania leczenia

produktem Rebif. Zmiany wyników badań laboratoryjnych: Ze stosowaniem interferonów związane są zmiany w wynikach badań laboratoryjnych. Dlatego oprócz badań normalnie wymaganych do monitorowania pacjentów ze stwardnieniem rozsianym, podczas leczenia interferonem beta-1a zaleca się dodatkowo wykonywanie testów czynnościowych wątroby, określanie liczby leukocytów wraz z rozmazem i oznaczanie liczby płytek krwi po 1, 3 i 6 miesiącach leczenia, a następnie, jeżeli nie występują żadne objawy kliniczne, okresowe powtarzanie badań.. Powinny być one przeprowadzane częściej przy rozpoczęciu leczenia produktem Rebif 44 µg. Zaburzenia czynności tarczycy: U pacjentów stosujących produkt mogą wystąpić nowe lub nasilić się istniejące zaburzenia czynności tarczycy. Zaleca się wykonanie podstawowych testów czynnościowych tarczycy w początkowej fazie leczenia i jeśli badania te wykażą nieprawidłowość, należy je powtarzać co 6-12 miesięcy. Jeżeli badanie początkowe nie wskazuje na nieprawidłowości czynności tarczycy, dalsze rutynowe badania nie są konieczne. Należy je jednak wykonać w przypadku wystąpienia objawów sugerujących dysfunkcję tego narządu. Ciężka niewydolność nerek lub wątroby i ciężkie zahamowanie czynności szpiku kostnego: Zachować ostrożność i rozważyć ściśle monitorowanie podczas podawania interferonu beta-1a pacjentom z ciężką niewydolnością nerek i wątroby oraz pacjentom z ciężkim zahamowaniem czynności szpiku kostnego. Przeciwciała neutralizujące: W surowicy mogą powstawać przeciwciała neutralizujące, skierowane przeciw interferonowi beta-1a. Częstość występowania tych przeciwciał jak dotąd nie jest dokładnie poznana. Z danych klinicznych wynika, że po 24-48 miesiącach leczenia produktem Rebif 22 µg, u ok. 24% pacjentów powstają przeciwciała przeciw interferonowi beta-1a, których poziom w surowicy utrzymuje się. Z danych klinicznych wynika, że po 24-48 miesiącach leczenia produktem Rebif 44 µg, u ok. 13-14% pacjentów powstają przeciwciała przeciw interferonowi beta-1a, których poziom w surowicy utrzymuje się. Jak wykazano, obecność przeciwciał osłabia odpowiedź farmakodynamiczną na interferon beta-1a (beta-2 mikroglobulina i neopteryna). Chociaż kliniczne znaczenie indukcji powstawania przeciwciał nie zostało w pełni wyjaśnione, powstawanie przeciwciał neutralizujących związane jest ze zmniejszoną skutecznością w odniesieniu do zmian klinicznych i zmian w NMR (rezonansie magnetycznym). Jeśli pacjent słabo reaguje na leczenie produktem Rebif i ma przeciwciała neutralizujące, lekarz prowadzący powinien rozważyć stosunek korzyści do ryzyka w przypadku kontynuowania leczenia produktem Rebif. Stosowanie różnych testów w celu wykrycia przeciwciał w surowicy i różniące się definicje dodatknych wyników badań na przeciwciała, powodują ograniczenie możliwości porównywania antygenowości pomiędzy różnymi produktami. Inne postaci stwardnienia rozsianego: Dostępna jest znikoma liczba danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym nie leczonych ambulatoryjnie. Produkt nie był badany u pacjentów z przewlekłą postacią stwardnienia rozsianego i nie należy go stosować w tej grupie chorych. Alkohol benzylowy: Produkt leczniczy zawiera 2,5 mg alkoholu benzylowego na dawkę. Produkty: Rebif 22 µg/0,5 ml, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie oraz produkt Rebif 44 µg/0,5 ml, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie zawierają 2,5 mg alkoholu benzylowego na dawkę 0,5 ml. Produkty: Rebif 8,8 µg/0,1 ml oraz Rebif 22 µg/0,25 ml, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie; Rebif 8,8 µg oraz Rebif 22 µg, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym zawierają 0,5 mg alkoholu benzylowego na dawkę 0,1 ml oraz 1,25 mg alkoholu benzylowego na dawkę 0,25 ml. Produkt Rebif 8,8 µg oraz Rebif 22 µg, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce zawiera 1,0 mg alkoholu benzylowego na dawkę 0,2 ml i 2,5 mg alkoholu benzylowego na dawkę 0,5 ml. Nie podawać wcześniakom ani noworodkom. Lek może powodować zatrucia i reakcje anafilaktoidalne u niemowląt i dzieci do 3 roku życia. Działania niepożądane: Podsumowanie profilu bezpieczeństwa: Najczęstszymi działaniami niepożądanymi związanymi z terapią produktem Rebif są objawy grypopodobne. Objawy te są zwykle najsilniej wyrażone na początku terapii, a częstość występowania tych objawów zmniejsza się w jej trakcie. W pierwszych 6. miesiącach terapii u ok. 70% pacjentów przyjmujących produkt Rebif występuje typowy dla terapii interferonem zespół objawów grypopodobnych. U około 30% pacjentów występują też reakcje w miejscu wstrzyknięcia, przeważnie w postaci łagodnego odczynu zapalnego lub rumienia. Często badania laboratoryjne wykazują również bezobjawowe zaburzenia czynności wątroby i zmniejszenie liczby leukocytów. Większość działań niepożądanych zaobserwowanych podczas terapii interferonem beta-1a jest

zwykle łagodna, przemijająca i ustępuje po zmniejszeniu dawki leku. W przypadku ciężkich lub długo utrzymujących się objawów niepożądanych, po uzgodnieniu z lekarzem można okresowo zmniejszyć dawkę produktu lub przerwać leczenie. Podsumowanie działań niepożądanych: Przedstawione działania niepożądane rozpoznano podczas badań klinicznych, a także zgłoszono po wprowadzeniu produktu do obrotu (gwiazdka [\*] wskazuje działania niepożądane zidentyfikowane podczas nadzoru po wprowadzeniu do obrotu). Częstości występowania zdefiniowano następująco: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). Rebif 22  $\mu\text{g}$ , roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce. Rebif 22  $\mu\text{g}/0,5$  ml, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie. Rebif 44  $\mu\text{g}$ , roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce. Rebif 44  $\mu\text{g}/0,5$  ml, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie. Rebif 8,8  $\mu\text{g}$  oraz Rebif 22  $\mu\text{g}$ , roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce. Rebif 8,8  $\mu\text{g}/0,1$  ml oraz Rebif 22  $\mu\text{g}/0,25$  ml, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie. Zaburzenia krwi i układu chłonnego: Bardzo często: Neutropenia, limfopenia, leukopenia, małopłytkowość, niedokrwistość. Rzadko: Mikroangiopatia zakrzepowa, w tym zakrzepowa plamica małopłytkowa i zespół hemolityczno-mocznicy\* (dotyczy klasy produktów zawierających interferon beta), pancytopenia\*. Zaburzenia endokrynologiczne: Niezbyt często: Zaburzenia czynności tarczycy, najczęściej objawiające się nadczynnością lub niedoczynnością tarczycy. Zaburzenia układu immunologicznego: Rzadko: Reakcje anafilaktyczne\*. Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych: Bardzo często: Bezobjawowe zwiększenie aktywności aminotransferaz. Często: Znaczące zwiększenie aktywności aminotransferaz. Niezbyt często: Zapalenie wątroby z żółtaczką lub bez żółtaczki\*. Rzadko: Niewydolność wątroby\*, autoimmunologiczne zapalenie wątroby\*. Zaburzenia psychiczne: Często: Depresja, bezsenność. Rzadko: Próby samobójcze\*. Zaburzenia układu nerwowego: Bardzo często: Ból głowy. Niezbyt często: Drgawki\*. Częstość nieznana: Przejściowe objawy neurologiczne (tzn. zmniejszenie czucia, skurcze mięśni, parestezje, zaburzenia chodu, sztywność mięśni i stawów) mogące naśladować zaostrzenia objawów stwardnienia rozsianego\*. Zaburzenia oka: Niezbyt często: Zaburzenia naczyniowe siatkówki (np. retinopatia, wysięki o wyglądzie kłęбка waty w siatkówce, niedrożność tętnicy lub żyły siatkówki)\*. Zaburzenia naczyniowe: Niezbyt często: Incydenty zakrzepowo-zatorowe\*. Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia: Niezbyt często: Duszność\*. Zaburzenia żołądka i jelit: Często: Biegunka, wymioty, nudności. Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej. Często: Świąd, wysypka, wysypka rumieniowa, wysypka grudkowo-plamkowa, łysienie\*. Niezbyt często: Pokrzywka\*. Rzadko: Obrzęk Quinckego (obrzęk naczynioruchowy)\*, rumień wielopostaciowy\*, reakcje skórne podobne do objawów rumienia wielopostaciowego\*, zespół Stevensa-Johnsona\*. Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej: Często: Ból mięśni, ból stawów. Rzadko: Toczeń rumieniowaty indukowany lekami\*. Zaburzenia nerek i dróg moczowych. Rzadko: Zespół nerczycowy\*, stwardnienie kłębuszków nerkowych\*. Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: Bardzo często: Stany zapalne w miejscu wstrzyknięcia, reakcje w miejscu wstrzyknięcia, objawy grypopodobne. Często: Ból w miejscu wstrzyknięcia, zmęczenie, dreszcze, gorączka. Niezbyt często: Martwica w miejscu wstrzyknięcia, naciek w miejscu wstrzyknięcia, ropień w miejscu wstrzyknięcia, zakażenia w miejscu wstrzyknięcia\*, zwiększona potliwość\*. Rzadko: Zapalenie tkanki łącznej w miejscu wstrzyknięcia\*. Dzieci i młodzież. Nie prowadzono żadnych formalnych badań klinicznych ani farmakokinetycznych u dzieci i młodzieży. Jednak nieliczne opublikowane dane wskazują, że bezpieczeństwo stosowania produktu Rebif 22 mikrogramy po podaniu podskórnym trzy razy w tygodniu u młodzieży w wieku od 12 do 16 lat jest podobne jak u osób dorosłych. Działania typowe dla klasy leków. Przyjmowanie interferonów jest związane z występowaniem jadłowstrętu, zawrotów głowy, lęku, zaburzeń rytmu, rozszerzenia naczyń i kołatania serca, obfitego krwawienia miesięczkowego i krwotoków z dróg rodnych. Podczas leczenia interferonem beta może wystąpić zwiększona produkcja autoprzeciwciał. Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania – Rpz. **Przed przepisaniem należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego.** Pozwolenie wydane przez Komisję Europejską (KE): Rebif 22  $\mu\text{g}$ , roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce: EU/1/98/063/001, EU/1/98/063/002, EU/1/98/063/003. Rebif 44  $\mu\text{g}$ , roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce: EU/1/98/063/004, EU/1/98/063/005, EU/1/98/063/006. Rebif 8,8  $\mu\text{g}$  oraz Rebif

22 µg, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce: EU/1/98/063/007. Rebif 22 µg/0,5 ml, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie: EU/1/98/063/008, EU/1/98/063/018. Rebif 44 µg/0,5 ml, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie: EU/1/98/063/009, EU/1/98/063/019. Rebif 8,8 µg/0,1 ml oraz Rebif 22 µg/0,25 ml, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie: EU/1/98/063/010). **Podmiot odpowiedzialny:** Merck Serono Europe Limited; 56, Marsh Wall, Londyn E14 9TP, Wielka Brytania. **Informacji udziela podmiot prowadzący reklamę na zlecenie podmiotu odpowiedzialnego:** Merck Sp. z o.o., 02-231 Warszawa, ul. Jutrzenki 137, tel: (+48 22) 53 59 700, faks: (+48 22) 53 59 703.  
SioL na podst. ChPL zatw. 08.2014

Reb/2014/09/AO/04

Reb/2015/7/IA/15