

**ІНСТРУКЦІЯ**  
**для медичного застосування лікарського засобу**  
**(медичного імунобіологічного препарату)**

**РЕБІФ<sup>®</sup>**  
**(REBIF<sup>®</sup>)**

**Склад:**

*діюча речовина:* інтерферон бета-1а;

один попередньо заповнений шприц містить 22 мкг (6 млн МО) або 44 мкг (12 млн МО) інтерферону бета-1а;

*допоміжні речовини:* маніт (Е 421), полоксамер 188, L-метіонін, спирт бензиловий, кислота оцтова та натрію гідроксид (для доведення рН), натрію ацетат та вода для ін'єкцій.

**Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій.

*Основні фізико-хімічні властивості:* препарат являє собою прозорий або опалесцюючий безбарвний або жовтуватий розчин.

**Фармакотерапевтична група.** Інтерферон бета-1а.

Код АТХ L03A B07.

**Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.*

Препарат Ребіф<sup>®</sup> (рекомбінантний інтерферон бета-1а) має таку ж саму амінокислотну послідовність, що і природний людський інтерферон бета. Він виробляється клітинами ссавців (клітинами яєчника китайського хом'яка) і тому глікозилується подібно до природного білка. Точний механізм дії препарату Ребіф<sup>®</sup> при розсіяному склерозі все ще досліджується.

*Єдиний клінічно ізольований синдром з підозрою на розсіяний склероз*

Застосування препарату Ребіф<sup>®</sup> у лікуванні пацієнтів з єдиним клінічно ізольованим синдромом, що дозволяє припустити процес демієлінізації, спричинений розсіяним склерозом, вивчалось у 2-річному контрольованому клінічному дослідженні. Пацієнти, які брали участь у дослідженні, мали щонайменше два клінічно неактивних осередки ураження, визначені за даними МРТ в T2-режимі, розміром щонайменше 3 мм, щонайменше один з яких був овоїдної форми та розташований або перивентрикулярно, або інфратенторіально. Будь-які інші захворювання, крім розсіяного склерозу, які б пояснювали наявні ознаки та симптоми, мали бути виключені.

Пацієнтів розподіляли у рандомізований спосіб за двічі-сліпою схемою для введення препарату Ребіф<sup>®</sup> 44 мкг три рази на тиждень або один раз на тиждень, або для введення плацебо. У цьому дослідженні були одержані такі результати ефективності застосування препарату Ребіф<sup>®</sup> 44 мкг при введенні три рази на тиждень порівняно з плацебо:

| Параметр/<br>статистика  | Лікування            |   | Ребіф <sup>®</sup> 44 мкг тричі на тиждень порівняно з плацебо |                                 |  |
|--|----------------------|---|--|---------------------------------|--|
|  | Плацебо<br>(n = 171) | Ребіф <sup>®</sup> 44 мкг тричі на тиждень<br>(n = 171) | Зменшення ризику   | Співвідношення ризику (95 % ДІ) | p-значення логарифмічного рангового критерію |
| <b>Перехід до розсіяного склерозу за критеріями МакДональда (2005)</b> |                      |   |  |                                 |  |
| Кількість загострень   | 144                  | 106   |  |                                 |  |
| Оцінка за  | 85,8 %               | 62,5 %  |  |                                 |  |

|  |                              |   |                              |   |  |
|--|------------------------------|---|------------------------------|---|--|
| Капланом-Майєром (КМ)  |                              |   | 51 %                         | 0,49<br>(0,38; 0,64)                            | < 0,001  |
| Медіанний час (днів)   | 97                           | 310   |                              |   |  |
| <b>Перехід до клінічно достовірного розсіяного склерозу</b>  |                              |   |                              |   |  |
| Кількість загострень   | 60                           | 33  | 52 %                         | 0,48<br>(0,31; 0,73)                            | < 0,001  |
| Оцінка за КМ   | 37,5 %                       | 20,6 %  |                              |   |  |
| <b>Середня кількість комбінованих поодиноких активних (CUA) уражень у пацієнта на томограмі впродовж двічі-сліпого періоду</b> |                              |   |                              |   |  |
|  | <b>Плацебо<br/>(n = 171)</b> | <b>Ребіф® 44<br/>мкг<br/>тричі на<br/>тиждень<br/>(n = 171)</b> | <b>Зменшення<br/>ризиків</b> | <b>Співвідношення<br/>частоти<br/>(95 % ДІ)</b> | <b>p-значення<br/>непараметричного<br/>тесту ANOVA</b> |
| Середнє значення за методом найменших квадратів (стандартна похибка)   | 2,58<br>(0,30)               | 0,50<br>(0,06)  | 81 %                         | 0,19<br>(0,14; 0,26)                            | < 0,001  |

ДІ – довірчий інтервал

#### Рецидивуюче-ремітуючий перебіг розсіяного склерозу

Безпека та ефективність препарату Ребіф® оцінювались у пацієнтів з рецидивуюче-ремітуючим перебігом розсіяного склерозу при підшкірному введенні препарату в дозах від 11 до 44 мкг (3 – 12 млн МО) тричі на тиждень. При застосуванні препарату у рекомендованих дозах Ребіф® зменшував частоту (приблизно на 30 % протягом 2 років) та тяжкість клінічних рецидивів у пацієнтів з двома або більше загостреннями захворювання протягом попередніх 2 років, для яких перед початком лікування показник інвалідизації за шкалою EDSS становив 0 – 5,0. Частка пацієнтів з прогресуванням непрацездатності, яка визначалася як підвищення показника EDSS щонайменше на один бал при підтвердженні через три місяці, зменшилась з 39 % (плацебо) до 27 % (Ребіф® 44 мкг) і 30 % (Ребіф® 22 мкг) відповідно. Через 4 роки зменшення середньої частоти загострень захворювання становило 22 % у пацієнтів при застосуванні препарату Ребіф® 22 мкг, і 29 % - при застосуванні препарату Ребіф® 44 мкг порівняно з групою пацієнтів, які спочатку протягом 2 років отримували плацебо, а потім протягом ще 2 років – препарат Ребіф® у дозуванні 22 мкг чи 44 мкг.

#### Розсіяний склероз з вторинно-прогресуючим перебігом

У 3-річному дослідженні лікування пацієнтів із вторинно-прогресуючим перебігом розсіяного склерозу (показник EDSS 3-6,5) з достовірним клінічним прогресуванням інвалідизації протягом попередніх двох років і відсутністю рецидивів захворювання протягом попередніх 8 тижнів, препарат Ребіф® не мав значного впливу на прогресування непрацездатності, проте він зменшував частоту рецидивів захворювання майже на 30 %. При виділенні двох груп пацієнтів (з рецидивами та без рецидивів захворювання протягом попередніх 2 років), було встановлено, що препарат не впливав на прогресування інвалідизації у пацієнтів без рецидивів захворювання, тоді як в групі пацієнтів з рецидивами частка хворих з прогресуванням інвалідизації наприкінці дослідження зменшилась з 70 % (плацебо) до 57 % (комбіноване застосування препаратів Ребіф® 22 мкг та 44 мкг). Ці

результати, одержані для підгруп пацієнтів емпіричним шляхом, слід тлумачити з обережністю.

### Розсіяний склероз з первинно-прогресуючим перебігом

У хворих на первинно-прогресуючий розсіяний склероз застосування препарату Ребіф® не досліджувалось, і тому його не слід застосовувати для лікування цієї категорії пацієнтів.

### *Фармакокінетика.*

У здорових добровольців після внутрішньовенного введення інтерферону бета-1а спостерігається різке мультиекспоненційне зменшення його сироваткових концентрацій, значення яких пропорційне до величини введеної дози. Початковий період напіввиведення препарату становить декілька хвилин, а кінцевий період напіввиведення – декілька годин. При підшкірному або внутрішньом'язовому введенні сироваткові рівні інтерферону бета-1а залишаються низькими, але знаходяться в межах вимірювання впродовж 12-24 годин після введення дози. Підшкірне та внутрішньом'язове введення препарату Ребіф® призводить до еквівалентної дії інтерферону бета-1а.

Після повторного підшкірного введення препарату у дозах 22 мкг та 44 мкг максимальні сироваткові концентрації інтерферону бета-1а досягаються через 3-8 годин. При введенні повторних підшкірних ін'єкцій препарату здоровим добровольцям основні фармакокінетичні параметри  $AUC_{tau}$  та  $C_{max}$  зростають пропорційно зі збільшенням дози з 22 мкг до 44 мкг. За оцінкою період напіввиведення становить від 50 до 60 годин, що узгоджується з явищами кумуляції, які спостерігаються після багаторазового введення.

Незалежно від шляху введення, препарат Ребіф® спричиняє значні фармакодинамічні зміни. Після разового введення внутрішньоклітинна та сироваткова активність 2-5А-синтетази і сироваткові концентрації бета-2 мікроглобуліну та неоптерину зростають протягом 24 годин і починають зменшуватись в межах 2 днів. Клінічна відповідь на внутрішньом'язове та підшкірне введення препарату повністю аналогічна. Інтерферон бета-1а метаболізується та виводиться, головним чином, печінкою та нирками.

### **Клінічні характеристики.**

#### ***Показання.***

Препарат Ребіф® показаний для лікування:

- пацієнтів з клінічно ізольованим синдромом (єдиний клінічний епізод демієлінізації) з активним запальним перебігом при виключенні альтернативного діагнозу та за наявності високого ризику розвитку клінічно достовірного розсіяного склерозу (див. розділ «Фармакодинаміка»);
- пацієнтів із рецидивуючим перебігом розсіяного склерозу. У клінічних дослідженнях цей стан визначався за наявністю двох або більше загострень захворювання у попередні два роки (див. розділ «Фармакодинаміка»).

У пацієнтів із вторинно-прогресуючим перебігом розсіяного склерозу при відсутності рецидивів захворювання ефективність препарату не була продемонстрована (див. розділ «Фармакодинаміка»).

#### ***Протипоказання.***

Застосування препарату протипоказане у таких випадках:

- у разі, коли початок лікування припадає на період вагітності (див. також розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»);
- пацієнтам з гіперчутливістю до природного або рекомбінантного інтерферону бета або до будь-яких допоміжних речовин препарату;
- пацієнтам, які перебувають у стані тяжкої депресії та/чи мають суїцидальні думки (див. також розділи «Особливості застосування» та «Побічні реакції»).

### ***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

Спеціальних досліджень взаємодій інтерферону бета-1а з іншими лікарськими засобами не проводилось.

Відомо, що в організмі людини та тварин інтерферони можуть знижувати активність печінкових ферментів системи цитохрому P450. Тому препарат Ребіф® слід з обережністю призначати одночасно з лікарськими засобами, які мають вузький терапевтичний індекс та кліренс яких проходить переважно за участю печінкових ферментів системи цитохрому P450, наприклад з протиепілептичними препаратами та деякими антидепресантами.

Систематичного вивчення взаємодій препарату Ребіф® з кортикостероїдами чи адренкортикотропним гормоном (АКТГ) не проводилось. Дані клінічних досліджень вказують на можливість одночасного застосування кортикостероїдів чи АКТГ та препарату Ребіф® пацієнтами під час рецидивів розсіяного склерозу.

### ***Особливості застосування.***

Пацієнтів слід поінформувати про побічні реакції, які найчастіше спостерігаються при застосуванні інтерферону бета, включаючи симптоми грипоподібного синдрому (див. розділ «Побічні реакції»). Ці симптоми зазвичай найбільш виражені на початку лікування, а з подовженням лікування їхня частота та тяжкість зменшуються.

При застосуванні препаратів інтерферону бета повідомлялося про випадки розвитку тромботичної мікроангіопатії (ТМА), яка проявлялася у вигляді тромботичної тромбоцитопенічної пурпури або гемолітико-уремічного синдрому, причому деякі з цих випадків мали летальні наслідки. Такі випадки траплялися через різні проміжки часу і можуть спостерігатися через кілька тижнів або кілька років після початку лікування інтерфероном бета. Ранні клінічні прояви цієї патології включають тромбоцитопенію, нові гіпертензивні напади, лихоманку, симптоми з боку центральної нервової системи (наприклад сплутаність свідомості, парез) та ураження функції нирок. Лабораторні показники, що дають змогу припустити ТМА, включають зменшення кількості тромбоцитів, зростання рівня сироваткової лактатдегідрогенази через гемоліз та наявність шизоцитів (фрагментів еритроцитів) в мазках крові. Тому при наявності клінічних симптомів ТМА рекомендується додаткове визначення кількості тромбоцитів у крові та сироваткового рівня лактатдегідрогенази і тестування мазків крові та ниркової функції. При підтвердженні діагнозу потрібно швидко розпочати лікування ТМА (враховуючи проведення плазмаферезу) та негайно припинити застосування препарату Ребіф®.

Препарат Ребіф® слід з обережністю призначати пацієнтам з попередніми або існуючими депресивними розладами, і особливо тим хворим, які мали суїцидальні думки в анамнезі (див. розділ «Протипоказання»). Відомо, що у хворих на розсіяний склероз депресія і суїцидальні думки виникають частіше та пов'язані із застосуванням інтерферону. Пацієнтам, які лікуються препаратом Ребіф®, слід рекомендувати негайно звернутися до лікаря у разі розвитку будь-яких ознак депресії та/або суїцидальних думок. Під час терапії препаратом Ребіф® пацієнти з симптомами депресії повинні перебувати під ретельним наглядом та проходити курс відповідного лікування; у деяких випадках слід розглянути доцільність припинення лікування препаратом Ребіф® (див. розділи «Протипоказання» та «Побічні реакції»).

Препарат Ребіф® слід з обережністю призначати пацієнтам, у яких в анамнезі були напади судом та які приймають протиепілептичні препарати, особливо в тих випадках, коли перебіг епілепсії адекватно не контролюється за допомогою протиепілептичних засобів (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Побічні реакції»).

Пацієнти із серцевими захворюваннями, такими як стенокардія, застійна серцева недостатність та аритмія, на початку терапії інтерфероном бета-1а повинні перебувати під ретельним контролем для виявлення можливого погіршення їхнього стану, пов'язаного з розвитком симптомів грипоподібного синдрому.

Повідомлялося про випадки розвитку некрозу в місці ін'єкції у пацієнтів, які застосовували препарат Ребіф® (див. розділ «Побічні реакції»). Для зменшення ризику розвитку некрозу в місці ін'єкції необхідно:

- дотримуватися асептичної техніки введення ін'єкцій;
- змінювати ділянку для ін'єкції при введенні кожної наступної дози;
- регулярно контролювати процедуру введення ін'єкцій, особливо у тих випадках, коли у пацієнта спостерігалися побічні реакції у місці введення препарату.

У випадку виникнення порушень цілісності шкіри, які можуть супроводжуватися набряком чи виділенням рідини з місця ін'єкції, продовження введення препарату Ребіф® можливе лише після консультації з лікарем. Якщо у пацієнта спостерігаються численні ураження, застосування препарату Ребіф® слід припинити до їхнього загоєння. Введення препарату пацієнтам з поодинокими ураженнями шкіри може продовжуватися за умови, що некротичні явища не спричинили обширного пошкодження тканин.

Під час клінічних досліджень препарату Ребіф® у пацієнтів часто спостерігалися випадки безсимптомного зростання рівня печінкових трансаміназ (зокрема аланінамінотрансферази (АЛТ)), причому у 1-3 % пацієнтів рівень печінкових трансаміназ більше ніж у 5 разів перевищував верхню межу норми (ВМН). У разі відсутності клінічних симптомів такого підвищення сироваткові рівні АЛТ необхідно контролювати перед початком лікування, після 1, 3 та 6 місяців лікування та періодично надалі. Слід розглянути можливість зменшення дози препарату Ребіф®, якщо рівень АЛТ більше ніж у 5 разів перевищує ВМН або знову починає поступово зростати після його нормалізації. З обережністю слід розпочинати лікування препаратом пацієнтів із серйозними захворюваннями печінки в анамнезі, з клінічно підтвердженими гострими печінковими захворюваннями та при підтвердженні надмірного вживання алкоголю або підвищення сироваткових рівнів АЛТ (більше ніж у 2,5 раза порівняно з ВМН). Лікування препаратом Ребіф® слід припинити у випадку розвитку жовтяниці або інших клінічних симптомів печінкових розладів (див. розділ «Побічні реакції»).

Подібно до інших препаратів інтерферону бета, препарат Ребіф® потенційно може спричиняти серйозні ураження печінки (див. розділ «Побічні реакції»), в т.ч. гостру печінкову недостатність. Механізм розвитку цієї рідкісної дисфункції печінки, яка супроводжується клінічними проявами, поки що не з'ясований. Будь-які специфічні фактори ризику розвитку цього стану не виявлені.

Під час лікування препаратами інтерферону бета повідомлялося про випадки нефротичного синдрому, які були наслідком різних нефропатій, включаючи колапсуючий фокальний сегментарний гломерулосклероз, нефропатію з мінімальними змінами, мембранопроліферативний гломерулонефрит та мембранозну нефропатію. Ці випадки траплялися через різні проміжки часу під час лікування, навіть через кілька років після початку терапії. Під час лікування препаратом рекомендується проведення регулярного моніторингу ранніх ознак та симптомів, таких як набряк, протеїнурія та ураження функції нирок, особливо у пацієнтів з високим ризиком розвитку хвороби нирок. У разі розвитку нефротичного синдрому необхідно негайно розпочати відповідне лікування з розглядом доцільності припинення лікування препаратом Ребіф®.

Застосування інтерферону також може зумовлювати патологічні відхилення у значеннях лабораторних показників. Загальна частота розвитку таких явищ дещо вища при застосуванні препарату Ребіф® 44 мкг порівняно з препаратом Ребіф® 22 мкг. Отже, на додачу до тих лабораторних аналізів, які зазвичай проводяться для контролю за станом пацієнтів з розсіяним склерозом, через регулярні проміжки часу (1, 3, 6 місяців) після початку лікування рекомендується контролювати рівень печінкових ферментів, визначати розгорнуту та лейкоцитарну формулу крові, а також кількість тромбоцитів; у разі відсутності

клінічних проявів такі перевірки слід проводити періодично і надалі. Ці лабораторні дослідження слід проводити частіше, якщо лікування розпочинається із застосування препарату Ребіф® 44 мкг.

У пацієнтів, які застосовують препарат Ребіф®, іноді можуть розвиватися нові, а також загострюватися існуючі розлади функцій щитовидної залози. Рекомендується проводити дослідження функцій щитовидної залози перед початком лікування, а при наявності розладів – через кожні 6-12 місяців після початку терапії. Якщо перед початком лікування розладів не виявлено, то потреби у наступних регулярних перевірках немає, однак їх необхідно проводити у випадку появи клінічних проявів розладів функції щитовидної залози (див. також розділ «Побічні реакції»).

Інтерферон бета-1а слід з обережністю призначати пацієнтам із тяжкою нирковою або печінковою недостатністю, а також пацієнтам з тяжкою мієлосупресією; протягом лікування такі пацієнти повинні знаходитись під ретельним медичним наглядом.

Під час лікування препаратом у пацієнтів можуть розвиватись сироваткові нейтралізуючі антитіла до інтерферону бета-1а. Точна оцінка частоти таких проявів поки що не встановлена. Дані клінічних досліджень свідчать про те, що протягом 24-48 місяців лікування стійкі сироваткові антитіла до інтерферону бета-1а розвиваються приблизно у 13-14% пацієнтів, що застосовують препарат Ребіф® 44 мкг, і приблизно у 24 % пацієнтів, що застосовують препарат Ребіф® 22 мкг. Було показано, що наявність цих антитіл зменшує фармакодинамічну відповідь на введення інтерферону бета-1а (бета-2 мікроглобулін та неоптерин). І хоча клінічне значення індукції антитіл поки що до кінця не з'ясоване, за даними клінічних та магнітно-резонансних томографічних (MRI) досліджень розвиток нейтралізуючих антитіл призводить до зниження ефективності препарату. Якщо у пацієнта спостерігається слабка клінічна відповідь на терапію та виявлені нейтралізуючі антитіла, то лікарю слід повторно оцінити співвідношення переваг та ризиків застосування препарату Ребіф® для оцінки доцільності подальшого лікування.

Застосування різних тестів для виявлення сироваткових антитіл та розходження у визначенні позитивної реакції на їх наявність обмежують можливість порівняння антигенних властивостей різних препаратів.

Існують лише поодинокі дані про безпеку та ефективність застосування препарату серед неамбулаторних пацієнтів з розсіяним склерозом. Застосування препарату Ребіф® не вивчалось у пацієнтів з первинно-прогресуючим перебігом розсіяного склерозу, тому його не слід застосовувати для лікування цих пацієнтів.

Препарат Ребіф® містить 2,5 мг бензилового спирту в одній дозі. Бензиловий спирт, який міститься у препараті, може спричиняти токсичні та анафілактоїдні реакції у немовлят та дітей віком до 3 років, тому препарат не можна застосовувати для лікування цієї групи пацієнтів.

Препарат Ребіф® містить менше 1 ммоль (23 мг) натрію в одній дозі, тобто він практично не містить натрію.

*Застосування у період вагітності або годування груддю.*

*Вагітність.*

Існує обмежена інформація щодо застосування препарату Ребіф® у період вагітності. Наявні дані вказують на можливе підвищення ризику спонтанного аборту, тому у період вагітності протипоказано розпочинати лікування препаратом Ребіф® (див. також розділ «Протипоказання»).

Жінки репродуктивного віку під час лікування повинні вживати ефективних заходів з контрацепції. Якщо під час лікування препаратом Ребіф® у пацієнтки настає вагітність чи

вона планує завагітніти, її слід поінформувати про потенційну загрозу для плода і розглянути можливість припинення її лікування (див. також розділ «Протипоказання»). У пацієток, що мали високу частоту рецидивів захворювання перед початком лікування, у випадку настання вагітності необхідно оцінити ризик розвитку тяжкого рецидиву після припинення лікування та можливе підвищення ризику спонтанного аборту.

#### *Лактація.*

Дані про виділення препарату Ребіф® у грудне молоко людини відсутні. Враховуючи потенційну небезпеку розвитку серйозних побічних реакцій у немовлят, що знаходяться на грудному вигодовуванні, необхідно прийняти рішення щодо припинення або грудного вигодовування, або застосування препарату Ребіф®.

*Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.*

Побічні ефекти з боку центральної нервової системи, спричинені застосуванням інтерферону бета (наприклад запаморочення), можуть впливати на здатність пацієнтів керувати автомобілем та працювати з механізмами (див. розділ «Побічні реакції»).

#### **Спосіб застосування та дози.**

Препарат Ребіф® представлений двома дозуваннями: по 22 мкг та 44 мкг у попередньо заповнених шприцах.

Лікування препаратом слід розпочинати тільки під наглядом лікаря, який має необхідний досвід лікування розсіяного склерозу.

На початку лікування для розвитку тахіфілаксії з метою зменшення побічних реакцій пацієнтам рекомендується вводити дозу 8,8 мкг підшкірно; протягом наступного 4-тижневого періоду дозування препарату слід збільшувати за наступною схемою до досягнення цільової дози:

|                        | Рекомендоване титрування дози<br>(% від цільової дози) | Титрування дози препарату<br>Ребіф® 44 мкг<br>(три рази на тиждень) |
|------------------------|--|---|
| Тижні 1-2              | 20 %   | 8,8 мкг (три рази на тиждень)                                       |
| Тижні 3-4              | 50 %   | 22 мкг (три рази на тиждень)  |
| Тиждень 5 та<br>надалі | 100 %  | 44 мкг (три рази на тиждень)  |

#### Клінічно ізольований синдром

Для лікування пацієнтів після першого клінічного епізоду демієлінізації препарат Ребіф® вводять у дозі 44 мкг тричі на тиждень підшкірно.

#### Розсіяний склероз з рецидивуючим перебігом

Рекомендованим дозуванням препарату Ребіф® є доза 44 мкг, яка вводиться у вигляді підшкірних ін'єкцій три рази на тиждень. Препарат Ребіф® 22 мкг, який також вводиться підшкірно тричі на тиждень, рекомендований для пацієнтів, які, з точки зору лікаря, не можуть переносити вищі дози препарату. Крім того, впродовж першого місяця терапії препарат Ребіф® 22 мкг також може застосовуватись пацієнтами, які лише розпочинають лікування препаратом.

#### Спосіб введення та тривалість лікування

Для зменшення грипоподібних симптомів, пов'язаних із застосуванням препарату Ребіф®, перед ін'єкцією та через 24 години після введення препарату рекомендується застосовувати антипіретичні анальгетики.

На сьогодні поки що не встановлено, як довго повинно тривати лікування. Безпека та ефективність застосування препарату Ребіф® були продемонстровані для 4-річного курсу

лікування. Протягом 4-річного періоду лікування рекомендується проводити оцінку стану пацієнтів щонайменше раз на два роки з моменту початку терапії. Рішення про подальше продовження терміну лікування повинен приймати лікар, враховуючи індивідуальні особливості пацієнта.

#### *Діти.*

Безпека та ефективність застосування препарату Ребіф® у дітей віком до 2 років ще не були встановлені, тому препарат не слід застосовувати для лікування цієї вікової групи пацієнтів. Спеціальних клінічних або фармакокінетичних досліджень застосування препарату за участю дітей та підлітків не проводилось. Однак результати ретроспективного педіатричного дослідження безпеки застосування препарату Ребіф® свідчать про те, що у дітей віком від 2 до 11 років та у підлітків віком від 12 до 17 років профіль безпеки препарату Ребіф® при підшкірному введенні у дозі 22 мкг або 44 мкг тричі на тиждень подібний до профілю, притаманному дорослим пацієнтам.

#### **Передозування.**

У випадку передозування пацієнта слід госпіталізувати для проведення спостереження за його станом та надання необхідної підтримуючої терапії.

#### **Побічні реакції.**

Найчастіше побічні реакції, спричинені застосуванням препарату Ребіф®, пов'язані із розвитком грипоподібного синдрому. Грипоподібні симптоми зазвичай більш виражені на початку терапії, а з її продовженням їхня частота зменшується. Впродовж перших шести місяців після початку терапії із застосуванням препарату Ребіф® розвиток типового грипоподібного синдрому може очікуватися приблизно у 70 % пацієнтів.

Приблизно у 30 % пацієнтів також можуть спостерігатися реакції в місці введення препарату, переважно у вигляді незначного запалення або еритеми. Також часто спостерігаються явища безсимптомного зростання лабораторних маркерів печінкової функції та зниження кількості лейкоцитів у крові.

Більшість побічних ефектів, що спостерігаються при застосуванні препарату Ребіф®, зазвичай характеризуються легким та оборотним перебігом, причому їхня інтенсивність та частота зменшуються зі зниженням дози препарату. У випадку тяжких або стійких побічних ефектів за рішенням лікаря дозу препарату Ребіф® можна тимчасово зменшити або тимчасово призупинити лікування.

Побічні реакції, які були встановлені у клінічних дослідженнях та під час постмаркетингового спостереження, перелічені нижче відповідно до їх частоти та класифікації MedDRA за класами систем та органів. Класифікація частоти: дуже часті ( $\geq 1/10$ ), часті ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), нечасті ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), поодинокі ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ), рідкісні ( $< 1/10\ 000$ ), частота невідома (частота не може бути встановлена на підставі наявних даних). Знак виноски вказує на те, що побічна реакція була встановлена під час постмаркетингового спостереження.

#### Розлади кровоносної та лімфатичної систем

Дуже часті: нейтропенія, лімфопенія, лейкопенія, тромбоцитопенія, анемія.

Поодинокі: тромботична мікроангіопатія, включаючи тромботичну тромбоцитопенічну пурпуру\* і гемолітико-уремічний синдром\*, панцитопенія\*.

#### Ендокринні розлади

Нечасті: розлади функції щитовидної залози, найчастіше представлені гіпотиреозом або гіпертиреозом.

#### Розлади з боку імунної системи

Поодинокі: анафілактичні реакції\*.

#### Гепатобіліарні розлади

Дуже часті: безсимптомне зростання рівня трансаміназ.



Часті: тяжке зростання рівня трансаміназ.

Нечасті: гепатит з жовтяницею або без\*.

Поодинокі: печінкова недостатність\* (див. розділ «Особливості застосування»), аутоімунний гепатит\*.

#### Психічні розлади

Часті: депресія, безсоння.

Поодинокі: спроби суїциду\*.

#### Розлади з боку нервової системи

Дуже часті: головний біль.

Нечасті: судоми\*.

Частота невідома: тимчасові неврологічні симптоми (такі як гіпестезія, м'язовий спазм, парестезія, труднощі з пересуванням, м'язово-скелетна скутість), які можуть нагадувати загострення розсіяного склерозу\*.

#### Розлади з боку органа зору

Нечасті: ретинальні судинні розлади (наприклад ретинопатія, «ватні» плями на сітківці та обструкція ретинальної артерії або вени)\*.

#### Шлунково-кишкові розлади

Часті: діарея, блювання, нудота.

#### Розлади з боку шкіри та підшкірних тканин

Часті: свербіж, висип, еритематозний висип, макулопапулярний висип, алопеція\*.

Нечасті: кропив'янка\*.

Поодинокі: ангіоневротичний набряк\*, поліморфна ексудативна еритема\*, шкірні реакції, схожі на поліморфну ексудативну еритему\*, синдром Стівенса-Джонсона\*.

#### М'язово-скелетні розлади та розлади з боку сполучних тканин

Часті: міалгія, артралгія.

Поодинокі: лікарський червоний вовчак\*.

#### Розлади з боку нирок та сечовивідних шляхів

Поодинокі: нефротичний синдром\*, гломерулосклероз\* (див. розділ «Особливості застосування»).

#### Загальні розлади та реакції в місці введення препарату

Дуже часті: запалення в місці ін'єкції, реакції в місці ін'єкції, грипоподібні симптоми.

Часті: біль у місці ін'єкції, слабкість, озноб, лихоманка.

Нечасті: некроз у місці ін'єкції, затвердіння в місці ін'єкції, абсцес у місці ін'єкції, інфекції в місці ін'єкції\*, підвищене потовиділення\*.

Поодинокі: запалення підшкірних жирових тканин у місці ін'єкції\*.

#### Судинні розлади

Нечасті: тромбоемболічні ускладнення\*.

#### Дихальні, торакальні та медіастинальні розлади

Нечасті: задишка\*.

Інтерферони бета потенційно можуть спричинити серйозні ураження печінки. Механізм розвитку цієї рідкісної печінкової дисфункції, яка супроводжується клінічними проявами, поки що не з'ясований. Більшість випадків тяжкого ураження печінки спостерігається впродовж перших шести місяців лікування. Будь-які специфічні фактори ризику розвитку цього стану не виявлені. У разі розвитку жовтяниці чи інших клінічних проявів розладів печінкової функції лікування препаратом Ребіф® слід припинити (див. розділ «Особливості застосування»).

При застосуванні інтерферонів може спостерігатися анорексія, запаморочення, розвиток тривожного стану, аритмія, вазодилатація та сильне серцебиття, менорагія та метрорагія.

Під час лікування інтерфероном бета може спостерігатися підвищене утворення аутоантитіл.

**Термін придатності.** 2 роки.

Препарат призначений для одноразового використання. Можна використовувати лише прозорий або опалесцюючий розчин, який не містить сторонніх часток та не має ознак розкладу.

**Умови зберігання.** Зберігати при температурі 2 – 8 °С (у холодильнику). Не заморожувати. Зберігати в оригінальній упаковці для захисту від світла. Зберігати у недоступному для дітей місці.

**Упаковка.** Розчин для ін'єкцій по 22 мкг (6 млн МО)/0,5 мл або 44 мкг (12 млн МО)/0,5 мл у попередньо заповнених шприцах. По 3 або 12 попередньо заповнених шприців у картонній коробці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробники.** Мерк Сероно С.п.А. / Merck Serono S.p.A.  
або  
Мерк Сероно С.А., відділення у м. Обонн / Merck Serono S.A., Succursale d'Aubonne.

**Місцезнаходження виробників та адреси місця провадження їх діяльності.**

Віа делле Магноліє 15 (р-н Промислова Зона), 70026 Модуньо (Барі), Італія / Via delle Magnolie 15 (loc. frazione Zona Industriale), 70026 Modugno (Bari), Italy  
або

Зон Індустрієль де Л'Урьєтаз, СН-1170 Обонн, Швейцарія / Zone Industrielle de l'Ouriettaz, CH-1170 Aubonne, Switzerland.