

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Rebif[®], 44 mikrograma/0,5mL, rastvor za injekciju u ulošku

INN: Interferon beta-1a

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaki uložak sadrži 132 mikrograma (36 miliona i.j. *) interferona beta 1-a.** u 1,5 mL rastvora, što odgovara 88 mikrograma/mL.

*mereno bioesejom na citopatsko dejstvo (CPE) u odnosu na *in-house* IFN beta 1-a standard koji je kalibrisan prema trenutno NIH standardu (GB-23-902-531).

**proizveden u ovarijalnim ćelijama kineskog hrčka (CHO-K1) rekombinantnom DNK tehnologijom.

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom: 7,5mg benzilalkohola.
Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Rastvor za injekciju u ulošku.

Bistar do opalescentan rastvor, PH od 3,7 do 4,1 i osmolarnost od 250 mOsm/L do 450 mOsm/L.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Rebif je indikovano za lečenje

- pacijenata sa izolovanim slučajem demijelinizacije kod kojih postoji aktivan zapaljenski proces, ako su isključene alternativne dijagnoze, i ako je procenjeno da su pod velikim rizikom da će se razviti klinički dokazana multipla skleroza (videti odeljak 5.1)

- pacijenata sa relapsnom multiplom sklerozom.

U sprovedenim kliničkim studijama, ovo stanje je okarakterisano pojavom dve ili više akutne egzacerbacije tokom prethodne dve godine (videti odeljak 5.1).

Nije pokazana efikasnost kod pacijenata sa sekundarnom progresivnom multiplom sklerozom bez relapsne aktivnosti. (videti odeljak 5.1).

4.2. Doziranje i način primene

Terapija treba da se započne pod nadzorom lekara koji ima iskustva u lečenju ove bolesti.

Lek Rebif je dostupan u dve jačine: 22 mikrograma i 44 mikrograma. Za pacijente koji započinju terapiju lekom Rebif, postoji ograničeno pakovanje leka Rebif koje sadrži jačine od 8,8 mikrograma i 22 mikrograma, a koje odgovara potrebama pacijenta za prvi mesec terapije. Ovo pakovanje nije registrovano u Srbiji.

Doziranje

Kada se započinje terapija lekom Rebif, a kako bi se omogućio razvoj tahifilakse i tako se smanje neželjene reakcije, preporučuje se da pacijenti počnu sa dozom od 8,8 mikrograma supkutano, tri puta nedeljno tokom prve 2 nedelje terapije, zatim se doza od 22 mikrograma daje 3 puta nedeljno supkutanom injekcijom tokom treće i četvrte nedelje terapije, a doza od 44 mikrograma se daje počevši od pete nedelje terapije.

	Preporučena titracija (% od konačne doze)	Doza titracije za Rebif 44 mikrograma tri puta nedeljno (tiw)
Nedelje 1-2	20%	8.8 mikrograma <i>tiw</i>
Nedelje 3–4	50%	22 mikrograma <i>tiw</i>
Nedelje 5+	100%	44 mikrograma <i>tiw</i>

Prva demijelinizacija

Preporučeno doziranje za pacijente sa prvom epizodom demijelinizacije je 44 mikrograma leka Rebif tri puta nedeljno supkutanom injekcijom.

Relapsna multipla skleroza

Preporučeno doziranje leka Rebif iznosi 44 mikrograma u vidu supkutane injekcije tri puta nedeljno. Primena leka Rebif u dozi od 22 mikrograma tri puta nedeljno supkutanom injekcijom, preporučuje se pacijentima koji prema mišljenju specijaliste koji ih leči ne mogu da tolerišu visoke doze.

Pedijatrijska populacija:

Nema kliničkih ili farmakokinetičkih studija koje su sprovedene kod dece ili adolescenata. Ipak, pedijatrijska retrospektivna kohortna studija je prikupila podatke o bezbednosti leka Rebif iz istorija bolesti dece (n=52) i adolescenata (n=255). Rezultati ove studije navode da je bezbednosni profil primene leka Rebif 22 mikrograma i 44 mikrograma kod dece (od 2 do 11 godina) i adolescenata (od 12 do 17 godina starosti) supkutano tri puta nedeljno sličan onome koji je prisutan kod odraslih.

Bezbednost i efikasnosti primene leka Rebif kod dece mlađe od 2 godine nije poznata. Lek Rebif ne treba upotrebljavati u ovoj populaciji.

Način primene:

Rebif, rastvor za supkutanu injekciju u ulošku je namenjen za višedoznu primenu i pacijent treba da ga koriste isključivo sa elektronskim injekcionim uređajem (autoinjektorom) RebiSmart pošto je prošao adekvatnu obuku za korišćenje ovog uređaja sa zdravstvenim radnikom.

Pre primene potrebno je proučiti uputstva data u Uputstvu za pacijenata i Uputstvu za upotrebu autoinjektora RebiSmart.

Pre primene injekcije i 24h nakon svake injekcije, savetuje se primena antipiretičkog analgetika da bi se smanjili simptomi slični gripu koji se javljaju nakon davanja leka Rebif.

Još uvek nije poznato koliko dugo pacijent treba da bude na terapiji interferonom beta-1a.. Bezbednost i efikasnost leka Rebif nisu poznati u periodu dužem od 4 godine. Preporučuje se da se procena pacijenata vrši najmanje svake druge godine tokom četvorogodišnjeg perioda lečenja lekom Rebif. Odluku o daljem lečenju treba da donese lekar specijalista nakon procene svakog pacijenta posebno.

4.3. Kontraindikacije

- Započinjanje terapije tokom trudnoće (videti odeljak 4.6).
- Pacijenti sa pozitivnom anamnezom o preosetljivosti na prirodni ili rekombinantni interferon beta, ili na bilo koju pomoćnu supstancu navedenu u odeljku 6.1.
- Pacijenti sa trenutnom teškom depresijom i/ili suicidalnim idejama (videti odeljak 4.4 i 4.8).

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Pacijenti treba da budu obavešteni o najčešćim neželjenim dejstvima u vezi sa primenom interferona beta, uključujući simptome sindroma sličnih gripu (videti odeljak 4.8). Ovi simptomi su najizraženiji na početku terapije dok im se učestalost i težina smanjuju pri kontinuiranoj terapiji.

Trombotička mikroangiopatija (TMA)

Tokom terapije lekovima koji sadrže interferon beta zabeleženi su slučajevi trombotičke mikroangiopatije, koja se manifestuje kao trombotička trombocitopenijska purpura (TTP) ili hemolitički uremijski sindrom (HUS), uključujući i slučajeve sa fatalnim ishodom. Ovi neželjeni događaji su zabeleženi u različitim fazama lečenja i mogu se pojaviti u periodu od nekoliko nedelja do nekoliko godina nakon početka primene interferona beta. Rana klinička slika uključuje trombocitopeniju, pojavu hipertenzije, povišenu temperaturu, CNS simptome (npr. konfuzija, pareza) i poremećaj funkcije bubrega. Laboratorijski nalazi koji upućuju na TMA uključuju smanjen broj trombocita, povišenu serumsku laktat-dehidrogenazu (LDH) zbog hemolize i *shistocite* (fragmenti eritrocita) u krvnom razmazu. Stoga, ukoliko se uoče klinički simptomi TMA, preporuka je da se urade dodatni testovi za određivanje nivoa trombocita, serumske LDH, razmaz krvi i ispitivanje funkcije bubrega. Ukoliko se dijagnostikuje TMA, potrebno je bez odlaganja započeti lečenje (razmotriti izmenu plazme) i preporuka je da se odmah prekine terapija lekom Rebif.

Depresija i suicidalne ideje

Rebif treba da se primenjuje sa oprezom kod pacijenata koji su bolovali, ili trenutno boluju od depresije, posebno ako je došlo do razvoja suicidalnih ideja (videti odeljak 4.3). Poznato je da se depresija i suicidalne ideje javljaju sa povećanom učestalošću u populaciji pacijenata sa multiplom sklerozom, kao i u vezi sa upotrebom interferona. Pacijenti na terapiji lekom Rebif treba odmah da prijave bilo koji simptom depresije i/ili suicidalne ideje lekaru koji ih leči. Pacijenti koji pokazuju znake depresije treba pažljivo da budu praćeni tokom terapije lekom Rebif i da budu na odgovorajućoj terapiji. Eventualno treba razmotriti obustavu terapije lekom Rebif (videti odeljke 4.3 i 4.8).

Epilepsija

Rebif treba da se daje sa pažnjom kod pacijenata sa pozitivnom anamnezom epilepsije i onima koji primaju antiepileptičku terapiju, pogotovu ukoliko epilepsija nije adekvatno kontrolisana antiepilepticima (videti odeljke 4.5 i 4.8).

Srčana oboljenja

Pacijente sa srčanim oboljenjima, kao što su angina pectoris, kongestivna srčana insuficijencija ili aritmije, treba brižljivo pratiti zbog mogućeg pogoršanja njihovog kliničkog stanja nakon početka terapije interferonom beta-1a. Simptomi sindroma nalik prehladi povezani sa terapijom interferonom beta-1a mogu da budu stresogeni za pacijente sa srčanim oboljenjem.

Nekroza tkiva na mestu injekcije

Primećena je nekroza tkiva na mestu injekcije kod pacijenata koji koriste Rebif (videti odeljak 4.8). Da bi smanjili rizik od pojave nekroze na mestu injekcije pacijenta treba savetovati da:

- koristi aseptičnu tehniku injektovanja
- menja mesto injektovanja posle svake doze.

Proceduru samo-administracije kod pacijenta treba periodično proveravati, posebno ako se pojave reakcije na mestu injekcije.

Ukoliko pacijent ima bilo kakvu pojavu na koži, koja može da bude povezana sa oticanjem ili drenažom tečnosti iz mesta primene, pacijent treba da se javi lekaru pre nego što nastavi sa terapijom. Ukoliko pacijent ima multiple lezije, Rebif treba isključiti dok se ne oporavi. Pacijent sa pojedinačnom lezijom može da nastavi sa terapijom ukoliko nekroza nije previše ekstenzivna.

Poremećaj funkcije jetre

U kliničkim studijama sa lekom Rebif, čest je asimptomatski porast vrednosti transaminaza jetre (pogotovu alanin aminotransferaze (ALT)) a kod 1-3% pacijenata porast vrednosti transaminaza jetre je bio 5 puta iznad gornje granice. U odsustvu kliničkih simptoma, nivo serumske ALT treba da se prati pre početka terapije, u prvom, trećem, i šestom mesecu terapije i nakon toga periodično. Treba razmotriti smanjivanje doze leka Rebif ukoliko ALT poraste 5 puta više od gornje granice, i postepeno povećavanje kada se vrednost enzima normalizuje. Terapiju lekom Rebif treba započinjati pažljivo kod pacijenata koji u anamnezi imaju značajna oboljenja jetre, kliničke dokaze aktivnog oboljenja jetre, zloupotrebe alkohola ili povećanog serumskog ALT-a (>2,5 puta iznad gornje granice). Terapiju lekom Rebif treba obustaviti ukoliko se pojavi žutica ili drugi klinički simptom disfunkcije jetre.

Rebif, kao i drugi beta interferoni, ima potencijal da uzrokuje teško oštećenje jetre (videti odeljak 4.8), uključujući i akutnu hepatičnu insuficijenciju. Većina slučajeva teškog oštećenja jetre nastaje u prvih šest meseci po započinjanju terapije. Mehanizam retke simptomatske disfunkcije jetre nije poznat. Nijedan specifičan faktor rizika nije identifikovan.

Renalni i urinarni poremećaji

Nefrotski sindrom

Tokom terapije lekovima koji sadrže interferon beta-1a zabeleženi su slučajevi nefrotskog sindroma sa različitim oblicima nefropatija uključujući fokalnu segmentalnu glomerulosklerozu (FSGS), lipidnu nefrozu (MCD minimal change disease), membranoproliferativni glomerulonefritis (MPGN) i membranoznu glomerulopatiju (MGN). Ovi neželjeni događaji su zabeleženi u različitim vremenskim intervalima u toku lečenja i mogu se javiti i nakon nekoliko godina primene interferon beta-1a.

Preporučuje se periodično praćenje ranih znakova ili simptoma, kao što su edem, proteinurija, oštećena funkcija bubrega, naročito kod pacijenata sa povećanim rizikom za nastanak bubrežnih oboljenja. Neophodno je odmah započeti terapiju nefrotskog sindroma i razmotriti i prekid terapije lekom Rebif.

Laboratorijski nalazi

Abnormalni laboratorijski nalazi su povezani sa upotrebom interferona. Zbog toga, pored onih laboratorijskih testova koji su uobičajeni za praćenje pacijenata sa multiplom sklerozom, preporučuje se i praćenje enzima jetre i kontrola kompletne i diferencijalne krvne slike i trombocita u redovnim intervalima (1, 3 i 6 meseci) od uvođenja terapije lekom Rebif, a onda i periodično u odsustvu kliničkih simptoma.

Poremećaji tiroidne funkcije

Kod pacijenata koji su na terapiji lekom Rebif mogu se razviti poremećaji tireoidne funkcije ili pogoršanje već postojećeg poremećaja. Testiranje tireoidne funkcije se preporučuje na početku terapije, a ako vrednosti testova odstupaju od normalnih, svakih 6 – 12 meseci po započinjanju terapije. Ukoliko su početni testovi normalni, rutinsko testiranje nije potrebno, ali treba da se uradi ukoliko se pojave klinički nalazi tireoidne disfunkcije (videti odeljak 4.8).

Teška bubrežna ili hepatička insuficijencija i teška mijelosupresija

Prilikom upotrebe interferona beta-1a, posebnu pažnju treba obratiti kod pacijenta sa teškom bubrežnom i hepatičnom insuficijencijom i pacijenata sa teškom mijelosupresijom.

Neutrališuća antitela

Tokom terapije interferonom beta-1a može doći do pojave serumskih neutrališućih antitela na interferon beta-1a. Tačna incidenca pojave antitela je još uvek nepoznata. Klinički podaci sugerišu da posle 24 do 48 meseci od početka terapije lekom Rebif 22 mikrograma, približno 24% pacijenata razvije perzistentna serumska antitela na interferon beta-1a. Pokazano je da prisustvo antitela umanjuje farmakodinamski odgovor na interferon beta-1a (beta-2 mikroglobulin i neopterin). Iako klinički značaj indukcije antitela nije u potpunosti razjašnjen, pojava neutrališućih antitela je povezivana sa smanjenom efikasnošću kliničkih (relapsi) i MRI varijabli. Ukoliko pacijent slabo odgovori na terapiju lekom Rebif i ima neutrališuća antitela, nadležni lekar treba ponovo da proceni odnos korist/rizik nastavka terapije.

Upotreba različitih testova za detektovanje serumskih antitela i različita tumačenja testova ograničavaju mogućnost poređenja antigenosti između različitih lekova.

Ostali oblici multiple skleroze

Dostupan je mali broj podataka o bezbednosti i efikasnosti leka kod pacijenata sa multiplom sklerozom koji svoju terapiju ne dobijaju u ambulantama. Rebif nije ispitan na pacijentima sa primarno progresivnom multiplom sklerozom i ne treba ga koristiti kod ovih pacijenata.

Benzil alkohol

Ovaj lek sadrži 2,5 mg benzilalkohola po dozi. Ne sme da se primenjuje kod prevremeno rođenih beba ili novorođenčadi. Može izazvati toksične i anafilaktičke reakcije kod dece do 3 godine starosti.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Do sada nisu urađene studije interakcije interferona beta-1a sa drugim lekovima kod ljudi.

Primećeno je da interferoni smanjuju aktivnost citohrom P450 zavisnih enzima jetre kod ljudi i životinja. Treba biti oprezan kod davanja leka Rebif u kombinaciji sa lekovima koji imaju uzak terapijski indeks i uglavnom su zavisni od jetrinog sistema citohroma P450 za klirens, npr. antiepileptici i neke grupe antidepresiva.

Interakcija leka Rebif sa kortikosteroidima ili adrenokortikotropnim hormonom (ACTH) nije sistematski proučavana. Kliničke studije pokazuju da pacijenti sa multiplom sklerozom mogu da primaju Rebif i kortikosteroide ili ACTH tokom relapsa.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene u reproduktivnom periodu

Žene u reproduktivnom periodu treba da koriste adekvatne mere kontracepcije. Ukoliko pacijentkinja ostane u drugom stanju ili planira trudnoću dok uzima Rebif, treba da bude obaveštena o mogućim rizicima a takođe treba da se uzme u razmatranje i mogućnost obustavljanja terapije (videti odeljak 5.3). Kod pacijentkinja sa visokom stopom relapsa pre početka terapije, treba uporediti rizik od teškog relapsa po prestanku terapije Rebif-om u slučaju trudnoće sa mogućim povećanim rizikom od spontanog pobačaja.

Trudnoća

Postoje ograničeni podaci o upotrebi leka Rebif tokom trudnoće. Dostupni podaci pokazuju da može postojati povećan rizik od spontanog pobačaja. Zbog toga je započinjanje terapije kontraindikovano tokom trudnoće (videti odeljak 4.3).

Dojenje

Nije poznato da li se Rebif izlučuje u mleko dojilje. Zbog mogućnosti pojave teških neželjenih reakcija kod dece koja doje, treba da se donese odluka o prestanku dojenja ili prestanku terapije ovim lekom.

Plodnost

Uticaji leka Rebif na plodnost nisu ispitani.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Neželjena dejstva vezana za centralni nervni sistem povezana sa upotrebom interferona beta (npr. vrtoglavica) mogu da utiču na sposobnost pacijenta da vozi ili rukuje mašinama (videti odeljak 4.8).

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Najučestalija neželjena reakcija povezana sa terapijom lekom Rebif odnosi se na sindrom sličan gripu. Simptomi slični gripu imaju tendenciju da budu najizraženiji pri započinjanju terapije i učestalost se smanjuje sa trajanjem terapije. Približno 70% pacijenata lečenih lekom Rebif može da očekuje pojavu tipičnih za interferon sindroma sličnih gripu u prvih 6 meseci od započinjanja terapije. Približno 30% pacijenata takođe može da ima reakcije na mestu aplikacije, uglavnom blago zapaljenje ili eritem. Asimptomatski porast vrednosti laboratorijskih parametara funkcije jetre i smanjenje broja belih krvnih ćelija je takođe često.

Većina neželjenih reakcija uočenih pri primeni interferona beta 1-a je obično reverzibilna i blaga, i dobro reaguje na smanjenje doze. U slučaju teških ili trajnih neželjenih dejstava, doza leka Rebif može privremeno da se smanji ili da se obustavi terapija, po odluci lekara.

Lista neželjenih reakcija

Navedene neželjene reakcije identifikovane su tokom kliničkih studija kao i u toku postmarketinškog prikupljanja podataka. Neželjene reakcije obeležene zvezdicom (*) prikazuju neželjene reakcije tokom postmarketinškog istraživanja. Neželjena dejstva navedena dole su klasifikovana u skladu sa učestalošću pojave prema sledećem:

Veoma često ($\geq 1/10$)

Često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

Povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)

Retko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$)

Veoma retko ($< 1/10000$)

Nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka)

Poremećaji krvi i limfnog sistema

Veoma česta: Neutropenija, limfopenija, leukopenija, trombocitopenija, anemija

Retka: Trombotička mikroangiopatija uključujući i trombotičku trombocitopenijsku purpuru / hemolitički uremijski sindrom* (označava grupu lekova koji sadrže interferona beta, videti odeljak 4.4), pancitopenija*

Endokrini poremećaji

Povremena: Tireoidna disfunkcija, najčešće prezentovana kao hipotireoidizam ili hipertireoidizam

Poremećaji imunskog sistema

Retka: Anafilaktičke reakcije*

Hepatobilijarni poremećaji

Veoma česta: Asimptomatski porast transaminaza

Česta: Izraženi porast transaminaza

Povremena: Hepatitis sa ili bez žutice*

Retka: Insuficijencija jetre* (vidi odeljak 4.4.), autoimuni hepatitis*

Psihijatrijski poremećaji

Česta: Depresija, nesаница

Retka: Pokušaj samoubistva*

Poremećaji nervnog sistema

Veoma česta: Glavobolja

Povremena: Konvulzije*

Nepoznate učestalosti: Prolazni neurološki simptomi (npr. hipoestezija, mišićni spazam, parestezija, teškoće u hodanju, mišićno-koštana ukočenost) koji mogu da oponašaju egzacerbaciju multiple skleroze*

Poremećaji oka

Povremena: Vaskularni poremećaji retine (npr. retinopatija, *cotton wool spots* (eksudati koji liče na pamučnu vatu) i opstrukcija retinalne arterije ili vene*

Vaskularni poremećaji

Povremena: Tromboembolijski događaji*

Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji

Povremena: Dispneja*

Nepoznate učestalosti: Plućna arterijska hipertenzija* (ozbačava grupu lekova koji sadrže interferon beta, videti ispod Plućna arterijska hipertenzija)

Gastrointestinalni poremećaji

Česta: Dijareja, povraćanje, mučnina

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Česta: Pruritus, osip, eritematozni osip, makulopapularni osip, alopecija*

Povremena: Urtikarija*

Retka: *Quincke-ov edem* (angioedem)*, *erythema multiforme**, kožna reakcija nalik *erythema multiforme* *, *Stevens-Johnson-ov sindrom**

Poremećaji mišićno-koštanog sistema, i vezivnog tkiva

Česta: Mijalgija, artralgija

Retka: Lekom izazvan lupus eritematosus*

Poremećaj bubrega i urinarnog sistema

Retka: Nefrotski sindrom*, glomeruloskleroza* (videti odeljak 4.4)

Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene

Veoma česta: Inflamacija na mestu primene, reakcije na mestu primene, simptomi slični gripu

Česta: Bol na mestu primene, umor, rigor, temperatura

Povremena: Nekroza na mestu primene, masa na mestu primene, apsces na mestu primene, infekcija na mestu primene*, pojačano znojenje*

Retka: Celulitis na mestu primene*

Pedijatrijska populacija

Nijedna formalna klinička i farmakokinetička studija nije sprovedena kod dece i adolescenata. Međutim, ograničeni objavljeni podaci sugerišu da je bezbednosni profil primene leka Rebif 22 mikrograma i 44 mikrograma tri puta nedeljno kod dece i adolescenata (od 2 do 17 godina) sličan onome kod odraslih.

Neželjena dejstva koja se odnose na farmakološku grupu

Primena interferona je povezivana sa anoreksijom, vrtoglavicom, anksioznošću, aritmijama, vazodilatacijom i palpitacijom, menoragijom i metroragijom.

Tokom terapije interferonom beta može da dođe do povećanog stvaranja auto-antitela.

Plućna arterijska hipertenzija

Slučajevi plućne arterijske hipertenzije (PAH) su prijavljivani tokom terapije lekovima koji sadrže interferon beta. Slučajevi su prijavljivani u različitim vremenskim tačkama, i do nekoliko godina nakon započinjanja terapije interferonom beta.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

U slučaju predoziranja, pacijente treba hospitalizovati radi opservacije i dati adekvatnu pomoćnu terapiju.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Imunostimulansi; interferoni

ATC šifra: L03AB07

Interferoni predstavljaju grupu endogenih glikoproteina sa imunomodulatornim, antivirusnim i antiproliferativnim delovanjem.

Rebif (Interferon beta-1a) poseduje istu sekvencu amino kiselina kao endogeni humani interferon beta. Proizveden je u ćelijama sisara (ćelije ovarijuma kineskog hrčka) i zbog toga je glikoziliran kao i prirodni protein.

Bez obzira na način primene, farmakodinamske promene su povezane sa primenom leka Rebif. Posle pojedinačne doze, intercelularna i serumska aktivnost 2'5'- OAS sintetaze i serumske koncentracije beta-2 mikroglobulina i neopterina rastu u prva 24 sata, i počinju da opadaju u naredna 2 dana. Intramuskularna i supkutana primena daju u potpunosti podudarne odgovore. Nakon ponovljene supkutane primene svakih 48 sati za 4 doze, navedeni biološki odgovori ostaju povećani, bez znakova razvoja tolerancije.

Markeri biološkog odgovora (npr. 2'5'- OAS aktivnost, neopterin i beta 2-mikroglobulin) su indukovani nakon supkutane primene doza interferon beta-1a zdravim dobrovoljcima. Vreme potrebno za postizanje maksimalne koncentracije neopterina, beta 2 mikroglobulina i 2'5'-OAS nakon primene jedne supkutane injekcije je bilo 24 do 48 sati, 12 sati za MX1 i 24 sata za ekspresiju gena OAS1 i OAS2. Za većinu markera zabeležene su slične maksimalne vrednosti u približno istim vremenskim intervalima nakon prve i šeste primene.

Tačan mehanizam dejstva leka Rebif kod multiple skleroze se još uvek ispituje.

Izolovani klinički događaj koji ukazuje na multiplu sklerozu

Dvogodišnja kontrolisana klinička studija sa lekom Rebif je obavljena na pacijentima koji su imali pojedinačan klinički događaj koji je ukazivao na demijelinizaciju usled multiple skleroze. Pacijenti uključeni u studiju su imali bar dve klinički tihe lezije na T2 magnetnoj rezonanci, veličine od najmanje 3 mm, od kojih je najmanje jedna na omotaču ili periventrikularna ili infratentorialna. Bilo koja druga vrsta oboljenja koja je mogla da objasni simptome i znake kod pacijenata je prethodno isključena.

Pacijenti su randomizovani na dvostruko slep način na grupu koja je primala Rebif 44 mikrograma tri puta nedeljno, grupu koja je primala Rebif 44 mikrograma jednom nedeljno, ili placebo grupu. Ukoliko je kod pacijenata došlo do pojave druge epizode demijelinizacije, čime se definitivno potvrđuje dijagnoza multiple skleroze, ti pacijenti su prebačeni na preporučeni režim doziranja leka Rebif 44 mikrograma tri puta nedeljno, dok je inicijalna dvostruko slepa randomizacija zadržana za ostale pacijente.

Uporedni rezultati o efikasnosti između primene leka Rebif 44 mikrograma tri puta nedeljno i placeba su prikazani u sledećoj tabeli:

Statistika parametara	Terapija		Poređenje terapije Rebif 44 mcg tiw naspram placeba		
	Placebo (n=171)	Rebif 44 mcg tiw* (n=171)	Smanjenje rizika	Koksova razmera proporcionalnog rizika [95% CI]	Log-Rank p-vrednost
Makdonaldova konverzija (2005)					
Broj događaja	144	106			
KM procena	85,8%	62,5%	51%	0,49 [0,38;0,64]	<0,001
CDMS konverzija					
Broj događaja	60	33			
KM procena	37,5%	20,6%	52%	0,48 [0,31;0,73]	<0,001
Prosečan broj CUA lezija po skenu tokom duplo slepog perioda (<i>Mean CUA Lesions per Subject per Scan During the Double Blind Period</i>)					
<i>Least Square Means (SE)</i>	2,58 (0,30)	0,50 (0,06)	81%	0,19 [0,14;0,26]	<0,001
* tiw – tri puta nedeljno					

Za sada ne postoji utvrđena definicija pacijenta visokog rizika, iako je konzervativniji pristup da se prihvati najmanje devet T2 hiperintenzivnih lezija na prvom skenu i najmanje jedna nova T2 ili jedna nova Gd-enhancing lezija na skenu ponovljenom najmanje 1 mesec nakon prvog skeniranja. U svakom slučaju, treba razmišljati o terapiji samo za pacijente koji su klasifikovani kao visoko rizični.

Relapsno remitentna multipla skleroza

Bezbednost i efikasnost leka Rebif primenjenog supkutano tri puta nedeljno u dozama od 11 do 44 mikrograma (3-12 miliona i.j.), ispitan je kod pacijenata sa relapsno-remitentnom multiplom sklerozom. Pokazano je da Rebif 22 mikrograma u pomenutim dozama smanjuje incidencu (za približno 30% tokom 2 godine) i težinu relapsa bolesti kod pacijenata sa najmanje dve egzacerbacije u prethodne dve godine i sa skorom skale EDSS (*Expanded Disability Status Scale*) od 0 do 5,0 na početku studije. Procenat pacijenata kod kojih je došlo do progresije bolesti odnosno onesposobljenosti, definisanom kao povećanje od najmanje

jednog poena na skali EDSS smanjena je sa 39% (u grupi na placebo) na 30% (u grupi na leku Rebif 22 mikrograma). Tokom 4 godine praćenja egzacerbacije su smanjene za 22% kod pacijenata lečenih lekom Rebif 22 mikrograma i za 29% kod pacijenata koji su bili na terapiji lekom Rebif 44 mikrograma u poređenju sa grupom pacijenata na placebo tokom 2 godine, a zatim su nastavili sa terapijom lekom Rebif 22 ili Rebif 44 mikrograma tokom sledeće 2 godine.

Sekundarna progresivna multipla skleroza

U trogodišnjoj studiji sprovedenoj na pacijentima sa sekundarnom progresivnom multiplom sklerozom (EDSS 3-6,5) i znacima kliničke progresije u prethodne dve godine, a koji nisu imali relaps u prethodnih 8 nedelja, Rebif nije imao značajan efekat na progresiju bolesti (onesposobljenosti), ali je stopa relapsa smanjena za približno 30%. Kada je populacija pacijenata podeljena u 2 podgrupe (pacijenti sa i oni bez relapsa u dvogodišnjem periodu pre početka studije), pokazano je da Rebif nije imao efekat na smanjenje onesposobljenosti kod pacijenta koji nisu imali relapse u prethodne 2 godine, ali kod pacijenata sa relapsima, procenat pacijenata sa progresijom onesposobljenosti na kraju studije je smanjena sa 70% (placebo) na 57% (Rebif 22 mikrograma i 44 mikrograma kombinovano). Ove rezultate dobijene naknadno u podgrupama pacijenata treba interpretirati sa oprezom.

Primarna progresivna multipla skleroza

Rebif još uvek nije ispitivan kod pacijenata sa primarnom progresivnom multiplom sklerozom i ne treba ga primenjivati kod ovih pacijenata.

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Kod zdravih dobrovoljaca posle intravenske primene interferona beta-1a dolazi do naglog multieksponencijalnog pada, sa koncentracijama u serumu koje su proporcionalne datoj dozi ovog leka. Supkutana i intramuskularna primene leka Rebif daju ekvivalentnu izloženost interferonu beta.

Distribucija

Nakon ponovljenih supkutanih injekcija leka Rebif u dozama od 22 i 44 mikrograma, maksimalne koncentracije se obično postižu nakon 8 sati, ali uz značajne varijacije.

Eliminacija

Posle ponovljenog doziranja kod zdravih dobrovoljaca, osnovni farmakokinetički parametri (PIKt i Cmax) povećali su se proporcionalno povećanju doze sa 22 mikrograma na 44 mikrograma. Prividno poluvreme eliminacije je 50-60 sati, što je u skladu sa zapaženom akumulacijom nakon primene ponovljenih doza.

Metabolizam

Interferon beta-1a se uglavnom metaboliše i ekskretuje putem jetre i bubrega.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Pretklinički podaci ne pokazuju poseban rizik za ljude na osnovu konvencionalnih ispitivanja bezbednosne farmakologije, toksičnosti nakon primene ponovljenih doza i genotoksičnosti.

Kancerogenost leka Rebif nije ispitivana.

Studija embrionalne/fetalne toksičnosti na majmunima nije pokazala znake reproduktivnih poremećaja. Na osnovu praćenja drugih alfa i beta interferona, povećan rizik od pobačaja se ne može isključiti. Nema podataka o dejstvu interferona beta-1a na plodnost muškaraca.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Manitol
Poloksamer 188
L-metionin
Benzilalkohol
Natrijum-acetat
Sirćetna kiselina – za podešavanje pH
Natrijum-hidroksid– za podešavanje pH
Voda za injekcije

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

18 meseci.

Rok upotrebe posle prvog otvaranja: 28 dana, na temperature od 2°C-8°C, u originalnom pakovanju.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati u frižideru (2°C – 8°C), dalje ode delova rashladnog uređaja. Ne zamrzavati. Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od svetlosti.

Autoinjektor RebiSmart u kome se nalazi uložak sa lekom Rebif , mora se čuvati u originalnom pakovanju na temperaturi 2°C – 8°C, u frižideru.

U slučaju da ne postoji mogućnost čuvanja u frižideru, Rebif se može čuvati na temperaturi do 25°C najviše 14 dana, posle čega se do isteka roka upotrebe navedenog na pakovanju leka, čuva u frižideru.

Za uslove čuvanja nakon prvog otvaranja i nakon razblaživanja leka, videti odeljak 6.3.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja i posebne opreme za upotrebu, primenu ili implantaciju leka

Uložak od stakla tip I, sa gumenim čepom i talasastom kapicom od aluminijuma ili halobutil gume, koji sadrži 1,5ml rastvora za injekcije.

Rebif 44 mikrograma je dostupan u pakovanju od 4 uloška.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Uložak sa rastvorom za injekciju spreman za upotrebu sa autoinjektorom RebiSmart.

Za višedoznu upotrebu. Treba koristiti samo bistar do opalescentan rastvor, bez vidljivih znakova kvarenja.

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

MERCK D.O.O. BEOGRAD
Omladinskih brigada 90v
Beograd – Novi Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

515-01-00517-17-006

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 28.05.2012.

Datum obnove dozvole: 07.08.2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Avgust, 2019.