

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Rebif®, 44 mikrograma/0,5 mL, rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu

INN: interferon beta-1a

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan napunjeni injekcioni špric (0,5 mL) sadrži 44 mikrograma (12 miliona i.j.)* interferona beta-1a**.

*milion internacionalnih jedinica merenih biološkim ispitivanjem citopatskog dejstva (CPE) u odnosu na *in-house* IFN beta-1a standard koji je kalibrisan prema važećem internacionalnom standardu NIH (GB-23-902-531).

**proizvedeno tehnologijom rekombinantne DNK na ćelijama jajnika kineskog hrčka (CHO-K1).

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom: 2,5 mg benzilalkohola.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu.

Bistar do opalescentan rastvor, pH vrednosti od 3,5 do 4,5 i osmolarnosti od 250 mOsm/L do 450 mOsm/L.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Rebif je indikovano za lečenje:

- pacijenata sa izolovanim događajem demijelinizacije kod kojih postoji aktivan zapaljenski proces, ako su isključene alternativne dijagnoze, i ako je procenjeno da su pod velikim rizikom od razvoja klinički dokazane multiple skleroze (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 pojave 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/0,5 mL i 44 mikrograma/0,5 mL.

Doziranje

Kada se započinje terapija lekom Rebif, a kako bi se omogućio razvoj tahifilakse i tako se smanjile 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 lek Rebif 44 mikrograma, tri puta nedeljno (engl. <i>three times per week, tiw</i>)
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 kod pacijenata koji, prema mišljenju lekara specijaliste koji ih leči, ne mogu da tolerišu visoke doze.

Pedijatrijska populacija

Nisu sprovedena formalna klinička ispitivanja ili farmakokinetičke studije 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 ukazuju da je bezbednosni profil primene leka Rebif, u dozama od 22 mikrograma ili 44 mikrograma kod dece (uzrasta od 2 do 11 godina) i adolescenata (uzrasta od 12 do 17 godina) supkutano tri puta nedeljno sličan onome koji je prisutan kod odraslih. Bezbednost i efikasnosti leka Rebif kod dece mlađe od 2 godine nije ustanovljena. Lek Rebif ne treba upotrebljavati u ovoj populaciji.

Način primene

Lek Rebif se primenjuje kao supkutana injekcija.

Pre injekcije i 24 sata nakon svake injekcije, savetuje se primena antipiretičkog analgetika da bi se smanjili simptomi nalik gripu koji su povezani sa primenom leka Rebif.

Trenutno nije poznato koliko dugo pacijent treba da bude na terapiji. Bezbednost i efikasnost leka Rebif nije dokazana nakon više od 4 godine terapije. Preporučuje se procena pacijenata najmanje svake druge godine tokom četvorogodišnjeg perioda nakon započinjanja terapije lekom Rebif, a odluku o nastavku terapije treba da donese lekar za svakog pacijenta posebno.

4.3. Kontraindikacije

- Preosetljivost na prirodni ili rekombinantni interferon beta, ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.
- Pacijenti sa trenutnom teškom depresijom i/ili suicidalnim ideacijama (videti odeljke 4.4 i 4.8).

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Sledljivost

Kako bi se poboljšala sledljivost bioloških lekova, potrebno je jasno zabeležiti naziv i broj serije primenjenog leka.

Opšte preporuke

Pacijenti treba da budu obavešteni o najčešćim neželjenim dejstvima u vezi sa primenom interferona beta, uključujući simptome sindroma sličnog 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 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 telesnu temperaturu, CNS simptome (npr. konfuzija, pareza) i oštećenje funkcije bubrega. Laboratorijski nalazi koji upućuju na TMA uključuju smanjen broj trombocita, povišenu vrednost laktat-dehidrogenaze (LDH) u serumu 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 vrednosti trombocita, LDH u serumu, 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 ideacije

Lek Rebif treba da se primenjuje sa oprezom kod pacijenata sa prethodnim ili trenutnim depresivnim poremećajem, posebno ako je došlo do razvoja suicidalnih ideacija (videti odeljak 4.3). Poznato je da se depresija i suicidalne ideacije 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 ideacije lekaru koji ih leči. Pacijenti koji pokazuju znake depresije treba pažljivo da budu praćeni tokom terapije lekom Rebif i da budu na odgovarajućoj terapiji. Eventualno treba razmotriti obustavu terapije lekom Rebif (videti odeljke 4.3 i 4.8).

Konvulzivni poremećaji

Lek Rebif treba oprezno primenjivati kod pacijenata sa konvulzijama u anamnezi, kod onih koji su na terapiji antiepilepticima, pogotovo 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 pažljivo pratiti zbog mogućeg pogoršanja njihovog kliničkog stanja nakon početka terapije interferonom beta-1a. Simptomi sindroma nalik gripu povezani sa terapijom interferonom beta-1a mogu da budu stresogeni za pacijente sa srčanim oboljenjem.

Nekroza na mestu primene injekcije

Primećena je nekroza na mestu primene injekcije kod pacijenata koji primaju lek Rebif (videti odeljak 4.8). Da bi se smanjio rizik od pojave nekroze na mestu primene injekcije, pacijenta treba savetovati da:

- koristi aseptičnu tehniku primene injekcije
- menja mesto primene injekcije posle svake doze.

Proceduru samostalne primene injekcije od strane pacijenta treba periodično proveravati, posebno ako se pojave reakcije na mestu primene injekcije.

Ukoliko se kod pacijenta pojavi bilo kakvo pucanje kože, koje može da bude povezano sa oticanjem ili drenažom tečnosti sa mesta primene injekcije, pacijent treba savetovati da se obrati svom lekaru pre nego što nastavi sa terapijom. Ukoliko pacijent ima višestruke lezije, primenu leka Rebif treba isključiti dok lezije ne zarastu. Pacijenti sa pojedinačnom lezijom mogu da nastavi sa terapijom ukoliko nekroza nije previše obimna.

Poremećaj funkcije jetre

U kliničkim ispitivanjima 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 normale. U odsustvu kliničkih simptoma, vrednost ALT u serumu 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 vrednost ALT poraste 5 puta više od gornje granice normale, i postepeno ponovno povećavanje doze 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 povećanim vrednostima ALT u serumu (>2,5 puta iznad gornje granice normale). Terapiju lekom Rebif treba obustaviti ukoliko se pojavi žutica ili drugi klinički simptom poremećaja funkcije jetre.

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

Renalni i urinarni poremećaji

Nefrotski sindrom

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

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 prekid terapije lekom Rebif.

Poremećaj laboratorijskih rezultata

Poremećaji laboratorijskih rezultata su povezani sa upotrebom interferona. Ukupna incidence ove pojave je neznatno veća kod leka Rebif, jačine 44 mikrograma/0,5 mL, nego kod leka Rebif, jačine 22 mikrograma/0,5 mL. Zbog toga, pored onih laboratorijskih testova koji su uobičajeni za praćenje pacijenata sa multiplom sklerozom, preporučuje se i praćenje vrednosti 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. Stoga, laboratorijske analize treba da budu češće kad se započinje primena leka Rebif, jačine 44 mikrograma/0,5 mL.

Poremećaji tireoidne funkcije

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

Teška bubrežna ili hepatička insuficijencija i teška mijelosupresija

Prilikom upotrebe interferona beta-1a, poseban oprez i pažljivo praćenje je potrebno 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 neutvrđena. Klinički podaci sugerišu da posle 24 do 48 meseci od početka terapije lekom Rebif, jačine 44 mikrograma/0,5 mL, približno 13 do 14% 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 povezana sa smanjenom efikasnošću kliničkih 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 otkrivanje 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. Lek Rebif nije ispitan kod pacijenata sa primarno progresivnom multiplom sklerozom i ne treba ga koristiti kod ovih pacijenata.

Benzilalkohol

Ovaj lek sadrži 2,5 mg benzilalkohola po dozi.

Zabranjeno je davanje prevremeno rođenim bebama ili novorođenčadi. Može izazvati toksične reakcije ili alergijske reakcije kod dece uzrasta do 3 godine.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Nisu sprovedena ispitivanja interakcija sa interferonom beta-1a kod ljudi.

Primećeno je da interferoni smanjuju aktivnost citohrom P450 zavisnih enzima jetre kod ljudi i životinja. Treba biti oprezan kod primene 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 ukazuju da pacijenti sa multiplom sklerozom mogu da primaju lek Rebif i kortikosteroide ili ACTH tokom relapsa.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Opsežni podaci (više od 1000 trudnoća) iz registara i iz iskustva nakon stavljanja leka u promet ukazuju na to da nema povećanog rizika od velikih kongenitalnih anomalija kod izloženosti inteferonu beta pre začeća ili izloženosti tokom prvog tromesečja trudnoće. Međutim, trajanje izloženosti tokom prvog tromesečja nije se moglo utvrditi zato što su podaci prikupljeni dok je primena interferona beta tokom trudnoće bila kontraindikovana pa je lečenje verovatno bilo prekinuto kad je otkrivena i/ili potvrđena trudnoća. Iskustvo s izloženošću tokom drugog i trećeg tromesečja vrlo je ograničeno.

Na osnovu podataka iz ispitivanja na životinjama (videti odeljak 5.3), postoji mogućnost povećanog rizika od spontanog pobačaja. Rizik od spontanog pobačaja kod trudnica izloženih interferonu beta ne može se odgovarajuće oceniti na temelju trenutno dostupnih podataka, ali ti podaci za sada ne ukazuju na povećan rizik.

Ako je klinički potrebno, može se razmotriti primena leka Rebif tokom trudnoće.

Dojenje

Dostupni su ograničeni podaci o prelasku interferona beta-1a u majčino mleko, zajedno s hemijskim/fiziološkim karakteristikama interferona beta, ukazuju na to da je koncentracija interferona beta-1a izlučenog u majčino mleko zanemarljiva. Ne očekuju se štetni uticaji na dojenje novorođenčad/odojčad.

Lek Rebif se može primenjivati tokom dojenja.

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 upravlja vozilima 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 sindroma sličnih gripu, tipičnih za interferon, u prvih 6 meseci od započinjanja terapije. Približno 30% pacijenata takođe može da ima reakcije na mestu primene injekcije, 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-1a 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 zabeležene tokom postmarketinškog praćenja. Dole navedena neželjena dejstva 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 često: Neutropenija, limfopenija, leukopenija, trombocitopenija, anemija

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

Endokrini poremećaji

Povremeno: Poremećaj tireoidne funkcije, najčešće u obliku hipotireoidizma ili hipertireoidizma

Poremećaji imunskog sistema

Retko: Anafilaktičke reakcije*

Hepatobilijarni poremećaji

Veoma često: Asimptomatsko povećanje vrednosti transaminaza

Često: Teško povećanje vrednosti transaminaza

Povremeno: Hepatitis sa ili bez žutice*

Retko: Insuficijencija jetre* (videti odeljak 4.4.), autoimunski hepatitis*

Psihijatrijski poremećaji

Često: Depresija, insomnija

Retko: Pokušaj samoubistva*

Poremećaji nervnog sistema

Veoma često: Glavobolja

Povremeno: Konvulzije*

Nepoznato: Prolazni neurološki simptomi (npr. hipoestezija, spazam mišića, parestezija, otežano hodanje, mišićno-koštana ukočenost) koji mogu da oponašaju pogoršanje multiple skleroze*

Poremećaji oka

Povremeno: Vaskularni poremećaji retine (npr. retinopatija, pamučaste mrlje (engl. *cotton wool spots*) i opstrukcija retinalne arterije ili vene*

Vaskularni poremećaji

Povremeno: Tromboembolijski događaji*

Respiratorni, torakalni i mediastinalni poremećaji

Povremeno: Dispneja*

Nepoznato: Plućna arterijska hipertenzija * (karakteristično za grupu lekova koji sadrže interferon beta, videti ispod *Plućna arterijska hipertenzija*)

Gastrointestinalni poremećaji

Često: Dijareja, povraćanje, mučnina

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

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

Povremeno: Urtikarija*

Retko: *Quincke*-ov edem (angioedem)*, *erythema multiforme**, reakcija na koži nalik na *erythema multiforme* *, *Stevens-Johnson*-ov sindrom*

Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva

Često: Mijalgija, artralgija

Retko: Lekom izazvan eritemski lupus*

Poremećaj bubrega i urinarnog sistema

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

Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene

Veoma često: Inflamacija na mestu primene injekcije, reakcije na mestu primene injekcije, simptomi slični gripu

Često: Bol na mestu primene injekcije, umor, rigor, povišena telesna temperatura

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

Retko: Celulitis na mestu primene injekcije*

Pedijatrijska populacija

Nisu sprovedena formalna klinička ispitivanja ili farmakokinetičke studije kod dece i adolescenata.

Međutim, ograničeni podaci o bezbednosti sugerišu da je bezbednosni profil primene leka Rebif, u dozi od 22 mikrograma i leka Rebif, u dozi od 44 mikrograma, tri puta nedeljno, kod dece i adolescenata (uzrast od 2 do 17 godina) sličan onome kod odraslih.

Neželjena dejstva koja se odnose na farmakološku grupu

Primena interferona je povezana 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 suportivna 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 svojstvima.

Lek Rebif (interferon beta-1a) poseduje istu sekvencu aminokiselina 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, uočene su farmakodinamske promene povezane sa primenom leka Rebif. Posle pojedinačne doze, intracelularna 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 kod zdravih dobrovoljaca. 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

Jedno dvogodišnje kontrolisano kliničko ispitivanje leka Rebif je sprovedeno kod pacijenata koji su imali pojedinačan klinički događaj koji je ukazivao na demijelinizaciju usled multiple skleroze. Pacijenti uključeni u ispitivanje su imali bar dve klinički "tihe" lezije (engl. *silent lesions*) na T2W sekvenci magnetne rezonance, veličine od najmanje 3 mm, od kojih je najmanje jedna ovoidna ili periventrikularna ili infratentorijalna. Bilo koja druga vrsta oboljenja, osim multiple skleroze, koja bi mogla da objasni simptome i znake kod pacijenata je prethodno isključena.

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

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

Parametar Statistika	Terapija		Poređenje terapije lek Rebif, u dozi od 44 mikrograma <i>tiw</i> , u odnosu na placebo		
	Placebo (n=171)	lek Rebif, u dozi od 44 mikrograma <i>tiw</i> * (n=171)	Smanjenje rizika	Koksov model sa proporcionalnim odnosom rizika [95% CI]	Log-Rank p-vrednost
McDonald-ova konverzija (2005)					
Broj događaja	144	106			
KM procena	85,8%	62,5%	51%	0,49 [0,38;0,64]	<0,001

Parametar Statistika	Terapija		Poređenje terapije lek Rebif, u dozi od 44 mikrograma <i>tiw</i> , u odnosu na placebo		
	Placebo (n=171)	lek Rebif, u dozi od 44 mikrograma <i>tiw</i> * (n=171)	Smanjenje rizika	Koksov model sa proporcionalnim odnosom rizika [95% CI]	Log-Rank p-vrednost
CDMS konverzija					
Broj događaja	60	33	52%	0,48 [0,31;0,73]	<0,001
KM procena	37,5%	20,6%			
Prosečan broj CUA (engl. <i>combined unique active</i>, CUA) lezija po ispitaniku po skenu tokom dvostruko slepog perioda					
Srednje vrednosti najmanjih kvadrata (engl. <i>Least Square Means, SE</i>)	2,58 (0,30)	0,50 (0,06)	81%	0,19 [0,14;0,26]	<0,001
* <i>tiw</i> – tri puta nedeljno					

Za sada nema dobro 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 gadolinijum-pojačana (engl. *Gd-enhancing*) lezija na skenu ponovljenom najmanje 1 mesec nakon prvog skeniranja. U svakom slučaju, treba razmotriti terapiju samo za pacijente koji su klasifikovani kao visokorizični.

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.), procenjivane su kod pacijenata sa relapsno-remitentnom multiplom sklerozom. Uz odobreno doziranje, pokazano je da lek Rebif, jačine 22 mikrograma/0,5 mL, smanjuje incidencu (za približno 30% tokom 2 godine) i težinu kliničkih relapsa bolesti kod pacijenata sa najmanje dve egzacerbacije u prethodne dve godine i sa skorom skale EDSS (engl. *Expanded Disability Status Scale*, EDSS) od 0 do 5,0 na početku studije. Procenat pacijenata kod kojih je došlo do progresije onesposobljenosti, definisanom kao povećanje od najmanje jednog poena na skali EDSS, potvrđenim 3 meseca kasnije, smanjena je sa 39% (u grupi na placebo) na 27% (u grupi na leku Rebif, jačine 22 mikrograma/0,5 mL). Tokom 4 godine praćenja, srednja vrednost stope egzacerbacija je smanjena za 22% kod pacijenata lečenih lekom Rebif, jačine 22 mikrograma/0,5 mL i za 29% kod pacijenata koji su bili na terapiji lekom Rebif, jačine 44 mikrograma/0,5 mL u poređenju sa grupom pacijenata na placebo tokom 2 godine, a zatim su nastavili sa terapijom lekom Rebif, jačine 22 mikrograma/0,5 mL ili lekom Rebif, jačine 44 mikrograma/0,5 mL tokom sledeće 2 godine.

Sekundarna progresivna multipla skleroza

U trogodišnjoj studiji sprovedenoj kod pacijenata 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, lek Rebif nije imao značajan efekat na progresiju 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 lek 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 smanjen sa 70% (placebo) na 57%

(lek Rebif, u jačinama 22 mikrograma/0,5 mL i 44 mikrograma/0,5 mL, kombinovano). Ove rezultate dobijene naknadno u podgrupama pacijenata treba interpretirati sa oprezom.

Primarna progresivna multipla skleroza

Lek 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 primena leka Rebif daje 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 (PIK_t i C_{max}) povećali su se proporcionalno povećanju doze sa 22 mikrograma na 44 mikrograma. Procenjeno prividno poluvreme eliminacije je 50-60 sati, što je u skladu sa zapaženom kumulacijom 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 dobijeni na osnovu konvencionalnih ispitivanja bezbednosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza i genotoksičnosti, ne ukazuju na posebne rizike pri primeni leka kod ljudi.

Karcinogenost leka Rebif nije ispitivana.

Ispitivanje embrionalne/fetalne toksičnosti na majmunima nije ukazalo na reproduktivne poremećaje. U ispitivanjima drugih alfa i beta interferona na životinjama prijavljen je povećan rizik od pobačaja. Nema dostupnih 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.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati u frižideru (na temperaturi od 2°C do 8°C), dalje od odeljka za zamrzavanje. Ne zamrzavati. Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od svetlosti.

U svrhu primene leka u ambulanti, pacijent može izvaditi lek Rebif iz frižidera i čuvati na temperaturi do 25 °C, jednokratno, u periodu od najviše 14 dana. Lek Rebif se nakon toga mora vratiti u frižider i upotrebiti do isteka roka upotrebe navedenog na pakovanju leka.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je napunjeni injekcioni špric od stakla tip I, sa nerđajućom čeličnom iglom, koji sadrži 0,5 mL rastvora za injekciju.

Intermedijerno pakovanje je plastični kontejner u kome se nalazi napunjeni injekcioni špric.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija, u kojoj se nalazi 4 intermedijerna pakovanja sa po 3 napunjena injekciona šprica (ukupno 12 napunjenih injekcionih špriceva sa iglom, 12 x 0,5 mL) i Uputstvo za lek.

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

Rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu je spreman za upotrebu.

Za jednokratnu upotrebu. Treba koristiti samo bistar do opalescentan rastvor, bez čestica i bilo kakvih znakova vidljivih promena.

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 90 v

Beograd - Novi Beograd

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

Broj poslednje obnove dozvole: 515-01-02202-19-002

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

Datum prve dozvole: 06.04.2004.

Datum poslednje obnove dozvole: 21.01.2020.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Januar, 2020.