

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

Ребиф 44 микрограми раствор за инјектирање во наполнет инјекциски шприц

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Секој претходно наполнет шприц (0,5 ml) содржи 44 микрограми (12 MIE*) интерферон бета-1а**.

* Милион интернационални единици, мерено според цитопатски ефект (ЦПЕ) со биотест врз основа на влезниот стандард интерферон бета-1а, кој е калибриран според постоечкиот меѓународен NIH стандард (GB-23-902-531).

** произведен со рекомбинантна ДНК технологија во оваријални клетки на кинески хрчак (CHO-K1).

Експципиенси со познат ефект: 2,5 mg бензил алкохол
За цела листа на експципиенси, видете 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Раствор за инјектирање во наполнет инјекциски шприц
Бистар до опалесцентен раствор, со pH 3.5 до 4.5 и осмоларност 250 до 450 mOsm/L.

4. КЛИНИЧКИ КАРАКТЕРИСТИКИ

4.1 Терапевтски индикации

Ребиф е индициран за третман на

- Пациенти со единечен демиелинизирачки настан со активен инфламаторен процес, доколку е исклучена алтернативна дијагноза и доколку е утврдено дека се со висок ризик за развој на клинички дефинитивна мултипла склероза (видете 5.1)
- Пациенти со релапсна мултипла склероза. Во клиничките истражувања ова е карактеризирано со две или повеќе акутни ексербации во последните две години (видете 5.1).

Ефикасноста не е демонстрирана кај пациенти со секундарна прогресивна мултипла склероза без присутна релапсна активност (видете 5.1).

4.2 Дозирање и начин на апликација

Третманот треба да започне под контрола на лекар кој е искусен во третманот на болеста.

Ребиф е регистриран во две јачини: 22 микрограми и 44 микрограми. За пациенти кои започнуваат третман со Ребиф, Ребиф 22 микрограми е достапен во пакување кое одговара на потребите на пациентот за првиот месец на терапија.



Дозирање

На почеток на терапијата со Ребиф, дозата треба постепено да се зголемува за да се овозможи да се развие тахифилакса со што се намалуваат несаканите реакции. Се препорачува пациентите да започнат со 8.8 микрограмска доза субкутано и дозата да се зголемува во период од 4 недели до саканата доза, според следната шема

	Препорачано титрирање (% од финална доза)	Доза на титрирање на Ребиф 44 микрограми даван 3 пати неделно
1-2 недела	20%	8.8 микрограми 3 пати неделно
3-4 недела	50%	22 микрограми 3 пати неделно
5+ недела	100%	44 микрограми 3 пати неделно

Прв демиелизирачки настан

Препорачано дозирање кај пациенти со единечен демиелизирачки настан е 44 микрограми Ребиф даван 3 пати неделно како поткожна инјекција.

Релапси на мултипла склероза

Препорачано дозирање на Ребиф е 44 микрограми даван 3 пати неделно како поткожна инјекција. Пониската доза од 22 микрограми исто така се дава 3 пати неделно како поткожна инјекција и се препорачува за пациенти кои според специјалистот кој ги третира не можат да ја поднесат повисоката доза.

Педијатриска популација

Не се изведени формални клинички испитувања или фармакокинетски студии кај деца или адолесценти.

Сепак, постојат податоци од педијатриска ретроспективна кохортна студија за безбедноста на Ребиф од медицински извештаи кај деца (n=52) и адолесценти (n=255). Резултатите од оваа студија сугерираат дека безбедносниот профил кај деца (2 до 11 години старост) и адолесценти (12 до 17 години старост) кои примаат Ребиф 22 микрограми или 44 микрограми поткожно даван 3 пати неделно е сличен како кај возрасните.

Безбедноста и ефикасноста на Ребиф кај деца под 2 години старост не е етаблирана. Ребиф не треба да се користи кај оваа возрасна група.

Метод на апликација

Ребиф се администрира со поткожна инјекција. Пред инјектирање и во наредните 24 часа после секое инјектирање, се препорачува земање антипиретичен аналгетик за намалување на симптомите налик на грип кои се поврзани со администрацијата на Ребиф.

Засега не е познато колку долго пациентите треба да се лекуваат. Не е докажана безбедноста и ефикасноста со Ребиф 22 после 4 години од третманот. Се препорачува пациентите да се контролираат најмалку секоја втора година во текот на 4-годишниот период после започнување на третманот со Ребиф и одлука за подолготрајно лекување може да даде лекарот и тоа индивидуално за секој пациент.

4.3 Контраиндикации

- Хиперсензитивност на природен или рекомбинантен интерферон бета или било кој друг ексципиент наведен во 6.1.



- Постоечка силна депресија и/или самоубиствени идеи (видете 4.4 и 4.8).

4.4 Мерки на претпазливост и посебни предупредувања

Следливост

Со цел да се подобри следливоста на биолошките медицинки производи, името на производот и бројот на серијата на администрираниот производ треба да бидат јасно запишани.

Општи препораки

Пациентите треба да бидат информирани за најчестите несакани реакции поврзани со употребата на интерферон бета, вклучувајќи ги и симптомите слични на грип (видете 4.8). Овие симптоми се најизразени на почетокот на терапијата и се намалуваат по фреквенција и јачина со продолжување на третманот.

Тромботична микроангиопатија (ТМА)

Случаи на тромботична микроангиопатија, манифестирана како тромботична тромбоцитопенична пурпура (ТТП) или хемолитички уремички синдром (HUS), вклучувајќи и фатални случаи, се пријавени при користењето на производи со интерферон бета. Несаканите настани се пријавени во различни периоди за време на терапијата и може да се јават и неколку недели до неколку години по почеток на терапијата со интерферон бета. Раните клинички знаци вклучуваат тромбоцитопенија, нова појава на хипертензија, треска, симптоми на централниот нервен систем (пр. конфузија, пареза) и нарушена бубрежна функција. Лабораториските наоди кои упатуваат на ТМА вклучуваат намален број на тромбоцити, покачена серумска лактат дехидрогеназа (LDH) заради хемолиза и шистоцити (еритроцитна фрагментација) на крвна размаска.

Според тоа доколку се забележат клинички знаци на ТМА, се препорачува понатамошно испитување на нивото на тромбоцити, серумската LDH, крвна размаска и бубрежната функција. Доколку ТМА се дијагностицира, потребен е брз третман (да се земе во обзир замена на плазма) и се препорачува итно прекинување на терапијата со Ребиф.

Депресија и самоубиствени идеи

Ребиф 22 треба внимателно да се употребува кај пациенти со претходни или сегашни депресивни пореметувања, посебно кај оние со самоубиствени идеи (видете 4.3). Депресијата и самоубиствените идеи се честа појава кај популацијата со мултиплекс склероза и се поврзани со интерферонската терапија. Пациенти третирани со Ребиф треба да се советуваат веднаш да пријават било какви симптоми на депресија и/или самоубиствени идеи кај нивниот лекар. Пациентите кои покажуваат депресија треба внимателно да се следат за време на терапијата со Ребиф и соодветно да се третираат. Треба да се земе во предвид и прекинување на терапијата со Ребиф (видете 4.3 и 4.8).

Нарушувања со напади

Ребиф треба внимателно да се употребува кај пациенти со историја на напади, кај оние под терапија со антиепилептици, посебно доколку нивната епилепсија не е адекватно контролирана со антиепилептици (видете 4.5 и 4.8).

Срцеви заболувања

Пациенти со срцеви заболувања како ангина пекторис, конгестивна срцева слабост или аритмија, треба внимателно да се набљудуваат поради опасност од влошување на нивната клиничка состојба на почеток на терапијата со интерферон бета-1а. Симптомите слични на грип синдром поврзани со терапијата со интерферон бета-1а можат да бидат стресни кај пациенти со срцеви заболувања.

Некроза на местото на инјектирање

Кај пациенти кои употребуваат Ребиф можни се и некрози на местото на инјектирање (ISN) (видете 4.8). За да се намали ризикот од некроза на местото на инјектирање на пациентите им се препорачува :

- да се користи техника на асептично инјектирање
- да се менува местото на инјектирање со секоја доза.

Процедурата на само-инјектирање од страна на пациентот треба повремено да се проверува, особено доколку на местото на инјектирање се појават реакции.

Доколку кај пациентот се појави оштетување на кожата, кое може да биде придружено со оток или дренажа на течност од местото на инјектирање, пациентот треба да се советува да се консултира со лекарот пред да ја продолжи терапијата со Ребиф. Доколку пациентот има повеќе лезии, Ребиф треба да се прекине се додека не дојде до здравување. Пациентите со единечна лезија можат да продолжат но само под услов некрозата да не е многу голема.

Хепатални нарушувања

Во клиничките испитувања на Ребиф, многу чести се асимптоматските зголемувања на хепаталните трансаминази (особено аланин аминотрансфераза (ALT)) и 1-3% од пациентите развиваат зголемување на хепаталните трансаминази повеќе од 5 пати од горната граница на нормалата (ULN). Во отсуство на клинички симптоми, серумските ALT концентрации треба да се мониторираат пред започнување на терапијата, на 1-иот, 3-иот и 6-иот месец од терапијата и потоа периодично. Треба да се земе во предвид и намалување на дозата на Ребиф во случај на зголемување на ALT повеќе од 5 пати од ULN и постепено да се зголемува откако ќе се нормализираат концентрациите на ензимите. Ребиф треба внимателно да се воведува кај пациенти со историја на значително хепатално заболување, клинички докази за активно хепатално заболување, алкохолизам или зголемен серумски ALT (>2.5 пати ULN). Третманот со Ребиф треба да се прекине доколку се појави иктерус или други клинички симптоми на хепатално нарушување.

Ребиф како и другите интерферони бета има потенцијал да предизвика сериозно хепатално нарушување, вклучувајќи и акутно хепатално оштетување (видете 4.8). Повеќето од случаите на сериозно хепатално нарушување се јавуваат во првите 6 месеци од третманот. Механизмот за ретката симптоматска хепатална дисфункција е непознат. Не се откриени никакви специфични фактори на ризик.

Бубрежни и уринарни нарушувања

Нефротски синдром

Случаи на нефротски синдром со различни основни нефропатии вклучувајќи и колабирачка фокална сегментална гломерулосклероза (FSGS), заболување со минимални промени (MCD), мембранопролиферативен гломерулонефритис (MPGN) и



мембранозна гломерулопатија (MGN) се пријавени за време на терапија со производи со интерферон бета. Несаканите настани се пријавени во различни периоди за време на терапијата и може да се јават и по неколку години терапијата со интерферон бета. Периодично мониторирање за раните знаци или симптоми, како на пр. едем, протеинурија, или нарушена бубрежна функција, се препорачува особено кај пациенти со повисок ризик за бубрежни заболувања. Се препорачуваат повремени тестови на бубрежната функција. Потребен е навремен третман на нефротскиот синдром и прекин на терапијата со Ребиф треба да се земе во обзир.

Лабораториски абнормалности

Со употребата на интерфероните се поврзуваат и лабораториските абнормалности. Вкупната појава е незначително повисока со Ребиф 44 отколку со Ребиф 22 микрограми. Затоа, како дополнително на лабораториските тестови кои се нормално потребни за следење на пациентите со мултипла склероза, мониторинг на хепаталните ензими и комплетна и диференцијална крвна слика и бројот на тромбоцити се препорачува во редовни интервали (1, 3 и 6 месеци) по започнување на терапијата со Ребиф и потоа периодично и во отсуство на клинички симптоми. Тие треба да се почести кога ќе се започне со Ребиф 44 микрограми.

Тиреоидни нарушувања

Пациентите третирани со Ребиф повремено можат да манифестираат нови или влошување на тиреоидните абнормалности. На почетокот се препорачува тестирање на тиреоидната функција и доколку таа е нарушена, се тестира секои 6-12 месеци од почетокот на терапијата. Доколку првичните тестови се нормални, не е потребно рутинско тестирање, освен доколку се појават клинички знаци на тиреоидна дисфункција (видете 4.8).

Сериозни ренални и хепатални заболувања и сериозна миелосупресија

Треба да се обрне внимание и да се прави сериозен мониторинг при употреба на интерферон бета-1а кај пациенти со сериозни ренални и хепатални заболувања и пациенти со сериозна миелосупресија.

Неутрализирачки антитела

Можен е развој на серумски неутрализирачки антитела против интерферон бета-1а. Прецизен механизам за појавата на антитела сеуште не е утврден. Клиничките податоци сугерираат дека 24 до 48 месеци по третманот со Ребиф 44 микрограми, приближно 13-14 % од пациентите развиваат перзистентни серумски антитела на интерферон бета-1а. Присуството на антитела докажано го ослабнува фармакодинамскиот одговор на интерферон бета-1а (бета-2 микроглобулин и неоптерин). Иако клиничкото значење на појавата на антитела не е потполно јасно, развојот на неутрализирачки антитела е поврзан со редуцирана ефикасност на клиничките и MRI варијабли. Доколку пациентот реагира слабо на терапијата со Ребиф и има неутрализирачки антитела, лекарот треба повторно да го преиспита соодносот корист/ризик од продолжена терапија со Ребиф.

Користењето различни тестови за откривање серумски антитела и разликите во дефинирањето за позитивност на антитела, ја лимитира можноста за споредување на антигеноста кај различни производи.

Други форми на мултипла склероза

Постојат малку податоци за безбедноста и ефикасноста кај неамбулантни пациенти со мултипла склероза. Ребиф сеуште не е испитан кај пациенти со примарна прогресивна мултипла склероза и не треба да се користи кај овие пациенти.

Бензил алкохол

Лекот содржи 2,5 mg бензил алкохол во доза.

Не смее да се дава кај предвремено родени бебиња и новородени. Може да предизвика токсични реакции и анафилактични реакции кај доенчиња и деца до 3 години старост.

4.5 Интеракција со други лекови и други форми на интеракција

Не се изведени студии на интеракција со интерферон бета-1а кај луѓе.

Интерфероните докажано ја редуцираат активноста на хепаталните цитохромски P-450 зависни ензими кај луѓе и животни. Треба да се обрне внимание кога се употребува Ребиф во комбинација со лекови кои се со тесен терапевтски индекс и во голема мера зависат од хепаталниот цитохромски P-450 систем за клиренс, на пр. антиепилептици и некои класи на антидепресиви.

Интеракцијата на Ребиф со кортикостероиди и адренотропни хормони (АСТН) не е систематски проучувана. Клиничките студии покажуваат дека пациентите со мултипла склероза можат да примаат Ребиф и кортикостероиди или АСТН за време на релапси.

4.6 Плодност, бременост и лактација

Бременост

Обемни податоци (од исходите од повеќе од 1000 бремености) од регистри и пост-маркетиншко искуство укажуваат дека нема зголемен ризик од појава на големи вродени аномалии по изложеност на интерферон бета пред зачнувањето и за времена на првиот триместар од бременоста. Сепак, траењето на изложеноста за време на првиот триместар е несигурно, бидејќи податоците се собрани кога употребата на интерферон бета беше контраиндицирана за време на бременоста и третманот најверојатно бил прекинат кога бременоста била забележана и/или потврдена. Искуството со изложеност за време на вториот и третиот триместар е многу ограничено.

Според податоците од испитувања на животни (види дел 5.3), има можност за зголемен ризик од спонтан абортус. Ризикот од спонтан абортус кај бремени жени изложени на интерферон бета не може соодветно да се процени врз основа на досега достапните податоци, но податоците не укажуваат на зголемен ризик досега.

Доколку е клинички потребно употребата на Ребиф може да се земе во предвид за време на бременост.

Доење

Ограничените достапни податоци за преносот на интерферон бета-1а во мајчиното млеко, заедно со хемиско/физиолошките карактеристики на интерферон бета, сугерираат дека нивоата на интерферон бета-1а кои се излучуваат во мајчиното млеко се занемарливи. Не се очекуваат штетни ефекти на доените новороденчиња/бебиња.

Ребиф може да се користи за време на доење.



Плодност

Дејството на Ребиф врз плодноста не е испитано.

4.7 Влијание врз способноста за возење или ракување со машини

Со употребата на интерферон бета можни се несакани ефекти во централниот нервен систем (на пр. зашеметеност) кои можат да влијаат врз способноста на пациентот за управување со возило или машини (видете 4.8).

4.8 Несакани дејства

Резиме на безбедносниот профил

Најголем дел на несакани дејства асоцирани со терапија со Ребиф се манифестира со синдром налик на грип. Симптомите слични на грип тежнеат да бидат појаки на почеток на терапијата и се намалуваат со континуираниот третман. Приближно 70% од пациентите третирани со Ребиф можат да очекуваат типичен за интерферон синдром сличен на грип во првите 6 месеци од почеток на терапијата. Приближно 30% од пациентите ќе здобијат реакција на местото на инјектирање, умерено воспаление или еритема. Вообичаени се и асимптоматски зголемувања на лабораториските параметри на хепаталната функција и намалување на бројот на белите крвни клетки.

Поголемиот дел несакани реакции забележани со интерферон бета-1а вообичаено се умерени и реверзибилни и се повлекуваат со намалување на дозата. Во случај на сериозни и перзистирачки несакани ефекти, дозата Ребиф може привремено да се намали или прекине, по одлука на лекарот.

Листа на несакани реакции

Наведените несакани реакции се идентифицирани од клинички студии како и постмаркетиншки извештаи (*свезда [*]* укажува на несакани реакции идентифицирани за време на постмаркетиншко следење). Следните дефиниции се однесуваат на користената терминологија за фреквенција: Многу чести ($\geq 1/10$), Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), Помалку чести ($\geq 1/1.000$ до $< 1/100$), Ретки ($\geq 1/10.000$ до $< 1/1.000$), Многу ретки ($< 1/10.000$), Непозната фреквенција (не може да се процени од расположивите податоци)

Нарушувања на крвниот и лимфниот систем

Многу чести: неутропенија, лимфопенија, леукопенија, тромбоцитопенија, анемија
Ретки: Тромботична микроангиопатија вклучувајќи тромботична
тромбоцитопенична пурпура/хемолитичен уремичен синдром* (класна
ознака за производи на интерферон бета, види дел 4.4), панцитопенија*

Ендокринолошки нарушувања

Помалку чести: тиреоидна дисфункција, најчесто како хипотиреозидизам или
хипертиреозидизам

Нарушувања на имунолошкиот систем

Ретки: анафилактични реакции*

Хепатобилијарни нарушувања

Многу чести: асимптоматско зголемување на трансаминази
Чести: сериозни зголемувања на трансаминази



Помалку чести: хепатитис со или без иктерус*
Ретки: хепатални заболувања* (видете 4.4), автоимун хепатитис*

Психијатриски нарушувања

Чести: депресија, инсомнија
Ретки: обид за самоубиство*

Нарушувања на нервниот систем

Многу чести: главоболка
Помалку чести: напади*
Непозната
фреквенција: транзитни невролошки симптоми (на пр. хипостезија, мускулен грч, парестезија, тешкотии при одење, мускулоскелетна вкочанетост) кои можат да имитираат мултиплекс склероза егзацербации*

Нарушувања на очите

Помалку чести: ретинални васкуларни заболувања (на пр. ретинопатија, бели точки, обструкција на ретинална артерија или вена)*

Васкуларни нарушувања

Помалку чести: тромбоемболични случаи*

Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања

Помалку чести: диспнеја*
Непознати: Пулмонарна артериска хипертензија* (класна ознака за интерферон бета производи, види подоле)

Гастроинтестинални нарушувања

Чести: диареја, повраќање, гадење

Нарушувања на кожата и поткожните ткива

Чести: пруритус, црвенило, еритематозно црвенило, макулопапиларно црвенило, алопеција*
Помалку чести: уртикарија*
Ретки: Quinske-ов едем (ангиоедем)*, мултиформна еритема*, реакции на кожата како мултиформна еритема*, Stevens Johnson синдром*

Мускулоскелетни и нарушувања на зглобовите

Чести: мијалгија, артралгија
Ретки: lupus erythematosus предизвикан од лек*

Бубрежни и уринарни нарушувања

Ретки: Нефротски синдром*, Гломерулосклероза* (види дел 4.4)

Општи нарушувања и состојба на местото на инјектирање

Многу чести: воспаление на местото на инјектирање, реакција на местото на инјектирање, симптоми налик на грип,
Чести: болка на местото на инјектирање, замор, вкочанетост, треска
Помалку чести: некроза на местото на инјектирање, маса на местото на инјектирање, апсцес на местото на инјектирање, инфекции на местото на инјектирање*, зголемено потење*
Ретки: целулитис на местото на инјектирање*



Непозната
фреквенција:

Паникулитис (на местото на инјектирање)

Педијатриска популација

Не се изведени формални клинички испитувања или фармакокинетски студии кај деца или адолесценти.

Ограничените податоци за безбедносниот профил кај деца и адолесценти (2 до 17 години старост) кои примаат Ребиф 22 микрограми или 44 микрограми 3 пати неделно е сличен како кај возрасните.

Ефекти на класа

Употребата на интерферони е поврзана со анорексија, вртоглавица, анксиозност, аритмии, вазодилатација и палпитација, менорагија и метрорагија.

При третман со интерферон бета можна е појава на зголемено создавање авто-антитела.

Пулмонарна артериска хипертензија

Пријавени се случаи на пулмонарна артериска хипертензија (ПАН) при користење на интерферон бета производи. Настаните се пријавени во различно време, во распон од неколку години, од почетокот на третманот.

Пријавување на суспектни несакани реакции на лек

Пријавувањето на суспектни несакани реакции на лек по одобрувањето за промет на лекот е важно. Тоа овозможува континуирано следење на односот корист/ ризик за дадениот лек. Здравствените професионалци се молат да ги пријавуваат суспектните несакани реакции на лек во националниот систем на пријавување.

Несаканите реакции од лековите може да ги пријавите во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул.Св.Кирил и Методиј бр.54 кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>.

4.9 Предозирање

Во случај на предозирање пациентите треба да се хоспитализираат за следење и треба да се даде соодветна терапија.

5. ФАРМАКОЛОШКИ СВОЈСТВА

5.1 Фармакодинамски својства

Фармакотерапевтска група: имуностимуланси, Интерферони, АТС код: L03AB07

Интерфероните се група на ендогени гликопротеини со имуномодулаторни, антивирусни и антипролиферативни својства.

Ребиф (интерферон бета-1а) се состои од иста аминокиселинска секвенца како ендогениот хуман интерферон бета. Се произведува во клетки на цицач (овариум на кинески хрчак) и поради тоа е гликозилиран како природниот протеин.

Независно од начинот на дозирање, нагласени фармакодинамски промени се асоцирани со администрирањето на Ребиф. После единечна доза, интрацелуларната и серумската активност на 2',5'-OAS синтетаза и серумските концентрации на бета-2-



микроглобулин и неоптерин се покачуваат во рок од 24 часа и почнуваат да се намалуваат во рок од 2 дена. Интрамускуларната и субкутаната администрација покажуваат целосно заменливи одговори. После повторена субкутана администрација на секои 48 часа за четири дози, овие биолошки одговори остануваат покачени, без знаци на развој на толеранција.

Маркерите на биолошки одговор (2',5'-OAS активност, неоптерин и бета-2 микроглобулин) се индуцирани од интерферон бета-1а после субкутана администрација на дози кај здрави доброволци и кај пациенти со мултипла склероза. Времето до пиковите на концентрација после единечна поткожна инјекција се 24 до 48 часа за неоптерин, бета-2-микроглобулин и 2',5'-OAS, 12 часа за MX1 и 24 часа за OAS1 и OAS2 генска експресија. Слични пикови по големина и време се забележани за повеќето маркери после прва и шеста администрација.

Прецизниот механизам на дејство на Ребиф кај мултипла склероза сеуште се испитува.

Единечен клинички настан кој сугерира мултипла склероза

Една 2-годишна контролирана клиничка студија со Ребиф била изведена кај пациенти со единечен клинички настан кој сугерира демиелизација поради мултипла склероза. Пациентите вклучени во испитувањето имале најмалку 2 клинички мирни лезии на T2 MRI скен, со големина од најмалку 3 mm, од кои најмалку една е овоидна или перивентрукуларна или инфратенторијална. Било кое друго заболување освен мултипла склероза кое може подобро да ги објасни знаците и симптомите на пациентот треба да биде исклучено.

Пациентите биле рандомизирани двојно-слепо или да примаат Ребиф 44 микрограми даван 3 пати неделно, Ребиф 44 микрограми даван еднаш неделно, или плацебо. Во случај на појава на втор демиелизирачки настан со кој дефинитивно се потврдува мултипла склероза, пациентите биле префрлени на препорачаното дозирање Ребиф 44 микрограми даван 3 пати неделно како отворена студија, а останала "заслепена" терапијата како при иницијалната рандомизација.

Резултатите на ефикасност на Ребиф 44 микрограми даван 3 пати неделно споредуван со плацебо од оваа студија се следни:

Статистика на параметри	Третман		Споредба на третман Ребиф 44 mcg 3 x неделно vs. плацебо		
	Плацебо (n=171)	Ребиф 44 mcg 3 x нед. (n=171)	Редукција на ризик	Cox's proportional Hazard Ratio [95% CI]	Log- Rank p-value
McDonald (2005) конверзија					
Број на настани	144	106	51%	0.49 [0.38;0.64]	< 0.001
KM проценка	85.8%	62.5%			
CDMS конверзија					
Број на настани	60	33	52%	0.48 [0.31;0.73]	< 0.001
KM проценка	37.5%	20.6%			

Средни CUA лезии по особа по скен за време на двојно слеп период					
Least Square Means (SE)	2.58 (0.30)	0.50 (0.06)	81%	0.19 [0.14;0.26]	< 0.001

До денес не постои добро етаблирана дефиниција за пациент со висок ризик, иако поконзервативен пристап е да се прифатат најмалку 9 T2 хиперинтензивни лезии на првичниот скен и најмалку 1 нова T2 или нова Гд лезија при следењето, најмалку 1 месец по иницијалниот скен. Во секој случај, третманот треба да се разгледа само кај пациенти класифицирани со висок ризик

Релапсно-ремитентна мултипла склероза

Безбедноста и ефикасноста на Ребиф е евалуирана кај пациенти со релапсно-ремитентна мултипла склероза во дозирање од 11 до 44 микрограми (3-12 MIE), давани поткожно три пати неделно. Во пропишаното дозирање, Ребиф 44 микрограми докажано ја намалува инциденцата (приближно 30% после 2 години) и јачината на клиничките релапси кај пациенти со најмалку 2 егзацербации во минатите 2 години и со EDSS од 0-5.0 на почетокот. Процентот на пациенти со прогресија на инвалидност, дефинирани со пораст за најмалку еден степен на EDSS потврдени после 3 месеци, е намален од 39% (плацебо) до 27% (Ребиф 44 микрограми). Во период од 4 години, редукцијата на средниот процент на егзацербации е 22% кај пациенти третирани со Ребиф 22 микрограми и 29% кај пациенти третирани со Ребиф 44 микрограми, споредено со група на пациентите третирани со плацебо во рок од 2 години и потоа или со Ребиф 22 или Ребиф 44 микрограми уште 2 години.

Секундарно-прогресивна мултипла склероза

Во тригодишна студија кај пациенти со секундарно-прогресивна мултипла склероза (EDSS 3-6.5) со доказ на клиничка прогресија во минатите 2 години и кои немале релапс во изминатите 8 недели, Ребиф нема забележителен ефект врз прогресијата на инвалидност, но бројот на релапси е намален за приближно 30%. Доколку се подели популацијата на пациенти во 2 подгрупи (со и без релапси во двегодишниот период пред започнување на студијата), кај пациентите без релапси немало ефект на инвалидитетот, но кај пациентите со релапси, процентот со прогресија на инвалидитетот на крајот на студијата бил намален од 70% (плацебо) на 57% (Ребиф 22 микрограми и 44 микрограми комбинирани). Овие резултати добиени во подгрупата на пациенти а posteriori треба внимателно да се интерпретираат.

Примарно-прогресивна мултипла склероза

Ребиф сеуште не е испитан кај пациенти со примарно-прогресивна мултипла склероза и кај нив не треба да се употребува.

5.2 Фармакокинетички својства

Абсорпција

Кај здрави доброволци после интравенозно администрирање, интерферон бета-1а пројавува остар мулти експоненцијален пад, со серумски концентрации пропорционални на дозата. Ребиф даван поткожно или интрамускулно создава еквивалентно количество интерферон бета.

Дистрибуција



По повторувани поткожни инјекции на дози од 22 и 44 mcg на Ребиф максималните концентрации се типично забележани по 8 часа, но со голема варијабилност.

Елиминација

По повторувани поткожни дози кај здрави доброволци, главните фармакокинетски параметри (AUC_{tau} и C_{max}) се зголемувале пропорционално на зголемената доза од 22 mcg до 44 mcg. Проценетиот полуживот е 50-60 часа, што е во согласност со акумулацијата која е забележана при повеќекратно дозирање.

Метаболизам

Интерферон бета-1а главно се метаболизира и излучува преку хепарот и бубрезите.

5.3 Претклинички безбедносни податоци

Не-клиничките податоци не укажуваат на опасност за луѓето базирани на конвенционалните студии за фармаколошка безбедност, токсичност при повторено дозирање и генотоксичност.

Ребиф не е испитан за карциногеност.

Студијата за ембрио/фетална токсичност кај мајмуни не дала докази за репродуктивни нарушувања. Пријавен е зголемен ризик од абортус во студии изведени на животни со други алфа и бета интерферони.. Нема достапни информации за ефектите на интерферон бета-1а врз плодноста кај мажи.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ СВОЈСТВА

6.1 Листа на ексципиенси

Манитол
Полоксамер 188
Л-метионин
Бензил алкохол
Натриум ацетат
Оцетна киселина за подесување на pH
Натриум хидроксид за подесување на pH
Вода за инјекции

6.2 Инкомпатибилија

Неапликативно.

6.3 Рок на употреба

18 месеци

6.4 Начин на чување

Да се чува во фрижидер (2 C - 8 C) подалеку од елементот за ладење. Да не се замрзнува. Да се чува во оригиналното пакување за да се заштити од светлина.



Со цел за амбулантна употреба, пациентот може да го извади Ребиф од фрижидер и да го чува на температура до 25 С само еднаш најдолго до 14 дена. Ребиф потоа мора да се чува во фрижидер и да се искористи пред рокот на употреба.

6.5 Природа и содржина на пакување

Тип 1 стаклен шприц од 1 ml со игла од нерѓосувачки челик, наполнет со 0,5 ml раствор.

Ребиф 44 микрограми е регистриран во пакување со 3 и 12 шприца.

6.6 Специјални предупредувања за отстранување и ракување

Растворот за инјектирање во претходно наполнетиот шприц е готов за употреба. Исто така може да се администрира со адекватен автоинјектор.

Само за еднократна употреба. Може да се употребува само бистар до опалесцентен раствор без партикули и без видливи знаци на распаѓање.

Секој неискористен производ или отпаден материјал треба да се отстрани во согласност со локалната регулатива.

7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

ВАРУС
Ул.Скупи бр. 57
1000 Скопје
Македонија

8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

Пакување: Ребиф 44 x 3 наполнети инјекциски шприца
Решение бр. 11-8462/2 од 16.05.2019

Пакување: Ребиф 44 x 12 наполнети инјекциски шприца
Решение бр. 11-8461/2 од 16.05.2019

9. ДАТА НА ПРВО ОДОБРУВАЊЕ/ОБНОВА НА ОДОБРЕНИЕ

04.05.1998 / 04.05.2003 / 26.11.2009/ 27.03.2014/ 16.05.2019

10. ДАТА НА ПОСЛЕДНА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Април 2020

