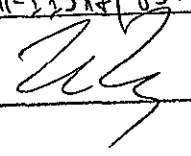


МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № 11-11517/05.10.05	
Др. № 11/31.08.2005	
ОЛТИЕВМ-В	

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА



1. Име на лекарствения продукт

Rebif 44 micrograms – инжекционен разтвор

2. Качествен и количествен състав

Rebif 44 micrograms (интерферон бета-1а) съдържа 44 микрограма (12 милиона МЕ*) интерферон бета-1а в една предварително напълнена спринцовка.

МЕ*= международни единици: micrograms измерват се чрез биоанализ на цитопатичния ефект /ЦПЕ/ спрямо стандарт за вътрешния интерферон бета-1а, калибриран в съответствие с настоящия международен НИН стандарт (GB-23-902-531).

За помощни вещества, вж. т.6.1

3. Лекарствена форма

Инжекционен разтвор

4. Клинични данни

4.1. Показания

Rebif е показан за лечение на пациенти с мултиплена склероза и с два или повече рецидива в рамките на последните две години. Не е получен ефект при пациенти с вторично прогресивна мултиплена склероза без съществуваща рецидивна активност. Виж раздел 5.1.

4.2. Дозировка и начин на употреба

Rebif е достъпен в две форми: 22 микрограма и 44 микрограма.

Препоръчителната дозировка за Rebif е 44 микрограма, прилагани подкожно три пъти седмично. Rebif 22 микрограма, който също се апликира подкожно три пъти седмично, се препоръчва на пациенти, които не могат да понесат високата доза, според лекуващия специалист. Лечението трябва да започне под наблюдението на лекар, който има опит в терапията на това заболяване.

За да може да се развие тахифилаксия и по този начин да се намалят страничните ефекти, когато за първи път се започва лечение с Rebif 44 микрограма се препоръчва през първите две седмици да се приложат 8.8 микрограма (0.1 мл от 44 микрограма или 0.2 мл от 22 микрограма), през третата и четвъртата седмица – 22 микрограма (0.25 мл от 44 микрограма или цялата доза от 22 микрограма), а от петата седмица нататък – цялата доза от 44 микрограма.

Няма опит с Rebif при деца под 16-годишна възраст с мултиплена склероза и затова Rebif не бива да се прилага на такива пациенти.

Понастоящем не е известно колко дълго трябва да бъдат лекувани пациентите. Безопасността и ефективността на Rebif не се демонстрира след 4-годишно лечение.

Препоръчва се лечението на пациентите, което е за период от 4 години, да се оценява на всеки две години от началото на терапията и лекуващият специалист да вземе решение за дългосрочно лечение на базата на индивидуалния ефект.



4.3. Противопоказания

Интерферон бета-1а е противопоказан при пациенти с известна свръхчувствителност към естествения или рекомбинантен интерферон бета, човешкия серумен албумин или някоя от другите съставки на препарата. Интерферон бета-1а е противопоказан при бременни пациентки (също виж 4.6. Бременност и кърмене), пациенти с тежки депресивни състояния и/или суицидни намерения и при епилептици с анамнеза за гърчове, които не са адекватно контролирани при лечението (виж 4.4. Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба, както и 4.8. Нежелани реакции).

4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

Пациентите трябва да бъдат информирани за най-честите нежелани реакции, свързани с прилагането на интерферон бета, включително симптоми като грипopodobен синдром (виж 4.8. Нежелани лекарствени реакции). Тези симптоми са най-изразени в началото на терапията и намаляват по честота и тежест с течение на времето.

Интерфероните трябва да се прилагат предпазливо при пациенти с депресия. Депресията и суицидните намерения се наблюдават по-често при популацията с мултиплена склероза и във връзка с употребата на интерферон. Пациентите, лекувани с интерферон бета-1а трябва да бъдат посъветвани да се обърнат към лекуващия си лекар веднага щом се появят някакви симптоми на депресия и/или суицидни намерения. Пациентите, показващи депресия, трябва да бъдат мониторирани отблизо по време на лечението с интерферон бета-1а и да се лекуват по подходящ начин. Трябва да се обмисли спиране на терапията с интерферон бета-1а (виж също 4.3. Противопоказания и 4.8. Нежелани лекарствени реакции).

При пациенти с данни за предшестваща гърчова симптоматика, интерферон бета -1а трябва да се прилага изключително внимателно. При пациентите, които нямат данни за предшестваща гърчова симптоматика и които по време на терапията с интерферон бета-1а са направили гърчове, трябва да се установи етиологичната причина и да се проведе подходящо антиконвулсивно лечение преди да се възобнови лечението с интерферон бета -1а (виж също 4.3. Противопоказания и 4.8. Нежелани лекарствени реакции).

Пациентите със сърдечно заболяване като например стенокардия, застойна сърдечна недостатъчност или аритмия, трябва да бъдат мониторирани редовно тъй като е възможно влошаване на клиничното им състояние при започване на терапията с интерферон бета-1а. Симптоми като например грипopodobен синдром, свързан с лечението с интерферон бета -1а, може да се окажат стресогенни за пациенти с подлежащо сърдечно заболяване.

Има данни за некроза на мястото на инжектиране (НМИ) при пациенти, употребяващи Rebif (виж раздел 4.8. Нежелани лекарствени реакции). За да се намали рискът за некроза на мястото на инжектиране, пациентите трябва да се съветват за следното:

- да спазват правилата на асептиката
- да сменят мястото на инжектиране при всяка доза.

Процедурата по самостоятелно прилагане от пациента периодично трябва да се ревизира, особено ако се е проявила реакция на мястото на инжектиране.



Ако пациентът получи разкъсване на кожата, което може да е свързано с подуване или дрениране на течност от мястото на инжекцията, трябва да бъде посъветван да се консултира със своя лекар преди да продължи инжекциите с Rebif. Ако пациентът има множествени лезии, лечението с Rebif трябва да се прекъсне докато не настъпи оздравяване. Пациентите с единични лезии могат да продължат с лечението, в случай че некрозата не е твърде обширна.

Пациентите трябва да бъдат предупредени за абортотенния ефект на интерферон бета (виж 4.6. Бременност и кърмене и 5.3. Предклинични данни за безопасност).

В клиничните проучвания за Rebif често се установяват асимптоматично повишени нива на чернодробните трансаминази (особено на АЛАТ) и 1-3% от пациентите покачват нивата на чернодробните трансаминази 5 пъти над горната граница на нормата (ГН). Трябва да се обмисли намаляване на дозата на Rebif, ако АЛАТ се увеличи 5 пъти над ГН и постепенно отново се увеличи след като ензимните нива са се нормализирали. Лечението с Rebif трябва да се провежда внимателно при пациенти с данни за значимо чернодробно заболяване, клинични показания за активно чернодробно заболяване, злоупотреба с алкохол или увеличен серумен АЛАТ (>2.5 пъти над ГН). Серумените нива на АЛАТ трябва да бъдат мониторираны преди началото на лечението, на първия, третия и шестия месец от началото на лечението и след това периодично при липса на клинични симптоми. Лечението с Rebif трябва да бъде преустановено при поява на иктер или друг клиничен симптом на чернодробно увреждане (виж 4.8. Нежелани лекарствени реакции).

Rebif както и други препарати, съдържащи интерферон бета може да предизвика тежки чернодробни увреждания (виж 4.8. Нежелани лекарствени реакции), включително и остра чернодробна недостатъчност.

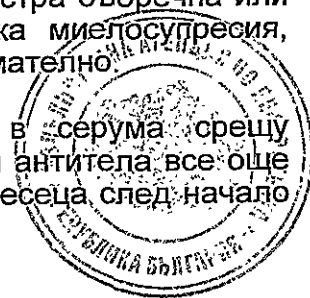
Механизмът на рядката симптоматична чернодробна дисфункция не е известен. Не са установени специфични рискови фактори.

При употребата на интерферони се отчитат някои лабораторни отклонения. Честотата им като цяло е малко по-висока при Rebif 44, отколкото при Rebif 22 микрограма. Ето защо по време на лечението с Rebif, в допълнение към тестовете, които обикновено се изискват за мониториране на пациентите с мултипла склероза и тестовете за мониториране на чернодробните ензими, се препоръчва също изследване на пълна и диференциална кръвна картина. Това трябва да става по-често, когато се започва лечение с Rebif 44 микрограма.

Пациентите, лекувани с Rebif могат понякога да проявят или да влошат нарушения на функцията на щитовидната жлеза. Препоръчва се базално изследване на функцията на щитовидната жлеза и ако се регистрират отклонения, трябва да се правят контролни изследвания на всеки 6-12 месеца от началото на лечението. Ако базалните тестове са нормални, не са необходими рутинни тестове, но трябва да бъдат направени в случай, че се открият клинични данни за тироидна дисфункция (виж също 4.8. Нежелани лекарствени реакции).

Когато интерферон бета –1а се прилага на пациенти с остра бъбречна или чернодробна недостатъчност или на пациенти с тежка миелосупресия, трябва да се внимава и лечението да се мониторира внимателно.

Могат да се образуват неутрализиращи антитела в серума срещу интерферон бета –1а. Точната честота на поява на тези антитела все още не е установена. Клиничните данни показват, че 24-48 месеца след начало



на лечението с Rebif 44 микрограма приблизително 13 до 14% от пациентите образуват персистиращи серумни антитела срещу интерферон бета-1а. Наличието на антитела показва отслабване на фармакодинамичния отговор към интерферон бета – 1а (бета-2 микроглобулин и неоптерин). Въпреки, че клиничното значение на антителната индукция все още не е напълно изяснено, развитието на неутрализиращи антитела е свързано с намалена ефективност по отношение на клиничните отклонения и МРТ-отклонения. Ако пациентът показва слаб отговор на лечението с Rebif и има неутрализиращи антитела, лекуващият лекар трябва да преоцени съотношението полза/риск за по-нататъшно лечение с Rebif.

Прилагането на разнообразни изпитвания за отчитане на серумни антитела и различните определения за позитивност на антителата, ограничават възможността за сравняване на антигенността на различните продукти.

На разположение са само отделни данни за безопасността и ефективността при неамбулаторно болни с мултиплена склероза.

4.5. Лекарствени и други взаимодействия

Няма официални проучвания за лекарствени взаимодействия, проведени с Rebif (интерферон бета-1а) при хора.

Има данни, че интерфероните намаляват активността на цитохром Р450-зависимите ензими в черния дроб при хората и животните. При прилагане на Rebif в комбинация с лекарствени средства с тесен терапевтичен индекс и чиято детоксикация до голяма степен зависи от чернодробната система цитохром Р450, напр. антиепилептични средства и някои групи антидепресанти трябва да се прояви внимание. Взаимодействието на Rebif с кортикостероиди или АКТХ не е проучено систематично. Клиничните проучвания показват, че пациентите с мултиплена склероза могат да приемат Rebif и кортикостероиди или АКТХ по време на рецидивите.

4.6. Бременност и кърмене

Поради потенциална опасност от увреждане на плода, Rebif не бива да се прилага по време на бременност.

Няма проучвания за интерферон бета -1а, при бременни жени.

При маймуни се наблюдават абортотен ефект с други интерферони във високи дози (вж. 5.3. Предклинични данни за безопасност). Подобни ефекти при хора не могат да бъдат изключени.

Жени във фертилна възраст, получаващи Rebif, трябва да спазват подходяща контрацепция. Пациентките, които планират бременност или междувременно са забременявали, трябва да бъдат информирани за потенциалните рискове за плода от прилагането на интерферони и лечението с Rebif трябва да се преустанови.

Не е известно дали Rebif се екскретира в майчиното мляко. Поради възможността за сериозни нежелани лекарствени реакции при кърмачетата на естествено хранене, трябва да се вземе решение или да се спре кърменето или да се спре лечението с Rebif.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

При прилагането на интерферон бета, много рядко се наблюдават странични реакции свързани с централната нервна система, които могат да



повлияят способността на пациентите да шофират или работят с машини /виж.4.8 Нежелани лекарствени реакции/.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

а) Общо описание

При около 40% от пациентите, приемащи Rebif може да се прояви типичния за интерфероните грипоподобен синдром през първите шест месеца от началото на лечението. При повечето пациенти ще се наблюдават и реакции в областта на инжектирания участък, предимно леко възпаление или зачервяване. Асимптоматичното повишаване на лабораторните параметри на чернодробните функции и понижение на левкоцитите също са често срещани.

По-голямата част от страничните ефекти, наблюдавани с интерферон бета -1a обикновено са леки и обратими и се повлияват добре от намаляване на дозата. В случаи на остри и персистиращи нежелани лекарствени реакции, дозата Rebif може временно да се намали или лечението да бъде прекъснато по преценка на лекуващия лекар.

б) Честота на нежеланите лекарствени реакции

Изложените по-долу нежелани лекарствени реакции са класифицирани по честота на появата, както следва:

Много чести <1/10
Чести 1/100- 1/10
Нечести 1/1000-1/100
Редки 1/10 000-1/1000
Много редки < 1/10 000

Нежелани лекарствени реакции, установени при клинични проучвания:

Предоставените сведения са получени от извлечения на клинични проучвания на множествена склероза (плацебо=824 пациенти; Rebif 22mcg T1W=398 пациенти; Rebif 44mcg T1W=727 пациенти) и показва честотата на нежеланите лекарствени реакции, наблюдавани до 6-ия месец (преобладаващи над плацебо).

Нарушения в мястото на прилагане:

Много чести: Възпаление на мястото на инжектиране, реакция на мястото на инжектиране
Чести: Болка в участъка на инжектиране.
Нечести: Некроза в участъка на инжектиране, абсцес в участъка на инжектиране, уплътнение в участъка на инжектиране.

Нарушения в организма като цяло:

Много чести: Симптоми, напомнящи грип, главоболие
Чести: Миалгия, артралгия, умора, ригор, висока температура.

Нарушения в черния дроб и жлъчния мехур:

Много чести: Асимптоматично увеличение на трансаминазата.



Нарушения в кожата и нейните придатъци

Чести: Сърбеж, обриви, еритематозен обрив, макулопапулозен обрив.

Нарушения при червените и белите кръвни телца

Чести: Неутропения, лимфопения, левкопения, тромбоцитопения, анемия.

Ендокринни нарушения

Нечести: Тиреоидна дисфункция (високи T3, T4, нисък TSH).

Гастро-интестинални нарушения

Чести: Диария, гадене, повръщане.

Психиатрични нарушения

Чести: Депресия, безсъние

Нежелани лекарствени реакции, наблюдавани в периода след маркетизиране на продукта

Влияние върху организма като цяло

Много редки: Анафилактична реакция

Нарушения в кожата и нейните придатъци

Много редки: Ангиоедема, уртикария, еритема мултиформе, еритема мултиформе-подобни кожни реакции, косопад

Нарушения в черния дроб и жлъчния мехур:

Редки: Хепатит с или без иктер.

Нарушения на централна и периферна нервна система

Много рядко: Припадъци

Съдови (екстракардиални) нарушения

Много рядко: Тромбоемболични проблеми

Психиатрични нарушения

Много рядко: Суицидни опити

в) Информация относно сериозни индивидуални и/или често наблюдавани странични реакции

Rebif, подобно на другите бета интерферони, може да причини тежки чернодробни увреждания. Механизмът, причиняващ рядката симптоматична чернодробна дисфункция не е известен. По-голямата част от случаите на остра чернодробна недостатъчност се наблюдават през първите шест месеца на лечението. Не са идентифицирани специфични рискови фактори. При поява на иктер или други клинични симптоми на чернодробно увреждане, лечението с Rebif трябва да се прекрати (виж Раздел 4.4).



г) Нежелани лекарствени реакции, свързани с фармакологичния вид

Приложението на интерферони се свързва с появата на анорексия, замаяност, безпокойство, аритмии, вазодилатация и сърцебиене, менорагия и метрорагия. По време на лечението с интерферон бета може да се наблюдава увеличено образуване на автоантитела.

4.9. Предозиране

Досега не са описани случаи на предозиране. Въпреки това, в случай на предозиране, пациентите трябва да се хоспитализират за наблюдение и да получат подходящо поддържащо лечение.

5. Фармакологични данни

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: цитокини, АТС код: L03 AB 07.

Интерфероните (IFNs) са група ендогенни гликопротеини с имуномодулиращи, противовирусни и антипролиферативни свойства. Rebif (интерферон бета-1a) е съставен от позната последователност на аминокиселини, характерна за естествения човешки интерферон бета. Произвежда се от клетки на бозайници (яйчник от китайски хамстер) и затова е гликозилиран като естествения протеин.

Точният механизъм на действие на Rebif при множествената склероза е все още в процес на проучване.

Безопасността и ефикасността на Rebif се оценява при пациенти с рецидивиращо-ремитираща мултипленна склероза в дози от 11 до 44 микрограма (3-12 милиона МЕ), приложени подкожно три пъти седмично. При разрешената дозировка Rebif 44 микрограма се наблюдава намаляване на честотата (приблизително 30% за 2 години) и тежестта на клиничните рецидиви. Частта от пациентите с прогресиране на инвалидизацията, дефинирана с поне единица увеличаване на EDSS и потвърдена три месеца по-късно, намалява от 39% (с плацебо) на 27% (с Rebif 44 микрограма). След 4 години намаляването на честотата на екзацербациите е била 22% при пациенти, лекувани с Rebif 22 микрограма и 29% при пациенти, лекувани с Rebif 44 микрограма, в сравнение с групата пациенти, лекувани с плацебо за 2 години и впоследствие с Rebif 22 микрограма или Rebif 44 микрограма за 2 години.

В тригодишно проучване при пациенти с вторично прогресираща мултипленна склероза Rebif не е показал значим ефект върху прогресията на инвалидизацията, но честотата на рецидивите е била намалена с около 30%. Ако популацията на пациентите се раздели на 2 подгрупи (такива с и такива без рецидиви в периода 2 години преди началото на проучването), се установява, че няма ефект върху инвалидизацията при пациентите без рецидиви, но при пациентите с рецидиви дялът на тези с прогресия в инвалидизацията в края на проучването е намален от 70% (с плацебо) на 57% (с Rebif 22 микрограма и Rebif 44 микрограма в комбинация). Резултатите, получени в подгрупата пациенти, трябва да се интерпретират внимателно.

Rebif не е изследван при пациенти с първично прогресираща мултипленна склероза и не бива да се прилага при такива пациенти.

5.2. Фармакокинетични свойства

При здрави доброволци, след интравенозно приложение, Interferon beta-1a



показва остър мулти-експоненциален спад, със серумни нива пропорционални на дозата. Началният полуживот е от порядъка на минути, а окончателният полуживот- няколко часа, с възможно наличие на дълбоко депо.

При мускулно или подкожно приложение, серумните нива на интерферон бета - 1а остават ниски, но все още могат да се измерят до 12-24 часа след приложението. Подкожното и мускулното приложение на Rebif осигуряват еднакво излагане на действието на интерферон бета. След приложението на еднократна доза от 60 микрограма, максималната пикова концентрация се достига средно за около 3 часа след приложението и е около 6-10 ME / ml, измерено чрез имунологично изследване. След подкожното приложение на същата доза на всеки 48 часа в общо 4 дози, се проявява умерена акумулация (около 2,5 x за AUC).

Независимо от начина на дозиране, приложението на Rebif е свързано със значителни фармакодинамични промени. След еднократна доза, вътреклетъчната и серумната активност на 2-5А синтетазата и серумните концентрации на бета2- микроглобулина и неоптерина нарастват за 24 часа и започват да спадат в следващите 2 дни. Мускулно и подкожно приложение предизвикват напълно наслагващи се отговори. След повторно подкожно инжектиране на всеки 48 часа в общо 4 дози, тези биологични отговори остават високи, без данни за развитие на толеранс.

Интерферон бета -1а се метаболизира и екскретира основно чрез черния дроб и бъбреците.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Rebif е токсикологично проучен при маймуни за период от 6 месеца и при плъхове за период от 3 месеца и не е показал явни признаци на токсичност, Rebif не показва мутагенна и кластогенна активност. Rebif не е изследван за канцерогенна активност.

Проучванията за ембрио/ фетална токсичност при маймуни не са показали репродуктивни нарушения. Базирайки се на наблюденията върху други алфа и бета интерферони, повишен риск от аборти не може да се изключи. Няма данни за влиянието на Interferon beta- 1a върху фертилитета при мъже.

6. Фармацевтични данни

6.1. Списък на помощните вещества

Манитол, човешки серумен албумин, натриев асетат, оцетна киселина, натриев хидроксид, вода за инжекции.

6.2. Физико-химични несъвместимости

Няма данни.

6.3. Срок на годност

2 години при температура 2-8 °C (в хладилник).
При пациента, 30 дни при температура под 25 °C.

6.4. Специални условия за съхранение

Съхранение при температура 2-8 °C (в хладилник), в оригиналните си опаковки. Да не се замразява.

При временна невъзможност за охлаждане, Rebif може да се съхранява до 30 дни при температура под 25 °C, след което трябва да бъде поставен



обратно в хладилника и да се използва преди изтичането на срока на годност.

6.5. Данни за опаковката

Rebif 44 micrograms (интерферон бета-1a) е в опаковки от 3 или 12 индивидуални дози Rebif 44 micrograms под формата на инжекционен разтвор (0,5 ml) в стъклени спринцовки от 1 ml с игла от неръждаема стомана.

6.6. Препоръки при употреба

Инжекционният разтвор в предварително напълнената спринцовка е готов за употреба. Той може също така да бъде прилаган с подходящ автоинжектор.

Всяко количество неизползван продукт или отпадъчен продукт трябва да се унищожи съгласно местните изисквания.

7. Име и адрес на притежателя на разрешението за употреба

SERONO EUROPE LIMITED,

56 Marsh Wall,

London E14 9TP,

United Kingdom

8. Регистрационен номер

9. Дата на първо разрешение за употреба на лекарствения продукт

19.11.2000 г.

10. Дата на актуализация на текста

Юли, 2005 г.

