


МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № К-3103/03.06.04г.	
П.р. №25/П. 06.2004 СКОМЕН-В	

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. Търговско име на лекарствения продукт

Rebif 22 micrograms – инжекционен разтвор

### 2. Качествен и количествен състав

Rebif 22 micrograms (интерферон бета -1a) съдържа 22 микрограма (6 милиона МЕ\*) интерферон бета – 1a в една предварително напълнена спринцовка.

\*МЕ=международни единици: измерват се чрез биоанализ на цитопатичния ефект (ЦПЕ) спрямо стандарт за вътрешния Interferon beta 1-a, калибриран в съответствие с настоящия международен НИН стандарт (GB-23-902-531).

За помощните вещества виж 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 micrograms, който също се апликира подкожно три пъти седмично, се препоръчва на пациенти, които не могат да понесат високата доза, предвидена от 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 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 - 1a 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 - 1a 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 са неадекватно контролирани в лечението (виж 4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба, както и 4.8. Нежелани лекарствени реакции).

### **4.4. Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба**

Пациентите трябва да бъдат информирани за най-честите странични ефекти, свързани с прилагането на интерферон бета, включително симптоми като грипоподобен 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 – 1a 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 – 1a и да се лекуват по подходящ начин. Трябва да се обмисли спиране на терапията с интерферон бета – 1a (виж също 4.3. Противопоказания и 4.8. Нежелани лекарствени реакции).

При пациенти с данни за предшестваща гърчова симптоматика, интерферон бета – 1a трябва да се прилага изключително внимателно. При пациентите, които нямат данни за предшестваща гърчова симптоматика и които по време на терапията с интерферон бета – 1a са направили гърчове, трябва да се установи етиологичната причина и да се проведе подходящо антиконвулсивно лечение преди да се



възобнови лечението с интерферон бета –1a (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 –1a. Симптоми като грипopodobен синдром, свързан с лечението с интерферон бета –1a, 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 инжекцията, пациентите се съветват:

- да спазват правилата на асептиката
- да сменят мястото на инжекцията 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 абортогенния 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 трансаминазите (особено на АЛАТ) и 1-3% от пациентите покачват нивата на чернодробните трансаминази 5 пъти над горната граница на нормата (ГГН). Трябва да се обмисли намаляване на дозата на Rebif, ако АЛАТ се увеличи 5 пъти над ГГН 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 ГГН). Серумените нива на АЛАТ трябва да бъдат мониторирани 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 сериозно чернодробно увреждане (виж раздел 4.8.), включително и остра чернодробна недостатъчност. Механизма на рядката проява на чернодробна дисфункция не е познат. Не са установени специфични рискови фактори.



При употребата на интерферони се отчитат някои лабораторни отклонения. Ето защо по време на лечението с Rebif, в допълнение към тестовете, които обикновено се изискват за мониториране на пациентите с мултиплена склероза и тестовете за мониториране на чернодробните ензими, се препоръчва също изследване на пълна и диференциална кръвна картина.

Пациентите, лекувани с Rebif могат понякога да проявят или да влошат нарушения 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 да се мониторира лечението отблизо.

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 подсказват, че 24-48 месеца след начало на лечението с Rebif 22 micrograms приблизително 24% 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 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 формални 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. Трябва да се внимава когато прилагате Rebif в комбинация с медицински продукти, които имат тесен терапевтичен индекс и чиято детоксикация до голяма степен зависи



чернодробната система цитохром P450, например антиепилептични средства и някои групи антидепресанти.

Взаимодействието на Rebif с кортикостероиди или АКТХ не е проучено систематично. Клиничните проучвания показват, че пациентите с мутиплена склероза могат да приемат Rebif и кортикостероиди или АКТХ по време на рецидивите.

#### **4.6. Бременност и кърмене**

Поради опасност от увреждане на плода, Rebif не бива да се прилага по време на бременност и кърмене. Няма проучвания за интерферон бета-1a при бременни жени. При маймуни се наблюдава абортотогенен ефект с други интерферони във високи дози (виж 5.3. Предклинични данни за безопасност). Подобни ефекти при хора не могат да бъдат изключени.

Жени във фертилна възраст, които получават Rebif, трябва да спазват подходяща контрацепция. Пациентките, които планират да забременеят или са забременели междуременно, трябва да бъдат информирани за потенциалните рискове от интерфероните за плода и лечението с Rebif трябва да се преустанови.

Не е известно дали Rebif се екскретира с майчиното мляко. Заради 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**

Много рядко се съобщават за странични реакции, свързани с централната нервна система при прилагане на интерферон бета, които могат да повлияят способността на пациента за шофиране или за използване на машини (виж 4.8. Нежелани лекарствени реакции).

#### **4.8. Нежелани лекарствени реакции**

##### **а) Общо описание**

При около 40% от пациентите, приемащи Ребиф може да се прояви типичния за интерфероните грипозодобен 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 понижаване на левкоцитите са също често срещани.

По-голямата част от страничните ефекти, наблюдавани с interferon-beta-1a обикновено са леки и обратими и се повлияват добре от намаляване на дозата.



случаи на остри и персистиращи Нежелани лекарствени реакции, дозата Reбиф 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 <math>< 1/10</math>
Чести <math&gt;1 1="" 10&lt;="" 100-="" math&gt;<="" td=""></math&gt;1>
Нечести <math&gt;1 100&lt;="" 1000-1="" math&gt;<="" td=""></math&gt;1>
Редки <math&gt;1 000-1="" 1000&lt;="" 10\="" math&gt;<="" td=""></math&gt;1>
Много редки <math&gt;&lt; 000&lt;="" 1="" 10\="" math&gt;<="" td=""></math&gt;&lt;>

**Нежелани лекарствени реакции, установени при клинични проучвания:** предоставените сведения са получени от извлечения на клинични проучвания на множествена склероза (плацебо=824 пациенти; Ребиф 22mcg TIW=398 пациенти; Ребиф 44mcg TIW=727 пациенти) и показва честотата на нежеланите лекарствени реакции, наблюдавани до 6-ия месец (проявени над плацебо).

#### Нарушения в мястото на прилагане:

Много чести: Възпаление около мястото на инжектиране, реакция около мястото на инжектиране  
Чести: Болка в инжектирания участък.  
Нечести: Некроза на инжектирания участък, абцес  
Инжектирания участък, бучки около мястото на инжектиране.

#### Най-обща нарушения в целия организъм:

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

#### Нарушения в черния дроб и жлъчката:

Много чести: Асимптоматично увеличение на трансаминаза.

#### Кожни и appendages нарушения

Чести: сърбеж, обриви, еритема обрив, макулопапуларен обрив.

#### Нарушения при червените и белите кръвни телца

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



Ендокринни нарушения

Нечести: Тиреоидна дисфункция (високо T3, T4, ниско TSH).

Гастро-интестинални нарушения

Чести: диария, гадене, повръщане.

Психиатрични нарушения

Чести: депресия, безсъние

**Нежелани лекарствени реакции, наблюдавани по време на пост-маркетингово проучване.**

Влияние върху цялото тяло

Много редки: Анафилактична реакция

Нарушения по кожата и кожните придатъци

Много редки: ангиоедема, уртикария, erythema multiforme, erythema multiforme-кожни реакции, косопад

Нарушения в черния дроб и жлъчката:

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**

Ребиф, подобно на другите бета интерферони, е потенциален причинител на остри чернодробни нарушения. Механизма, който води до рядка симптоматична чернодробна дисфункция не е познат. По-голямата част от случаите на остра чернодробна недостатъчност се наблюдават през първите шест месеца на лечението. Не са определени специфични рискови фактори. Лечението с Ребиф трябва да се прекрати, ако се появи иктер или други клинични симптоми на чернодробна дисфункция (вж. Раздел 4.4)



г) Нежелани лекарствени реакции, свързани с фармакологичния вид  
Приема 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

Не е описан случай на предозиране. Но в случай на предозиране пациентите трябва да бъдат хоспитализирани за наблюдение и за подходящо поддържащо лечение.

### 5. Фармакологични данни

#### 5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: цитокини, АТС код: L03 AB.

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 мултиплена склероза е все още в проучване.

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

В тригодишно проучване при пациенти с вторично прогресивна мултиплена 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 със и такива без рецидиви 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 намалява от





70% (с плацебо) на 57% (с Rebif 22 micrograms и Rebif 44 micrograms в комбинация). Резултатите, получени в подгрупата пациенти, трябва да се интерпретират внимателно.

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

## 5.2. Фармакокинетични свойства

При здрави доброволци, след интравенозно приложение, интерферон бета -1а показва остър мулти-експоненциален спад със серумни нива, пропорционални на дозата. Началният полуживот е от порядъка на минути, а окончателният полуживот е няколко часа с възможно наличие на дълбоко депо.

При мускулно или подкожно приложение, серумните нива на интерферон бета -1а остават ниски, но могат все още да се измерят до 12-24-тия час 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 МЕ / 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 бета-2 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 през 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 наблюдения върху други алфа и бета интерферони, не може да се изключи повишен риск за аборти. Няма данни за влиянието на интерферон бета -1а върху фертилитета при мъже.

## 6. Фармацевтични данни

### 6.1. Списък на помощните вещества



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

## **6.2. Несъвместимости**

Няма данни.

## **6.3. Срок на годност**

2 години при температура 2-8° С ( в хладилник).

При пациента, 30 дни под 25° С.

## **6.4. Специални условия за съхранение**

Съхранение при температура 2-8° С ( в хладилник) в оригиналната опаковка. Да не се замразява. При временна невъзможност за охлаждане, REBIF може да се съхранява при пациента до 30 дни под 25° С, след което трябва да бъде поставен обратно в хладилник и използван преди изтичането на срока на годност.

## **6.5. Данни за опаковката**

Rebif 22 micrograms (интерферон бета -1a) е в опаковки от 1, 3 или 12 индивидуални дози Rebif 22 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**

Инжекционен 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/подновяване на разрешението за употреба на лекарствения продукт**

10 Юни 1999 г.

## **10. Дата на актуализация на текста**

11. Март 2004г.

