

## **SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA**

### **1. IME LIJEKA**

Rebif®, 22 mikrograma/0.5mL, rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu  
INN: Interferon beta - 1a.

### **2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV**

0.5 mL rastvora sadrži 22 mikrograma (6 miliona i.j.)\*interferona beta -1a.\*\*

\*mjereno bioesejom na citopatsko dejstvo (CPE)u odnosu na in-house IFN beta-1a standard koji je kalibrisan prema trenutno NIH standardu (GB-23902-531).

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

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom: 2.5mg benzilalkohola  
Za kompletnu listu pomoćnih supstanci vidjeti odjeljak 6.1.

### **3. FARMACEUTSKI OBLIK**

Rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu  
Bistar do opalescentan rastvor, PH od 3.5 do 4.5 i osmolarnost od 250 mOsm/L do 450 mOsm/L.

### **4. KLINIČKI PODACI**

#### **4.1. Terapijske indikacije**

Lijek Rebif je indikovano za liječenje relapsne multiple skleroze.

U provedenim kliničkim studijama, ovo stanje se se karakteriše pojavom dvije ili više akutnih egzacerbacija u prethodne dvije godine (vidjeti odjeljak 5.1)

Nije pokazana efikasnost lijeka kod pacijenata sa sekundarnom progresivnom multiplom sklerozom bez pojave relapsne aktivnosti (vidjeti odjeljak 5.1).

#### **4.2. Doziranje i način primjene**

Terapiju treba započeti pod nadzorom ljekara koji ima iskustva u liječenju ove bolesti.  
Rebif je dostupan u dvije jačine: 22 mikrograma i 44 mikrograma.

##### Doziranje

Preporučeno doziranje za lijek Rebif je 44 mikrograma tri puta sedmično dato subkutanom injekcijama. Lijek Rebif 22 mikrograma također primjenjivan tri puta sedmično supkutanom injekcijom preporučuje se pacijentima koji prema mišljenju specijaliste koji ih liječi ne mogu da tolerišu visoke doze.

Na početku terapije lijekom Rebif, dozu treba postepeno povećavati kako bi se omogućio razvoj tahifilakse i na taj način smanjila pojava neželjenih reakcija.

##### Pedijatrijska populacija:

Nema kliničkih ili farmakokinetičkih studija koje su provedena kod djece ili adolescenata. Ipak, pedijatrijska retrospektivna kohortna studija je prikupila podatke o bezbjednosti lijeka Rebif iz medicinskih istorija djece (n=52) i adolescenata (n=255). Rezultati ove studije navode da je bezbjednosni profil primjene lijeka Rebif 22 mikrograma i 44 mikrograma kod djece (2 do 11 godina) i adolescenata (od 12 do 17 godina starosti) supkutano tri puta sedmično sličan onome koji je prisutan kod odraslih.

Bezbednost i efikasnosti primjene lijeka Rebif kod djece mlađe od 2 godine nije poznata. Lijek *Rebif* ne treba upotrebljavati u ovoj populaciji.

##### Način primjene:

Lijek Rebif se daje kao subkutana injekcija.

Prije injekcije i 24h nakon svake injekcije, savjetuje se primjena antipiretičkog analgetika da bi se smanjili simptomi nalik prehladi koji su povezani sa davanjem lijeka Rebif.

**Odobreno  
ALMBIH  
14.7.2025.**

Trenutno nije poznato koliko dugo pacijent treba da bude na terapiji. Bezbjednost i efikasnost lijeka Rebif nakon više od 4 godine terapije nisu poznati. Preporučuje se ispitivanje pacijenata najmanje svake druge godine tokom četvorogodišnjeg perioda nakon započinjanja terapije lijekom Rebif, a odluku o nastavku terapije treba da donese ljekar za svakog pacijenta posebno.

#### 4.3. Kontraindikacije

- 
- Pacijenti sa pozitivnom anamnezom preosjetljivosti na prirodni ili rekombinantni interferon beta, ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odjeljku 6.1.
- Pacijenti sa trenutnom teškom depresijom i/ili suicidalnim idejama (vidjeti odjeljak 4.4 i 4.8).

#### 4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi lijeka

##### Sljedljivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, zaštićeni naziv i broj serije primjenjenog lijeka se mora tačno zabilježiti (ili navesti) u kartonu bolesnika.

##### Opšte preporuke

Pacijenti treba da su obavješteni o najčešćim neželjenim dejstvima u vezi sa primjenom interferona beta, uključujući simptome sindroma nalik prehladi (vidjeti odjeljak 4.8). Ovi simptomi su najizraženiji na početku terapije dok se učestalost i težina smanjuju pri kontinuiranoj terapiji.

##### Trombotička mikroangiopatija (TMA)

Tokom liječenja lijekovima koji sadrže interferon beta prijavljeni su slučajevi trombotičke mikroangiopatije, koja se manifestovala kao trombotička trombocitopenijska purpura (TTP) ili hemolitičak uremijski sindrom (HUS), uključujući i slučajeve sa fatalnim ishodom. Događaji su prijavljeni u različitim vremenskim intervalima u toku liječenja i mogu se javiti u periodu od nekoliko sedmica do nekoliko godina nakon početka liječenja interferonom beta. Rani klinički znaci uključuju trombocitopeniju, novonastalu hipertenziju, groznicu, simptome vezane za centralni nervni sistem (npr. konfuzija, pareza) i poremećaj u funkciji bubrega. Laboratorijski nalazi koji upućuju na TMA uključuju smanjeni broj trombocita, povišen nivo laktat-dehidrogenaze u serumu (LDH) zbog hemolize i šistocite (fragmentirani eritrociti) na razmazu krvi. Ukoliko se uoče klinički znaci trombotičke mikroangiopatije TMA, preporučuje se dalje testiranje broja trombocita u krvi, nivoa LDH, razmaza krvi i bubrežne funkcije. Ukoliko se postavi dijagnoza TMA, potrebno je odmah započeti liječenje (razmotriti zamjenu plazme) i preporuka je da se odmah prekine terapija interferonom beta.

##### Depresija i suicidalne ideje

Rebif treba primjenjivati sa oprezom kod pacijenata koji su bolovali, ili trenutno boluju od depresije, posebno ako je došlo do razvoja suicidalnih ideja (vidjeti odjeljak 4.3). Poznato je da se depresija i suicidalne ideje javljaju sa povećanom učestalošću u populaciji pacijenata sa multiplom sklerozom, kao i u vezi sa upotrebom interferona. Pacijenti na terapiji lijekom Rebif treba odmah da prijave bilo koji simptom depresije i/ili suicidalne ideje ljekaru koji ih liječi. Pacijenti koji pokazuju znakove depresije trebaju biti pažljivo praćeni tokom terapije lijekom Rebif i trebaju biti na odgovorajućoj terapiji. Eventualno treba razmotriti obustavu terapije lijekom Rebif (vidjeti odjeljke 4.3 i 4.8).

##### Epilepsija

Rebif treba davati sa pažnjom kod pacijenata sa pozitivnom anamnezom epilepsije i onima koji primaju antiepileptičku terapiju, pogotovo ukoliko epilepsija nije adekvatno kontrolisana antiepilepticima (vidjeti odjeljke 4.5 i 4.8).

##### Srčana oboljenja

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

##### Nekroza tkiva na mjestu injekcije

Primjećena je nekroza tkiva na mjestu injekcije kod pacijenata koji koriste Rebif (vidjeti odjeljak 4.8). Da bi smanjili rizik od pojave nekroze na mjestu injekcije pacijenta treba savjetovati da:

- koristi aseptičnu tehniku injektovanja
- mijenja mesto injektovanja poslije svake doze.

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

Ukoliko pacijent ima bilo kakvu pojavu na koži, koja može biti povezana sa oticanjem ili drenažom tečnosti iz mjesta primjene, pacijent se treba javiti ljekaru prije nego što nastavi sa tretmanom. Ukoliko pacijent ima multiple lezije, Rebif treba isključiti dok se ne oporavi. Pacijent sa pojedinačnom lezijom može nastaviti sa terapijom ukoliko nekroza nije previše ekstenzivna.

#### Poremećaji u funkciji jetre

U kliničkim studijama sa lijekom Rebif, čest je asimptomatski porast jetrinih transaminaza (pogotovo alanin aminotransferaze (ALT)) a kod 1-3% pacijenata povišenje jetrinih transaminaza je bilo 5 puta iznad gornje granice. U odsustvu kliničkih simptoma, nivo serumske ALT treba da se prati prije početka terapije, u prvom, trećem, i šestom mjesecu terapije i nakon toga periodično. Treba razmotriti smanjivanje doze lijeka Rebif ukoliko ALT poraste 5 puta više od gornje granice, i postepeno povećavanje kada se nivo enzima normalizuje. Terapiju lijekom Rebif treba započinjati pažljivo kod pacijenata koji u anamnezi imaju značajna oboljenja jetre, kliničke dokaze aktivnog oboljenja jetre, zloupotrebe alkohola ili povećanog serumskog ALT-a (>2.5 puta iznad gornje granice). Terapiju lijekom Rebif treba obustaviti ukoliko se pojavi žutica ili drugi klinički simptom disfunkcije jetre .

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

#### Renalni i urinarni poremećaji

##### Nefrotski sindrom

U toku terapije sa interferon beta-1a prijavljeni su slučajevi nefrotskog sindroma sa različitim postojećim nefropatijama uključujući fokalnu segmentnu glomerulosklerozu (FSGS), lipoidnu nefrozu (bolest minimalnih promena MCD), membranoproliferativni glomerulonefritis (MPGN) i membranoznu glomerulopatiju (MGN). Događaji su prijavljivani u različitim vremenskim intervalima u toku liječenja i mogu se javiti i nekoliko godina od početka terapije sa interferon beta-1a. Preporučuje se periodično praćenje ranih znakova ili simptoma, kao što su edem, proteinurija, oštećena funkcija bubrega, pogotovo kod pacijenata koji su pod višim rizikom za nastanak bubrežnih oboljenja. Potrebno je da terapija za liječenje nefrotskog sindroma bude primjenjena odmah, a potrebno je razmotriti i prekid terapije lijekom.

#### Laboratorijski nalazi

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

#### Poremećaji tiroidne funkcije

Kod pacijenata koji su na terapiji lijekom Rebif mogu se razviti poremećaji tireoidne funkcije ili pogoršanje već postojećeg poremećaja. Testiranje tireoidne funkcije se preporučuje na početku terapije i, a ako vrijednosti testova odstupaju od normalnih, svakih 6 - 12 mjeseci po započinjanju terapije. Ukoliko su početni testovi normalni, rutinsko testiranje nije potrebno, ali treba se uraditi ukoliko se pojave klinički nalazi tireoidne disfunkcije (vidjeti odjeljak 4.8).

#### Teška bubrežna i hepatička insuficijencija

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

#### Neutrališuća antitijela

Tokom terapije interferonom beta-1a može doći do pojave serumskih neutrališućih antitijela na interferon beta-1a. Tačna incidenca pojave antitijela je još uvijek nepoznata. Klinički podaci sugerišu da poslije 24 do 48 mjeseci od početka terapije lijekom Rebif 22 mikrograma, približno 24% pacijenata razvije perzistentna serumska antitijela na interferon beta-1a. Pokazano je da prisustvo antitijela umanjuje farmakodinamski odgovor na interferon beta 1-a (beta-2 mikroglobulin i

neopterin). Iako klinički značaj indukcije antitijela nije u potpunosti razjašnjen, pojava neutrališućih antitijela je povezivana sa smanjenom efikasnošću kliničkih (relapsi) i MRI varijabli. Ukoliko pacijent slabo odgovori na terapiju lijekom Rebif i ima neutrališuća antitijela, nadležni ljekar treba ponovo procijeniti odnos korist/rizik nastavka terapije.

Upotreba različitih testova za detektovanje serumskih antitijela i različita tumačenja testova ograničavaju mogućnost poređenja antigenosti između različitih lijekova.

#### Ostali oblici multiple skleroze

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

#### Benzil alkohol

Ovaj lijek sadrži 2.5 mg benzilalkohola po dozi. Ne smije se primjenjivati kod prijevremeno rođenih beba ili novorođenčadi. Može izazvati toksične i alergijske reakcije kod djece uzrasta do 3 godine.

#### **4.5. Interakcije sa drugim lijekovima i druge vrste interakcija**

Do sada nisu urađene studije interakcija lijeka Rebif (interferon beta-1a) sa drugim lijekovima kod ljudi.

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

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

#### **4.6. Primjena u periodu trudnoće i dojenja**

##### Trudnoća

Opsežni podaci (više od 1000 trudnoća) iz registara i iz iskustva nakon stavljanja lijeka u promet ukazuju na to da nema povećanog rizika od velikih kongenitalnih anomalija kod izloženosti interferonu 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 primjena interferona beta tokom trudnoće bila kontraindikovana pa je liječenje verovatno bilo prekinuto kad je otkrivena i/ili potvrđena trudnoća. Iskustvo s izloženosti tokom drugog i trećeg tromesečja vrlo je ograničeno.

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

Ako je klinički potrebno, može se razmotriti primjena lijeka Rebif tokom trudnoće.

##### Dojenje

Ograničeni podaci o prelasku interferona beta-1a u majčino mlijeko, zajedno s hemijskim/fiziološkim karakteristikama interferona beta, ukazuju na to da je nivo interferona beta-1a izlučenog u majčino mlijeko zanemariv. Ne očekuju se štetni uticaji na dojenje novorođenčad/dojenčad.

Lijek Rebif se može primjenjivati tokom dojenja.

##### Plodnost

Uticaji lijeka Rebif na plodnost nisu još ispitani.

#### **4.7. Uticaj na psihofizičke sposobnosti prilikom upravljanja motornim vozilom i rukovanja mašinama**

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

#### 4.8. Neželjena dejstva

##### a) Sažetak bezbjednosnog profila

Najveća incidencija neželjenih dejstava povezana sa terapijom lijekom Rebif vezana je sa sindromom nalik prehladi. Simptomi nalik prehladi imaju tendenciju da budu najizraženiji pri započinjanju terapije i učestalost se smanjuje sa trajanjem terapije. Za približno 70% pacijenta liječenih lijekom Rebif može se očekivati da će iskusi tipičan interferonski sindrom nalik prehladi u prvih 6 mjeseci od započinjanja terapije. Približno 30% pacijenata također može imati reakcije na mjestu aplikacije, uglavnom blago zapaljenje ili eritem. Asimptomatski porast laboratorijskih parametara jetrine funkcije i smanjenje broja bijelih krvnih ćelija je također često.

Većina neželjenih dejstava primjećenih kod interferona beta-1a je obično reverzibilna i blaga, i dobro reaguje na smanjenje doze. U slučaju teških ili trajnih neželjenih dejstava, doza lijeka Rebif može se privremeno smanjiti ili se obustaviti terapija, po odluci ljekara.

##### b) Lista neželjenih dejstava

Neželjene reakcije navedene u tabeli identikovane su tokom kliničkih studija kao i u toku postmarketinškog prikupljanja podataka. Neželjene reakcije obilježene zvjezdicom (\*) prikazuju neželjene reakcije tokom postmarketinškog istraživanja.

Neželjena dejstva navedena dole su klasifikovana u skladu sa učestalošću pojave prema sljedećem:

*Veoma česta ( $\geq 1/10$ )*

*Česta ( $\geq 1/1,00 - < 1/10$ )*

*Povremena ( $\geq 1/1,0000 - < 1/100$ )*

*Rijetka ( $\geq 1/10,000, < 1/1,000$ )*

*Veoma rijetka ( $< 1/10,000$ )*

*Nepoznata (ne mogu se procijeniti iz dostupnih podataka)*

Sistemi i organi	Veoma česta	Česta	Povremena	Rijetka	Nepoznata učestalost
Poremećaji na nivou krvi i limfnog sistema	Neutropenija, limfopenija, leukopenija, trombocitopenija, anemija			Trombotička mikroangiopatija uključujući trombotičku trombocitopenijsku purpuru /Hemolitički uremijski sindrom*, pancitopenija*	
Imunološki poremećaji				Anafilaktička reakcija*	
Endokrinološki poremećaji			Tireoidna disfunkcija najčešće prezentovana kao hipotireoidizam ili hipertireoidizam		

Psijatrijski poremećaji		Depresija , nesanica		Pokušaj samoubistva*	
Poremećaji nervnog sistema	Glavobolja		Konvulzije*		Prolazni neurološki simptomi(npr . hipoestezija, mišićni spazam, parestezija, teškoće u hodanju, mičino-koštana ukočenost) koji mogu oponašati egzerciciju multiple skleroze.*
Poremećaji na nivou oka			Vaskularni poremećaji retine (npr. retinopacija, <i>cotton wool spots</i> (eksudati koji liče na pamučnu vatu) i opstrukcija retinalne arterije ili vene*		
Vaskularni poremećaji			Tromboembolijski događaji*		
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji**			Dispneja*		Plućna arterijska hipertenzija (class label za interferon beta proizvode , vidjeti ispod "Plućna arterijska hipertenzija")

Gastrointestinalni poremećaji		Dijareja, povraćanje, mučnina			
Hepatobilijarni poremećaji	Asimptomatski porast transaminaza	Izraženi porast transaminaza	Hepatitis sa ili bez žutice*	Insuficijencija jetre* (vidjeti poglavlje 4.4. autoimuni hepatitis)*	
Poremećaji na nivou kože i potkožnog tkiva		Svrab, osip, eritematozni osip, makulopapularni osip, gubitak kose*	Urtikarija*	<i>Quincke-ov edem (Angioedem)*, erythema multiforme*</i> , kožna reakcija nalik <i>erythema multiforme*</i> , <i>Stevens-Johnson-ov sindrom*</i>	
Poremećaji mišićno-skeletnog, vezivnog i koštanog tkiva		Mijalgija, artralgija		Lijekom izazvan lupus eritematosus*	
Renalni i urinarni poremećaji				Nefrotski sindrom*, glomerulioskleroza*(vidjeti odjeljak 4.4)	
Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Inflamacija na mjestu primjene, reakcije na mjestu primjene, simptomi nalik prehladi	Bol na mjestu primjene, umor, rigor, temperatura	Nekroza na mjestu primjene, kolekcija na mjestu primjene i infekcija na mjestu aplikacije, apsces na mjestu primjene, pojačano znojenje*	Celulitis na mjestu primjene*	Panikulitis (pojavio se na mjestu primjene injekcije)

#### Pedijatrijska populacija

Nijedna formalna klinička i farmakokinetička studija nije provedena kod djece i adolescenata. Međutim, ograničeni objavljeni podaci sugerišu da je bezbjednosni profil primjene lijeka Rebif 22 mikrograma i 44 mikrograma tri puta sedmično kod djece i adolescenata (od 2 do 17 godina) sličan onome kod odraslih.

#### Neželjena dejstva koja se odnose na farmakološku klasu

**Odobreno  
ALMBIH  
14.7.2025.**

Primjena interferona je povezivana sa anoreksijom, vrtoglavicom, anksioznošću, aritmijama, vazodilatacijom i palpitacijom, menoragijom i metroragijom. Tokom terapije interferonom beta može doći do povećanog stvaranja auto-antitijela.

#### Plućna arterijska hipertenzija

Slučajevi plućne arterijske hipertenzije (PAH) su prijavljeni tokom terapije sa interferon beta proizvodima. Slučajevi su prijavljivani u različitim periodima, uključujući i nekoliko godina nakon započinjanja terapije lijekom Rebif,

#### **Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstava lijekova,**

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstava lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa koristi/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka. Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

▯ putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u nasoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili

▯ putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: [www.almbih.gov.ba](http://www.almbih.gov.ba). Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: [ndl@almbih.gov.ba](mailto:ndl@almbih.gov.ba)).

#### **4.9. Predoziranje**

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

### **5. FARMAKOLOŠKI PODACI**

#### **5.1. Farmakodinamski podaci**

**Farmakoterapijska grupa:** Imunostimulansi, interferoni  
**ATC kod:** L03AB07

#### **Rebif je biološki lijek.**

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

Rebif (Interferon beta-1a) ima istu amino kiselinsku sekvencu kao endogeni, humani interfeon beta. Proizvoden je u ćelijama sisara (ovarijum kineskog hrčka) i zbog toga je glikoziliran kao i prirodni protein.

Biološki markeri odgovora (npr. 2'5'- OAS aktivnost, neopterin i beta 2-mikroglobulin) su indikovani za interferon beta 1a subkutano administriranim dozama zdravim dobrovoljcima. Vrijeme potrebno za postizanje PIK koncentracije pomoću pojedinačne subkutane injekcije je 24 do 48 sati za neopterin, beta 2 mikroglobulin i 2'5'-OAS, 12 sati za MX1 i 24 sata za OAS1 i OAS2 gensku ekspresiju. Pikovi slične visine i vremena su uočeni za većinu markera poslije prve i šeste administracije.

Tačan mehanizam dejstva lijeka Rebif u multiploj sklerozi se još uvijek proučava.

#### Relapsno remitentna multipla skleroza

Bezbjednost i efikasnost lijeka Rebif su procjenjivani kod pacijenata sa relapsno-remitentnom multiplom sklerozom sa dozama u rasponu od 11 do 44 mikrograma (3-12 miliona i.j.), primjenjenih subkutano tri puta sedmično. Pokazano je da, primjenjen po odobrenoj posologiji, Rebif 22 mikrograma smanjuje incidenciju (približno 30% nakon 2 godine) i težinu kliničkih relapsa kod pacijenata koji su imali najmanje dvije egzacerbacije u prethodne dvije godine i EDSS (Expanded Disability Status Scale) od 0 do 5,0 na početku studije. Procenat pacijenata kod kojih je došlo do progresije bolesti, odnosno disabiliteta, definisano sa porastom od najmanje jednog poena u EDSS što je potvrđeno tri mjeseca kasnije, je smanjen sa 39% (placebo) na 30% ( Rebif 22 mikrograma).

**Odobreno  
ALMBIH  
14.7.2025.**

Tokom 4 godine smanjenje u srednjoj stopi egzacerbacija je bilo 22% kod pacijenata na terapiji lijekom Rebif 22 mikrograma i 29% kod pacijenata na terapiji lijekom Rebif 44 mikrograma u poređenju sa grupom pacijenata koji su bili na terapiji placebo u toku 2 godine, a zatim na terapiji lijekom Rebif 22 ili Rebif 44 mikrograma u toku 2 godine.

#### Sekundarna progresivna multipla skleroza

U trogodišnjoj studiji sa pacijentima sa sekundarnom progresivnom multiplom sklerozom (EDSS 3-6,5) i znacima kliničke progresije u prethodne dvije godine, koji nisu imali relapse u prethodnih 8 sedmica, Rebif nije imao značajan efekat na progresiju bolesti (onesposobljenosti), ali je stopa relapsa smanjena približno 30%. Ukoliko se populacija pacijenata podijeli na 2 podgrupe (oni sa i oni bez relapsa u dvogodišnjem periodu prije početka studije), nije bilo efekta na onesposobljenost pacijenata bez relapsa, ali kod pacijenata sa relapsom, procenat pacijenata sa progresijom onesposobljenosti na kraju studije je smanjen sa 70% (placebo) na 57% (Rebif 22 mikrograma i 44 mikrograma kombinovano). Ove rezultate dobijene u podgrupama pacijenata treba interpretirati sa oprezom.

#### Primarna progresivna multipla skleroza

Rebif još uvijek nije ispitivan kod pacijenata sa primarnom progresivnom multiplom sklerozom i ne treba se koristiti kod tih pacijenata.

### **5.2. Farmakokinetički podaci**

#### Resorpcija

Kod zdravih dobrovoljaca poslije intravenske primjene, dolazi do naglog multieksponencijalnog pada interferona beta-1a sa konc. u serumu koje su proporcionalne datoj dozi lijeka. Intramuskularna i subkutana administracija lijeka Rebif daju u potpunosti podudarne odgovore. Inicijalno poluvrijeme eliminacije mjeri se minutima, a terminalno poluvrijeme je nekoliko sati. Kada se primjenjuje subkutanim ili intramuskularnim putem, serumski nivo interferona beta ostaje nizak, ali je još uvijek mjerljiv 12 do 24 sati nakon davanja. Supkutana i intramuskularna administracija lijeka *Rebif* daju ekvivalentnu izloženost interferonu beta.

#### Distribucija

Posmatranjem ponovljenih subkutanih injekcija 22 i 44 mikrograma lijeka Rebif, maksimalne koncentracije se obično postižu nakon 3 do 8 sati.

#### Eliminacija

Poslije ponovljenog doziranja kod zdravih dobrovoljaca, glavni PK parametri ( $AUC_{tau}$  i  $C_{max}$ ) su se povećali proporcionalno povećanju doze sa 22 mikrograma na 44 mikrograma. Procjenjeno poluvrijeme života je 50 do 60 sati, što je u skladu sa akumulacijom posmatranom nakon višestrukog doziranja.

#### Metabolizam

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

### **5.3. Pretklinički podaci o bezbjednosti lijeka**

Pretklinički podaci ne pokazuju poseban rizik za ljude na osnovu konvencionalnih farmakoloških, toksikoloških i genotoksičnih studija bezbjednosti.

Nije ispitivana kancerogenost lijeka Rebif.

Studija embrionalne / fetalne toksičnosti kod majmuna nije pokazala znakove reproduktivnih poremećaja. U ispitivanjima drugih alfa i beta interferona na životinjama prijavljen je povećan rizik od pobačaja.

Nema podataka o dejstvu interferona beta 1-a na plodnost muškaraca.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Lista pomoćnih supstanci**

Manitol  
Poloksamer 188  
L-metionin  
Benzilalkohol

**Odobreno**  
**ALMBIH**  
**14.7.2025.**

Natrijum-acetat  
Sirćetna kiselina- za podešavanje pH  
Natrijum-hidroksid- za podešavanje pH  
Voda za injekcije

## **6.2. Inkompatibilnost**

Nisu primjećene.

## **6.3. Rok upotrebe**

18 mjeseci.

## **6.4. Posebne mjere upozorenja pri čuvanju**

Čuvati u frižideru (2°C - 8°C), dalje od dijelova rashladnog uređaja. Ne zamrzavati. Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od svjetlosti.

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

## **6.5. Vrsta i sadržaj pakovanja**

Špric od stakla tip I, sa nehrđajućom čeličnom iglom, sadrži 0,5 ml rastvora.

Rebif 22 mikrograma je dostupan u pakovanju od 12 špriceva.

Vanjsko pakovanje je kartonska kutija.

## **6.6. Posebne mjere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primjene lijeka**

Špric sa rastvorom za injekciju spreman za upotrebu (za jednokratnu upotrebu). Treba koristiti samo bistar do opalescentan rastvor, bez vidljivih tragova propadanja.

Neupotrebljen lijek ili ostatke lijeka treba uništiti u skaldu sa važećim propisima.

## **6.7. Režim izdavanja**

Lijek se primjenjuje u zdravstvenoj ustanovi sekundarnog ili tercijarnog nivoa

## **7. PROIZVOĐAČ LIJEKA (administrativno sjedište)**

Merck Healthcare KGaA

Frankfurter Strasse 250

Darmstadt

Njemačka

## **PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA**

Merck Serono S.p.A. Bari (MS Bari)

Via dele Magnilie 15 (Zona Industriale) 70026

Modugno (BA)

Italija

Merck Serono SA - Aubonne (MS Aubonne)

Succursale d'Aubonne

Zone Industrielle de l'Ouriettaz, CH-1170

Aubonne

Švicarska

## **NOSILAC DOZVOLE ZA STAVLJANJE U PROMET GOTOVOG LIJEKA**

GLOSARIJ CD d.o.o. Sarajevo

Rajlovačka 14B

71 000 Sarajevo

Bosna i Hercegovina

## **8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE U PROMET GOTOVOG LIJEKA**

Rebif 22 µg / 0,5 ml: 04-07.3-2-11136/24 od 14.07.2025. godine

## **9. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

**Odobreno**  
**ALMBIH**  
**14.7.2025.**

14.07.2025.

**Odobreno  
ALMBIH  
14.7.2025.**