

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Rebif 22 Mikrogramm Injektionslösung in einer Fertigspritze

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Fertigspritze (0,5 ml) enthält 22 Mikrogramm (6 M.I.E.*) Interferon beta-1a**.

* Millionen internationaler Einheiten, ermittelt mittels eines zytopathischen Effekt (CPE)-Bioassays gegen den internen Interferon beta-1a Standard, der auf den gegenwärtigen internationalen NIH-Standard geeicht wurde (GB-23-902-531).

** produziert von Ovarialzellen des chinesischen Hamsters (CHO-K1) durch rekombinante DNA-Technologie.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Enthält 2,5 mg Benzylalkohol pro 0,5-ml-Dosis. Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung in einer Fertigspritze.

Klare bis opaleszente Lösung mit einem pH von 3,5 bis 4,5 und einer Osmolarität von 250 bis 450 mosm/l.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Rebif wird angewendet zur Behandlung von schubförmiger Multipler Sklerose. In klinischen Studien wurde dies durch zwei oder mehr akute Schübe innerhalb der vorausgegangenen zwei Jahre charakterisiert (siehe Abschnitt 5.1).

Bei Patienten mit sekundär progredienter Multipler Sklerose ohne vorhandene Schubaktivität konnte eine Wirksamkeit nicht nachgewiesen werden (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung ist unter der Aufsicht eines Arztes einzuleiten, der in der Behandlung von Multipler Sklerose erfahren ist.

Rebif ist in drei Stärken erhältlich: 8,8 Mikrogramm, 22 Mikrogramm und 44 Mikrogramm. Für Patienten, die eine Behandlung mit Rebif beginnen, steht eine Packung mit Rebif 8,8 Mikrogramm und Rebif 22 Mikrogramm zur Verfügung, die dem Bedarf des Patienten für den ersten Behandlungsmonat entspricht.

Dosierung

Die empfohlene Dosierung von Rebif ist 44 Mikrogramm, dreimal pro Woche durch subkutane Injektion verabreicht. Eine niedrigere Dosierung von 22 Mikrogramm, ebenfalls dreimal pro Woche subkutan zu injizieren, wird zur Behandlung derjenigen Patienten empfohlen, die, nach Ansicht des behandelnden Arztes, die höhere Dosierung nicht vertragen können.

Bei der erstmaligen Anwendung von Rebif wird empfohlen, die Dosis allmählich zu steigern. Diese Art des Behandlungsbeginns erlaubt die Entwicklung einer Tachyphylaxie, wodurch das Auftreten von

Nebenwirkungen verringert wird. Die Rebif-Starterpackung entspricht dem Bedarf eines Patienten für den ersten Behandlungsmonat.

Kinder und Jugendliche

Es wurden keine formellen klinischen Prüfungen oder pharmakokinetischen Studien mit Kindern oder Jugendlichen durchgeführt. In einer retrospektiven Kohortenstudie mit Kindern und Jugendlichen wurden jedoch Sicherheitsdaten zu Rebif aus den Patientenakten von Kindern (n=52) und Jugendlichen (n=255) erhoben. Die Ergebnisse dieser Studie deuten darauf hin, dass das Sicherheitsprofil bei Kindern (2 bis 11 Jahre alt) und Jugendlichen (12 bis 17 Jahre alt), die Rebif 22 Mikrogramm oder 44 Mikrogramm subkutan dreimal wöchentlich erhalten, dem Sicherheitsprofil von Erwachsenen ähnelt.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Rebif bei Kindern im Alter von weniger als 2 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Rebif darf in dieser Altersgruppe nicht angewendet werden.

Art der Anwendung

Rebif wird als subkutane Injektion verabreicht. Vor der Injektion und für weitere 24 Stunden nach jeder Injektion wird die Gabe eines fiebersenkenden Analgetikums empfohlen, um die grippeähnlichen Symptome zu vermindern, die mit der Gabe von Rebif verbunden sind.

Zum gegenwärtigen Zeitpunkt ist noch nicht bekannt, wie lange die Patienten behandelt werden sollen. Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Rebif wurde über einen Behandlungszeitraum von 4 Jahren hinaus nicht nachgewiesen. Es wird empfohlen, dass der behandelnde Arzt mindestens alle 2 Jahre innerhalb der ersten 4 Behandlungsjahre eine gründliche Untersuchung des Patienten durchführt und dann anhand der Untersuchungsergebnisse individuell entscheidet, ob die Behandlung mit Rebif fortgeführt werden soll.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen natürliches oder rekombinantes Interferon beta oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Akute schwere Depression und/oder Suizidgedanken (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Allgemeine Empfehlungen

Die Patienten sind über die häufigsten Nebenwirkungen, die bei einer Behandlung mit Interferon beta auftreten können, zu informieren, darunter auch über die Symptome des grippeähnlichen Syndroms (siehe Abschnitt 4.8). Diese Symptome zeigen sich am deutlichsten zu Beginn der Behandlung und lassen in ihrer Häufigkeit und Schwere im weiteren Behandlungsverlauf nach.

Thrombotische Mikroangiopathie (TMA)

Bei der Behandlung mit Interferon beta-Arzneimitteln wurden Fälle von thrombotischer Mikroangiopathie, die sich als thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (TTP) oder hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS) manifestierte, einschließlich Fälle mit Todesfolge, berichtet. Die Ereignisse wurden zu unterschiedlichen Zeitpunkten während der Behandlung gemeldet und können mehrere Wochen bis mehrere Jahre nach Beginn der Behandlung mit Interferon beta auftreten. Zu den frühen klinischen Zeichen gehören Thrombozytopenie, Neuauftreten einer Hypertonie, Fieber, ZNS-

Symptome (z.B. Verwirrtheit und Parese) und eingeschränkte Nierenfunktion. Zu den Laborbefunden, die auf TMA hinweisen können, gehören verminderte Thrombozytenzahl, erhöhter Serum-Laktatdehydrogenase (LDH)-Spiegel aufgrund von Hämolyse sowie Schistozysten (fragmentierte Erythrozyten) im Blutaussstrich. Daher werden beim Beobachten klinischer Zeichen einer TMA weitere Untersuchungen des Thrombozytenspiegels, der Serum-LDH, des Blutaussstriches und der Nierenfunktion empfohlen. Bei Diagnose einer TMA ist eine umgehende Behandlung (ggf. mit Plasmaaustausch) erforderlich und ein sofortiges Absetzen von Rebif wird empfohlen.

Depressionen und Suizidgedanken

Rebif ist bei Patienten mit Depressionen in der Anamnese oder als akute Diagnose, insbesondere bei bekannten Suizidgedanken, mit Vorsicht anzuwenden (siehe Abschnitt 4.3). Es ist bekannt, dass Depressionen und Suizidgedanken bei Patienten mit Multipler Sklerose und während der Anwendung von Interferonen häufiger auftreten. Patienten, die mit Rebif behandelt werden, sollen angehalten werden, jedes Anzeichen einer Depression oder Suizidgedanken unverzüglich ihrem behandelnden Arzt mitzuteilen. Patienten, die Depressionen entwickeln, müssen während der Therapie mit Rebif genau überwacht und entsprechend behandelt werden. Ein Absetzen der Behandlung mit Rebif ist in Erwägung zu ziehen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.8).

Krampfanfälle

Rebif ist bei Patienten mit Krampfanfällen in der Anamnese sowie bei Patienten unter Therapie mit Antiepileptika, besonders, wenn damit die Erkrankung nicht adäquat kontrolliert ist, mit Vorsicht anzuwenden (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8).

Herzerkrankungen

Patienten mit Herzerkrankungen, wie Angina pectoris, kongestiver Herzinsuffizienz oder Arrhythmie, sind zu Beginn der Behandlung mit Interferon beta-1a sorgfältig auf eine mögliche Verschlechterung ihres klinischen Zustandes hin zu überwachen. Die Symptome des grippeähnlichen Syndroms, das bei der Behandlung mit Interferon beta-1a beobachtet wurde, können sich bei Patienten mit einem Herzleiden als zusätzlich belastend erweisen.

Nekrosen an der Injektionsstelle

Bei Patienten, die Rebif anwendeten, wurde über Nekrosen an der Injektionsstelle berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Um das Risiko von Nekrosen an der Injektionsstelle zu minimieren, sind die Patienten anzuweisen,

- die Injektion unter aseptischen Bedingungen vorzunehmen
- bei jeder Dosis die Injektionsstelle zu wechseln.

Die Vorgehensweise der Patienten bei der Selbstverabreichung ist in regelmäßigen Abständen zu überprüfen, vor allem, wenn Reaktionen an der Injektionsstelle aufgetreten sind.

Die Patienten sind anzuweisen, vor weiteren Injektionen von Rebif den Arzt zu konsultieren, falls sie Läsionen der Haut an der Injektionsstelle bemerken, die mit Schwellung oder Flüssigkeitsabsonderung einhergehen. Bei Patienten mit mehreren Läsionen ist Rebif bis zur Heilung der Läsionen abzusetzen. Patienten mit nur einer Läsion können die Behandlung fortsetzen, vorausgesetzt, dass es sich um keine zu großflächige Nekrose handelt.

Leberfunktionsstörung

In klinischen Studien mit Rebif kam es häufig zu einer asymptomatischen Erhöhung der Lebertransaminasen (insbesondere Alaninaminotransferase ALT). 1-3% der Patienten entwickelten Lebertransaminasenerhöhungen über dem 5fachen des oberen Normwertes. In Abwesenheit von klinisch relevanten Symptomen sollte der Serum-ALT-Spiegel vor Therapiebeginn sowie 1 Monat, 3 Monate, 6 Monate nach Therapiebeginn und danach in regelmäßigen Abständen kontrolliert werden.

Eine Reduzierung der Rebif-Dosis ist in Betracht zu ziehen, wenn der ALT-Wert über das 5fache des oberen Normwertes ansteigt. Die Dosis kann nach und nach wieder erhöht werden, wenn sich die Enzymspiegel wieder normalisiert haben. Die Behandlung mit Rebif sollte bei Patienten mit einer schweren Lebererkrankung in der Anamnese, bei klinischen Anzeichen für eine aktive Lebererkrankung, bei Alkoholmissbrauch oder erhöhter Serum-ALT (>2,5facher oberer Normwert) mit Vorsicht begonnen werden. Die Behandlung mit Rebif muss abgebrochen werden, wenn Gelbsucht oder andere klinische Symptome einer Leberfunktionsstörung auftreten.

Rebif kann, wie andere Beta-Interferone, schwere Leberschädigungen verursachen, darunter auch akutes Leberversagen (siehe Abschnitt 4.8). Die meisten Fälle einer schweren Leberschädigung traten in den ersten sechs Behandlungsmonaten auf. Der Wirkmechanismus dieser seltenen symptomatischen Leberfunktionsstörung ist noch unbekannt. Spezielle Risikofaktoren konnten nicht identifiziert werden.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Nephrotisches Syndrom

Während der Behandlung mit Interferon-beta-Präparaten wurden Fälle von nephrotischem Syndrom mit verschiedenen zugrundeliegenden Nephropathien berichtet, darunter kollabierende fokal-segmentale Glomerulosklerose (FSGS), Minimal-Change-Disease (MCD), membranproliferative Glomerulonephritis (MPGN) und membranöse Glomerulopathie (MGN). Die Ereignisse wurden zu unterschiedlichen Zeitpunkten während der Behandlung beobachtet und können auch noch nach mehrjähriger Behandlung mit Interferon beta auftreten. Daher wird eine regelmäßige Beobachtung auf frühe Anzeichen und Symptome, wie z. B. Ödeme, Proteinurie und Nierenfunktionsstörungen, vor allem bei Patienten mit einem erhöhten Risiko für Nierenerkrankungen, empfohlen. Ein nephrotisches Syndrom erfordert eine sofortige Behandlung, und ein Absetzen der Behandlung mit Rebif muss erwogen werden.

Abweichungen bei Laborparametern

Die Anwendung von Interferonen kann zu Abweichungen bei Laborparametern führen. Deshalb wird empfohlen, zusätzlich zu den sonst bei Multiple-Sklerose-Patienten üblichen Labortests, Kontrollen der Leberenzymwerte sowie des großen Blutbildes, des Differentialblutbildes und der Thrombozytenzahl durchzuführen. Diese Untersuchungen sollten in regelmäßigen Intervallen (1, 3 und 6 Monate) nach Therapiebeginn und danach auch bei Abwesenheit klinischer Symptome in periodischen Abständen wiederholt werden.

Schilddrüsenerkrankungen

Gelegentlich können sich bei Patienten, die mit Rebif behandelt werden, neue Schilddrüsenfunktionsstörungen entwickeln oder es können sich bereits bestehende Schilddrüsenfunktionsstörungen verschlechtern. Tests der Schilddrüsenfunktion sind zu Beginn und bei abnormen Werten alle 6 -12 Monate nach Therapiebeginn zu empfehlen. Bei normalen Ausgangswerten sind Routineuntersuchungen nicht notwendig, sind aber durchzuführen, wenn klinische Befunde einer Schilddrüsenfunktionsstörung auftreten (siehe Abschnitt 4.8).

Schwere Nieren- oder Leberschäden und schwere Myelosuppression

Bei Patienten mit schweren Nieren- oder Leberschäden, sowie bei Patienten mit schwerer Myelosuppression ist Interferon beta-1a mit Vorsicht anzuwenden und eine ständige Überwachung in Betracht zu ziehen.

Neutralisierende Antikörper

Im Serum können sich neutralisierende Antikörper gegen Interferon beta-1a entwickeln. Die genaue Inzidenz der Antikörperbildung ist noch unklar. Klinische Studien zeigen, dass nach 24- bis 48-

monatiger Behandlung mit Rebif 22 Mikrogramm ungefähr 24% der Patienten persistierende Serumantikörper gegen Interferon beta-1a entwickeln. Es hat sich gezeigt, dass das Vorhandensein von Antikörpern die pharmakodynamische Response auf Interferon beta-1a abschwächt (beta-2-Mikroglobulin und Neopterin). Obwohl die klinische Bedeutung der Antikörperbildung noch nicht völlig entschlüsselt ist, wird die Bildung neutralisierender Antikörper mit einer verringerten Wirksamkeit in Bezug auf klinische und MRI-Parameter in Zusammenhang gebracht. Wenn der Patient nur in sehr geringem Maße auf die Therapie mit Rebif anspricht und er neutralisierende Antikörper aufweist, muss der behandelnde Arzt das Nutzen/Risikoverhältnis einer weiteren Therapie mit Rebif neu beurteilen.

Die Verwendung verschiedenartiger Testverfahren zur Bestimmung von Serumantikörpern sowie unterschiedliche Definitionen des Grenzwerts, ab denen das Testergebnis als antikörperpositiv definiert wird, beschränken die Möglichkeit, die Antigenität verschiedener Produkte miteinander zu vergleichen.

Andere Formen der Multiplen Sklerose

Es liegen nur wenige Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit bei stationären Patienten mit Multipler Sklerose vor. Rebif wurde nicht an Patienten mit einer primären progressiven Multiplen Sklerose geprüft und darf bei diesen Patienten nicht angewendet werden.

Sonstige Bestandteile

Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

Benzylalkohol

Dieses Arzneimittel enthält Benzylalkohol. Benzylalkohol kann allergische Reaktionen hervorrufen.

Patienten unter 3 Jahren sind auf respiratorische Symptome zu überwachen.

Schwangere oder stillende Patientinnen sind über das potenzielle Risiko des sonstigen Bestandteils Benzylalkohol zu informieren, der sich mit der Zeit anreichern und eine metabolische Azidose verursachen kann. Die Anwendung sollte mit Vorsicht erfolgen bei Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion, da das potenzielle Risiko der Akkumulation des sonstigen Bestandteils Benzylalkohol besteht, was eine metabolische Azidose verursachen kann.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit Interferon beta-1a beim Menschen durchgeführt.

Es wird berichtet, dass Interferone die Aktivität von Cytochrom-P450-abhängigen Leberenzymen bei Menschen und Tieren senken. Arzneimittel mit geringer therapeutischer Breite, deren Clearance weitgehend vom Cytochrom-P450-System der Leber abhängig ist, wie z.B. Antiepileptika und einige Klassen von Antidepressiva, sind in Kombination mit Rebif mit Vorsicht anzuwenden.

Die Wechselwirkung zwischen Rebif und Corticosteroiden oder Adrenocorticotropin (ACTH) wurde nicht systematisch untersucht. Klinische Studien weisen darauf hin, dass Multiple-Sklerose-Patienten während eines Schubes Rebif gleichzeitig mit Corticosteroiden oder ACTH erhalten können.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Weitreichende Erfahrungen (mehr als 1000 Schwangerschaftsausgänge) aus Registern und nach Markteinführung deuten nicht auf ein erhöhtes Risiko für schwere angeborene Fehlbildungen nach Exposition gegenüber Interferon beta vor der Empfängnis oder während des ersten Schwangerschaftstrimenons hin. Die Dauer der Exposition während des ersten Trimenons ist jedoch nicht genau bekannt, da die Daten zu einem Zeitpunkt erhoben wurden, als die Anwendung von Interferon beta während der Schwangerschaft kontraindiziert war und die Behandlung wahrscheinlich unterbrochen wurde, als eine Schwangerschaft festgestellt und/oder bestätigt wurde. Die Erfahrungen mit einer Exposition während des zweiten und dritten Schwangerschaftstrimenons sind sehr begrenzt.

Basierend auf Daten aus Tierstudien (siehe Abschnitt 5.3) besteht ein potenziell erhöhtes Risiko für Spontanaborte. Das Risiko von Spontanaborten bei mit Interferon beta exponierten schwangeren Frauen kann anhand der derzeit vorliegenden Daten nicht ausreichend bewertet werden, aber die Daten weisen bisher nicht auf ein erhöhtes Risiko hin.

Falls klinisch erforderlich, kann die Anwendung von Rebif während der Schwangerschaft in Betracht gezogen werden.

Stillzeit

Begrenzte Informationen zum Übergang von Interferon beta-1a in die Muttermilch, zusammen mit den chemisch/physiologischen Eigenschaften von Interferon beta, lassen vermuten, dass die in die Muttermilch ausgeschiedenen Mengen an Interferon beta-1a vernachlässigbar sind. Es werden keine schädlichen Auswirkungen auf das gestillte Neugeborene/Kind erwartet.

Rebif kann während der Stillzeit angewendet werden.

Fertilität

Die Auswirkungen von Rebif auf die Fertilität wurden nicht untersucht.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Unerwünschte Wirkungen auf das zentrale Nervensystem, die mit der Anwendung von Interferon beta in Verbindung gebracht wurden (z.B. Benommenheit), können die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen bei Patienten beeinflussen (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die höchste Fallzahl der Nebenwirkungen, die mit einer Rebif-Therapie einhergehen, bezieht sich auf das grippeähnliche Syndrom. Grippeähnliche Symptome sind in der Regel am deutlichsten zu Beginn der Therapie und nehmen mit Fortsetzung der Behandlung in ihrer Häufigkeit ab.

Bei etwa 70% der mit Rebif behandelten Patienten tritt innerhalb der ersten sechs Monate nach Behandlungsbeginn das typische durch Interferon hervorgerufene grippeähnliche Syndrom auf. Bei etwa 30% der Patienten treten auch Reaktionen an der Injektionsstelle auf, vorwiegend leichte Entzündungen oder Erytheme. Ein asymptomatischer Anstieg von Laborwerten zur Leberfunktion und eine Verminderung der Leukozytenzahl treten ebenfalls häufig auf.

Die Mehrheit der Nebenwirkungen, die unter Interferon beta-1a beobachtet werden, verlaufen gewöhnlich leicht und reversibel und sprechen gut auf eine Dosisreduzierung an. Im Fall von

schweren oder anhaltenden Nebenwirkungen kann nach ärztlichem Ermessen die Dosis von Rebif vorübergehend gesenkt oder die Anwendung von Rebif unterbrochen werden.

Auflistung der Nebenwirkungen

Die aufgeführten Nebenwirkungen wurden in klinischen Studien sowie aufgrund von Meldungen nach der Markteinführung ermittelt (*ein Sternchen [*] bezeichnet Nebenwirkungen, die im Rahmen der Arzneimittelüberwachung nach Markteinführung erfasst worden sind*). Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Sehr häufig: Neutropenie, Lymphopenie, Leukopenie, Thrombozytopenie, Anämie
Selten: Thrombotische Mikroangiopathie, einschließlich thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura/ hämolytisch-urämischem Syndrom* (Class Label gilt für alle Interferon beta-Arzneimittel; siehe Abschnitt 4.4), Panzytopenie*

Endokrine Erkrankungen

Gelegentlich: Schilddrüsendysfunktion, meist als Hypo- bzw. Hyperthyreose

Erkrankungen des Immunsystems

Selten: Anaphylaktische Reaktionen*

Leber- und Gallenerkrankungen

Sehr häufig: Asymptomatischer Anstieg der Transaminasen
Häufig: Schwerwiegende Transaminasenerhöhungen
Gelegentlich: Hepatitis mit und ohne Ikterus*
Selten: Leberversagen* (siehe Abschnitt 4.4), Autoimmunhepatitis*

Psychiatrische Erkrankungen

Häufig: Depression, Insomnie
Selten: Suizidversuch*

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Kopfschmerzen
Gelegentlich: Krampfanfälle*
Nicht bekannt: Vorübergehende neurologische Symptome (z. B. Hypoästhesie, Muskelkrampf, Parästhesie, Gehschwierigkeiten, muskuloskelettale Steifigkeit), die eine Exazerbation einer Multiplen Sklerose imitieren können*

Augenerkrankungen

Gelegentlich: Vaskuläre Störungen der Retina (z. B. Retinopathie, Cotton-Wool-Herde und Verschluss einer retinalen Vene oder Arterie)*

Gefäßerkrankungen

Gelegentlich: Thromboembolische Ereignisse*

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Gelegentlich: Dyspnoe*
Nicht bekannt: Pulmonale arterielle Hypertonie* (Klassenbezeichnung für Interferon-Produkte siehe Pulmonale arterielle Hypertonie unten)

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Durchfall, Erbrechen, Übelkeit

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig:	Pruritus, Hautausschlag, erythematöser Ausschlag, makulopapulöser Ausschlag, Alopezie*
Gelegentlich:	Urtikaria*
Selten:	Quincke-Ödem (Angioödem)*, Erythema multiforme*, Erythema-multiforme-ähnliche Hautreaktionen*, Stevens-Johnson-Syndrom*

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Häufig:	Myalgie, Arthralgie
Selten:	Arzneimittel-induzierter Lupus erythematoses*

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Selten:	Nephrotisches Syndrom*, Glomerulosklerose* (siehe Abschnitt 4.4)
---------	--

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Sehr häufig:	Entzündungen der Injektionsstelle, Hautreaktionen an der Injektionsstelle, grippeähnliche Symptome
Häufig:	Schmerzen an der Injektionsstelle, Müdigkeit, Rigor, Fieber
Gelegentlich:	Nekrosen an der Injektionsstelle, Schwellung an der Injektionsstelle, Abszess an der Injektionsstelle, Infektionen an der Injektionsstelle*, vermehrtes Schwitzen*
Selten:	Zellulitis an der Injektionsstelle*
Nicht bekannt:	Pannikulitis (an der Injektionsstelle)

Kinder und Jugendliche

Es wurden keine formellen klinischen Prüfungen oder pharmakokinetischen Studien mit Kindern oder Jugendlichen durchgeführt. Die begrenzten Sicherheitsdaten deuten darauf hin, dass das Sicherheitsprofil bei Kindern und Jugendlichen (2 bis 17 Jahre alt), die Rebif 22 Mikrogramm oder 44 Mikrogramm dreimal wöchentlich erhalten, dem Sicherheitsprofil von Erwachsenen ähnelt.

Klasseneffekte

Die Anwendung von Interferonen wurde mit Anorexie, Schwindel, Angstzuständen, Arrhythmien, Gefäßerweiterung, Herzklopfen, Menorrhagie und Metrorrhagie in Verbindung gebracht. Während der Behandlung mit Beta-Interferonen kann es zu einer gesteigerten Autoantikörperbildung kommen.

Pulmonale arterielle Hypertonie

Im Zusammenhang mit der Anwendung von Produkten, die Interferon beta enthalten, wurde über Fälle von pulmonaler arterieller Hypertonie (PAH) berichtet. Die Ereignisse wurden zu unterschiedlichen Zeitpunkten gemeldet, unter anderem bis zu einigen Jahren nach dem Behandlungsbeginn mit Interferon beta.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Im Falle einer Überdosierung müssen die Patienten zur Beobachtung stationär aufgenommen werden und eine entsprechend unterstützende Behandlung erhalten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunstimulanzien, Interferone, ATC-Code: L03 AB07

Interferone sind eine Gruppe von endogenen Glykoproteinen, die immunmodulatorische, antivirale und antiproliferative Eigenschaften aufweisen.

Rebif (Interferon beta-1a) hat dieselbe Aminosäuresequenz wie das endogene, menschliche Interferon beta. Es wird von Säugetierzellen produziert (Ovarialzellen des chinesischen Hamsters) und ist deshalb glykosyliert wie das natürliche Protein.

Unabhängig vom Applikationsweg hat die Verabreichung von Rebif ausgeprägte pharmakodynamische Veränderungen zur Folge. Nach einer einmaligen Dosis erhöht sich innerhalb von 24 Stunden die Aktivität der 2-5A Synthetase sowohl intrazellulär wie auch im Serum. Außerdem erhöhen sich im gleichen Zeitraum die Serumkonzentrationen von beta-2-Mikroglobulin und Neopterin. Innerhalb von zwei Tagen beginnen diese Werte wieder zu fallen. Intramuskuläre und subkutane Verabreichung liefern völlig deckungsgleiche Reaktionen. Nach viermal wiederholter subkutaner Applikation alle 48 Stunden bleiben diese biologischen Antworten ohne Anzeichen einer Toleranzentwicklung erhalten.

Bei gesunden Probanden induziert Interferon beta-1 nach Anwendung subkutaner Dosen biologische Responsemarker (z. B. 2',5'-OAS-Aktivität, Neopterin und Beta-2-Mikroglobulin). Der Zeitpunkt bis zum Erreichen der Maximalkonzentrationen nach einer einzelnen subkutanen Injektion lag bei 24 bis 48 Stunden für Neopterin, Beta-2-Mikroglobulin und 2',5'-OAS sowie 12 Stunden für die MX1- und 24 Stunden für die OAS1- und OAS2-Genexpression. Vergleichbare Maximalwerte bezüglich Konzentration und Zeitpunkt wurden bei den meisten dieser Marker nach der ersten und sechsten Anwendung beobachtet.

Der genaue Wirkungsmechanismus von Rebif bei Multipler Sklerose wird noch untersucht.

Schubförmig remittierende Multiple Sklerose

Die Unbedenklichkeit und die Wirksamkeit von Rebif wurden bei Patienten mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose in Dosen von 11 bis 44 Mikrogramm (3-12 Millionen I.E.) untersucht, die subkutan dreimal in der Woche verabreicht wurden. Dabei wurde nachgewiesen, dass Rebif 22 Mikrogramm in der zugelassenen Dosierung die Häufigkeit (annähernd um 30% innerhalb von zwei Jahren) und Schwere klinischer Schübe bei Patienten verringert, die in den vorausgegangenen zwei Jahren mindestens zwei Schübe und zu Studienbeginn einen EDSS von 0-5,0 hatten. Der Anteil an Patienten mit Verschlechterung der Behinderung reduzierte sich von 39% (Placebo) auf 30% (Rebif 22 Mikrogramm). Definitionsgemäß lag eine Verschlechterung dann vor, wenn bei der Bestimmung des EDSS-Werts drei Monate später ein Anstieg um mindestens einen Punkt zu verzeichnen war. Über 4 Jahre war die Reduktion der mittleren Exazerbationsrate 22% bei Patienten, die mit Rebif 22 Mikrogramm behandelt wurden und 29% bei Patienten, die mit Rebif 44 Mikrogramm behandelt wurden, verglichen mit einer Patientengruppe, die 2 Jahre mit Placebo und danach 2 Jahre entweder mit Rebif 22 oder mit Rebif 44 Mikrogramm behandelt wurden.

Sekundär progrediente Multiple Sklerose

In einer 3-Jahresstudie mit Patienten mit sekundär progredienter Multipler Sklerose (EDSS 3-6,5) mit nachweislicher klinischer Progression in den vorausgegangenen zwei Jahren, die in den vorausgegangenen 8 Wochen keine Schübe hatten, hatte Rebif keine signifikante Wirkung auf das Fortschreiten der Behinderung, aber die Schubrate war um etwa 30% reduziert. Bei einem Patientenkollektiv, das in 2 Untergruppen (diejenigen mit und diejenigen ohne Schübe innerhalb von

2 Jahren vor Eintritt in die Studie) unterteilt worden ist, war keine Wirkung auf die Behinderung bei Patienten ohne Schübe feststellbar. Aber bei Patienten mit Schüben war der Anteil derjenigen mit Fortschreiten der Behinderung am Ende der Studie reduziert von 70% (Placebo – Gruppe) gegenüber 57% (Rebif 22 Mikrogramm und 44 Mikrogramm zusammen). Diese Ergebnisse, die in einer Untergruppe an Patienten a posteriori erzielt worden sind, sollten vorsichtig interpretiert werden.

Primär progrediente Multiple Sklerose

Rebif wurde bei Patienten mit primär progredienter Multipler Sklerose noch nicht untersucht und sollte bei diesen Patienten nicht verwendet werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach intravenöser Verabreichung bei gesunden Probanden zeigt Interferon beta-1a einen steilen multi-exponentiellen Abfall, wobei sich der Serumspiegel proportional zur Dosis verhält. Subkutane und intramuskuläre Anwendung von Rebif sind bezüglich der Verfügbarkeit von Interferon beta äquivalent.

Verteilung

Nach wiederholten subkutanen Injektionen von 22 und 44 Mikrogramm Rebif wurden Maximalkonzentrationen typischerweise nach 8 Stunden beobachtet, wenn auch mit einer hohen Variabilität.

Elimination

Nach wiederholten subkutanen Dosen erhöhten sich bei gesunden Probanden die wichtigsten PK-Parameter (AUC_{tau} und C_{max}) proportional zum Anstieg der Dosis von 22 Mikrogramm auf 44 Mikrogramm. Die geschätzte scheinbare Halbwertszeit beträgt 50 bis 60 Stunden, was mit der beobachteten Akkumulation nach mehrfacher Verabreichung übereinstimmt.

Metabolismus

Interferon beta-1a wird hauptsächlich durch Leber und Nieren metabolisiert und ausgeschieden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe und Genotoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Rebif wurde nicht auf Karzinogenität hin untersucht.

Eine Studie zur Embryo- bzw. fetalen Toxizität an Affen ergab keine Hinweise auf reproduktive Schäden. In tierexperimentellen Studien mit anderen Alpha- und Beta-Interferonen wurde ein erhöhtes Abortrisiko beobachtet. Es liegen keine Informationen über die Auswirkungen von Interferon beta-1a auf die männliche Fertilität vor.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mannitol
Poloxamer 188
L-Methionin
Benzylalkohol
Natriumacetat
Essigsäure (zur Anpassung des pH-Werts)

Natriumhydroxid (zur Anpassung des pH-Werts)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

18 Monate.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C), möglichst weit entfernt vom Gefrierteil. Nicht einfrieren. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Zur Anwendung unterwegs kann der Patient Rebif aus dem Kühlschrank entnehmen und bei maximal 25°C über einen einmaligen Zeitraum bis zu 14 Tagen aufbewahren. Rebif muss danach wieder in den Kühlschrank zurückgelegt und vor Ablauf des Verfalldatums verbraucht werden.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

1 ml-Fertigspritze aus Typ-I-Glas mit 0,5 ml Injektionslösung als Inhalt und rostfreier Stahlnadel

Rebif 22 Mikrogramm ist in Packungen zu 1, 3, 12 oder 36 Fertigspritzen erhältlich.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die Injektionslösung in der Fertigspritze ist gebrauchsfertig. Sie kann auch mit einem geeigneten Autoinjektor verabreicht werden.

Nur zur Einmalanwendung. Die Lösung darf nur angewendet werden, wenn sie klar bis opaleszent ist, keine Schwebstoffe enthält und keine sichtbaren Anzeichen von Zersetzung erkennbar sind.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Niederlande

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/98/063/001
EU/1/98/063/002
EU/1/98/063/003
EU/1/98/063/020

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 04. Mai 1998

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 04. Mai 2008

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Rebif 44 Mikrogramm Injektionslösung in einer Fertigspritze

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Fertigspritze (0,5 ml) enthält 44 Mikrogramm (12 M.I.E.*) Interferon beta-1a**.

* Millionen internationaler Einheiten, ermittelt mittels eines zytopathischen Effekt (CPE)-Bioassays gegen den internen Interferon beta-1a Standard, der auf den gegenwärtigen internationalen NIH-Standard geeicht wurde (GB-23-902-531).

** produziert von Ovarialzellen des chinesischen Hamsters (CHO-K1) durch rekombinante DNA-Technologie

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Enthält 2,5 mg Benzylalkohol pro 0,5-ml-Dosis. Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung in einer Fertigspritze.

Klare bis opaleszente Lösung mit einem pH von 3,5 bis 4,5 und einer Osmolarität von 250 bis 450 mosm/l.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Rebif wird angewendet zur Behandlung von

- Patienten mit einem einzelnen demyelinisierenden Ereignis mit aktivem Entzündungsprozess, wenn alternative Diagnosen ausgeschlossen wurden und wenn ein hohes Risiko besteht, dass sich eine klinisch manifeste Multiple Sklerose entwickelt (siehe Abschnitt 5.1)
- Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose. In klinischen Studien wurde dies durch zwei oder mehr akute Schübe innerhalb der vorausgegangenen zwei Jahre charakterisiert (siehe Abschnitt 5.1).

Bei Patienten mit sekundär progredienter Multipler Sklerose ohne vorhandene Schubaktivität konnte eine Wirksamkeit nicht nachgewiesen werden (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung ist unter der Aufsicht eines Arztes einzuleiten, der in der Behandlung von Multipler Sklerose erfahren ist.

Rebif ist in drei Stärken erhältlich: 8,8 Mikrogramm, 22 Mikrogramm und 44 Mikrogramm. Für Patienten, die eine Behandlung mit Rebif beginnen, steht eine Packung mit Rebif 8,8 Mikrogramm und Rebif 22 Mikrogramm zur Verfügung, die dem Bedarf des Patienten für den ersten Behandlungsmonat entspricht.

Dosierung

Bei der erstmaligen Anwendung von Rebif wird empfohlen, die Behandlung entsprechend dem folgenden Schema mit einer Dosis von 8,8 Mikrogramm subkutan zu beginnen und die Dosis über einen Zeitraum von 4 Wochen bis zum Erreichen der Zieldosis zu steigern, um die Entwicklung einer Tachyphylaxie zu ermöglichen, wodurch das Auftreten von Nebenwirkungen verringert wird:

	Empfohlene Titration (% der endgültigen Dosis)	Titrationdosis für Rebif 44 Mikrogramm dreimal wöchentlich (3xwöchentl.)
Wochen 1-2	20%	8,8 Mikrogramm 3xwöchentl.
Wochen 3-4	50%	22 Mikrogramm 3xwöchentl.
Wochen 5+	100%	44 Mikrogramm 3xwöchentl.

Erstes demyelinisierendes Ereignis

Die Dosierung für Patienten, bei denen ein erstes demyelinisierendes Ereignis eingetreten ist, beträgt 44 Mikrogramm Rebif dreimal pro Woche als subkutane Injektion.

Schubförmige Multiple Sklerose

Die empfohlene Dosierung von Rebif ist 44 Mikrogramm, dreimal pro Woche durch subkutane Injektion verabreicht. Eine niedrigere Dosierung von 22 Mikrogramm, ebenfalls dreimal pro Woche subkutan zu injizieren, wird zur Behandlung derjenigen Patienten empfohlen, die, nach Ansicht des behandelnden Arztes, die höhere Dosierung nicht vertragen können.

Kinder und Jugendliche

Es wurden keine formellen klinischen Prüfungen oder pharmakokinetischen Studien mit Kindern oder Jugendlichen durchgeführt. In einer retrospektiven Kohortenstudie mit Kindern und Jugendlichen wurden jedoch Sicherheitsdaten zu Rebif aus den Patientenakten von Kindern (n=52) und Jugendlichen (n=255) erhoben. Die Ergebnisse dieser Studie deuten darauf hin, dass das Sicherheitsprofil bei Kindern (2 bis 11 Jahre alt) und Jugendlichen (12 bis 17 Jahre alt), die Rebif 22 Mikrogramm oder 44 Mikrogramm subkutan dreimal wöchentlich erhalten, dem Sicherheitsprofil von Erwachsenen ähnelt.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Rebif bei Kindern im Alter von weniger als 2 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Rebif darf in dieser Altersgruppe nicht angewendet werden.

Art der Anwendung

Rebif wird als subkutane Injektion verabreicht. Vor der Injektion und für weitere 24 Stunden nach jeder Injektion wird die Gabe eines fiebersenkenden Analgetikums empfohlen, um die grippeähnlichen Symptome zu vermindern, die mit der Gabe von Rebif verbunden sind.

Zum gegenwärtigen Zeitpunkt ist noch nicht bekannt, wie lange die Patienten behandelt werden sollen. Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Rebif wurde über einen Behandlungszeitraum von 4 Jahren hinaus nicht nachgewiesen. Es wird empfohlen, dass der behandelnde Arzt mindestens alle 2 Jahre innerhalb der ersten 4 Behandlungsjahre eine gründliche Untersuchung des Patienten durchführt und dann anhand der Untersuchungsergebnisse individuell entscheidet, ob die Behandlung mit Rebif fortgeführt werden soll.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen natürliches oder rekombinantes Interferon beta oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Akute schwere Depression und/oder Suizidgedanken (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Allgemeine Empfehlungen

Die Patienten sind über die häufigsten Nebenwirkungen, die bei einer Behandlung mit Interferon beta auftreten können, zu informieren, darunter auch über die Symptome des grippeähnlichen Syndroms (siehe Abschnitt 4.8). Diese Symptome zeigen sich am deutlichsten zu Beginn der Behandlung und lassen in ihrer Häufigkeit und Schwere im weiteren Behandlungsverlauf nach.

Thrombotische Mikroangiopathie (TMA)

Bei der Behandlung mit Interferon beta-Arzneimitteln wurden Fälle von thrombotischer Mikroangiopathie, die sich als thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (TTP) oder hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS) manifestierte, einschließlich Fälle mit Todesfolge, berichtet. Die Ereignisse wurden zu unterschiedlichen Zeitpunkten während der Behandlung gemeldet und können mehrere Wochen bis mehrere Jahre nach Beginn der Behandlung mit Interferon beta auftreten. Zu den frühen klinischen Zeichen gehören Thrombozytopenie, Neuauftreten einer Hypertonie, Fieber, ZNS-Symptome (z.B. Verwirrtheit und Parese) und eingeschränkte Nierenfunktion. Zu den Laborbefunden, die auf TMA hinweisen können, gehören verminderte Thrombozytenzahl, erhöhter Serum-Laktatdehydrogenase (LDH)-Spiegel aufgrund von Hämolyse sowie Schistozyten (fragmentierte Erythrozyten) im Blutaussstrich. Daher werden beim Beobachten klinischer Zeichen einer TMA weitere Untersuchungen des Thrombozytenspiegels, der Serum-LDH, des Blutaussstriches und der Nierenfunktion empfohlen. Bei Diagnose einer TMA ist eine umgehende Behandlung (ggf. mit Plasmaaustausch) erforderlich und ein sofortiges Absetzen von Rebif wird empfohlen.

Depressionen und Suizidgedanken

Rebif ist bei Patienten mit Depressionen in der Anamnese oder als akute Diagnose, insbesondere bei bekannten Suizidgedanken, mit Vorsicht anzuwenden (siehe Abschnitt 4.3). Es ist bekannt, dass Depressionen und Suizidgedanken bei Patienten mit Multipler Sklerose und während der Anwendung von Interferonen häufiger auftreten. Patienten, die mit Rebif behandelt werden, sollen angehalten werden, jedes Anzeichen einer Depression oder Suizidgedanken unverzüglich ihrem behandelnden Arzt mitzuteilen. Patienten, die Depressionen entwickeln, müssen während der Therapie mit Rebif genau überwacht und entsprechend behandelt werden. Ein Absetzen der Behandlung mit Rebif ist in Erwägung zu ziehen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.8).

Krampfanfälle

Rebif ist bei Patienten mit Krampfanfällen in der Anamnese sowie bei Patienten unter Therapie mit Antiepileptika, besonders, wenn damit die Erkrankung nicht adäquat kontrolliert ist, mit Vorsicht anzuwenden (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8).

Herzerkrankungen

Patienten mit Herzerkrankungen, wie Angina pectoris, kongestiver Herzinsuffizienz oder Arrhythmie, sind zu Beginn der Behandlung mit Interferon beta-1a sorgfältig auf eine mögliche Verschlechterung ihres klinischen Zustandes hin zu überwachen. Die Symptome des grippeähnlichen Syndroms, das bei der Behandlung mit Interferon beta-1a beobachtet wurde, können sich bei Patienten mit einem Herzleiden als zusätzlich belastend erweisen.

Nekrosen an der Injektionsstelle

Bei Patienten, die Rebif anwendeten, wurde über Nekrosen an der Injektionsstelle berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Um das Risiko von Nekrosen an der Injektionsstelle zu minimieren, sind die Patienten anzuweisen,

- die Injektion unter aseptischen Bedingungen vorzunehmen
- bei jeder Dosis die Injektionsstelle zu wechseln.

Die Vorgehensweise der Patienten bei der Selbstverabreichung ist in regelmäßigen Abständen zu überprüfen, vor allem, wenn Reaktionen an der Injektionsstelle aufgetreten sind.

Die Patienten sind anzuweisen, vor weiteren Injektionen von Rebif den Arzt zu konsultieren, falls sie Läsionen der Haut an der Injektionsstelle bemerken, die mit Schwellung oder Flüssigkeitsabsonderung einhergehen. Bei Patienten mit mehreren Läsionen ist Rebif bis zur Heilung der Läsionen abzusetzen. Patienten mit nur einer Läsion können die Behandlung fortsetzen, vorausgesetzt, dass es sich um keine zu großflächige Nekrose handelt.

Leberfunktionsstörung

In klinischen Studien mit Rebif kam es häufig zu einer asymptomatischen Erhöhung der Lebertransaminasen (insbesondere Alaninaminotransferase ALT). 1-3% der Patienten entwickelten Lebertransaminasenerhöhungen über dem 5fachen des oberen Normwertes. In Abwesenheit von klinisch relevanten Symptomen sollte der Serum-ALT-Spiegel vor Therapiebeginn sowie 1 Monat, 3 Monate, 6 Monate nach Therapiebeginn und danach in regelmäßigen Abständen kontrolliert werden. Eine Reduzierung der Rebif-Dosis ist in Betracht zu ziehen, wenn der ALT-Wert über das 5fache des oberen Normwertes ansteigt. Die Dosis kann nach und nach wieder erhöht werden, wenn sich die Enzymspiegel wieder normalisiert haben. Die Behandlung mit Rebif sollte bei Patienten mit einer schweren Lebererkrankung in der Anamnese, bei klinischen Anzeichen für eine aktive Lebererkrankung, bei Alkoholmissbrauch oder erhöhter Serum-ALT (>2,5facher oberer Normwert) mit Vorsicht begonnen werden. Die Behandlung mit Rebif muss abgebrochen werden, wenn Gelbsucht oder andere klinische Symptome einer Leberfunktionsstörung auftreten.

Rebif kann, wie andere Beta-Interferone, schwere Leberschädigungen verursachen, darunter auch akutes Leberversagen (siehe Abschnitt 4.8). Die meisten Fälle einer schweren Leberschädigung traten in den ersten sechs Behandlungsmonaten auf. Der Wirkmechanismus dieser seltenen symptomatischen Leberfunktionsstörung ist noch unbekannt. Spezielle Risikofaktoren konnten nicht identifiziert werden.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Nephrotisches Syndrom

Während der Behandlung mit Interferon-beta-Präparaten wurden Fälle von nephrotischem Syndrom mit verschiedenen zugrundeliegenden Nephropathien berichtet, darunter kollabierende fokal-segmentale Glomerulosklerose (FSGS), Minimal-Change-Disease (MCD), membranproliferative Glomerulonephritis (MPGN) und membranöse Glomerulopathie (MGN). Die Ereignisse wurden zu unterschiedlichen Zeitpunkten während der Behandlung beobachtet und können auch noch nach mehrjähriger Behandlung mit Interferon beta auftreten. Daher wird eine regelmäßige Beobachtung auf frühe Anzeichen und Symptome, wie z. B. Ödeme, Proteinurie und Nierenfunktionsstörungen, vor allem bei Patienten mit einem erhöhten Risiko für Nierenerkrankungen, empfohlen. Ein nephrotisches Syndrom erfordert eine sofortige Behandlung, und ein Absetzen der Behandlung mit Rebif muss erwogen werden.

Abweichungen bei Laborparametern

Die Anwendung von Interferonen kann zu Abweichungen bei Laborparametern führen. Dieses kann bei Rebif 44 Mikrogramm mit leicht höherer Inzidenz, als bei Rebif 22 Mikrogramm auftreten.

Deshalb wird empfohlen, zusätzlich zu den sonst bei Multiple-Sklerose-Patienten üblichen Labortests, Kontrollen der Leberenzymwerte sowie des großen Blutbildes, des Differentialblutbildes und der Thrombozytenzahl durchzuführen. Diese Untersuchungen sollten in regelmäßigen Intervallen (1, 3 und 6 Monate) nach Therapiebeginn und danach auch bei Abwesenheit klinischer Symptome in periodischen Abständen wiederholt werden. Diese Tests sind bei Behandlungsbeginn mit Rebif 44 Mikrogramm häufiger durchzuführen.

Schilddrüsenerkrankungen

Gelegentlich können sich bei Patienten, die mit Rebif behandelt werden, neue Schilddrüsenfunktionsstörungen entwickeln oder es können sich bereits bestehende Schilddrüsenfunktionsstörungen verschlechtern. Tests der Schilddrüsenfunktion sind zu Beginn und bei abnormen Werten alle 6 -12 Monate nach Therapiebeginn zu empfehlen. Bei normalen Ausgangswerten sind Routineuntersuchungen nicht notwendig, sind aber durchzuführen, wenn klinische Befunde einer Schilddrüsenfunktionsstörung auftreten (siehe Abschnitt 4.8).

Schwere Nieren- oder Leberschäden und schwere Myelosuppression

Bei Patienten mit schweren Nieren- oder Leberschäden, sowie bei Patienten mit schwerer Myelosuppression ist Interferon beta-1a mit Vorsicht anzuwenden und eine ständige Überwachung in Betracht zu ziehen.

Neutralisierende Antikörper

Im Serum können sich neutralisierende Antikörper gegen Interferon beta-1a entwickeln. Die genaue Inzidenz der Antikörperbildung ist noch unklar. Klinische Studien zeigen, dass nach 24- bis 48-monatiger Behandlung mit Rebif 44 Mikrogramm ungefähr 13 bis 14% der Patienten persistierende Serumantikörper gegen Interferon beta-1a entwickeln. Es hat sich gezeigt, dass das Vorhandensein von Antikörpern die pharmakodynamische Response auf Interferon beta-1a abschwächt (beta-2-Mikroglobulin und Neopterin). Obwohl die klinische Bedeutung der Antikörperbildung noch nicht völlig entschlüsselt ist, wird die Bildung neutralisierender Antikörper mit einer verringerten Wirksamkeit in Bezug auf klinische und MRI-Parameter in Zusammenhang gebracht. Wenn der Patient nur in sehr geringem Maße auf die Therapie mit Rebif anspricht und er neutralisierende Antikörper aufweist, muss der behandelnde Arzt das Nutzen/Risikoverhältnis einer weiteren Therapie mit Rebif neu beurteilen.

Die Verwendung verschiedenartiger Testverfahren zur Bestimmung von Serumantikörpern sowie unterschiedliche Definitionen des Grenzwerts, ab denen das Testergebnis als antikörperpositiv definiert wird, beschränken die Möglichkeit, die Antigenität verschiedener Produkte miteinander zu vergleichen.

Andere Formen der Multiplen Sklerose

Es liegen nur wenige Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit bei stationären Patienten mit Multipler Sklerose vor. Rebif wurde nicht an Patienten mit einer primären progressiven Multiplen Sklerose geprüft und darf bei diesen Patienten nicht angewendet werden.

Sonstige Bestandteile

Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

Benzylalkohol

Dieses Arzneimittel enthält Benzylalkohol. Benzylalkohol kann allergische Reaktionen hervorrufen.

Patienten unter 3 Jahren sind auf respiratorische Symptome zu überwachen.

Schwangere oder stillende Patientinnen sind über das potenzielle Risiko des sonstigen Bestandteils Benzylalkohol zu informieren, der sich mit der Zeit anreichern und eine metabolische Azidose verursachen kann. Die Anwendung sollte mit Vorsicht erfolgen bei Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion, da das potenzielle Risiko der Akkumulation des sonstigen Bestandteils Benzylalkohol besteht, was eine metabolische Azidose verursachen kann.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit Interferon beta-1a beim Menschen durchgeführt.

Es wird berichtet, dass Interferone die Aktivität von Cytochrom-P450-abhängigen Leberenzymen bei Menschen und Tieren senken. Arzneimittel mit geringer therapeutischer Breite, deren Clearance weitgehend vom Cytochrom-P450-System der Leber abhängig ist, wie z.B. Antiepileptika und einige Klassen von Antidepressiva, sind in Kombination mit Rebif mit Vorsicht anzuwenden.

Die Wechselwirkung zwischen Rebif und Corticosteroiden oder Adrenocorticotropin (ACTH) wurde nicht systematisch untersucht. Klinische Studien weisen darauf hin, dass Multiple-Sklerose-Patienten während eines Schubes Rebif gleichzeitig mit Corticosteroiden oder ACTH erhalten können.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Weitreichende Erfahrungen (mehr als 1000 Schwangerschaftsausgänge) aus Registern und nach Markteinführung deuten nicht auf ein erhöhtes Risiko für schwere angeborene Fehlbildungen nach Exposition gegenüber Interferon beta vor der Empfängnis oder während des ersten Schwangerschaftstrimenons hin. Die Dauer der Exposition während des ersten Trimenons ist jedoch nicht genau bekannt, da die Daten zu einem Zeitpunkt erhoben wurden, als die Anwendung von Interferon beta während der Schwangerschaft kontraindiziert war und die Behandlung wahrscheinlich unterbrochen wurde, als eine Schwangerschaft festgestellt und/oder bestätigt wurde. Die Erfahrungen mit einer Exposition während des zweiten und dritten Schwangerschaftstrimenons sind sehr begrenzt.

Basierend auf Daten aus Tierstudien (siehe Abschnitt 5.3) besteht ein potenziell erhöhtes Risiko für Spontanaborte. Das Risiko von Spontanaborten bei mit Interferon beta exponierten schwangeren Frauen kann anhand der derzeit vorliegenden Daten nicht ausreichend bewertet werden, aber die Daten weisen bisher nicht auf ein erhöhtes Risiko hin.

Falls klinisch erforderlich, kann die Anwendung von Rebif während der Schwangerschaft in Betracht gezogen werden.

Stillzeit

Begrenzte Informationen zum Übergang von Interferon beta-1a in die Muttermilch, zusammen mit den chemisch/physiologischen Eigenschaften von Interferon beta, lassen vermuten, dass die in die Muttermilch ausgeschiedenen Mengen an Interferon beta-1a vernachlässigbar sind. Es werden keine schädlichen Auswirkungen auf das gestillte Neugeborene/Kind erwartet.

Rebif kann während der Stillzeit angewendet werden.

Fertilität

Die Auswirkungen von Rebif auf die Fertilität wurden nicht untersucht.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Unerwünschte Wirkungen auf das zentrale Nervensystem, die mit der Anwendung von Interferon beta in Verbindung gebracht wurden (z.B. Benommenheit), können die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen bei Patienten beeinflussen (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die höchste Fallzahl der Nebenwirkungen, die mit einer Rebif-Therapie einhergehen, bezieht sich auf das grippeähnliche Syndrom. Grippeähnliche Symptome sind in der Regel am deutlichsten zu Beginn der Therapie und nehmen mit Fortsetzung der Behandlung in ihrer Häufigkeit ab.

Bei etwa 70% der mit Rebif behandelten Patienten tritt innerhalb der ersten sechs Monate nach Behandlungsbeginn das typische durch Interferon hervorgerufene grippeähnliche Syndrom auf. Bei etwa 30% der Patienten treten auch Reaktionen an der Injektionsstelle auf, vorwiegend leichte Entzündungen oder Erytheme. Ein asymptomatischer Anstieg von Laborwerten zur Leberfunktion und eine Verminderung der Leukozytenzahl treten ebenfalls häufig auf.

Die Mehrheit der Nebenwirkungen, die unter Interferon beta-1a beobachtet werden, verlaufen gewöhnlich leicht und reversibel und sprechen gut auf eine Dosisreduzierung an. Im Fall von schweren oder anhaltenden Nebenwirkungen kann nach ärztlichem Ermessen die Dosis von Rebif vorübergehend gesenkt oder die Anwendung von Rebif unterbrochen werden.

Auflistung der Nebenwirkungen

Die aufgeführten Nebenwirkungen wurden in klinischen Studien sowie aufgrund von Meldungen nach der Markteinführung ermittelt (*ein Sternchen [*] bezeichnet Nebenwirkungen, die im Rahmen der Arzneimittelüberwachung nach Markteinführung erfasst worden sind*). Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Sehr häufig: Neutropenie, Lymphopenie, Leukopenie, Thrombozytopenie, Anämie
Selten: Thrombotische Mikroangiopathie, einschließlich thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura/ hämolytisch-urämischem Syndrom* (Class Label gilt für alle Interferon beta-Arzneimittel; siehe Abschnitt 4.4), Panzytopenie*

Endokrine Erkrankungen

Gelegentlich: Schilddrüsendysfunktion, meist als Hypo- bzw. Hyperthyreose

Erkrankungen des Immunsystems

Selten: Anaphylaktische Reaktionen*

Leber- und Gallenerkrankungen

Sehr häufig: Asymptomatischer Anstieg der Transaminasen
Häufig: Schwerwiegende Transaminasenerhöhungen
Gelegentlich: Hepatitis mit und ohne Ikterus*
Selten: Leberversagen* (siehe Abschnitt 4.4), Autoimmunhepatitis*

Psychiatrische Erkrankungen

Häufig: Depression, Insomnie
Selten: Suizidversuch*

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig:	Kopfschmerzen
Gelegentlich:	Krampfanfälle*
Nicht bekannt:	Vorübergehende neurologische Symptome (z. B. Hypoästhesie, Muskelkrampf, Parästhesie, Gehschwierigkeiten, muskuloskelettale Steifigkeit), die eine Exazerbation einer Multiplen Sklerose imitieren können*

Augenerkrankungen

Gelegentlich:	Vaskuläre Störungen der Retina (z. B. Retinopathie, Cotton-Wool-Herde und Verschluss einer retinalen Vene oder Arterie)*
---------------	--

Gefäßkrankungen

Gelegentlich:	Thromboembolische Ereignisse*
---------------	-------------------------------

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Gelegentlich:	Dyspnoe*
Nicht bekannt:	Pulmonale arterielle Hypertonie* (Klassenbezeichnung für Interferon-Produkte siehe Pulmonale arterielle Hypertonie unten)

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig:	Durchfall, Erbrechen, Übelkeit
---------	--------------------------------

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig:	Pruritus, Hautausschlag, erythematöser Ausschlag, makulopapulöser Ausschlag, Alopezie*
Gelegentlich:	Urtikaria*
Selten:	Quincke-Ödem (Angioödem)*, Erythema multiforme*, Erythema multiforme-ähnliche Hautreaktionen*, Stevens-Johnson-Syndrom*

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Häufig:	Myalgie, Arthralgie
Selten:	Arzneimittel-induzierter Lupus erythematodes*

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Selten:	Nephrotisches Syndrom*, Glomerulosklerose* (siehe Abschnitt 4.4)
---------	--

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Sehr häufig:	Entzündungen der Injektionsstelle, Hautreaktionen an der Injektionsstelle, grippeähnliche Symptome
Häufig:	Schmerzen an der Injektionsstelle, Müdigkeit, Rigor, Fieber
Gelegentlich:	Nekrosen an der Injektionsstelle, Schwellung an der Injektionsstelle, Abszess an der Injektionsstelle, Infektionen an der Injektionsstelle*, vermehrtes Schwitzen*
Selten:	Zellulitis an der Injektionsstelle*
Nicht bekannt:	Pannikulitis (an der Injektionsstelle)

Kinder und Jugendliche

Es wurden keine formellen klinischen Prüfungen oder pharmakokinetischen Studien mit Kindern oder Jugendlichen durchgeführt. Die begrenzten Sicherheitsdaten deuten darauf hin, dass das Sicherheitsprofil bei Kindern und Jugendlichen (2 bis 17 Jahre alt), die Rebif 22 Mikrogramm oder 44 Mikrogramm dreimal wöchentlich erhalten, dem Sicherheitsprofil von Erwachsenen ähnelt.

Klasseneffekte

Die Anwendung von Interferonen wurde mit Anorexie, Schwindel, Angstzuständen, Arrhythmien, Gefäßerweiterung, Herzklopfen, Menorrhagie und Metrorrhagie in Verbindung gebracht. Während der Behandlung mit Beta-Interferonen kann es zu einer gesteigerten Autoantikörperbildung kommen.

Pulmonale arterielle Hypertonie

Im Zusammenhang mit der Anwendung von Produkten, die Interferon beta enthalten, wurde über Fälle von pulmonaler arterieller Hypertonie (PAH) berichtet. Die Ereignisse wurden zu unterschiedlichen Zeitpunkten gemeldet, unter anderem bis zu einigen Jahren nach dem Behandlungsbeginn mit Interferon beta.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Im Falle einer Überdosierung müssen die Patienten zur Beobachtung stationär aufgenommen werden und eine entsprechend unterstützende Behandlung erhalten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunstimulanzien, Interferone, ATC-Code: L03 AB07

Interferone sind eine Gruppe von endogenen Glykoproteinen, die immunmodulatorische, antivirale und antiproliferative Eigenschaften aufweisen.

Rebif (Interferon beta-1a) hat dieselbe Aminosäuresequenz wie das endogene, menschliche Interferon beta. Es wird von Säugetierzellen produziert (Ovarialzellen des chinesischen Hamsters) und ist deshalb glykosyliert wie das natürliche Protein.

Unabhängig vom Applikationsweg hat die Verabreichung von Rebif ausgeprägte pharmakodynamische Veränderungen zur Folge. Nach einer einmaligen Dosis erhöht sich innerhalb von 24 Stunden die Aktivität der 2-5A Synthetase sowohl intrazellulär wie auch im Serum. Außerdem erhöhen sich im gleichen Zeitraum die Serumkonzentrationen von beta-2-Mikroglobulin und Neopterin. Innerhalb von zwei Tagen beginnen diese Werte wieder zu fallen. Intramuskuläre und subkutane Verabreichung liefern völlig deckungsgleiche Reaktionen. Nach viermal wiederholter subkutaner Applikation alle 48 Stunden bleiben diese biologischen Antworten ohne Anzeichen einer Toleranzentwicklung erhalten.

Bei gesunden Probanden induziert Interferon beta-1 nach Anwendung subkutaner Dosen biologische Responsemarker (z. B. 2',5'-OAS-Aktivität, Neopterin und Beta-2-Mikroglobulin). Der Zeitpunkt bis zum Erreichen der Maximalkonzentrationen nach einer einzelnen subkutanen Injektion lag bei 24 bis 48 Stunden für Neopterin, Beta-2-Mikroglobulin und 2',5'-OAS sowie 12 Stunden für die MX1- und 24 Stunden für die OAS1- und OAS2-Genexpression. Vergleichbare Maximalwerte bezüglich Konzentration und Zeitpunkt wurden bei den meisten dieser Marker nach der ersten und sechsten Anwendung beobachtet.

Der genaue Wirkungsmechanismus von Rebif bei Multipler Sklerose wird noch untersucht.

Einzelnes klinisches Ereignis, das auf Multiple Sklerose hindeutet

Es wurde eine kontrollierte klinische Studie über einen Zeitraum von 2 Jahren mit Rebif an Patienten mit einem einzelnen klinischen Ereignis durchgeführt, das auf eine Demyelinisierung durch Multiple Sklerose hindeutete. Die in die Studie aufgenommenen Patienten hatten mindestens zwei klinisch stumme Läsionen in der T2-gewichteten MRT-Aufnahme, mit einer Größe von mindestens 3 mm, wobei mindestens eine dieser Läsionen ovoid oder periventrikulär oder infratentoriell war. Dabei musste jegliche Erkrankung außer Multipler Sklerose, die die Zeichen und Symptome des Patienten besser erklären könnte, ausgeschlossen worden sein.

Die Patienten wurden per Randomisierung einer doppelblinden Behandlung mit entweder Rebif 44 Mikrogramm dreimal pro Woche, Rebif 44 Mikrogramm einmal pro Woche oder Placebo zugeteilt. Falls ein zweites klinisches demyelinisierendes Ereignis auftrat, das das Vorliegen einer Multiplen Sklerose eindeutig bestätigte, wurde die Behandlung dieser Patienten auf die empfohlene Dosierung von Rebif 44 Mikrogramm dreimal pro Woche als offene Behandlung umgestellt, wobei die Verblindung bezüglich der initialen Randomisierung beibehalten wurde.

Die in dieser Studie erzielten Wirksamkeitsergebnisse für Rebif 44 Mikrogramm dreimal pro Woche im Vergleich zu Placebo sind wie folgt:

Statistischer Parameter	Behandlung		Behandlungsvergleich		
	Placebo (n=171)	Rebif 44 µg 3xwöchentl. (n=171)	Risiko-reduktion	Cox-Proportional-Hazard-Ratio [95%-KI]	Log-Rank-p-Wert
Konversion zu McDonald (2005)					
Anzahl Ereignisse	144	106	51%	0,49 [0,38;0,64]	<0,001
KM-Schätzer	85,8%	62,5%			
Konversion zu CDMS					
Anzahl Ereignisse	60	33	52%	0,48 [0,31;0,73]	<0,001
KM-Schätzer	37,5%	20,6%			
Mittlere Anzahl kombinierter einzelner aktiver Läsionen nach Proband und Aufnahme während der doppelblinden Periode					
Mittelwert der kleinsten Quadrate (SE)	2,59 (0,30)	0,50 (0,06)	81%	0,19 [0,14;0,26]*	<0,001

KI: Konfidenzintervall

* Verhältnis des Mittelwerts der kleinsten Quadrate [95 % KI]

Gegenwärtig existiert keine etablierte Definition für Hochrisikopatienten, wenngleich nach einem eher konservativen Ansatz mindestens neun T2-hyperintense Läsionen auf der Initialaufnahme und mindestens eine neue T2- oder eine neue Gd-anreichernde Läsion auf der Folgeaufnahme, die mindestens 1 Monat nach der Initialaufnahme angefertigt wurde, akzeptiert werden. Auf jeden Fall ist eine Behandlung nur bei solchen Patienten in Betracht zu ziehen, die als Hochrisikopatienten eingestuft werden.

Schubförmig remittierende Multiple Sklerose

Die Unbedenklichkeit und die Wirksamkeit von Rebif wurden bei Patienten mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose in Dosen von 11 bis 44 Mikrogramm (3-12 Millionen I.E.) untersucht, die subkutan dreimal in der Woche verabreicht wurden. Dabei wurde nachgewiesen, dass Rebif 44 Mikrogramm in der zugelassenen Dosierung die Häufigkeit (annähernd um 30% innerhalb von zwei Jahren) und Schwere klinischer Schübe bei Patienten verringert, die in den vorausgegangenen zwei Jahren mindestens zwei Schübe und zu Studienbeginn einen EDSS von 0-5,0

hatten. Der Anteil an Patienten mit Verschlechterung der Behinderung reduzierte sich von 39% (Placebo) auf 27% (Rebif 44 Mikrogramm). Definitionsgemäß lag eine Verschlechterung dann vor, wenn bei der Bestimmung des EDSS-Werts drei Monate später ein Anstieg um mindestens einen Punkt zu verzeichnen war. Über 4 Jahre war die Reduktion der mittleren Exazerbationsrate 22% bei Patienten, die mit Rebif 22 Mikrogramm behandelt wurden und 29% bei Patienten, die mit Rebif 44 Mikrogramm behandelt wurden, verglichen mit einer Patientengruppe, die 2 Jahre mit Placebo und danach 2 Jahre entweder mit Rebif 22 oder mit Rebif 44 Mikrogramm behandelt wurden.

Sekundär progrediente Multiple Sklerose

In einer 3-Jahresstudie mit Patienten mit sekundär progredienter Multipler Sklerose (EDSS 3-6,5) mit nachweislicher klinischer Progression in den vorausgegangenen zwei Jahren, die in den vorausgegangenen 8 Wochen keine Schübe hatten, hatte Rebif keine signifikante Wirkung auf das Fortschreiten der Behinderung, aber die Schubrate war um etwa 30% reduziert. Bei einem Patientenkollektiv, das in 2 Untergruppen (diejenigen mit und diejenigen ohne Schübe innerhalb von 2 Jahren vor Eintritt in die Studie) unterteilt worden ist, war keine Wirkung auf die Behinderung bei Patienten ohne Schübe feststellbar. Aber bei Patienten mit Schüben war der Anteil derjenigen mit Fortschreiten der Behinderung am Ende der Studie reduziert von 70% (Placebo – Gruppe) gegenüber 57% (Rebif 22 Mikrogramm und 44 Mikrogramm zusammen). Diese Ergebnisse, die in einer Untergruppe an Patienten a posteriori erzielt worden sind, sollten vorsichtig interpretiert werden.

Primär progrediente Multiple Sklerose

Rebif wurde bei Patienten mit primär progredienter Multipler Sklerose noch nicht untersucht und sollte bei diesen Patienten nicht verwendet werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach intravenöser Verabreichung bei gesunden Probanden zeigt Interferon beta-1a einen steilen multi-exponentiellen Abfall, wobei sich der Serumspiegel proportional zur Dosis verhält. Subkutane und intramuskuläre Anwendung von Rebif sind bezüglich der Verfügbarkeit von Interferon beta äquivalent.

Verteilung

Nach wiederholten subkutanen Injektionen von 22 und 44 Mikrogramm Rebif wurden Maximalkonzentrationen typischerweise nach 8 Stunden beobachtet, wenn auch mit einer hohen Variabilität.

Elimination

Nach wiederholten subkutanen Dosen erhöhten sich bei gesunden Probanden die wichtigsten PK-Parameter (AUC_{tau} und C_{max}) proportional zum Anstieg der Dosis von 22 Mikrogramm auf 44 Mikrogramm. Die geschätzte scheinbare Halbwertszeit beträgt 50 bis 60 Stunden, was mit der beobachteten Akkumulation nach mehrfacher Verabreichung übereinstimmt.

Metabolismus

Interferon beta-1a wird hauptsächlich durch Leber und Nieren metabolisiert und ausgeschieden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe und Genotoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Rebif wurde nicht auf Karzinogenität hin untersucht.

Eine Studie zur Embryo- bzw. fetalen Toxizität an Affen ergab keine Hinweise auf reproduktive Schäden. In tierexperimentellen Studien mit anderen Alpha- und Beta-Interferonen wurde ein erhöhtes Abortrisiko beobachtet. Es liegen keine Informationen über die Auswirkungen von Interferon beta-1a auf die männliche Fertilität vor.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mannitol
Poloxamer 188
L-Methionin
Benzylalkohol
Natriumacetat
Essigsäure (zur Anpassung des pH-Werts)
Natriumhydroxid (zur Anpassung des pH-Werts)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

18 Monate.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C), möglichst weit entfernt vom Gefrierteil. Nicht einfrieren. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Zur Anwendung unterwegs kann der Patient Rebif aus dem Kühlschrank entnehmen und bei maximal 25°C über einen einmaligen Zeitraum bis zu 14 Tagen aufbewahren. Rebif muss danach wieder in den Kühlschrank zurückgelegt und vor Ablauf des Verfalldatums verbraucht werden.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

1-ml-Fertigspritze aus Typ-I-Glas mit 0,5 ml Injektionslösung als Inhalt und rostfreier Stahlnadel

Rebif 44 Mikrogramm ist in Packungen zu 1, 3, 12 oder 36 Fertigspritzen erhältlich.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die Injektionslösung in der Fertigspritze ist gebrauchsfertig. Sie kann auch mit einem geeigneten Autoinjektor verabreicht werden.

Nur zur Einmalanwendung. Die Lösung darf nur angewendet werden, wenn sie klar bis opaleszent ist, keine Schwebstoffe enthält und keine sichtbaren Anzeichen von Zersetzung erkennbar sind.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Niederlande

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/98/063/004
EU/1/98/063/005
EU/1/98/063/006
EU/1/98/063/021

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 04. Mai 1998
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 04. Mai 2008

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Rebif 8,8 Mikrogramm Injektionslösung in einer Fertigspritze
Rebif 22 Mikrogramm Injektionslösung in einer Fertigspritze

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Fertigspritze (0,2 ml) enthält 8,8 Mikrogramm (2,4 M.I.E.*) Interferon beta-1a**.

* Millionen internationaler Einheiten, ermittelt mittels eines zytopathischen Effekt (CPE)-Bioassays gegen den internen Interferon beta-1a Standard, der auf den gegenwärtigen internationalen NIH-Standard geeicht wurde (GB-23-902-531).

** produziert von Ovarialzellen des chinesischen Hamsters (CHO-K1) durch rekombinante DNA-Technologie

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Enthält 1,0 mg Benzylalkohol pro 0,2-ml-Dosis.
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

Jede Fertigspritze (0,5 ml) enthält 22 Mikrogramm (6 M.I.E.*) Interferon beta-1a**.

* Millionen internationaler Einheiten, ermittelt mittels eines zytopathischen Effekt (CPE)-Bioassays gegen den internen Interferon beta-1a Standard, der auf den gegenwärtigen internationalen NIH-Standard geeicht wurde (GB-23-902-531).

** produziert von Ovarialzellen des chinesischen Hamsters (CHO-K1) durch rekombinante DNA-Technologie

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Enthält 2,5 mg Benzylalkohol pro 0,5-ml-Dosis.
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung in einer Fertigspritze.

Klare bis opaleszente Lösung mit einem pH von 3,5 bis 4,5 und einer Osmolarität von 250 bis 450 mosm/l.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Rebif wird angewendet zur Behandlung von

- Patienten mit einem einzelnen demyelinisierenden Ereignis mit aktivem Entzündungsprozess, wenn alternative Diagnosen ausgeschlossen wurden und wenn ein hohes Risiko besteht, dass sich eine klinisch manifeste Multiple Sklerose entwickelt (siehe Abschnitt 5.1)
- Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose. In klinischen Studien wurde dies durch zwei oder mehr akute Schübe innerhalb der vorausgegangenen zwei Jahre charakterisiert (siehe Abschnitt 5.1).

Bei Patienten mit sekundär progredienter Multipler Sklerose ohne vorhandene Schubaktivität konnte eine Wirksamkeit nicht nachgewiesen werden (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung ist unter der Aufsicht eines Arztes einzuleiten, der in der Behandlung von Multipler Sklerose erfahren ist.

Dosierung

Die Rebif-Startpackung entspricht dem Bedarf eines Patienten für den ersten Behandlungsmonat. Bei der erstmaligen Anwendung von Rebif wird empfohlen, die Behandlung entsprechend dem folgenden Schema mit einer Dosis von 8,8 Mikrogramm subkutan zu beginnen und die Dosis über einen Zeitraum von 4 Wochen bis zum Erreichen der Zieldosis zu steigern, um die Entwicklung einer Tachyphylaxie zu ermöglichen, wodurch das Auftreten von Nebenwirkungen verringert wird:

	Empfohlene Titration (% der endgültigen Dosis)	Titrationdosis für Rebif 44 Mikrogramm dreimal wöchentlich (3xwöchentl.)
Wochen 1-2	20%	8,8 Mikrogramm 3xwöchentl.
Wochen 3-4	50%	22 Mikrogramm 3xwöchentl.
Wochen 5+	100%	44 Mikrogramm 3xwöchentl.

Kinder und Jugendliche

Es wurden keine formellen klinischen Prüfungen oder pharmakokinetischen Studien mit Kindern oder Jugendlichen durchgeführt. In einer retrospektiven Kohortenstudie mit Kindern und Jugendlichen wurden jedoch Sicherheitsdaten zu Rebif aus den Patientenakten von Kindern (n=52) und Jugendlichen (n=255) erhoben. Die Ergebnisse dieser Studie deuten darauf hin, dass das Sicherheitsprofil bei Kindern (2 bis 11 Jahre alt) und Jugendlichen (12 bis 17 Jahre alt), die Rebif 22 Mikrogramm oder 44 Mikrogramm subkutan dreimal wöchentlich erhalten, dem Sicherheitsprofil von Erwachsenen ähnelt.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Rebif bei Kindern im Alter von weniger als 2 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Rebif darf in dieser Altersgruppe nicht angewendet werden.

Art der Anwendung

Rebif wird als subkutane Injektion verabreicht. Vor der Injektion und für weitere 24 Stunden nach jeder Injektion wird die Gabe eines fiebersenkenden Analgetikums empfohlen, um die grippeähnlichen Symptome zu vermindern, die mit der Gabe von Rebif verbunden sind.

Zum gegenwärtigen Zeitpunkt ist noch nicht bekannt, wie lange die Patienten behandelt werden sollen. Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Rebif wurde über einen Behandlungszeitraum von 4 Jahren hinaus nicht nachgewiesen. Es wird empfohlen, dass der behandelnde Arzt mindestens alle 2 Jahre innerhalb der ersten 4 Behandlungsjahre eine gründliche Untersuchung des Patienten durchführt und dann anhand der Untersuchungsergebnisse individuell entscheidet, ob die Behandlung mit Rebif fortgeführt werden soll.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen natürliches oder rekombinantes Interferon beta oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Akute schwere Depression und/oder Suizidgedanken (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Allgemeine Empfehlungen

Die Patienten sind über die häufigsten Nebenwirkungen, die bei einer Behandlung mit Interferon beta auftreten können, zu informieren, darunter auch über die Symptome des grippeähnlichen Syndroms (siehe Abschnitt 4.8). Diese Symptome zeigen sich am deutlichsten zu Beginn der Behandlung und lassen in ihrer Häufigkeit und Schwere im weiteren Behandlungsverlauf nach.

Thrombotische Mikroangiopathie (TMA)

Bei der Behandlung mit Interferon beta-Arzneimitteln wurden Fälle von thrombotischer Mikroangiopathie, die sich als thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (TTP) oder hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS) manifestierte, einschließlich Fälle mit Todesfolge, berichtet. Die Ereignisse wurden zu unterschiedlichen Zeitpunkten während der Behandlung gemeldet und können mehrere Wochen bis mehrere Jahre nach Beginn der Behandlung mit Interferon beta auftreten. Zu den frühen klinischen Zeichen gehören Thrombozytopenie, Neuauftreten einer Hypertonie, Fieber, ZNS-Symptome (z.B. Verwirrtheit und Parese) und eingeschränkte Nierenfunktion. Zu den Laborbefunden, die auf TMA hinweisen können, gehören verminderte Thrombozytenzahl, erhöhter Serum-Laktatdehydrogenase (LDH)-Spiegel aufgrund von Hämolyse sowie Schistozysten (fragmentierte Erythrozyten) im Blutausstrich. Daher werden beim Beobachten klinischer Zeichen einer TMA weitere Untersuchungen des Thrombozytenspiegels, der Serum-LDH, des Blutausstriches und der Nierenfunktion empfohlen. Bei Diagnose einer TMA ist eine umgehende Behandlung (ggf. mit Plasmaaustausch) erforderlich und ein sofortiges Absetzen von Rebif wird empfohlen.

Depressionen und Suizidgedanken

Rebif ist bei Patienten mit Depressionen in der Anamnese oder als akute Diagnose, insbesondere bei bekannten Suizidgedanken, mit Vorsicht anzuwenden (siehe Abschnitt 4.3). Es ist bekannt, dass Depressionen und Suizidgedanken bei Patienten mit Multipler Sklerose und während der Anwendung von Interferonen häufiger auftreten. Patienten, die mit Rebif behandelt werden, sollen angehalten werden, jedes Anzeichen einer Depression oder Suizidgedanken unverzüglich ihrem behandelnden Arzt mitzuteilen. Patienten, die Depressionen entwickeln, müssen während der Therapie mit Rebif genau überwacht und entsprechend behandelt werden. Ein Absetzen der Behandlung mit Rebif ist in Erwägung zu ziehen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.8).

Krampfanfälle

Rebif ist bei Patienten mit Krampfanfällen in der Anamnese sowie bei Patienten unter Therapie mit Antiepileptika, besonders, wenn damit die Erkrankung nicht adäquat kontrolliert ist, mit Vorsicht anzuwenden (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8).

Herzerkrankungen

Patienten mit Herzerkrankungen, wie Angina pectoris, kongestiver Herzinsuffizienz oder Arrhythmie, sind zu Beginn der Behandlung mit Interferon beta-1a sorgfältig auf eine mögliche Verschlechterung ihres klinischen Zustandes hin zu überwachen. Die Symptome des grippeähnlichen Syndroms, das bei der Behandlung mit Interferon beta-1a beobachtet wurde, können sich bei Patienten mit einem Herzleiden als zusätzlich belastend erweisen.

Nekrosen an der Injektionsstelle

Bei Patienten, die Rebif anwendeten, wurde über Nekrosen an der Injektionsstelle berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Um das Risiko von Nekrosen an der Injektionsstelle zu minimieren, sind die Patienten anzuweisen,

- die Injektion unter aseptischen Bedingungen vorzunehmen
- bei jeder Dosis die Injektionsstelle zu wechseln.

Die Vorgehensweise der Patienten bei der Selbstverabreichung ist in regelmäßigen Abständen zu überprüfen, vor allem, wenn Reaktionen an der Injektionsstelle aufgetreten sind.

Die Patienten sind anzuweisen, vor weiteren Injektionen von Rebif den Arzt zu konsultieren, falls sie Läsionen der Haut an der Injektionsstelle bemerken, die mit Schwellung oder Flüssigkeitsabsonderung einhergehen. Bei Patienten mit mehreren Läsionen ist Rebif bis zur Heilung der Läsionen abzusetzen. Patienten mit nur einer Läsion können die Behandlung fortsetzen, vorausgesetzt, dass es sich um keine zu großflächige Nekrose handelt.

Leberfunktionsstörung

In klinischen Studien mit Rebif kam es häufig zu einer asymptomatischen Erhöhung der Lebertransaminasen (insbesondere Alaninaminotransferase ALT). 1-3% der Patienten entwickelten Lebertransaminasenerhöhungen über dem 5fachen des oberen Normwertes. In Abwesenheit von klinisch relevanten Symptomen sollte der Serum-ALT-Spiegel vor Therapiebeginn sowie 1 Monat, 3 Monate, 6 Monate nach Therapiebeginn und danach in regelmäßigen Abständen kontrolliert werden. Eine Reduzierung der Rebif-Dosis ist in Betracht zu ziehen, wenn der ALT-Wert über das 5fache des oberen Normwertes ansteigt. Die Dosis kann nach und nach wieder erhöht werden, wenn sich die Enzymspiegel wieder normalisiert haben. Die Behandlung mit Rebif sollte bei Patienten mit einer schweren Lebererkrankung in der Anamnese, bei klinischen Anzeichen für eine aktive Lebererkrankung, bei Alkoholmissbrauch oder erhöhter Serum-ALT (>2,5facher oberer Normwert) mit Vorsicht begonnen werden. Die Behandlung mit Rebif muss abgebrochen werden, wenn Gelbsucht oder andere klinische Symptome einer Leberfunktionsstörung auftreten.

Rebif kann, wie andere Beta-Interferone, schwere Leberschädigungen verursachen, darunter auch akutes Leberversagen (siehe Abschnitt 4.8). Die meisten Fälle einer schweren Leberschädigung traten in den ersten sechs Behandlungsmonaten auf. Der Wirkmechanismus dieser seltenen symptomatischen Leberfunktionsstörung ist noch unbekannt. Spezielle Risikofaktoren konnten nicht identifiziert werden.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Nephrotisches Syndrom

Während der Behandlung mit Interferon-beta-Präparaten wurden Fälle von nephrotischem Syndrom mit verschiedenen zugrundeliegenden Nephropathien berichtet, darunter kollabierende fokal-segmentale Glomerulosklerose (FSGS), Minimal-Change-Disease (MCD), membranproliferative Glomerulonephritis (MPGN) und membranöse Glomerulopathie (MGN). Die Ereignisse wurden zu unterschiedlichen Zeitpunkten während der Behandlung beobachtet und können auch noch nach mehrjähriger Behandlung mit Interferon beta auftreten. Daher wird eine regelmäßige Beobachtung auf frühe Anzeichen und Symptome, wie z. B. Ödeme, Proteinurie und Nierenfunktionsstörungen, vor allem bei Patienten mit einem erhöhten Risiko für Nierenerkrankungen, empfohlen. Ein nephrotisches Syndrom erfordert eine sofortige Behandlung, und ein Absetzen der Behandlung mit Rebif muss erwogen werden.

Abweichungen bei Laborparametern

Die Anwendung von Interferonen kann zu Abweichungen bei Laborparametern führen. Deshalb wird empfohlen, zusätzlich zu den sonst bei Multiple-Sklerose-Patienten üblichen Labortests, Kontrollen der Leberenzymwerte sowie des großen Blutbildes, des Differentialblutbildes und der Thrombozytenzahl durchzuführen. Diese Untersuchungen sollten in regelmäßigen Intervallen (1, 3 und 6 Monate) nach Therapiebeginn und danach auch bei Abwesenheit klinischer Symptome in periodischen Abständen wiederholt werden.

Schilddrüsenerkrankungen

Gelegentlich können sich bei Patienten, die mit Rebif behandelt werden, neue Schilddrüsenfunktionsstörungen entwickeln oder es können sich bereits bestehende Schilddrüsenfunktionsstörungen verschlechtern. Tests der Schilddrüsenfunktion sind zu Beginn und bei abnormen Werten alle 6 -12 Monate nach Therapiebeginn zu empfehlen. Bei normalen Ausgangswerten sind Routineuntersuchungen nicht notwendig, sind aber durchzuführen, wenn klinische Befunde einer Schilddrüsenfunktionsstörung auftreten (siehe Abschnitt 4.8).

Schwere Nieren- oder Leberschäden und schwere Myelosuppression

Bei Patienten mit schweren Nieren- oder Leberschäden, sowie bei Patienten mit schwerer Myelosuppression ist Interferon beta-1a mit Vorsicht anzuwenden und eine ständige Überwachung in Betracht zu ziehen.

Neutralisierende Antikörper

Im Serum können sich neutralisierende Antikörper gegen Interferon beta-1a entwickeln. Die genaue Inzidenz der Antikörperbildung ist noch unklar. Klinische Studien zeigen, dass nach 24- bis 48-monatiger Behandlung mit Rebif 22 Mikrogramm ungefähr 24% der Patienten persistierende Serumantikörper gegen Interferon beta-1a entwickeln. Es hat sich gezeigt, dass das Vorhandensein von Antikörpern die pharmakodynamische Response auf Interferon beta-1a abschwächt (beta-2-Mikroglobulin und Neopterin). Obwohl die klinische Bedeutung der Antikörperbildung noch nicht völlig entschlüsselt ist, wird die Bildung neutralisierender Antikörper mit einer verringerten Wirksamkeit in Bezug auf klinische und MRI-Parameter in Zusammenhang gebracht. Wenn der Patient nur in sehr geringem Maße auf die Therapie mit Rebif anspricht und er neutralisierende Antikörper aufweist, muss der behandelnde Arzt das Nutzen/Risikoverhältnis einer weiteren Therapie mit Rebif neu beurteilen.

Die Verwendung verschiedenartiger Testverfahren zur Bestimmung von Serumantikörpern sowie unterschiedliche Definitionen des Grenzwerts, ab denen das Testergebnis als antikörperpositiv definiert wird, beschränken die Möglichkeit, die Antigenität verschiedener Produkte miteinander zu vergleichen.

Andere Formen der Multiplen Sklerose

Es liegen nur wenige Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit bei stationären Patienten mit Multipler Sklerose vor. Rebif wurde nicht an Patienten mit einer primären progressiven Multiplen Sklerose geprüft und darf bei diesen Patienten nicht angewendet werden.

Sonstige Bestandteile

Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

Benzylalkohol

Dieses Arzneimittel enthält Benzylalkohol. Benzylalkohol kann allergische Reaktionen hervorrufen.

Patienten unter 3 Jahren sind auf respiratorische Symptome zu überwachen.

Schwangere oder stillende Patientinnen sind über das potenzielle Risiko des sonstigen Bestandteils Benzylalkohol zu informieren, der sich mit der Zeit anreichern und eine metabolische Azidose verursachen kann. Die Anwendung sollte mit Vorsicht erfolgen bei Patienten mit eingeschränkter

Leber- oder Nierenfunktion, da das potenzielle Risiko der Akkumulation des sonstigen Bestandteils Benzylalkohol besteht, was eine metabolische Azidose verursachen kann.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit Interferon beta-1a beim Menschen durchgeführt.

Es wird berichtet, dass Interferone die Aktivität von Cytochrom-P450-abhängigen Leberenzymen bei Menschen und Tieren senken. Arzneimittel mit geringer therapeutischer Breite, deren Clearance weitgehend vom Cytochrom-P450-System der Leber abhängig ist, wie z.B. Antiepileptika und einige Klassen von Antidepressiva, sind in Kombination mit Rebif mit Vorsicht anzuwenden.

Die Wechselwirkung zwischen Rebif und Corticosteroiden oder Adrenocorticotropin (ACTH) wurde nicht systematisch untersucht. Klinische Studien weisen darauf hin, dass Multiple-Sklerose-Patienten während eines Schubes Rebif gleichzeitig mit Corticosteroiden oder ACTH erhalten können.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Weitreichende Erfahrungen (mehr als 1000 Schwangerschaftsausgänge) aus Registern und nach Markteinführung deuten nicht auf ein erhöhtes Risiko für schwere angeborene Fehlbildungen nach Exposition gegenüber Interferon beta vor der Empfängnis oder während des ersten Schwangerschaftstrimenons hin. Die Dauer der Exposition während des ersten Trimenons ist jedoch nicht genau bekannt, da die Daten zu einem Zeitpunkt erhoben wurden, als die Anwendung von Interferon beta während der Schwangerschaft kontraindiziert war und die Behandlung wahrscheinlich unterbrochen wurde, als eine Schwangerschaft festgestellt und/oder bestätigt wurde. Die Erfahrungen mit einer Exposition während des zweiten und dritten Schwangerschaftstrimenons sind sehr begrenzt.

Basierend auf Daten aus Tierstudien (siehe Abschnitt 5.3) besteht ein potenziell erhöhtes Risiko für Spontanaborte. Das Risiko von Spontanaborten bei mit Interferon beta exponierten schwangeren Frauen kann anhand der derzeit vorliegenden Daten nicht ausreichend bewertet werden, aber die Daten weisen bisher nicht auf ein erhöhtes Risiko hin.

Falls klinisch erforderlich, kann die Anwendung von Rebif während der Schwangerschaft in Betracht gezogen werden.

Stillzeit

Begrenzte Informationen zum Übergang von Interferon beta-1a in die Muttermilch, zusammen mit den chemisch/physiologischen Eigenschaften von Interferon beta, lassen vermuten, dass die in die Muttermilch ausgeschiedenen Mengen an Interferon beta-1a vernachlässigbar sind. Es werden keine schädlichen Auswirkungen auf das gestillte Neugeborene/Kind erwartet.

Rebif kann während der Stillzeit angewendet werden.

Fertilität

Die Auswirkungen von Rebif auf die Fertilität wurden nicht untersucht.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Unerwünschte Wirkungen auf das zentrale Nervensystem, die mit der Anwendung von Interferon beta in Verbindung gebracht wurden (z.B. Benommenheit), können die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen bei Patienten beeinflussen (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die höchste Fallzahl der Nebenwirkungen, die mit einer Rebif-Therapie einhergehen, bezieht sich auf das grippeähnliche Syndrom. Grippeähnliche Symptome sind in der Regel am deutlichsten zu Beginn der Therapie und nehmen mit Fortsetzung der Behandlung in ihrer Häufigkeit ab.

Bei etwa 70% der mit Rebif behandelten Patienten tritt innerhalb der ersten sechs Monate nach Behandlungsbeginn das typische durch Interferon hervorgerufene grippeähnliche Syndrom auf. Bei etwa 30% der Patienten treten auch Reaktionen an der Injektionsstelle auf, vorwiegend leichte Entzündungen oder Erytheme. Ein asymptomatischer Anstieg von Laborwerten zur Leberfunktion und eine Verminderung der Leukozytenzahl treten ebenfalls häufig auf.

Die Mehrheit der Nebenwirkungen, die unter Interferon beta-1a beobachtet werden, verlaufen gewöhnlich leicht und reversibel und sprechen gut auf eine Dosisreduzierung an. Im Fall von schweren oder anhaltenden Nebenwirkungen kann nach ärztlichem Ermessen die Dosis von Rebif vorübergehend gesenkt oder die Anwendung von Rebif unterbrochen werden.

Auflistung der Nebenwirkungen

Die aufgeführten Nebenwirkungen wurden in klinischen Studien sowie aufgrund von Meldungen nach der Markteinführung ermittelt (*ein Sternchen [*] bezeichnet Nebenwirkungen, die im Rahmen der Arzneimittelüberwachung nach Markteinführung erfasst worden sind*). Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Sehr häufig:	Neutropenie, Lymphopenie, Leukopenie, Thrombozytopenie, Anämie
Selten:	Thrombotische Mikroangiopathie, einschließlich thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura/ hämolytisch-urämischem Syndrom* (Class Label gilt für alle Interferon beta-Arzneimittel; siehe Abschnitt 4.4), Panzytopenie*

Endokrine Erkrankungen

Gelegentlich:	Schilddrüsendysfunktion, meist als Hypo- bzw. Hyperthyreose
---------------	---

Erkrankungen des Immunsystems

Selten:	Anaphylaktische Reaktionen*
---------	-----------------------------

Leber- und Gallenerkrankungen

Sehr häufig:	Asymptomatischer Anstieg der Transaminasen
Häufig:	Schwerwiegende Transaminasenerhöhungen
Gelegentlich:	Hepatitis mit und ohne Ikterus*
Selten:	Leberversagen* (siehe Abschnitt 4.4), Autoimmunhepatitis*

Psychiatrische Erkrankungen

Häufig:	Depression, Insomnie
Selten:	Suizidversuch*

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig:	Kopfschmerzen
Gelegentlich:	Krampfanfälle*
Nicht bekannt:	Vorübergehende neurologische Symptome (z. B. Hypoästhesie, Muskelkrampf, Parästhesie, Gehschwierigkeiten, muskuloskelettale Steifigkeit), die eine Exazerbation einer Multiplen Sklerose imitieren können*

Augenerkrankungen

Gelegentlich:	Vaskuläre Störungen der Retina (z. B. Retinopathie, Cotton-Wool-Herde und Verschluss einer retinalen Vene oder Arterie)*
---------------	--

Gefäßkrankungen

Gelegentlich:	Thromboembolische Ereignisse*
---------------	-------------------------------

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Gelegentlich:	Dyspnoe*
Nicht bekannt:	Pulmonale arterielle Hypertonie* (Klassenbezeichnung für Interferon-Produkte siehe Pulmonale arterielle Hypertonie unten)

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig:	Durchfall, Erbrechen, Übelkeit
---------	--------------------------------

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig:	Pruritus, Hautausschlag, erythematöser Ausschlag, makulopapulöser Ausschlag, Alopezie*
Gelegentlich:	Urtikaria*
Selten:	Quincke-Ödem (Angioödem)*, Erythema multiforme*, Erythema multiforme-ähnliche Hautreaktionen*, Stevens-Johnson-Syndrom*

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Häufig:	Myalgie, Arthralgie
Selten:	Arzneimittel-induzierter Lupus erythematodes*

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Selten:	Nephrotisches Syndrom*, Glomerulosklerose* (siehe Abschnitt 4.4)
---------	--

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Sehr häufig:	Entzündungen der Injektionsstelle, Hautreaktionen an der Injektionsstelle, grippeähnliche Symptome
Häufig:	Schmerzen an der Injektionsstelle, Müdigkeit, Rigor, Fieber
Gelegentlich:	Nekrosen an der Injektionsstelle, Schwellung an der Injektionsstelle, Abszess an der Injektionsstelle, Infektionen an der Injektionsstelle*, vermehrtes Schwitzen*
Selten:	Zellulitis an der Injektionsstelle*
Nicht bekannt:	Pannikulitis (an der Injektionsstelle)

Kinder und Jugendliche

Es wurden keine formellen klinischen Prüfungen oder pharmakokinetischen Studien mit Kindern oder Jugendlichen durchgeführt. Die begrenzten Sicherheitsdaten deuten darauf hin, dass das Sicherheitsprofil bei Kindern und Jugendlichen (2 bis 17 Jahre alt), die Rebif 22 Mikrogramm oder 44 Mikrogramm dreimal wöchentlich erhalten, dem Sicherheitsprofil von Erwachsenen ähnelt.

Klasseneffekte

Die Anwendung von Interferonen wurde mit Anorexie, Schwindel, Angstzuständen, Arrhythmien, Gefäßerweiterung, Herzklopfen, Menorrhagie und Metrorrhagie in Verbindung gebracht. Während der Behandlung mit Beta-Interferonen kann es zu einer gesteigerten Autoantikörperbildung kommen.

Pulmonale arterielle Hypertonie

Im Zusammenhang mit der Anwendung von Produkten, die Interferon beta enthalten, wurde über Fälle von pulmonaler arterieller Hypertonie (PAH) berichtet. Die Ereignisse wurden zu unterschiedlichen Zeitpunkten gemeldet, unter anderem bis zu einigen Jahren nach dem Behandlungsbeginn mit Interferon beta.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Im Falle einer Überdosierung müssen die Patienten zur Beobachtung stationär aufgenommen werden und eine entsprechend unterstützende Behandlung erhalten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunstimulanzien, Interferone, ATC-Code: L03 AB07

Interferone sind eine Gruppe von endogenen Glykoproteinen, die immunmodulatorische, antivirale und antiproliferative Eigenschaften aufweisen.

Rebif (Interferon beta-1a) hat dieselbe Aminosäuresequenz wie das endogene, menschliche Interferon beta. Es wird von Säugetierzellen produziert (Ovarialzellen des chinesischen Hamsters) und ist deshalb glykosyliert wie das natürliche Protein.

Unabhängig vom Applikationsweg hat die Verabreichung von Rebif ausgeprägte pharmakodynamische Veränderungen zur Folge. Nach einer einmaligen Dosis erhöht sich innerhalb von 24 Stunden die Aktivität der 2-5A Synthetase sowohl intrazellulär wie auch im Serum. Außerdem erhöhen sich im gleichen Zeitraum die Serumkonzentrationen von beta-2-Mikroglobulin und Neopterin. Innerhalb von zwei Tagen beginnen diese Werte wieder zu fallen. Intramuskuläre und subkutane Verabreichung liefern völlig deckungsgleiche Reaktionen. Nach viermal wiederholter subkutaner Applikation alle 48 Stunden bleiben diese biologischen Antworten ohne Anzeichen einer Toleranzentwicklung erhalten.

Bei gesunden Probanden induziert Interferon beta-1 nach Anwendung subkutaner Dosen biologische Responsemarker (z. B. 2',5'-OAS-Aktivität, Neopterin und Beta-2-Mikroglobulin). Der Zeitpunkt bis zum Erreichen der Maximalkonzentrationen nach einer einzelnen subkutanen Injektion lag bei 24 bis 48 Stunden für Neopterin, Beta-2-Mikroglobulin und 2',5'-OAS sowie 12 Stunden für die MX1- und 24 Stunden für die OAS1- und OAS2-Genexpression. Vergleichbare Maximalwerte bezüglich Konzentration und Zeitpunkt wurden bei den meisten dieser Marker nach der ersten und sechsten Anwendung beobachtet.

Der genaue Wirkungsmechanismus von Rebif bei Multipler Sklerose wird noch untersucht.

Einzelnes klinisches Ereignis, das auf Multiple Sklerose hindeutet

Es wurde eine kontrollierte klinische Studie über einen Zeitraum von 2 Jahren mit Rebif an Patienten mit einem einzelnen klinischen Ereignis durchgeführt, das auf eine Demyelinisierung durch Multiple Sklerose hindeutete. Die in die Studie aufgenommenen Patienten hatten mindestens zwei klinisch stumme Läsionen in der T2-gewichteten MRT-Aufnahme, mit einer Größe von mindestens 3 mm, wobei mindestens eine dieser Läsionen ovoid oder periventrikulär oder infratentoriell war. Dabei musste jegliche Erkrankung außer Multipler Sklerose, die die Zeichen und Symptome des Patienten besser erklären könnte, ausgeschlossen worden sein.

Die Patienten wurden per Randomisierung einer doppelblinden Behandlung mit entweder Rebif 44 Mikrogramm dreimal pro Woche, Rebif 44 Mikrogramm einmal pro Woche oder Placebo zugeteilt. Falls ein zweites klinisches demyelinisierendes Ereignis auftrat, das das Vorliegen einer Multiplen Sklerose eindeutig bestätigte, wurde die Behandlung dieser Patienten auf die empfohlene Dosierung von Rebif 44 Mikrogramm dreimal pro Woche als offene Behandlung umgestellt, wobei die Verblindung bezüglich der initialen Randomisierung beibehalten wurde.

Die in dieser Studie erzielten Wirksamkeitsergebnisse für Rebif 44 Mikrogramm dreimal pro Woche im Vergleich zu Placebo sind wie folgt:

Statistischer Parameter	Behandlung		Behandlungsvergleich		
	Placebo (n=171)	Rebif 44 µg 3xwöchentl. (n=171)	Risiko-reduktion	Cox-Proportional-Hazard-Ratio [95%-KI]	Log-Rank-p-Wert
Konversion zu McDonald (2005)					
Anzahl Ereignisse	144	106	51%	0,49 [0,38;0,64]	<0,001
KM-Schätzer	85,8%	62,5%			
Konversion zu CDMS					
Anzahl Ereignisse	60	33	52%	0,48 [0,31;0,73]	<0,001
KM-Schätzer	37,5%	20,6%			
Mittlere Anzahl kombinierter einzelner aktiver Läsionen nach Proband und Aufnahme während der doppelblinden Periode					
Mittelwert der kleinsten Quadrate (SE)	2,59 (0,30)	0,50 (0,06)	81%	0,19 [0,14;0,26]*	<0,001

KI: Konfidenzintervall

* Verhältnis des Mittelwerts der kleinsten Quadrate [95 % KI]

Gegenwärtig existiert keine etablierte Definition für Hochrisikopatienten, wenngleich nach einem eher konservativen Ansatz mindestens neun T2-hyperintense Läsionen auf der Initialaufnahme und mindestens eine neue T2- oder eine neue Gd-anreichernde Läsion auf der Folgeaufnahme, die mindestens 1 Monat nach der Initialaufnahme angefertigt wurde, akzeptiert werden. Auf jeden Fall ist eine Behandlung nur bei solchen Patienten in Betracht zu ziehen, die als Hochrisikopatienten eingestuft werden.

Schubförmig remittierende Multiple Sklerose

Die Unbedenklichkeit und die Wirksamkeit von Rebif wurden bei Patienten mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose in Dosen von 11 bis 44 Mikrogramm (3-12 Millionen I.E.) untersucht, die subkutan dreimal in der Woche verabreicht wurden. Dabei wurde nachgewiesen, dass Rebif 22 Mikrogramm in der zugelassenen Dosierung die Häufigkeit (annähernd um 30% innerhalb von zwei Jahren) und Schwere klinischer Schübe bei Patienten verringert, die in den vorausgegangenen zwei Jahren mindestens zwei Schübe und zu Studienbeginn einen EDSS von 0-5,0

hatten. Der Anteil an Patienten mit Verschlechterung der Behinderung reduzierte sich von 39% (Placebo) auf 30% (Rebif 22 Mikrogramm). Definitionsgemäß lag eine Verschlechterung dann vor, wenn bei der Bestimmung des EDSS-Werts drei Monate später ein Anstieg um mindestens einen Punkt zu verzeichnen war. Über 4 Jahre war die Reduktion der mittleren Exazerbationsrate 22% bei Patienten, die mit Rebif 22 Mikrogramm behandelt wurden und 29% bei Patienten, die mit Rebif 44 Mikrogramm behandelt wurden, verglichen mit einer Patientengruppe, die 2 Jahre mit Placebo und danach 2 Jahre entweder mit Rebif 22 oder mit Rebif 44 Mikrogramm behandelt wurden.

Sekundär progrediente Multiple Sklerose

In einer 3-Jahresstudie mit Patienten mit sekundär progredienter Multipler Sklerose (EDSS 3-6,5) mit nachweislicher klinischer Progression in den vorausgegangenen zwei Jahren, die in den vorausgegangenen 8 Wochen keine Schübe hatten, hatte Rebif keine signifikante Wirkung auf das Fortschreiten der Behinderung, aber die Schubrate war um etwa 30% reduziert. Bei einem Patientenkollektiv, das in 2 Untergruppen (diejenigen mit und diejenigen ohne Schübe innerhalb von 2 Jahren vor Eintritt in die Studie) unterteilt worden ist, war keine Wirkung auf die Behinderung bei Patienten ohne Schübe feststellbar. Aber bei Patienten mit Schüben war der Anteil derjenigen mit Fortschreiten der Behinderung am Ende der Studie reduziert von 70% (Placebo – Gruppe) gegenüber 57% (Rebif 22 Mikrogramm und 44 Mikrogramm zusammen). Diese Ergebnisse, die in einer Untergruppe an Patienten a posteriori erzielt worden sind, sollten vorsichtig interpretiert werden.

Primär progrediente Multiple Sklerose

Rebif wurde bei Patienten mit primär progredienter Multipler Sklerose noch nicht untersucht und sollte bei diesen Patienten nicht verwendet werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach intravenöser Verabreichung bei gesunden Probanden zeigt Interferon beta-1a einen steilen multi-exponentiellen Abfall, wobei sich der Serumspiegel proportional zur Dosis verhält. Subkutane und intramuskuläre Anwendung von Rebif sind bezüglich der Verfügbarkeit von Interferon beta äquivalent.

Verteilung

Nach wiederholten subkutanen Injektionen von 22 und 44 Mikrogramm Rebif wurden Maximalkonzentrationen typischerweise nach 8 Stunden beobachtet, wenn auch mit einer hohen Variabilität.

Elimination

Nach wiederholten subkutanen Dosen erhöhten sich bei gesunden Probanden die wichtigsten PK-Parameter (AUC_{tau} und C_{max}) proportional zum Anstieg der Dosis von 22 Mikrogramm auf 44 Mikrogramm. Die geschätzte scheinbare Halbwertszeit beträgt 50 bis 60 Stunden, was mit der beobachteten Akkumulation nach mehrfacher Verabreichung übereinstimmt.

Metabolismus

Interferon beta-1a wird hauptsächlich durch Leber und Nieren metabolisiert und ausgeschieden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe und Genotoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Rebif wurde nicht auf Karzinogenität hin untersucht.

Eine Studie zur Embryo- bzw. fetalen Toxizität an Affen ergab keine Hinweise auf reproduktive Schäden. In tierexperimentellen Studien mit anderen Alpha- und Beta-Interferonen wurde ein erhöhtes Abortrisiko beobachtet. Es liegen keine Informationen über die Auswirkungen von Interferon beta-1a auf die männliche Fertilität vor.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mannitol
Poloxamer 188
L-Methionin
Benzylalkohol
Natriumacetat
Essigsäure (zur Anpassung des pH-Werts)
Natriumhydroxid (zur Anpassung des pH-Werts)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

18 Monate.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C), möglichst weit entfernt vom Gefrierteil. Nicht einfrieren. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Zur Anwendung unterwegs kann der Patient Rebif aus dem Kühlschrank entnehmen und bei maximal 25°C über einen einmaligen Zeitraum bis zu 14 Tagen aufbewahren. Rebif muss danach wieder in den Kühlschrank zurückgelegt und vor Ablauf des Verfalldatums verbraucht werden.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Für Patienten, die eine Behandlung mit Rebif beginnen, ist Rebif 8,8 Mikrogramm und Rebif 22 Mikrogramm zusammen in einer Starterpackung erhältlich. Die Packung enthält 6 Einzeldosen Rebif 8,8 Mikrogramm Injektionslösung zu 0,2 ml in 1-ml-Fertigspritzen aus Typ-1-Glas mit rostfreier Stahlnadel sowie 6 Einzeldosen Rebif 22 Mikrogramm Injektionslösung zu 0,5 ml in 1-ml-Fertigspritzen aus Typ-1-Glas mit rostfreier Stahlnadel.

Diese Packung entspricht dem Patientenbedarf für den ersten Behandlungsmonat.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die Injektionslösung in der Fertigspritze ist gebrauchsfertig. Sie kann auch mit einem geeigneten Autoinjektor verabreicht werden.

Nur zur Einmalanwendung. Die Lösung darf nur angewendet werden, wenn sie klar bis opaleszent ist, keine Schwebstoffe enthält und keine sichtbaren Anzeichen von Zersetzung erkennbar sind.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Niederlande

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/98/063/007

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 04. Mai 1998
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 04. Mai 2008

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Rebif 22 Mikrogramm/0,5 ml Injektionslösung in einer Patrone

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Fertig-Patrone enthält 66 Mikrogramm (18 M.I.E.*) Interferon beta-1a** in 1,5 ml Lösung (entsprechend 44 Mikrogramm/ml).

* Millionen internationaler Einheiten, ermittelt mittels eines zytopathischen Effekt (CPE)-Bioassays gegen den internen Interferon beta-1a Standard, der auf den gegenwärtigen internationalen NIH-Standard geeicht wurde (GB-23-902-531).

** produziert von Ovarialzellen des chinesischen Hamsters (CHO-K1) durch rekombinante DNA-Technologie.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Enthält 2,5 mg Benzylalkohol pro 0,5-ml-Dosis. Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung in einer Patrone.

Klare bis opaleszente Lösung mit einem pH von 3,7 bis 4,1 und einer Osmolarität von 250 bis 450 mosm/l.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Rebif wird angewendet zur Behandlung von schubförmiger Multipler Sklerose. In klinischen Studien wurde dies durch zwei oder mehr akute Schübe innerhalb der vorausgegangenen zwei Jahre charakterisiert (siehe Abschnitt 5.1).

Bei Patienten mit sekundär progredienter Multipler Sklerose ohne vorhandene Schubaktivität konnte eine Wirksamkeit nicht nachgewiesen werden (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung ist unter der Aufsicht eines Arztes einzuleiten, der in der Behandlung von Multipler Sklerose erfahren ist.

Dosierung

Die empfohlene Dosierung von Rebif ist 44 Mikrogramm, dreimal pro Woche durch subkutane Injektion verabreicht. Eine niedrigere Dosierung von 22 Mikrogramm, ebenfalls dreimal pro Woche subkutan zu injizieren, wird zur Behandlung derjenigen Patienten empfohlen, die, nach Ansicht des behandelnden Arztes, die höhere Dosierung nicht vertragen können.

Bei der erstmaligen Anwendung von Rebif wird empfohlen, die Dosis allmählich zu steigern. Diese Art des Behandlungsbeginns erlaubt die Entwicklung einer Tachyphylaxie, wodurch das Auftreten von Nebenwirkungen verringert wird. Die Rebif-Starterpackung entspricht dem Bedarf eines Patienten für den ersten Behandlungsmonat.

Kinder und Jugendliche

Es wurden keine formellen klinischen Prüfungen oder pharmakokinetischen Studien mit Kindern oder Jugendlichen durchgeführt. In einer retrospektiven Kohortenstudie mit Kindern und Jugendlichen wurden jedoch Sicherheitsdaten zu Rebif aus den Patientenakten von Kindern (n=52) und Jugendlichen (n=255) erhoben. Die Ergebnisse dieser Studie deuten darauf hin, dass das Sicherheitsprofil bei Kindern (2 bis 11 Jahre alt) und Jugendlichen (12 bis 17 Jahre alt), die Rebif 22 Mikrogramm oder 44 Mikrogramm subkutan dreimal wöchentlich erhalten, dem Sicherheitsprofil von Erwachsenen ähnelt.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Rebif bei Kindern im Alter von weniger als 2 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Rebif darf in dieser Altersgruppe nicht angewendet werden.

Art der Anwendung

Die Rebif Injektionslösung zur subkutanen Anwendung in einer Patrone ist für die mehrmalige Anwendung mit dem elektronischen RebiSmart-Injektionsapplikator und nach entsprechender Schulung des Patienten bzw. der Pflegekraft gedacht.

Bei der Anwendung sind die Anweisungen in der Packungsbeilage dieses Arzneimittels sowie die entsprechende Bedienungsanleitung von RebiSmart zu beachten.

Vor der Injektion und für weitere 24 Stunden nach jeder Injektion wird die Gabe eines fiebersenkenden Analgetikums empfohlen, um die grippeähnlichen Symptome zu vermindern, die mit der Gabe von Rebif verbunden sind.

Zum gegenwärtigen Zeitpunkt ist noch nicht bekannt, wie lange die Patienten behandelt werden sollen. Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Rebif wurde über einen Behandlungszeitraum von 4 Jahren hinaus nicht nachgewiesen. Es wird empfohlen, dass der behandelnde Arzt mindestens alle 2 Jahre innerhalb der ersten 4 Behandlungsjahre eine gründliche Untersuchung des Patienten durchführt und dann anhand der Untersuchungsergebnisse individuell entscheidet, ob die Behandlung mit Rebif fortgeführt werden soll.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen natürliches oder rekombinantes Interferon beta oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Akute schwere Depression und/oder Suizidgedanken (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Allgemeine Empfehlungen

Die Patienten sind über die häufigsten Nebenwirkungen, die bei einer Behandlung mit Interferon beta auftreten können, zu informieren, darunter auch über die Symptome des grippeähnlichen Syndroms (siehe Abschnitt 4.8). Diese Symptome zeigen sich am deutlichsten zu Beginn der Behandlung und lassen in ihrer Häufigkeit und Schwere im weiteren Behandlungsverlauf nach.

Thrombotische Mikroangiopathie (TMA)

Bei der Behandlung mit Interferon beta-Arzneimitteln wurden Fälle von thrombotischer Mikroangiopathie, die sich als thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (TTP) oder hämolytisch-

urämisches Syndrom (HUS) manifestierte, einschließlich Fälle mit Todesfolge, berichtet. Die Ereignisse wurden zu unterschiedlichen Zeitpunkten während der Behandlung gemeldet und können mehrere Wochen bis mehrere Jahre nach Beginn der Behandlung mit Interferon beta auftreten. Zu den frühen klinischen Zeichen gehören Thrombozytopenie, Neuauftreten einer Hypertonie, Fieber, ZNS-Symptome (z.B. Verwirrtheit und Parese) und eingeschränkte Nierenfunktion. Zu den Laborbefunden, die auf TMA hinweisen können, gehören verminderte Thrombozytenzahl, erhöhter Serum-Laktatdehydrogenase (LDH)-Spiegel aufgrund von Hämolyse sowie Schistozyten (fragmentierte Erythrozyten) im Blutaussstrich. Daher werden beim Beobachten klinischer Zeichen einer TMA weitere Untersuchungen des Thrombozytenspiegels, der Serum-LDH, des Blutaussstriches und der Nierenfunktion empfohlen. Bei Diagnose einer TMA ist eine umgehende Behandlung (ggf. mit Plasmaaustausch) erforderlich und ein sofortiges Absetzen von Rebif wird empfohlen.

Depressionen und Suizidgedanken

Rebif ist bei Patienten mit Depressionen in der Anamnese oder als akute Diagnose, insbesondere bei bekannten Suizidgedanken, mit Vorsicht anzuwenden (siehe Abschnitt 4.3). Es ist bekannt, dass Depressionen und Suizidgedanken bei Patienten mit Multipler Sklerose und während der Anwendung von Interferonen häufiger auftreten. Patienten, die mit Rebif behandelt werden, sollen angehalten werden, jedes Anzeichen einer Depression oder Suizidgedanken unverzüglich ihrem behandelnden Arzt mitzuteilen. Patienten, die Depressionen entwickeln, müssen während der Therapie mit Rebif genau überwacht und entsprechend behandelt werden. Ein Absetzen der Behandlung mit Rebif ist in Erwägung zu ziehen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.8).

Krampfanfälle

Rebif ist bei Patienten mit Krampfanfällen in der Anamnese sowie bei Patienten unter Therapie mit Antiepileptika, besonders, wenn damit die Erkrankung nicht adäquat kontrolliert ist, mit Vorsicht anzuwenden (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8).

Herzerkrankungen

Patienten mit Herzerkrankungen, wie Angina pectoris, kongestiver Herzinsuffizienz oder Arrhythmie, sind zu Beginn der Behandlung mit Interferon beta-1a sorgfältig auf eine mögliche Verschlechterung ihres klinischen Zustandes hin zu überwachen. Die Symptome des grippeähnlichen Syndroms, das bei der Behandlung mit Interferon beta-1a beobachtet wurde, können sich bei Patienten mit einem Herzleiden als zusätzlich belastend erweisen.

Nekrosen an der Injektionsstelle

Bei Patienten, die Rebif anwendeten, wurde über Nekrosen an der Injektionsstelle berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Um das Risiko von Nekrosen an der Injektionsstelle zu minimieren, sind die Patienten anzuweisen,

- die Injektion unter aseptischen Bedingungen vorzunehmen
- bei jeder Dosis die Injektionsstelle zu wechseln.

Die Vorgehensweise der Patienten bei der Selbstverabreichung ist in regelmäßigen Abständen zu überprüfen, vor allem, wenn Reaktionen an der Injektionsstelle aufgetreten sind.

Die Patienten sind anzuweisen, vor weiteren Injektionen von Rebif den Arzt zu konsultieren, falls sie Läsionen der Haut an der Injektionsstelle bemerken, die mit Schwellung oder Flüssigkeitsabsonderung einhergehen. Bei Patienten mit mehreren Läsionen ist Rebif bis zur Heilung der Läsionen abzusetzen. Patienten mit nur einer Läsion können die Behandlung fortsetzen, vorausgesetzt, dass es sich um keine zu großflächige Nekrose handelt.

Leberfunktionsstörung

In klinischen Studien mit Rebif kam es häufig zu einer asymptomatischen Erhöhung der Lebertransaminasen (insbesondere Alaninaminotransferase ALT). 1-3% der Patienten entwickelten Lebertransaminasenerhöhungen über dem 5fachen des oberen Normwertes. In Abwesenheit von klinisch relevanten Symptomen sollte der Serum-ALT-Spiegel vor Therapiebeginn sowie 1 Monat, 3 Monate, 6 Monate nach Therapiebeginn und danach in regelmäßigen Abständen kontrolliert werden. Eine Reduzierung der Rebif-Dosis ist in Betracht zu ziehen, wenn der ALT -Wert über das 5fache des oberen Normwertes ansteigt. Die Dosis kann nach und nach wieder erhöht werden, wenn sich die Enzymspiegel wieder normalisiert haben. Die Behandlung mit Rebif sollte bei Patienten mit einer schweren Lebererkrankung in der Anamnese, bei klinischen Anzeichen für eine aktive Lebererkrankung, bei Alkoholmissbrauch oder erhöhter Serum-ALT (>2,5facher oberer Normwert) mit Vorsicht begonnen werden. Die Behandlung mit Rebif muss abgebrochen werden, wenn Gelbsucht oder andere klinische Symptome einer Leberfunktionsstörung auftreten.

Rebif kann, wie andere Beta-Interferone, schwere Leberschädigungen verursachen, darunter auch akutes Leberversagen (siehe Abschnitt 4.8). Die meisten Fälle einer schweren Leberschädigung traten in den ersten sechs Behandlungsmonaten auf. Der Wirkmechanismus dieser seltenen symptomatischen Leberfunktionsstörung ist noch unbekannt. Spezielle Risikofaktoren konnten nicht identifiziert werden.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Nephrotisches Syndrom

Während der Behandlung mit Interferon-beta-Präparaten wurden Fälle von nephrotischem Syndrom mit verschiedenen zugrundeliegenden Nephropathien berichtet, darunter kollabierende fokal-segmentale Glomerulosklerose (FSGS), Minimal-Change-Disease (MCD), membranproliferative Glomerulonephritis (MPGN) und membranöse Glomerulopathie (MGN). Die Ereignisse wurden zu unterschiedlichen Zeitpunkten während der Behandlung beobachtet und können auch noch nach mehrjähriger Behandlung mit Interferon beta auftreten. Daher wird eine regelmäßige Beobachtung auf frühe Anzeichen und Symptome, wie z. B. Ödeme, Proteinurie und Nierenfunktionsstörungen, vor allem bei Patienten mit einem erhöhten Risiko für Nierenerkrankungen, empfohlen. Ein nephrotisches Syndrom erfordert eine sofortige Behandlung, und ein Absetzen der Behandlung mit Rebif muss erwogen werden.

Abweichungen bei Laborparametern

Die Anwendung von Interferonen kann zu Abweichungen bei Laborparametern führen. Deshalb wird empfohlen, zusätzlich zu den sonst bei Multiple-Sklerose-Patienten üblichen Labortests, Kontrollen der Leberenzymwerte sowie des großen Blutbildes, des Differentialblutbildes und der Thrombozytenzahl durchzuführen. Diese Untersuchungen sollten in regelmäßigen Intervallen (1, 3 und 6 Monate) nach Therapiebeginn und danach auch bei Abwesenheit klinischer Symptome in periodischen Abständen wiederholt werden.

Schilddrüsenerkrankungen

Gelegentlich können sich bei Patienten, die mit Rebif behandelt werden, neue Schilddrüsenfunktionsstörungen entwickeln oder es können sich bereits bestehende Schilddrüsenfunktionsstörungen verschlechtern. Tests der Schilddrüsenfunktion sind zu Beginn und bei abnormen Werten alle 6 -12 Monate nach Therapiebeginn zu empfehlen. Bei normalen Ausgangswerten sind Routineuntersuchungen nicht notwendig, sind aber durchzuführen, wenn klinische Befunde einer Schilddrüsenfunktionsstörung auftreten (siehe Abschnitt 4.8).

Schwere Nieren- oder Leberschäden und schwere Myelosuppression

Bei Patienten mit schweren Nieren- oder Leberschäden, sowie bei Patienten mit schwerer Myelosuppression ist Interferon beta-1a mit Vorsicht anzuwenden und eine ständige Überwachung in Betracht zu ziehen.

Neutralisierende Antikörper

Im Serum können sich neutralisierende Antikörper gegen Interferon beta-1a entwickeln. Die genaue Inzidenz der Antikörperbildung ist noch unklar. Klinische Studien zeigen, dass nach 24- bis 48-monatiger Behandlung mit Rebif 22 Mikrogramm ungefähr 24% der Patienten persistierende Serumantikörper gegen Interferon beta-1a entwickeln. Es hat sich gezeigt, dass das Vorhandensein von Antikörpern die pharmakodynamische Response auf Interferon beta-1a abschwächt (beta-2-Mikroglobulin und Neopterin). Obwohl die klinische Bedeutung der Antikörperbildung noch nicht völlig entschlüsselt ist, wird die Bildung neutralisierender Antikörper mit einer verringerten Wirksamkeit in Bezug auf klinische und MRI-Parameter in Zusammenhang gebracht. Wenn der Patient nur in sehr geringem Maße auf die Therapie mit Rebif anspricht und er neutralisierende Antikörper aufweist, muss der behandelnde Arzt das Nutzen/Risikoverhältnis einer weiteren Therapie mit Rebif neu beurteilen.

Die Verwendung verschiedenartiger Testverfahren zur Bestimmung von Serumantikörpern sowie unterschiedliche Definitionen des Grenzwerts, ab denen das Testergebnis als antikörperpositiv definiert wird, beschränken die Möglichkeit, die Antigenität verschiedener Produkte miteinander zu vergleichen.

Andere Formen der Multiplen Sklerose

Es liegen nur wenige Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit bei stationären Patienten mit Multipler Sklerose vor. Rebif wurde nicht an Patienten mit einer primären progressiven Multiplen Sklerose geprüft und darf bei diesen Patienten nicht angewendet werden.

Sonstige Bestandteile

Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

Benzylalkohol

Dieses Arzneimittel enthält Benzylalkohol. Benzylalkohol kann allergische Reaktionen hervorrufen.

Patienten unter 3 Jahren sind auf respiratorische Symptome zu überwachen.

Schwangere oder stillende Patientinnen sind über das potenzielle Risiko des sonstigen Bestandteils Benzylalkohol zu informieren, der sich mit der Zeit anreichern und eine metabolische Azidose verursachen kann. Die Anwendung sollte mit Vorsicht erfolgen bei Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion, da das potenzielle Risiko der Akkumulation des sonstigen Bestandteils Benzylalkohol besteht, was eine metabolische Azidose verursachen kann.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit Interferon beta-1a beim Menschen durchgeführt.

Es wird berichtet, dass Interferone die Aktivität von Cytochrom-P450-abhängigen Leberenzymen bei Menschen und Tieren senken. Arzneimittel mit geringer therapeutischer Breite, deren Clearance weitgehend vom Cytochrom-P450-System der Leber abhängig ist, wie z.B. Antiepileptika und einige Klassen von Antidepressiva, sind in Kombination mit Rebif mit Vorsicht anzuwenden.

Die Wechselwirkung zwischen Rebif und Corticosteroiden oder Adrenocorticotropin (ACTH) wurde nicht systematisch untersucht. Klinische Studien weisen darauf hin, dass Multiple-Sklerose-Patienten während eines Schubes Rebif gleichzeitig mit Corticosteroiden oder ACTH erhalten können.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Weitreichende Erfahrungen (mehr als 1000 Schwangerschaftsausgänge) aus Registern und nach Markteinführung deuten nicht auf ein erhöhtes Risiko für schwere angeborene Fehlbildungen nach Exposition gegenüber Interferon beta vor der Empfängnis oder während des ersten Schwangerschaftstrimenons hin. Die Dauer der Exposition während des ersten Trimenons ist jedoch nicht genau bekannt, da die Daten zu einem Zeitpunkt erhoben wurden, als die Anwendung von Interferon beta während der Schwangerschaft kontraindiziert war und die Behandlung wahrscheinlich unterbrochen wurde, als eine Schwangerschaft festgestellt und/oder bestätigt wurde. Die Erfahrungen mit einer Exposition während des zweiten und dritten Schwangerschaftstrimenons sind sehr begrenzt.

Basierend auf Daten aus Tierstudien (siehe Abschnitt 5.3) besteht ein potenziell erhöhtes Risiko für Spontanaborte. Das Risiko von Spontanaborten bei mit Interferon beta exponierten schwangeren Frauen kann anhand der derzeit vorliegenden Daten nicht ausreichend bewertet werden, aber die Daten weisen bisher nicht auf ein erhöhtes Risiko hin.

Falls klinisch erforderlich, kann die Anwendung von Rebif während der Schwangerschaft in Betracht gezogen werden.

Stillzeit

Begrenzte Informationen zum Übergang von Interferon beta-1a in die Muttermilch, zusammen mit den chemisch/physiologischen Eigenschaften von Interferon beta, lassen vermuten, dass die in die Muttermilch ausgeschiedenen Mengen an Interferon beta-1a vernachlässigbar sind. Es werden keine schädlichen Auswirkungen auf das gestillte Neugeborene/Kind erwartet.

Rebif kann während der Stillzeit angewendet werden.

Fertilität

Die Auswirkungen von Rebif auf die Fertilität wurden nicht untersucht.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Unerwünschte Wirkungen auf das zentrale Nervensystem, die mit der Anwendung von Interferon beta in Verbindung gebracht wurden (z.B. Benommenheit) können die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen bei Patienten beeinflussen (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die höchste Fallzahl der Nebenwirkungen, die mit einer Rebif-Therapie einhergehen, bezieht sich auf das grippeähnliche Syndrom. Grippeähnliche Symptome sind in der Regel am deutlichsten zu Beginn der Therapie und nehmen mit Fortsetzung der Behandlung in ihrer Häufigkeit ab.

Bei etwa 70% der mit Rebif behandelten Patienten tritt innerhalb der ersten sechs Monate nach Behandlungsbeginn das typische durch Interferon hervorgerufene grippeähnliche Syndrom auf. Bei etwa 30% der Patienten treten auch Reaktionen an der Injektionsstelle auf, vorwiegend leichte Entzündungen oder Erytheme. Ein asymptomatischer Anstieg von Laborwerten zur Leberfunktion und eine Verminderung der Leukozytenzahl treten ebenfalls häufig auf.

Die Mehrheit der Nebenwirkungen, die unter Interferon beta-1a beobachtet werden, verlaufen gewöhnlich leicht und reversibel und sprechen gut auf eine Dosisreduzierung an. Im Fall von schweren oder anhaltenden Nebenwirkungen kann nach ärztlichem Ermessen die Dosis von Rebif vorübergehend gesenkt oder die Anwendung von Rebif unterbrochen werden.

Auflistung der Nebenwirkungen

Die aufgeführten Nebenwirkungen wurden in klinischen Studien sowie aufgrund von Meldungen nach der Markteinführung ermittelt (*ein Sternchen [*] bezeichnet Nebenwirkungen, die im Rahmen der Arzneimittelüberwachung nach Markteinführung erfasst worden sind*). Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Sehr häufig: Neutropenie, Lymphopenie, Leukopenie, Thrombozytopenie, Anämie
Selten: Thrombotische Mikroangiopathie, einschließlich thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura/ hämolytisch-urämischem Syndrom* (Class Label gilt für alle Interferon beta-Arzneimittel; siehe Abschnitt 4.4), Panzytopenie*

Endokrine Erkrankungen

Gelegentlich: Schilddrüsendysfunktion, meist als Hypo- bzw. Hyperthyreose

Erkrankungen des Immunsystems

Selten: Anaphylaktische Reaktionen*

Leber- und Gallenerkrankungen

Sehr häufig: Asymptomatischer Anstieg der Transaminasen
Häufig: Schwerwiegende Transaminasenerhöhungen
Gelegentlich: Hepatitis mit und ohne Ikterus*
Selten: Leberversagen* (siehe Abschnitt 4.4), Autoimmunhepatitis*

Psychiatrische Erkrankungen

Häufig: Depression, Insomnie
Selten: Suizidversuch*

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Kopfschmerzen
Gelegentlich: Krampfanfälle*
Nicht bekannt: Vorübergehende neurologische Symptome (z. B. Hypoästhesie, Muskelkrampf, Parästhesie, Gehschwierigkeiten, muskuloskelettale Steifigkeit), die eine Exazerbation einer Multiplen Sklerose imitieren können*

Augenerkrankungen

Gelegentlich: Vaskuläre Störungen der Retina (z. B. Retinopathie, Cotton-Wool-Herde und Verschluss einer retinalen Vene oder Arterie)*

Gefäßerkrankungen

Gelegentlich: Thromboembolische Ereignisse*

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Gelegentlich:	Dyspnoe*
Nicht bekannt:	Pulmonale arterielle Hypertonie* (Klassenbezeichnung für Interferon-Produkte siehe Pulmonale arterielle Hypertonie unten)

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig:	Durchfall, Erbrechen, Übelkeit
---------	--------------------------------

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig:	Pruritus, Hautausschlag, erythematöser Ausschlag, makulopapulöser Ausschlag, Alopezie*
Gelegentlich:	Urtikaria*
Selten:	Quincke-Ödem (Angioödem)*, Erythema multiforme*, Erythema-multiforme-ähnliche Hautreaktionen*, Stevens-Johnson-Syndrom*

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Häufig:	Myalgie, Arthralgie
Selten:	Arzneimittel-induzierter Lupus erythematodes*

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Selten:	Nephrotisches Syndrom*, Glomerulosklerose* (siehe Abschnitt 4.4)
---------	--

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Sehr häufig:	Entzündungen der Injektionsstelle, Hautreaktionen an der Injektionsstelle, grippeähnliche Symptome
Häufig:	Schmerzen an der Injektionsstelle, Müdigkeit, Rigor, Fieber
Gelegentlich:	Nekrosen an der Injektionsstelle, Schwellung an der Injektionsstelle, Abszess an der Injektionsstelle, Infektionen an der Injektionsstelle*, vermehrtes Schwitzen*
Selten:	Zellulitis an der Injektionsstelle*
Nicht bekannt:	Pannikulitis (an der Injektionsstelle)

Kinder und Jugendliche

Es wurden keine formellen klinischen Prüfungen oder pharmakokinetischen Studien mit Kindern oder Jugendlichen durchgeführt. Die begrenzten Sicherheitsdaten deuten darauf hin, dass das Sicherheitsprofil bei Kindern und Jugendlichen (2 bis 17 Jahre alt), die Rebif 22 Mikrogramm oder 44 Mikrogramm dreimal wöchentlich erhalten, dem Sicherheitsprofil von Erwachsenen ähnelt.

Klasseneffekte

Die Anwendung von Interferonen wurde mit Anorexie, Schwindel, Angstzuständen, Arrhythmien, Gefäßerweiterung, Herzklopfen, Menorrhagie und Metrorrhagie in Verbindung gebracht. Während der Behandlung mit Beta-Interferonen kann es zu einer gesteigerten Autoantikörperbildung kommen.

Pulmonale arterielle Hypertonie

Im Zusammenhang mit der Anwendung von Produkten, die Interferon beta enthalten, wurde über Fälle von pulmonaler arterieller Hypertonie (PAH) berichtet. Die Ereignisse wurden zu unterschiedlichen Zeitpunkten gemeldet, unter anderem bis zu einigen Jahren nach dem Behandlungsbeginn mit Interferon beta.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Im Falle einer Überdosierung müssen die Patienten zur Beobachtung stationär aufgenommen werden und eine entsprechend unterstützende Behandlung erhalten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunstimulanzien, Interferone, ATC-Code: L03 AB07

Interferone sind eine Gruppe von endogenen Glykoproteinen, die immunmodulatorische, antivirale und antiproliferative Eigenschaften aufweisen.

Rebif (Interferon beta-1a) hat dieselbe Aminosäuresequenz wie das endogene, menschliche Interferon beta. Es wird von Säugetierzellen produziert (Ovarialzellen des chinesischen Hamsters) und ist deshalb glykosyliert wie das natürliche Protein.

Unabhängig vom Applikationsweg hat die Verabreichung von Rebif ausgeprägte pharmakodynamische Veränderungen zur Folge. Nach einer einmaligen Dosis erhöht sich innerhalb von 24 Stunden die Aktivität der 2-5A Synthetase sowohl intrazellulär wie auch im Serum. Außerdem erhöhen sich im gleichen Zeitraum die Serumkonzentrationen von beta-2-Mikroglobulin und Neopterin. Innerhalb von zwei Tagen beginnen diese Werte wieder zu fallen. Intramuskuläre und subkutane Verabreichung liefern völlig deckungsgleiche Reaktionen. Nach viermal wiederholter subkutaner Applikation alle 48 Stunden bleiben diese biologischen Antworten ohne Anzeichen einer Toleranzentwicklung erhalten.

Bei gesunden Probanden induziert Interferon beta-1 nach Anwendung subkutaner Dosen biologische Responsemarker (z. B. 2',5'-OAS-Aktivität, Neopterin und Beta-2-Mikroglobulin). Der Zeitpunkt bis zum Erreichen der Maximalkonzentrationen nach einer einzelnen subkutanen Injektion lag bei 24 bis 48 Stunden für Neopterin, Beta-2-Mikroglobulin und 2',5'-OAS sowie 12 Stunden für die MX1- und 24 Stunden für die OAS1- und OAS2-Genexpression. Vergleichbare Maximalwerte bezüglich Konzentration und Zeitpunkt wurden bei den meisten dieser Marker nach der ersten und sechsten Anwendung beobachtet.

Der genaue Wirkungsmechanismus von Rebif bei Multipler Sklerose wird noch untersucht.

Schubförmig remittierende Multiple Sklerose

Die Unbedenklichkeit und die Wirksamkeit von Rebif wurden bei Patienten mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose in Dosen von 11 bis 44 Mikrogramm (3-12 Millionen I.E.) untersucht, die subkutan dreimal in der Woche verabreicht wurden. Dabei wurde nachgewiesen, dass Rebif 22 Mikrogramm in der zugelassenen Dosierung die Häufigkeit (annähernd um 30% innerhalb von zwei Jahren) und Schwere klinischer Schübe bei Patienten verringert, die in den vorausgegangenen zwei Jahren mindestens zwei Schübe und zu Studienbeginn einen EDSS von 0-5,0 hatten. Der Anteil an Patienten mit Verschlechterung der Behinderung reduzierte sich von 39% (Placebo) auf 30% (Rebif 22 Mikrogramm). Definitionsgemäß lag eine Verschlechterung dann vor, wenn bei der Bestimmung des EDSS-Werts drei Monate später ein Anstieg um mindestens einen Punkt zu verzeichnen war. Über 4 Jahre war die Reduktion der mittleren Exazerbationsrate 22% bei

Patienten, die mit Rebif 22 Mikrogramm behandelt wurden und 29% bei Patienten, die mit Rebif 44 Mikrogramm behandelt wurden, verglichen mit einer Patientengruppe, die 2 Jahre mit Placebo und danach 2 Jahre entweder mit Rebif 22 oder mit Rebif 44 Mikrogramm behandelt wurden.

Sekundär progrediente Multiple Sklerose

In einer 3-Jahresstudie mit Patienten mit sekundär progredienter Multipler Sklerose (EDSS 3-6,5) mit nachweislicher klinischer Progression in den vorausgegangenen zwei Jahren, die in den vorausgegangenen 8 Wochen keine Schübe hatten, hatte Rebif keine signifikante Wirkung auf das Fortschreiten der Behinderung, aber die Schubrate war um etwa 30% reduziert. Bei einem Patientenkollektiv, das in 2 Untergruppen (diejenigen mit und diejenigen ohne Schübe innerhalb von 2 Jahren vor Eintritt in die Studie) unterteilt worden ist, war keine Wirkung auf die Behinderung bei Patienten ohne Schübe feststellbar. Aber bei Patienten mit Schüben war der Anteil derjenigen mit Fortschreiten der Behinderung am Ende der Studie reduziert von 70% (Placebo – Gruppe) gegenüber 57% (Rebif 22 Mikrogramm und 44 Mikrogramm zusammen). Diese Ergebnisse, die in einer Untergruppe an Patienten a posteriori erzielt worden sind, sollten vorsichtig interpretiert werden.

Primär progrediente Multiple Sklerose

Rebif wurde bei Patienten mit primär progredienter Multipler Sklerose noch nicht untersucht und sollte bei diesen Patienten nicht verwendet werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach intravenöser Verabreichung bei gesunden Probanden zeigt Interferon beta-1a einen steilen multi-exponentiellen Abfall, wobei sich der Serumspiegel proportional zur Dosis verhält. Subkutane und intramuskuläre Anwendung von Rebif sind bezüglich der Verfügbarkeit von Interferon beta äquivalent.

Verteilung

Nach wiederholten subkutanen Injektionen von 22 und 44 Mikrogramm Rebif wurden Maximalkonzentrationen typischerweise nach 8 Stunden beobachtet, wenn auch mit einer hohen Variabilität.

Elimination

Nach wiederholten subkutanen Dosen erhöhten sich bei gesunden Probanden die wichtigsten PK-Parameter (AUC_{tau} und C_{max}) proportional zum Anstieg der Dosis von 22 Mikrogramm auf 44 Mikrogramm. Die geschätzte scheinbare Halbwertszeit beträgt 50 bis 60 Stunden, was mit der beobachteten Akkumulation nach mehrfacher Verabreichung übereinstimmt.

Metabolismus

Interferon beta-1a wird hauptsächlich durch Leber und Nieren metabolisiert und ausgeschieden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe und Genotoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Rebif wurde nicht auf Karzinogenität hin untersucht.

Eine Studie zur Embryo- bzw. fetalen Toxizität an Affen ergab keine Hinweise auf reproduktive Schäden. In tierexperimentellen Studien mit anderen Alpha- und Beta-Interferonen wurde ein erhöhtes Abortrisiko beobachtet. Es liegen keine Informationen über die Auswirkungen von Interferon beta-1a auf die männliche Fertilität vor.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mannitol
Poloxamer 188
L-Methionin
Benzylalkohol
Natriumacetat
Essigsäure (zur Anpassung des pH-Werts)
Natriumhydroxid (zur Anpassung des pH-Werts)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

18 Monate.
Nach der ersten Injektion innerhalb von 28 Tagen zu verbrauchen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C), möglichst weit entfernt vom Gefrierteil. Nicht einfrieren. Die Patronen in der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Der Applikator (RebiSmart) mit eingesetzter Rebif-Fertig-Patrone muss im Kühlschrank (2°C - 8°C) in der mitgelieferten Aufbewahrungsbox gelagert werden.

Zur Anwendung unterwegs kann der Patient Rebif aus dem Kühlschrank entnehmen und bei maximal 25°C über einen einmaligen Zeitraum bis zu 14 Tagen aufbewahren. Rebif muss danach wieder in den Kühlschrank zurückgelegt und vor Ablauf des Verfalldatums verbraucht werden.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Patronen aus Typ-1-Glas mit Kolbenstopfen (Gummi) und Bördelkappe (Aluminium und Halobutylgummi); Inhalt: 1,5 ml Injektionslösung.

Packungen mit 4 oder 12 Patronen.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die Injektionslösung in der Fertig-Patrone ist gebrauchsfertig zur Anwendung im elektronischen RebiSmart-Injektionsapplikator. Zur Aufbewahrung des Applikators mit eingesetzter Patrone siehe Abschnitt 6.4.

Zur mehrmaligen Anwendung. Die Lösung darf nur angewendet werden, wenn sie klar bis opaleszent ist, keine Schwebstoffe enthält und keine sichtbaren Anzeichen von Zersetzung erkennbar sind.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Niederlande

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/98/063/008
EU/1/98/063/018

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 04. Mai 1998
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 04. Mai 2008

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Rebif 44 Mikrogramm/0,5 ml Injektionslösung in einer Patrone

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Fertig-Patrone enthält 132 Mikrogramm (36 M.I.E.*) Interferon beta-1a** in 1,5 ml Lösung (entsprechend 88 Mikrogramm/ml).

* Millionen internationaler Einheiten, ermittelt mittels eines zytopathischen Effekt (CPE)-Bioassays gegen den internen Interferon beta-1a Standard, der auf den gegenwärtigen internationalen NIH-Standard geeicht wurde (GB-23-902-531).

** produziert von Ovarialzellen des chinesischen Hamsters (CHO-K1) durch rekombinante DNA-Technologie

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Enthält 2,5 mg Benzylalkohol pro 0,5-ml-Dosis. Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung in einer Patrone.

Klare bis opaleszente Lösung mit einem pH von 3,7 bis 4,1 und einer Osmolarität von 250 bis 450 mosm/l.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Rebif wird angewendet zur Behandlung von

- Patienten mit einem einzelnen demyelinisierenden Ereignis mit aktivem Entzündungsprozess, wenn alternative Diagnosen ausgeschlossen wurden und wenn ein hohes Risiko besteht, dass sich eine klinisch manifeste Multiple Sklerose entwickelt (siehe Abschnitt 5.1)
- Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose. In klinischen Studien wurde dies durch zwei oder mehr akute Schübe innerhalb der vorausgegangenen zwei Jahre charakterisiert (siehe Abschnitt 5.1).

Bei Patienten mit sekundär progredienter Multipler Sklerose ohne vorhandene Schubaktivität konnte eine Wirksamkeit nicht nachgewiesen werden (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung ist unter der Aufsicht eines Arztes einzuleiten, der in der Behandlung von Multipler Sklerose erfahren ist.

Für Patienten, die eine Behandlung mit Rebif beginnen, steht eine Packung mit Rebif 8,8 Mikrogramm und Rebif 22 Mikrogramm zur Verfügung, die dem Bedarf des Patienten für den ersten Behandlungsmonat entspricht.

Dosierung

Bei der erstmaligen Anwendung von Rebif wird empfohlen, die Behandlung entsprechend dem folgenden Schema mit einer Dosis von 8,8 Mikrogramm subkutan zu beginnen und die Dosis über einen Zeitraum von 4 Wochen bis zum Erreichen der Zieldosis zu steigern, um die Entwicklung einer Tachyphylaxie zu ermöglichen, wodurch das Auftreten von Nebenwirkungen verringert wird:

	Empfohlene Titration (% der endgültigen Dosis)	Titrationdosis für Rebif 44 Mikrogramm dreimal wöchentlich (3xwöchentl.)
Wochen 1-2	20%	8,8 Mikrogramm 3xwöchentl.
Wochen 3-4	50%	22 Mikrogramm 3xwöchentl.
Wochen 5+	100%	44 Mikrogramm 3xwöchentl.

Erstes demyelinisierendes Ereignis

Die Dosierung für Patienten, bei denen ein erstes demyelinisierendes Ereignis eingetreten ist, beträgt 44 Mikrogramm Rebif dreimal pro Woche als subkutane Injektion.

Schubförmige Multiple Sklerose

Die empfohlene Dosierung von Rebif ist 44 Mikrogramm, dreimal pro Woche durch subkutane Injektion verabreicht. Eine niedrigere Dosierung von 22 Mikrogramm, ebenfalls dreimal pro Woche subkutan zu injizieren, wird zur Behandlung derjenigen Patienten empfohlen, die, nach Ansicht des behandelnden Arztes, die höhere Dosierung nicht vertragen können.

Kinder und Jugendliche

Es wurden keine formellen klinischen Prüfungen oder pharmakokinetischen Studien mit Kindern oder Jugendlichen durchgeführt. In einer retrospektiven Kohortenstudie mit Kindern und Jugendlichen wurden jedoch Sicherheitsdaten zu Rebif aus den Patientenakten von Kindern (n=52) und Jugendlichen (n=255) erhoben. Die Ergebnisse dieser Studie deuten darauf hin, dass das Sicherheitsprofil bei Kindern (2 bis 11 Jahre alt) und Jugendlichen (12 bis 17 Jahre alt), die Rebif 22 Mikrogramm oder 44 Mikrogramm subkutan dreimal wöchentlich erhalten, dem Sicherheitsprofil von Erwachsenen ähnelt.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Rebif bei Kindern im Alter von weniger als 2 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Rebif darf in dieser Altersgruppe nicht angewendet werden.

Art der Anwendung

Die Rebif Injektionslösung zur subkutanen Anwendung in einer Patrone ist für die mehrmalige Anwendung mit dem elektronischen RebiSmart-Injektionsapplikator und nach entsprechender Schulung des Patienten bzw. der Pflegekraft gedacht.

Bei der Anwendung sind die Anweisungen in der Packungsbeilage dieses Arzneimittels sowie die entsprechende Bedienungsanleitung von RebiSmart zu beachten.

Vor der Injektion und für weitere 24 Stunden nach jeder Injektion wird die Gabe eines fiebersenkenden Analgetikums empfohlen, um die grippeähnlichen Symptome zu vermindern, die mit der Gabe von Rebif verbunden sind.

Zum gegenwärtigen Zeitpunkt ist noch nicht bekannt, wie lange die Patienten behandelt werden sollen. Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Rebif wurde über einen Behandlungszeitraum von 4 Jahren hinaus nicht nachgewiesen. Es wird empfohlen, dass der behandelnde Arzt mindestens alle 2 Jahre innerhalb der ersten 4 Behandlungsjahre eine gründliche Untersuchung des Patienten durchführt und dann anhand der Untersuchungsergebnisse individuell entscheidet, ob die Behandlung mit Rebif fortgeführt werden soll.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen natürliches oder rekombinantes Interferon beta oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Akute schwere Depression und/oder Suizidgedanken (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Allgemeine Empfehlungen

Die Patienten sind über die häufigsten Nebenwirkungen, die bei einer Behandlung mit Interferon beta auftreten können, zu informieren, darunter auch über die Symptome des grippeähnlichen Syndroms (siehe Abschnitt 4.8). Diese Symptome zeigen sich am deutlichsten zu Beginn der Behandlung und lassen in ihrer Häufigkeit und Schwere im weiteren Behandlungsverlauf nach.

Thrombotische Mikroangiopathie (TMA)

Bei der Behandlung mit Interferon beta-Arzneimitteln wurden Fälle von thrombotischer Mikroangiopathie, die sich als thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (TTP) oder hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS) manifestierte, einschließlich Fälle mit Todesfolge, berichtet. Die Ereignisse wurden zu unterschiedlichen Zeitpunkten während der Behandlung gemeldet und können mehrere Wochen bis mehrere Jahre nach Beginn der Behandlung mit Interferon beta auftreten. Zu den frühen klinischen Zeichen gehören Thrombozytopenie, Neuauftreten einer Hypertonie, Fieber, ZNS-Symptome (z.B. Verwirrtheit und Parese) und eingeschränkte Nierenfunktion. Zu den Laborbefunden, die auf TMA hinweisen können, gehören verminderte Thrombozytenzahl, erhöhter Serum-Laktatdehydrogenase (LDH)-Spiegel aufgrund von Hämolyse sowie Schistozysten (fragmentierte Erythrozyten) im Blutausstrich. Daher werden beim Beobachten klinischer Zeichen einer TMA weitere Untersuchungen des Thrombozytenspiegels, der Serum-LDH, des Blutausstriches und der Nierenfunktion empfohlen. Bei Diagnose einer TMA ist eine umgehende Behandlung (ggf. mit Plasmaaustausch) erforderlich und ein sofortiges Absetzen von Rebif wird empfohlen.

Depressionen und Suizidgedanken

Rebif ist bei Patienten mit Depressionen in der Anamnese oder als akute Diagnose, insbesondere bei bekannten Suizidgedanken, mit Vorsicht anzuwenden (siehe Abschnitt 4.3). Es ist bekannt, dass Depressionen und Suizidgedanken bei Patienten mit Multipler Sklerose und während der Anwendung von Interferonen häufiger auftreten. Patienten, die mit Rebif behandelt werden, sollen angehalten werden, jedes Anzeichen einer Depression oder Suizidgedanken unverzüglich ihrem behandelnden Arzt mitzuteilen. Patienten, die Depressionen entwickeln, müssen während der Therapie mit Rebif genau überwacht und entsprechend behandelt werden. Ein Absetzen der Behandlung mit Rebif ist in Erwägung zu ziehen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.8).

Krampfanfälle

Rebif ist bei Patienten mit Krampfanfällen in der Anamnese sowie bei Patienten unter Therapie mit Antiepileptika, besonders, wenn damit die Erkrankung nicht adäquat kontrolliert ist, mit Vorsicht anzuwenden (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8).

Herzerkrankungen

Patienten mit Herzerkrankungen, wie Angina pectoris, kongestiver Herzinsuffizienz oder Arrhythmie, sind zu Beginn der Behandlung mit Interferon beta-1a sorgfältig auf eine mögliche Verschlechterung ihres klinischen Zustandes hin zu überwachen. Die Symptome des grippeähnlichen Syndroms, das bei der Behandlung mit Interferon beta-1a beobachtet wurde, können sich bei Patienten mit einem Herzleiden als zusätzlich belastend erweisen.

Nekrosen an der Injektionsstelle

Bei Patienten, die Rebif anwendeten, wurde über Nekrosen an der Injektionsstelle berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Um das Risiko von Nekrosen an der Injektionsstelle zu minimieren, sind die Patienten anzuweisen,

- die Injektion unter aseptischen Bedingungen vorzunehmen
- bei jeder Dosis die Injektionsstelle zu wechseln.

Die Vorgehensweise der Patienten bei der Selbstverabreichung ist in regelmäßigen Abständen zu überprüfen, vor allem, wenn Reaktionen an der Injektionsstelle aufgetreten sind.

Die Patienten sind anzuweisen, vor weiteren Injektionen von Rebif den Arzt zu konsultieren, falls sie Läsionen der Haut an der Injektionsstelle bemerken, die mit Schwellung oder Flüssigkeitsabsonderung einhergehen. Bei Patienten mit mehreren Läsionen ist Rebif bis zur Heilung der Läsionen abzusetzen. Patienten mit nur einer Läsion können die Behandlung fortsetzen, vorausgesetzt, dass es sich um keine zu großflächige Nekrose handelt.

Leberfunktionsstörung

In klinischen Studien mit Rebif kam es häufig zu einer asymptomatischen Erhöhung der Lebertransaminasen (insbesondere Alaninaminotransferase ALT). 1-3% der Patienten entwickelten Lebertransaminasenerhöhungen über dem 5fachen des oberen Normwertes. In Abwesenheit von klinisch relevanten Symptomen sollte der Serum-ALT-Spiegel vor Therapiebeginn sowie 1 Monat, 3 Monate, 6 Monate nach Therapiebeginn und danach in regelmäßigen Abständen kontrolliert werden. Eine Reduzierung der Rebif-Dosis ist in Betracht zu ziehen, wenn der ALT -Wert über das 5fache des oberen Normwertes ansteigt. Die Dosis kann nach und nach wieder erhöht werden, wenn sich die Enzym Spiegel wieder normalisiert haben. Die Behandlung mit Rebif sollte bei Patienten mit einer schweren Lebererkrankung in der Anamnese, bei klinischen Anzeichen für eine aktive Lebererkrankung, bei Alkoholmissbrauch oder erhöhter Serum-ALT (>2,5facher oberer Normwert) mit Vorsicht begonnen werden. Die Behandlung mit Rebif muss abgebrochen werden, wenn Gelbsucht oder andere klinische Symptome einer Leberfunktionsstörung auftreten.

Rebif kann, wie andere Beta-Interferone, schwere Leberschädigungen verursachen, darunter auch akutes Leberversagen (siehe Abschnitt 4.8). Die meisten Fälle einer schweren Leberschädigung traten in den ersten sechs Behandlungsmonaten auf. Der Wirkmechanismus dieser seltenen symptomatischen Leberfunktionsstörung ist noch unbekannt. Spezielle Risikofaktoren konnten nicht identifiziert werden.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Nephrotisches Syndrom

Während der Behandlung mit Interferon-beta-Präparaten wurden Fälle von nephrotischem Syndrom mit verschiedenen zugrundeliegenden Nephropathien berichtet, darunter kollabierende fokal-segmentale Glomerulosklerose (FSGS), Minimal-Change-Disease (MCD), membranproliferative Glomerulonephritis (MPGN) und membranöse Glomerulopathie (MGN). Die Ereignisse wurden zu unterschiedlichen Zeitpunkten während der Behandlung beobachtet und können auch noch nach mehrjähriger Behandlung mit Interferon beta auftreten. Daher wird eine regelmäßige Beobachtung auf frühe Anzeichen und Symptome, wie z. B. Ödeme, Proteinurie und Nierenfunktionsstörungen, vor

allem bei Patienten mit einem erhöhten Risiko für Nierenerkrankungen, empfohlen. Ein nephrotisches Syndrom erfordert eine sofortige Behandlung, und ein Absetzen der Behandlung mit Rebif muss erwogen werden.

Abweichungen bei Laborparametern

Die Anwendung von Interferonen kann zu Abweichungen bei Laborparametern führen. Dieses kann bei Rebif 44 Mikrogramm mit leicht höherer Inzidenz, als bei Rebif 22 Mikrogramm auftreten. Deshalb wird empfohlen, zusätzlich zu den sonst bei Multiple-Sklerose-Patienten üblichen Labortests, Kontrollen der Leberenzymwerte sowie des großen Blutbildes, des Differentialblutbildes und der Thrombozytenzahl durchzuführen. Diese Untersuchungen sollten in regelmäßigen Intervallen (1, 3 und 6 Monate) nach Therapiebeginn und danach auch bei Abwesenheit klinischer Symptome in periodischen Abständen wiederholt werden. Diese Tests sind bei Behandlungsbeginn mit Rebif 44 Mikrogramm häufiger durchzuführen.

Schilddrüsenerkrankungen

Gelegentlich können sich bei Patienten, die mit Rebif behandelt werden, neue Schilddrüsenfunktionsstörungen entwickeln oder es können sich bereits bestehende Schilddrüsenfunktionsstörungen verschlechtern. Tests der Schilddrüsenfunktion sind zu Beginn und bei abnormen Werten alle 6 -12 Monate nach Therapiebeginn zu empfehlen. Bei normalen Ausgangswerten sind Routineuntersuchungen nicht notwendig, sind aber durchzuführen, wenn klinische Befunde einer Schilddrüsenfunktionsstörung auftreten (siehe Abschnitt 4.8).

Schwere Nieren- oder Leberschäden und schwere Myelosuppression

Bei Patienten mit schweren Nieren- oder Leberschäden, sowie bei Patienten mit schwerer Myelosuppression ist Interferon beta-1a mit Vorsicht anzuwenden und eine ständige Überwachung in Betracht zu ziehen.

Neutralisierende Antikörper

Im Serum können sich neutralisierende Antikörper gegen Interferon beta-1a entwickeln. Die genaue Inzidenz der Antikörperbildung ist noch unklar. Klinische Studien zeigen, dass nach 24- bis 48-monatiger Behandlung mit Rebif 44 Mikrogramm ungefähr 13 bis 14% der Patienten persistierende Serumantikörper gegen Interferon beta-1a entwickeln. Es hat sich gezeigt, dass das Vorhandensein von Antikörpern die pharmakodynamische Response auf Interferon beta-1a abschwächt (beta-2-Mikroglobulin und Neopterin). Obwohl die klinische Bedeutung der Antikörperbildung noch nicht völlig entschlüsselt ist, wird die Bildung neutralisierender Antikörper mit einer verringerten Wirksamkeit in Bezug auf klinische und MRI-Parameter in Zusammenhang gebracht. Wenn der Patient nur in sehr geringem Maße auf die Therapie mit Rebif anspricht und er neutralisierende Antikörper aufweist, muss der behandelnde Arzt das Nutzen/Risikoverhältnis einer weiteren Therapie mit Rebif neu beurteilen.

Die Verwendung verschiedenartiger Testverfahren zur Bestimmung von Serumantikörpern sowie unterschiedliche Definitionen des Grenzwerts, ab denen das Testergebnis als antikörperpositiv definiert wird, beschränken die Möglichkeit, die Antigenität verschiedener Produkte miteinander zu vergleichen.

Andere Formen der Multiplen Sklerose

Es liegen nur wenige Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit bei stationären Patienten mit Multipler Sklerose vor. Rebif wurde nicht an Patienten mit einer primären progressiven Multiplen Sklerose geprüft und darf bei diesen Patienten nicht angewendet werden.

Sonstige Bestandteile

Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

Benzylalkohol

Dieses Arzneimittel enthält Benzylalkohol. Benzylalkohol kann allergische Reaktionen hervorrufen.

Patienten unter 3 Jahren sind auf respiratorische Symptome zu überwachen.

Schwangere oder stillende Patientinnen sind über das potenzielle Risiko des sonstigen Bestandteils Benzylalkohol zu informieren, der sich mit der Zeit anreichern und eine metabolische Azidose verursachen kann. Die Anwendung sollte mit Vorsicht erfolgen bei Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion, da das potenzielle Risiko der Akkumulation des sonstigen Bestandteils Benzylalkohol besteht, was eine metabolische Azidose verursachen kann.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit Interferon beta-1a beim Menschen durchgeführt.

Es wird berichtet, dass Interferone die Aktivität von Cytochrom-P450-abhängigen Leberenzymen bei Menschen und Tieren senken. Arzneimittel mit geringer therapeutischer Breite, deren Clearance weitgehend vom Cytochrom-P450-System der Leber abhängig ist, wie z.B. Antiepileptika und einige Klassen von Antidepressiva, sind in Kombination mit Rebif mit Vorsicht anzuwenden.

Die Wechselwirkung zwischen Rebif und Corticosteroiden oder Adrenocorticotropin (ACTH) wurde nicht systematisch untersucht. Klinische Studien weisen darauf hin, dass Multiple-Sklerose-Patienten während eines Schubes Rebif gleichzeitig mit Corticosteroiden oder ACTH erhalten können.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Weitreichende Erfahrungen (mehr als 1000 Schwangerschaftsausgänge) aus Registern und nach Markteinführung deuten nicht auf ein erhöhtes Risiko für schwere angeborene Fehlbildungen nach Exposition gegenüber Interferon beta vor der Empfängnis oder während des ersten Schwangerschaftstrimenons hin. Die Dauer der Exposition während des ersten Trimenons ist jedoch nicht genau bekannt, da die Daten zu einem Zeitpunkt erhoben wurden, als die Anwendung von Interferon beta während der Schwangerschaft kontraindiziert war und die Behandlung wahrscheinlich unterbrochen wurde, als eine Schwangerschaft festgestellt und/oder bestätigt wurde. Die Erfahrungen mit einer Exposition während des zweiten und dritten Schwangerschaftstrimenons sind sehr begrenzt.

Basierend auf Daten aus Tierstudien (siehe Abschnitt 5.3) besteht ein potenziell erhöhtes Risiko für Spontanaborte. Das Risiko von Spontanaborten bei mit Interferon beta exponierten schwangeren Frauen kann anhand der derzeit vorliegenden Daten nicht ausreichend bewertet werden, aber die Daten weisen bisher nicht auf ein erhöhtes Risiko hin.

Falls klinisch erforderlich, kann die Anwendung von Rebif während der Schwangerschaft in Betracht gezogen werden.

Stillzeit

Begrenzte Informationen zum Übergang von Interferon beta-1a in die Muttermilch, zusammen mit den chemisch/physiologischen Eigenschaften von Interferon beta, lassen vermuten, dass die in die Muttermilch ausgeschiedenen Mengen an Interferon beta-1a vernachlässigbar sind. Es werden keine schädlichen Auswirkungen auf das gestillte Neugeborene/Kind erwartet.

Rebif kann während der Stillzeit angewendet werden.

Fertilität

Die Auswirkungen von Rebif auf die Fertilität wurden nicht untersucht.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Unerwünschte Wirkungen auf das zentrale Nervensystem, die mit der Anwendung von Interferon beta in Verbindung gebracht wurden (z.B. Benommenheit) können die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen bei Patienten beeinflussen (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die höchste Fallzahl der Nebenwirkungen, die mit einer Rebif-Therapie einhergehen, bezieht sich auf das grippeähnliche Syndrom. Grippeähnliche Symptome sind in der Regel am deutlichsten zu Beginn der Therapie und nehmen mit Fortsetzung der Behandlung in ihrer Häufigkeit ab.

Bei etwa 70% der mit Rebif behandelten Patienten tritt innerhalb der ersten sechs Monate nach Behandlungsbeginn das typische durch Interferon hervorgerufene grippeähnliche Syndrom auf. Bei etwa 30% der Patienten treten auch Reaktionen an der Injektionsstelle auf, vorwiegend leichte Entzündungen oder Erytheme. Ein asymptomatischer Anstieg von Laborwerten zur Leberfunktion und eine Verminderung der Leukozytenzahl treten ebenfalls häufig auf.

Die Mehrheit der Nebenwirkungen, die unter Interferon beta-1a beobachtet werden, verlaufen gewöhnlich leicht und reversibel und sprechen gut auf eine Dosisreduzierung an. Im Fall von schweren oder anhaltenden Nebenwirkungen kann nach ärztlichem Ermessen die Dosis von Rebif vorübergehend gesenkt oder die Anwendung von Rebif unterbrochen werden.

Auflistung der Nebenwirkungen

Die aufgeführten Nebenwirkungen wurden in klinischen Studien sowie aufgrund von Meldungen nach der Markteinführung ermittelt (*ein Sternchen [*] bezeichnet Nebenwirkungen, die im Rahmen der Arzneimittelüberwachung nach Markteinführung erfasst worden sind*). Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Sehr häufig:	Neutropenie, Lymphopenie, Leukopenie, Thrombozytopenie, Anämie
Selten:	Thrombotische Mikroangiopathie, einschließlich thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura/ hämolytisch-urämischem Syndrom* (Class Label gilt für alle Interferon beta-Arzneimittel; siehe Abschnitt 4.4), Panzytopenie*

Endokrine Erkrankungen

Gelegentlich:	Schilddrüsendysfunktion, meist als Hypo- bzw. Hyperthyreose
---------------	---

Erkrankungen des Immunsystems

Selten: Anaphylaktische Reaktionen*

Leber- und Gallenerkrankungen

Sehr häufig: Asymptomatischer Anstieg der Transaminasen

Häufig: Schwerwiegende Transaminasenerhöhungen

Gelegentlich: Hepatitis mit und ohne Ikterus*

Selten: Leberversagen* (siehe Abschnitt 4.4), Autoimmunhepatitis*

Psychiatrische Erkrankungen

Häufig: Depression, Insomnie

Selten: Suizidversuch*

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Kopfschmerzen

Gelegentlich: Krampfanfälle*

Nicht bekannt: Vorübergehende neurologische Symptome (z. B. Hypoästhesie, Muskelkrampf, Parästhesie, Gehschwierigkeiten, muskuloskelettale Steifigkeit), die eine Exazerbation einer Multiplen Sklerose imitieren können*

Augenerkrankungen

Gelegentlich: Vaskuläre Störungen der Retina (z. B. Retinopathie, Cotton-Wool-Herde und Verschluss einer retinalen Vene oder Arterie)*

Gefäßkrankungen

Gelegentlich: Thromboembolische Ereignisse*

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Gelegentlich: Dyspnoe*

Nicht bekannt: Pulmonale arterielle Hypertonie* (Klassenbezeichnung für Interferon-Produkte siehe Pulmonale arterielle Hypertonie unten)

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Durchfall, Erbrechen, Übelkeit

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: Pruritus, Hautausschlag, erythematöser Ausschlag, makulopapulöser Ausschlag, Alopezie*

Gelegentlich: Urtikaria*

Selten: Quincke-Ödem (Angioödem)*, Erythema multiforme*, Erythema-multiforme-ähnliche Hautreaktionen*, Stevens-Johnson-Syndrom*

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Häufig: Myalgie, Arthralgie

Selten: Arzneimittel-induzierter Lupus erythematodes*

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Selten: Nephrotisches Syndrom*, Glomerulosklerose* (siehe Abschnitt 4.4)

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Sehr häufig: Entzündungen der Injektionsstelle, Hautreaktionen an der Injektionsstelle, grippeähnliche Symptome

Häufig: Schmerzen an der Injektionsstelle, Müdigkeit, Rigor, Fieber

Gelegentlich: Nekrosen an der Injektionsstelle, Schwellung an der Injektionsstelle, Abszess an der Injektionsstelle, Infektionen an der Injektionsstelle*, vermehrtes Schwitzen*

Selten: Zellulitis an der Injektionsstelle*
Nicht bekannt: Pannikulitis (an der Injektionsstelle)

Kinder und Jugendliche

Es wurden keine formellen klinischen Prüfungen oder pharmakokinetischen Studien mit Kindern oder Jugendlichen durchgeführt. Die begrenzten Sicherheitsdaten deuten darauf hin, dass das Sicherheitsprofil bei Kindern und Jugendlichen (2 bis 17 Jahre alt), die Rebif 22 Mikrogramm oder 44 Mikrogramm dreimal wöchentlich erhalten, dem Sicherheitsprofil von Erwachsenen ähnelt.

Klasseneffekte

Die Anwendung von Interferonen wurde mit Anorexie, Schwindel, Angstzuständen, Arrhythmien, Gefäßerweiterung, Herzklopfen, Menorrhagie und Metrorrhagie in Verbindung gebracht. Während der Behandlung mit Beta-Interferonen kann es zu einer gesteigerten Autoantikörperbildung kommen.

Pulmonale arterielle Hypertonie

Im Zusammenhang mit der Anwendung von Produkten, die Interferon beta enthalten, wurde über Fälle von pulmonaler arterieller Hypertonie (PAH) berichtet. Die Ereignisse wurden zu unterschiedlichen Zeitpunkten gemeldet, unter anderem bis zu einigen Jahren nach dem Behandlungsbeginn mit Interferon beta.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Im Falle einer Überdosierung müssen die Patienten zur Beobachtung stationär aufgenommen werden und eine entsprechend unterstützende Behandlung erhalten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunstimulanzien, Interferone, ATC-Code: L03 AB07

Interferone sind eine Gruppe von endogenen Glykoproteinen, die immunmodulatorische, antivirale und antiproliferative Eigenschaften aufweisen.

Rebif (Interferon beta-1a) hat dieselbe Aminosäuresequenz wie das endogene, menschliche Interferon beta. Es wird von Säugetierzellen produziert (Ovarialzellen des chinesischen Hamsters) und ist deshalb glykosyliert wie das natürliche Protein.

Unabhängig vom Applikationsweg hat die Verabreichung von Rebif ausgeprägte pharmakodynamische Veränderungen zur Folge. Nach einer einmaligen Dosis erhöht sich innerhalb von 24 Stunden die Aktivität der 2-5A Synthetase sowohl intrazellulär wie auch im Serum. Außerdem erhöhen sich im gleichen Zeitraum die Serumkonzentrationen von beta-2-Mikroglobulin und Neopterin. Innerhalb von zwei Tagen beginnen diese Werte wieder zu fallen. Intramuskuläre und subkutane Verabreichung liefern völlig deckungsgleiche Reaktionen. Nach viermal wiederholter

subkutaner Applikation alle 48 Stunden bleiben diese biologischen Antworten ohne Anzeichen einer Toleranzentwicklung erhalten.

Bei gesunden Probanden induziert Interferon beta-1 nach Anwendung subkutaner Dosen biologische Responsemarker (z. B. 2',5'-OAS-Aktivität, Neopterin und Beta-2-Mikroglobulin). Der Zeitpunkt bis zum Erreichen der Maximalkonzentrationen nach einer einzelnen subkutanen Injektion lag bei 24 bis 48 Stunden für Neopterin, Beta-2-Mikroglobulin und 2',5'-OAS sowie 12 Stunden für die MX1- und 24 Stunden für die OAS1- und OAS2-Genexpression. Vergleichbare Maximalwerte bezüglich Konzentration und Zeitpunkt wurden bei den meisten dieser Marker nach der ersten und sechsten Anwendung beobachtet.

Der genaue Wirkungsmechanismus von Rebif bei Multipler Sklerose wird noch untersucht.

Einzelnes klinisches Ereignis, das auf Multiple Sklerose hindeutet

Es wurde eine kontrollierte klinische Studie über einen Zeitraum von 2 Jahren mit Rebif an Patienten mit einem einzelnen klinischen Ereignis durchgeführt, das auf eine Demyelinisierung durch Multiple Sklerose hindeutete. Die in die Studie aufgenommenen Patienten hatten mindestens zwei klinisch stumme Läsionen in der T2-gewichteten MRT-Aufnahme, mit einer Größe von mindestens 3 mm, wobei mindestens eine dieser Läsionen ovoid oder periventrikulär oder infratentoriell war. Dabei musste jegliche Erkrankung außer Multipler Sklerose, die die Zeichen und Symptome des Patienten besser erklären könnte, ausgeschlossen worden sein.

Die Patienten wurden per Randomisierung einer doppelblinden Behandlung mit entweder Rebif 44 Mikrogramm dreimal pro Woche, Rebif 44 Mikrogramm einmal pro Woche oder Placebo zugeteilt. Falls ein zweites klinisches demyelinisierendes Ereignis auftrat, das das Vorliegen einer Multiplen Sklerose eindeutig bestätigte, wurde die Behandlung dieser Patienten auf die empfohlene Dosierung von Rebif 44 Mikrogramm dreimal pro Woche als offene Behandlung umgestellt, wobei die Verblindung bezüglich der initialen Randomisierung beibehalten wurde.

Die in dieser Studie erzielten Wirksamkeitsergebnisse für Rebif 44 Mikrogramm dreimal pro Woche im Vergleich zu Placebo sind wie folgt:

Statistischer Parameter	Behandlung		Behandlungsvergleich Rebif 44 µg 3xwöchentl. versus Placebo		
	Placebo (n=171)	Rebif 44 µg 3xwöchentl. (n=171)	Risiko- reduktion	Cox- Proportional- Hazard-Ratio [95%-KI]	Log- Rank- p-Wert
Konversion zu McDonald (2005)					
Anzahl Ereignisse	144	106	51%	0,49 [0,38;0,64]	<0,001
KM-Schätzer	85,8%	62,5%			
Konversion zu CDMS					
Anzahl Ereignisse	60	33	52%	0,48 [0,31;0,73]	<0,001
KM-Schätzer	37,5%	20,6%			
Mittlere Anzahl kombinierter einzelner aktiver Läsionen nach Proband und Aufnahme während der doppelblinden Periode					
Mittelwert der kleinsten Quadrate (SE)	2,59 (0,30)	0,50 (0,06)	81%	0,19 [0,14;0,26]*	<0,001

KI: Konfidenzintervall

* Verhältnis des Mittelwerts der kleinsten Quadrate [95 % KI]

Gegenwärtig existiert keine etablierte Definition für Hochrisikopatienten, wenngleich nach einem eher konservativen Ansatz mindestens neun T2-hyperintense Läsionen auf der Initialaufnahme und mindestens eine neue T2- oder eine neue Gd-anreichernde Läsion auf der Folgeaufnahme, die mindestens 1 Monat nach der Initialaufnahme angefertigt wurde, akzeptiert werden. Auf jeden Fall ist

eine Behandlung nur bei solchen Patienten in Betracht zu ziehen, die als Hochrisikopatienten eingestuft werden.

Schubförmig remittierende Multiple Sklerose

Die Unbedenklichkeit und die Wirksamkeit von Rebif wurden bei Patienten mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose in Dosen von 11 bis 44 Mikrogramm (3-12 Millionen I.E.) untersucht, die subkutan dreimal in der Woche verabreicht wurden. Dabei wurde nachgewiesen, dass Rebif 44 Mikrogramm in der zugelassenen Dosierung die Häufigkeit (annähernd um 30% innerhalb von zwei Jahren) und Schwere klinischer Schübe bei Patienten verringert, die in den vorausgegangenen zwei Jahren mindestens zwei Schübe und zu Studienbeginn einen EDSS von 0-5,0 hatten. Der Anteil an Patienten mit Verschlechterung der Behinderung reduzierte sich von 39% (Placebo) auf 27% (Rebif 44 Mikrogramm). Definitionsgemäß lag eine Verschlechterung dann vor, wenn bei der Bestimmung des EDSS-Werts drei Monate später ein Anstieg um mindestens einen Punkt zu verzeichnen war. Über 4 Jahre war die Reduktion der mittleren Exazerbationsrate 22% bei Patienten, die mit Rebif 22 Mikrogramm behandelt wurden und 29% bei Patienten, die mit Rebif 44 Mikrogramm behandelt wurden, verglichen mit einer Patientengruppe, die 2 Jahre mit Placebo und danach 2 Jahre entweder mit Rebif 22 oder mit Rebif 44 Mikrogramm behandelt wurden.

Sekundär progrediente Multiple Sklerose

In einer 3-Jahresstudie mit Patienten mit sekundär progredienter Multipler Sklerose (EDSS 3-6,5) mit nachweislicher klinischer Progression in den vorausgegangenen zwei Jahren, die in den vorausgegangenen 8 Wochen keine Schübe hatten, hatte Rebif keine signifikante Wirkung auf das Fortschreiten der Behinderung, aber die Schubrate war um etwa 30% reduziert. Bei einem Patientenkollektiv, das in 2 Untergruppen (diejenigen mit und diejenigen ohne Schübe innerhalb von 2 Jahren vor Eintritt in die Studie) unterteilt worden ist, war keine Wirkung auf die Behinderung bei Patienten ohne Schübe feststellbar. Aber bei Patienten mit Schüben war der Anteil derjenigen mit Fortschreiten der Behinderung am Ende der Studie reduziert von 70% (Placebo – Gruppe) gegenüber 57% (Rebif 22 Mikrogramm und 44 Mikrogramm zusammen). Diese Ergebnisse, die in einer Untergruppe an Patienten a posteriori erzielt worden sind, sollten vorsichtig interpretiert werden.

Primär progrediente Multiple Sklerose

Rebif wurde bei Patienten mit primär progredienter Multipler Sklerose noch nicht untersucht und sollte bei diesen Patienten nicht verwendet werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach intravenöser Verabreichung bei gesunden Probanden zeigt Interferon beta-1a einen steilen multi-exponentiellen Abfall, wobei sich der Serumspiegel proportional zur Dosis verhält. Subkutane und intramuskuläre Anwendung von Rebif sind bezüglich der Verfügbarkeit von Interferon beta äquivalent.

Verteilung

Nach wiederholten subkutanen Injektionen von 22 und 44 Mikrogramm Rebif wurden Maximalkonzentrationen typischerweise nach 8 Stunden beobachtet, wenn auch mit einer hohen Variabilität.

Elimination

Nach wiederholten subkutanen Dosen erhöhten sich bei gesunden Probanden die wichtigsten PK-Parameter (AUC_{tau} und C_{max}) proportional zum Anstieg der Dosis von 22 Mikrogramm auf 44 Mikrogramm. Die geschätzte scheinbare Halbwertszeit beträgt 50 bis 60 Stunden, was mit der beobachteten Akkumulation nach mehrfacher Verabreichung übereinstimmt.

Metabolismus

Interferon beta-1a wird hauptsächlich durch Leber und Nieren metabolisiert und ausgeschieden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe und Genotoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Rebif wurde nicht auf Karzinogenität hin untersucht.

Eine Studie zur Embryo- bzw. fetalen Toxizität an Affen ergab keine Hinweise auf reproduktive Schäden. In tierexperimentellen Studien mit anderen Alpha- und Beta-Interferonen wurde ein erhöhtes Abortrisiko beobachtet. Es liegen keine Informationen über die Auswirkungen von Interferon beta-1a auf die männliche Fertilität vor.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mannitol
Poloxamer 188
L-Methionin
Benzylalkohol
Natriumacetat
Essigsäure (zur Anpassung des pH-Werts)
Natriumhydroxid (zur Anpassung des pH-Werts)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

18 Monate.
Nach der ersten Injektion innerhalb von 28 Tagen zu verbrauchen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C), möglichst weit entfernt vom Gefrierteil. Nicht einfrieren. Die Patrone in der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Der Applikator (RebiSmart) mit eingesetzter Rebif-Fertig-Patrone muss im Kühlschrank (2°C - 8°C) in der mitgelieferten Aufbewahrungsbox gelagert werden.

Zur Anwendung unterwegs kann der Patient Rebif aus dem Kühlschrank entnehmen und bei maximal 25°C über einen einmaligen Zeitraum bis zu 14 Tagen aufbewahren. Rebif muss danach wieder in den Kühlschrank zurückgelegt und vor Ablauf des Verfalldatums verbraucht werden.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Patronen aus Typ-1-Glas mit Kolbenstopfen (Gummi) und Bördelkappe (Aluminium und Halobutylgummi); Inhalt: 1,5 ml Injektionslösung.

Packungen mit 4 oder 12 Patronen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die Injektionslösung in der Fertig-Patrone ist gebrauchsfertig zur Anwendung im elektronischen RebiSmart-Injektionsapplikator. Zur Aufbewahrung des Applikators mit eingesetzter Patrone siehe Abschnitt 6.4.

Zur mehrmaligen Anwendung. Die Lösung darf nur angewendet werden, wenn sie klar bis opaleszent ist, keine Schwebstoffe enthält und keine sichtbaren Anzeichen von Zersetzung erkennbar sind.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Niederlande

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/98/063/009

EU/1/98/063/019

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 04. Mai 1998

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 04. Mai 2008

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Rebif 8,8 Mikrogramm/0,1 ml Injektionslösung in einer Patrone
Rebif 22 Mikrogramm/0,25 ml Injektionslösung in einer Patrone

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Fertig-Patrone enthält 132 Mikrogramm (36 M.I.E.*) Interferon beta-1a** in 1,5 ml Lösung (entsprechend 88 Mikrogramm/ml).

* Millionen internationaler Einheiten, ermittelt mittels eines zytopathischen Effekt (CPE)-Bioassays gegen den internen Interferon beta-1a Standard, der auf den gegenwärtigen internationalen NIH-Standard geeicht wurde (GB-23-902-531).

** produziert von Ovarialzellen des chinesischen Hamsters (CHO-K1) durch rekombinante DNA-Technologie

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Enthält 0,5 mg Benzylalkohol pro 0,1-ml-Dosis und 1,25 mg Benzylalkohol pro 0,25-ml-Dosis.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung in einer Patrone.

Klare bis opaleszente Lösung mit einem pH von 3,7 bis 4,1 und einer Osmolarität von 250 bis 450 mosm/l.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Rebif wird angewendet zur Behandlung von

- Patienten mit einem einzelnen demyelinisierenden Ereignis mit aktivem Entzündungsprozess, wenn alternative Diagnosen ausgeschlossen wurden und wenn ein hohes Risiko besteht, dass sich eine klinisch manifeste Multiple Sklerose entwickelt (siehe Abschnitt 5.1)
- Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose. In klinischen Studien wurde dies durch zwei oder mehr akute Schübe innerhalb der vorausgegangenen zwei Jahre charakterisiert (siehe Abschnitt 5.1).

Bei Patienten mit sekundär progredienter Multipler Sklerose ohne vorhandene Schubaktivität konnte eine Wirksamkeit nicht nachgewiesen werden (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung ist unter der Aufsicht eines Arztes einzuleiten, der in der Behandlung von Multipler Sklerose erfahren ist.

Dosierung

Die Rebif-Startpackung entspricht dem Bedarf eines Patienten für den ersten Behandlungsmonat. Bei der erstmaligen Anwendung von Rebif wird empfohlen, die Behandlung entsprechend dem folgenden Schema mit einer Dosis von 8,8 Mikrogramm subkutan zu beginnen und die Dosis über einen Zeitraum von 4 Wochen bis zum Erreichen der Zieldosis zu steigern, um die Entwicklung einer Tachyphylaxie zu ermöglichen, wodurch das Auftreten von Nebenwirkungen verringert wird:

	Empfohlene Titration (% der endgültigen Dosis)	Titrationdosis für Rebif 44 Mikrogramm dreimal wöchentlich (3xwöchentl.)
Wochen 1-2	20%	8,8 Mikrogramm 3xwöchentl.
Wochen 3-4	50%	22 Mikrogramm 3xwöchentl.
Wochen 5+	100%	44 Mikrogramm 3xwöchentl.

Kinder und Jugendliche

Es wurden keine formellen klinischen Prüfungen oder pharmakokinetischen Studien mit Kindern oder Jugendlichen durchgeführt. In einer retrospektiven Kohortenstudie mit Kindern und Jugendlichen wurden jedoch Sicherheitsdaten zu Rebif aus den Patientenakten von Kindern (n=52) und Jugendlichen (n=255) erhoben. Die Ergebnisse dieser Studie deuten darauf hin, dass das Sicherheitsprofil bei Kindern (2 bis 11 Jahre alt) und Jugendlichen (12 bis 17 Jahre alt), die Rebif 22 Mikrogramm oder 44 Mikrogramm subkutan dreimal wöchentlich erhalten, dem Sicherheitsprofil von Erwachsenen ähnelt.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Rebif bei Kindern im Alter von weniger als 2 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Rebif darf in dieser Altersgruppe nicht angewendet werden.

Art der Anwendung

Die Rebif Injektionslösung zur subkutanen Anwendung in einer Patrone ist für die mehrmalige Anwendung mit dem elektronischen RebiSmart-Injektionsapplikator und nach entsprechender Schulung des Patienten bzw. der Pflegekraft gedacht.

Bei der Anwendung sind die Anweisungen in der Packungsbeilage dieses Arzneimittels sowie die entsprechende Bedienungsanleitung von RebiSmart zu beachten.

Vor der Injektion und für weitere 24 Stunden nach jeder Injektion wird die Gabe eines fiebersenkenden Analgetikums empfohlen, um die grippeähnlichen Symptome zu vermindern, die mit der Gabe von Rebif verbunden sind.

Zum gegenwärtigen Zeitpunkt ist noch nicht bekannt, wie lange die Patienten behandelt werden sollen. Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Rebif wurde über einen Behandlungszeitraum von 4 Jahren hinaus nicht nachgewiesen. Es wird empfohlen, dass der behandelnde Arzt mindestens alle 2 Jahre innerhalb der ersten 4 Behandlungsjahre eine gründliche Untersuchung des Patienten durchführt und dann anhand der Untersuchungsergebnisse individuell entscheidet, ob die Behandlung mit Rebif fortgeführt werden soll.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen natürliches oder rekombinantes Interferon beta oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Akute schwere Depression und/oder Suizidgedanken (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Allgemeine Empfehlungen

Die Patienten sind über die häufigsten Nebenwirkungen, die bei einer Behandlung mit Interferon beta auftreten können, zu informieren, darunter auch über die Symptome des grippeähnlichen Syndroms

(siehe Abschnitt 4.8). Diese Symptome zeigen sich am deutlichsten zu Beginn der Behandlung und lassen in ihrer Häufigkeit und Schwere im weiteren Behandlungsverlauf nach.

Thrombotische Mikroangiopathie (TMA)

Bei der Behandlung mit Interferon beta-Arzneimitteln wurden Fälle von thrombotischer Mikroangiopathie, die sich als thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (TTP) oder hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS) manifestierte, einschließlich Fälle mit Todesfolge, berichtet. Die Ereignisse wurden zu unterschiedlichen Zeitpunkten während der Behandlung gemeldet und können mehrere Wochen bis mehrere Jahre nach Beginn der Behandlung mit Interferon beta auftreten. Zu den frühen klinischen Zeichen gehören Thrombozytopenie, Neuaufreten einer Hypertonie, Fieber, ZNS-Symptome (z.B. Verwirrtheit und Parese) und eingeschränkte Nierenfunktion. Zu den Laborbefunden, die auf TMA hinweisen können, gehören verminderte Thrombozytenzahl, erhöhter Serum-Laktatdehydrogenase (LDH)-Spiegel aufgrund von Hämolyse sowie Schistozysten (fragmentierte Erythrozyten) im Blutausstrich. Daher werden beim Beobachten klinischer Zeichen einer TMA weitere Untersuchungen des Thrombozytenspiegels, der Serum-LDH, des Blutausstriches und der Nierenfunktion empfohlen. Bei Diagnose einer TMA ist eine umgehende Behandlung (ggf. mit Plasmaaustausch) erforderlich und ein sofortiges Absetzen von Rebif wird empfohlen.

Depressionen und Suizidgedanken

Rebif ist bei Patienten mit Depressionen in der Anamnese oder als akute Diagnose, insbesondere bei bekannten Suizidgedanken, mit Vorsicht anzuwenden (siehe Abschnitt 4.3). Es ist bekannt, dass Depressionen und Suizidgedanken bei Patienten mit Multipler Sklerose und während der Anwendung von Interferonen häufiger auftreten. Patienten, die mit Rebif behandelt werden, sollen angehalten werden, jedes Anzeichen einer Depression oder Suizidgedanken unverzüglich ihrem behandelnden Arzt mitzuteilen. Patienten, die Depressionen entwickeln, müssen während der Therapie mit Rebif genau überwacht und entsprechend behandelt werden. Ein Absetzen der Behandlung mit Rebif ist in Erwägung zu ziehen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.8).

Krampfanfälle

Rebif ist bei Patienten mit Krampfanfällen in der Anamnese sowie bei Patienten unter Therapie mit Antiepileptika, besonders, wenn damit die Erkrankung nicht adäquat kontrolliert ist, mit Vorsicht anzuwenden (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8).

Herzerkrankungen

Patienten mit Herzerkrankungen, wie Angina pectoris, kongestiver Herzinsuffizienz oder Arrhythmie, sind zu Beginn der Behandlung mit Interferon beta-1a sorgfältig auf eine mögliche Verschlechterung ihres klinischen Zustandes hin zu überwachen. Die Symptome des grippeähnlichen Syndroms, das bei der Behandlung mit Interferon beta-1a beobachtet wurde, können sich bei Patienten mit einem Herzleiden als zusätzlich belastend erweisen.

Nekrosen an der Injektionsstelle

Bei Patienten, die Rebif anwendeten, wurde über Nekrosen an der Injektionsstelle berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Um das Risiko von Nekrosen an der Injektionsstelle zu minimieren, sind die Patienten anzuweisen,

- die Injektion unter aseptischen Bedingungen vorzunehmen
- bei jeder Dosis die Injektionsstelle zu wechseln.

Die Vorgehensweise der Patienten bei der Selbstverabreichung ist in regelmäßigen Abständen zu überprüfen, vor allem, wenn Reaktionen an der Injektionsstelle aufgetreten sind.

Die Patienten sind anzuweisen, vor weiteren Injektionen von Rebif den Arzt zu konsultieren, falls sie Läsionen der Haut an der Injektionsstelle bemerken, die mit Schwellung oder Flüssigkeitsabsonderung

einhergehen. Bei Patienten mit mehreren Läsionen ist Rebif bis zur Heilung der Läsionen abzusetzen. Patienten mit nur einer Läsion können die Behandlung fortsetzen, vorausgesetzt, dass es sich um keine zu großflächige Nekrose handelt.

Leberfunktionsstörung

In klinischen Studien mit Rebif kam es häufig zu einer asymptomatischen Erhöhung der Lebertransaminasen (insbesondere Alaninaminotransferase ALT). 1-3% der Patienten entwickelten Lebertransaminasenerhöhungen über dem 5fachen des oberen Normwertes. In Abwesenheit von klinisch relevanten Symptomen sollte der Serum-ALT-Spiegel vor Therapiebeginn sowie 1 Monat, 3 Monate, 6 Monate nach Therapiebeginn und danach in regelmäßigen Abständen kontrolliert werden. Eine Reduzierung der Rebif-Dosis ist in Betracht zu ziehen, wenn der ALT -Wert über das 5fache des oberen Normwertes ansteigt. Die Dosis kann nach und nach wieder erhöht werden, wenn sich die Enzymspiegel wieder normalisiert haben. Die Behandlung mit Rebif sollte bei Patienten mit einer schweren Lebererkrankung in der Anamnese, bei klinischen Anzeichen für eine aktive Lebererkrankung, bei Alkoholmissbrauch oder erhöhter Serum-ALT (>2,5facher oberer Normwert) mit Vorsicht begonnen werden. Die Behandlung mit Rebif muss abgebrochen werden, wenn Gelbsucht oder andere klinische Symptome einer Leberfunktionsstörung auftreten.

Rebif kann, wie andere Beta-Interferone, schwere Leberschädigungen verursachen, darunter auch akutes Leberversagen (siehe Abschnitt 4.8). Die meisten Fälle einer schweren Leberschädigung traten in den ersten sechs Behandlungsmonaten auf. Der Wirkmechanismus dieser seltenen symptomatischen Leberfunktionsstörung ist noch unbekannt. Spezielle Risikofaktoren konnten nicht identifiziert werden.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Nephrotisches Syndrom

Während der Behandlung mit Interferon-beta-Präparaten wurden Fälle von nephrotischem Syndrom mit verschiedenen zugrundeliegenden Nephropathien berichtet, darunter kollabierende fokal-segmentale Glomerulosklerose (FSGS), Minimal-Change-Disease (MCD), membranproliferative Glomerulonephritis (MPGN) und membranöse Glomerulopathie (MGN). Die Ereignisse wurden zu unterschiedlichen Zeitpunkten während der Behandlung beobachtet und können auch noch nach mehrjähriger Behandlung mit Interferon beta auftreten. Daher wird eine regelmäßige Beobachtung auf frühe Anzeichen und Symptome, wie z. B. Ödeme, Proteinurie und Nierenfunktionsstörungen, vor allem bei Patienten mit einem erhöhten Risiko für Nierenerkrankungen, empfohlen. Ein nephrotisches Syndrom erfordert eine sofortige Behandlung, und ein Absetzen der Behandlung mit Rebif muss erwogen werden.

Abweichungen bei Laborparametern

Die Anwendung von Interferonen kann zu Abweichungen bei Laborparametern führen. Deshalb wird empfohlen, zusätzlich zu den sonst bei Multiple-Sklerose-Patienten üblichen Labortests, Kontrollen der Leberenzymwerte sowie des großen Blutbildes, des Differentialblutbildes und der Thrombozytenzahl durchzuführen. Diese Untersuchungen sollten in regelmäßigen Intervallen (1, 3 und 6 Monate) nach Therapiebeginn und danach auch bei Abwesenheit klinischer Symptome in periodischen Abständen wiederholt werden.

Schilddrüsenerkrankungen

Gelegentlich können sich bei Patienten, die mit Rebif behandelt werden, neue Schilddrüsenfunktionsstörungen entwickeln oder es können sich bereits bestehende Schilddrüsenfunktionsstörungen verschlechtern. Tests der Schilddrüsenfunktion sind zu Beginn und bei abnormen Werten alle 6 -12 Monate nach Therapiebeginn zu empfehlen. Bei normalen Ausgangswerten sind Routineuntersuchungen nicht notwendig, sind aber durchzuführen, wenn klinische Befunde einer Schilddrüsenfunktionsstörung auftreten (siehe Abschnitt 4.8).

Schwere Nieren- oder Leberschäden und schwere Myelosuppression

Bei Patienten mit schweren Nieren- oder Leberschäden, sowie bei Patienten mit schwerer Myelosuppression ist Interferon beta-1a mit Vorsicht anzuwenden und eine ständige Überwachung in Betracht zu ziehen.

Neutralisierende Antikörper

Im Serum können sich neutralisierende Antikörper gegen Interferon beta-1a entwickeln. Die genaue Inzidenz der Antikörperbildung ist noch unklar. Klinische Studien zeigen, dass nach 24- bis 48-monatiger Behandlung mit Rebif 22 Mikrogramm ungefähr 24% der Patienten persistierende Serumantikörper gegen Interferon beta-1a entwickeln. Es hat sich gezeigt, dass das Vorhandensein von Antikörpern die pharmakodynamische Response auf Interferon beta-1a abschwächt (beta-2-Mikroglobulin und Neopterin). Obwohl die klinische Bedeutung der Antikörperbildung noch nicht völlig entschlüsselt ist, wird die Bildung neutralisierender Antikörper mit einer verringerten Wirksamkeit in Bezug auf klinische und MRI-Parameter in Zusammenhang gebracht. Wenn der Patient nur in sehr geringem Maße auf die Therapie mit Rebif anspricht und er neutralisierende Antikörper aufweist, muss der behandelnde Arzt das Nutzen/Risikoverhältnis einer weiteren Therapie mit Rebif neu beurteilen.

Die Verwendung verschiedenartiger Testverfahren zur Bestimmung von Serumantikörpern sowie unterschiedliche Definitionen des Grenzwerts, ab denen das Testergebnis als antikörperpositiv definiert wird, beschränken die Möglichkeit, die Antigenität verschiedener Produkte miteinander zu vergleichen.

Andere Formen der Multiplen Sklerose

Es liegen nur wenige Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit bei stationären Patienten mit Multipler Sklerose vor. Rebif wurde nicht an Patienten mit einer primären progressiven Multiplen Sklerose geprüft und darf bei diesen Patienten nicht angewendet werden.

Sonstige Bestandteile

Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

Benzylalkohol

Dieses Arzneimittel enthält Benzylalkohol. Benzylalkohol kann allergische Reaktionen hervorrufen.

Patienten unter 3 Jahren sind auf respiratorische Symptome zu überwachen.

Schwangere oder stillende Patientinnen sind über das potenzielle Risiko des sonstigen Bestandteils Benzylalkohol zu informieren, der sich mit der Zeit anreichern und eine metabolische Azidose verursachen kann. Die Anwendung sollte mit Vorsicht erfolgen bei Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion, da das potenzielle Risiko der Akkumulation des sonstigen Bestandteils Benzylalkohol besteht, was eine metabolische Azidose verursachen kann.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit Interferon beta-1a beim Menschen durchgeführt.

Es wird berichtet, dass Interferone die Aktivität von Cytochrom-P450-abhängigen Leberenzymen bei Menschen und Tieren senken. Arzneimittel mit geringer therapeutischer Breite, deren Clearance weitgehend vom Cytochrom-P450-System der Leber abhängig ist, wie z.B. Antiepileptika und einige Klassen von Antidepressiva, sind in Kombination mit Rebif mit Vorsicht anzuwenden.

Die Wechselwirkung zwischen Rebif und Corticosteroiden oder Adrenocorticotropin (ACTH) wurde nicht systematisch untersucht. Klinische Studien weisen darauf hin, dass Multiple-Sklerose-Patienten während eines Schubes Rebif gleichzeitig mit Corticosteroiden oder ACTH erhalten können.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Weitreichende Erfahrungen (mehr als 1000 Schwangerschaftsausgänge) aus Registern und nach Markteinführung deuten nicht auf ein erhöhtes Risiko für schwere angeborene Fehlbildungen nach Exposition gegenüber Interferon beta vor der Empfängnis oder während des ersten Schwangerschaftstrimenons hin. Die Dauer der Exposition während des ersten Trimenons ist jedoch nicht genau bekannt, da die Daten zu einem Zeitpunkt erhoben wurden, als die Anwendung von Interferon beta während der Schwangerschaft kontraindiziert war und die Behandlung wahrscheinlich unterbrochen wurde, als eine Schwangerschaft festgestellt und/oder bestätigt wurde. Die Erfahrungen mit einer Exposition während des zweiten und dritten Schwangerschaftstrimenons sind sehr begrenzt.

Basierend auf Daten aus Tierstudien (siehe Abschnitt 5.3) besteht ein potenziell erhöhtes Risiko für Spontanaborte. Das Risiko von Spontanaborten bei mit Interferon beta exponierten schwangeren Frauen kann anhand der derzeit vorliegenden Daten nicht ausreichend bewertet werden, aber die Daten weisen bisher nicht auf ein erhöhtes Risiko hin.

Falls klinisch erforderlich, kann die Anwendung von Rebif während der Schwangerschaft in Betracht gezogen werden.

Stillzeit

Begrenzte Informationen zum Übergang von Interferon beta-1a in die Muttermilch, zusammen mit den chemisch/physiologischen Eigenschaften von Interferon beta, lassen vermuten, dass die in die Muttermilch ausgeschiedenen Mengen an Interferon beta-1a vernachlässigbar sind. Es werden keine schädlichen Auswirkungen auf das gestillte Neugeborene/Kind erwartet.

Rebif kann während der Stillzeit angewendet werden.

Fertilität

Die Auswirkungen von Rebif auf die Fertilität wurden nicht untersucht.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Unerwünschte Wirkungen auf das zentrale Nervensystem, die mit der Anwendung von Interferon beta in Verbindung gebracht wurden (z.B. Benommenheit) können die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen bei Patienten beeinflussen (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die höchste Fallzahl der Nebenwirkungen, die mit einer Rebif-Therapie einhergehen, bezieht sich auf das grippeähnliche Syndrom. Grippeähnliche Symptome sind in der Regel am deutlichsten zu Beginn der Therapie und nehmen mit Fortsetzung der Behandlung in ihrer Häufigkeit ab.

Bei etwa 70% der mit Rebif behandelten Patienten tritt innerhalb der ersten sechs Monate nach Behandlungsbeginn das typische durch Interferon hervorgerufene grippeähnliche Syndrom auf. Bei etwa 30% der Patienten treten auch Reaktionen an der Injektionsstelle auf, vorwiegend leichte Entzündungen oder Erytheme. Ein asymptomatischer Anstieg von Laborwerten zur Leberfunktion und eine Verminderung der Leukozytenzahl treten ebenfalls häufig auf.

Die Mehrheit der Nebenwirkungen, die unter Interferon beta-1a beobachtet werden, verlaufen gewöhnlich leicht und reversibel und sprechen gut auf eine Dosisreduzierung an. Im Fall von schweren oder anhaltenden Nebenwirkungen kann nach ärztlichem Ermessen die Dosis von Rebif vorübergehend gesenkt oder die Anwendung von Rebif unterbrochen werden.

Auflistung der Nebenwirkungen

Die aufgeführten Nebenwirkungen wurden in klinischen Studien sowie aufgrund von Meldungen nach der Markteinführung ermittelt (*ein Sternchen [*] bezeichnet Nebenwirkungen, die im Rahmen der Arzneimittelüberwachung nach Markteinführung erfasst worden sind*). Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Sehr häufig: Neutropenie, Lymphopenie, Leukopenie, Thrombozytopenie, Anämie
Selten: Thrombotische Mikroangiopathie, einschließlich thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura/ hämolytisch-urämischem Syndrom* (Class Label gilt für alle Interferon beta-Arzneimittel; siehe Abschnitt 4.4), Panzytopenie*

Endokrine Erkrankungen

Gelegentlich: Schilddrüsendysfunktion, meist als Hypo- bzw. Hyperthyreose

Erkrankungen des Immunsystems

Selten: Anaphylaktische Reaktionen*

Leber- und Gallenerkrankungen

Sehr häufig: Asymptomatischer Anstieg der Transaminasen
Häufig: Schwerwiegende Transaminasenerhöhungen
Gelegentlich: Hepatitis mit und ohne Ikterus*
Selten: Leberversagen* (siehe Abschnitt 4.4), Autoimmunhepatitis*

Psychiatrische Erkrankungen

Häufig: Depression, Insomnie
Selten: Suizidversuch*

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Kopfschmerzen
Gelegentlich: Krampfanfälle*
Nicht bekannt: Vorübergehende neurologische Symptome (z. B. Hypoästhesie, Muskelkrampf, Parästhesie, Gehschwierigkeiten, muskuloskelettale Steifigkeit), die eine Exazerbation einer Multiplen Sklerose imitieren können*

Augenerkrankungen

Gelegentlich: Vaskuläre Störungen der Retina (z. B. Retinopathie, Cotton-Wool-Herde und Verschluss einer retinalen Vene oder Arterie)*

Gefäßerkrankungen

Gelegentlich: Thromboembolische Ereignisse*

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Gelegentlich:	Dyspnoe*
Nicht bekannt:	Pulmonale arterielle Hypertonie* (Klassenbezeichnung für Interferon-Produkte siehe Pulmonale arterielle Hypertonie unten)

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig:	Durchfall, Erbrechen, Übelkeit
---------	--------------------------------

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig:	Pruritus, Hautausschlag, erythematöser Ausschlag, makulopapulöser Ausschlag, Alopezie*
Gelegentlich:	Urtikaria*
Selten:	Quincke-Ödem (Angioödem)*, Erythema multiforme*, Erythema-multiforme-ähnliche Hautreaktionen*, Stevens-Johnson-Syndrom*

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Häufig:	Myalgie, Arthralgie
Selten:	Arzneimittel-induzierter Lupus erythematodes*

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Selten:	Nephrotisches Syndrom*, Glomerulosklerose* (siehe Abschnitt 4.4)
---------	--

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Sehr häufig:	Entzündungen der Injektionsstelle, Hautreaktionen an der Injektionsstelle, grippeähnliche Symptome
Häufig:	Schmerzen an der Injektionsstelle, Müdigkeit, Rigor, Fieber
Gelegentlich:	Nekrosen an der Injektionsstelle, Schwellung an der Injektionsstelle, Abszess an der Injektionsstelle, Infektionen an der Injektionsstelle*, vermehrtes Schwitzen*
Selten:	Zellulitis an der Injektionsstelle*
Nicht bekannt:	Pannikulitis (an der Injektionsstelle)

Kinder und Jugendliche

Es wurden keine formellen klinischen Prüfungen oder pharmakokinetischen Studien mit Kindern oder Jugendlichen durchgeführt. Die begrenzten Sicherheitsdaten deuten darauf hin, dass das Sicherheitsprofil bei Kindern und Jugendlichen (2 bis 17 Jahre alt), die Rebif 22 Mikrogramm oder 44 Mikrogramm dreimal wöchentlich erhalten, dem Sicherheitsprofil von Erwachsenen ähnelt.

Klasseneffekte

Die Anwendung von Interferonen wurde mit Anorexie, Schwindel, Angstzuständen, Arrhythmien, Gefäßerweiterung, Herzklopfen, Menorrhagie und Metrorrhagie in Verbindung gebracht. Während der Behandlung mit Beta-Interferonen kann es zu einer gesteigerten Autoantikörperbildung kommen.

Pulmonale arterielle Hypertonie

Im Zusammenhang mit der Anwendung von Produkten, die Interferon beta enthalten, wurde über Fälle von pulmonaler arterieller Hypertonie (PAH) berichtet. Die Ereignisse wurden zu unterschiedlichen Zeitpunkten gemeldet, unter anderem bis zu einigen Jahren nach dem Behandlungsbeginn mit Interferon beta.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Im Falle einer Überdosierung müssen die Patienten zur Beobachtung stationär aufgenommen werden und eine entsprechend unterstützende Behandlung erhalten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunstimulanzien, Interferone, ATC-Code: L03 AB07

Interferone sind eine Gruppe von endogenen Glykoproteinen, die immunmodulatorische, antivirale und antiproliferative Eigenschaften aufweisen.

Rebif (Interferon beta-1a) hat dieselbe Aminosäuresequenz wie das endogene, menschliche Interferon beta. Es wird von Säugetierzellen produziert (Ovarialzellen des chinesischen Hamsters) und ist deshalb glykosyliert wie das natürliche Protein.

Unabhängig vom Applikationsweg hat die Verabreichung von Rebif ausgeprägte pharmakodynamische Veränderungen zur Folge. Nach einer einmaligen Dosis erhöht sich innerhalb von 24 Stunden die Aktivität der 2-5A Synthetase sowohl intrazellulär wie auch im Serum. Außerdem erhöhen sich im gleichen Zeitraum die Serumkonzentrationen von beta-2-Mikroglobulin und Neopterin. Innerhalb von zwei Tagen beginnen diese Werte wieder zu fallen. Intramuskuläre und subkutane Verabreichung liefern völlig deckungsgleiche Reaktionen. Nach viermal wiederholter subkutaner Applikation alle 48 Stunden bleiben diese biologischen Antworten ohne Anzeichen einer Toleranzentwicklung erhalten.

Bei gesunden Probanden induziert Interferon beta-1 nach Anwendung subkutaner Dosen biologische Responsemarker (z. B. 2',5'-OAS-Aktivität, Neopterin und Beta-2-Mikroglobulin). Der Zeitpunkt bis zum Erreichen der Maximalkonzentrationen nach einer einzelnen subkutanen Injektion lag bei 24 bis 48 Stunden für Neopterin, Beta-2-Mikroglobulin und 2',5'-OAS sowie 12 Stunden für die MX1- und 24 Stunden für die OAS1- und OAS2-Genexpression. Vergleichbare Maximalwerte bezüglich Konzentration und Zeitpunkt wurden bei den meisten dieser Marker nach der ersten und sechsten Anwendung beobachtet.

Der genaue Wirkungsmechanismus von Rebif bei Multipler Sklerose wird noch untersucht.

Einzelnes klinisches Ereignis, das auf Multiple Sklerose hindeutet

Es wurde eine kontrollierte klinische Studie über einen Zeitraum von 2 Jahren mit Rebif an Patienten mit einem einzelnen klinischen Ereignis durchgeführt, das auf eine Demyelinisierung durch Multiple Sklerose hindeutete. Die in die Studie aufgenommenen Patienten hatten mindestens zwei klinisch stumme Läsionen in der T2-gewichteten MRT-Aufnahme, mit einer Größe von mindestens 3 mm, wobei mindestens eine dieser Läsionen ovoid oder periventrikulär oder infratentoriell war. Dabei musste jegliche Erkrankung außer Multipler Sklerose, die die Zeichen und Symptome des Patienten besser erklären könnte, ausgeschlossen worden sein.

Die Patienten wurden per Randomisierung einer doppelblinden Behandlung mit entweder Rebif 44 Mikrogramm dreimal pro Woche, Rebif 44 Mikrogramm einmal pro Woche oder Placebo zugeteilt.

Falls ein zweites klinisches demyelinisierendes Ereignis auftrat, das das Vorliegen einer Multiplen Sklerose eindeutig bestätigte, wurde die Behandlung dieser Patienten auf die empfohlene Dosierung von Rebif 44 Mikrogramm dreimal pro Woche als offene Behandlung umgestellt, wobei die Verblindung bezüglich der initialen Randomisierung beibehalten wurde.

Die in dieser Studie erzielten Wirksamkeitsergebnisse für Rebif 44 Mikrogramm dreimal pro Woche im Vergleich zu Placebo sind wie folgt:

Statistischer Parameter	Behandlung		Behandlungsvergleich Rebif 44 µg 3xwöchentl. versus Placebo		
	Placebo (n=171)	Rebif 44 µg 3xwöchentl. (n=171)	Risiko- reduktion	Cox- Proportional- Hazard-Ratio [95%-KI]	Log- Rank- p-Wert
Konversion zu McDonald (2005)					
Anzahl Ereignisse	144	106	51%	0,49 [0,38;0,64]	<0,001
KM-Schätzer	85,8%	62,5%			
Konversion zu CDMS					
Anzahl Ereignisse	60	33	52%	0,48 [0,31;0,73]	<0,001
KM-Schätzer	37,5%	20,6%			
Mittlere Anzahl kombinierter einzelner aktiver Läsionen nach Proband und Aufnahme während der doppelblinden Periode					
Mittelwert der kleinsten Quadrate (SE)	2,59 (0,30)	0,50 (0,06)	81%	0,19 [0,14;0,26]*	<0,001

KI: Konfidenzintervall

* Verhältnis des Mittelwerts der kleinsten Quadrate [95 % KI]

Gegenwärtig existiert keine etablierte Definition für Hochrisikopatienten, wenngleich nach einem eher konservativen Ansatz mindestens neun T2-hyperintense Läsionen auf der Initialaufnahme und mindestens eine neue T2- oder eine neue Gd-anreichernde Läsion auf der Folgeaufnahme, die mindestens 1 Monat nach der Initialaufnahme angefertigt wurde, akzeptiert werden. Auf jeden Fall ist eine Behandlung nur bei solchen Patienten in Betracht zu ziehen, die als Hochrisikopatienten eingestuft werden.

Schubförmig remittierende Multiple Sklerose

Die Unbedenklichkeit und die Wirksamkeit von Rebif wurden bei Patienten mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose in Dosen von 11 bis 44 Mikrogramm (3-12 Millionen I.E.) untersucht, die subkutan dreimal in der Woche verabreicht wurden. Dabei wurde nachgewiesen, dass Rebif 22 Mikrogramm in der zugelassenen Dosierung die Häufigkeit (annähernd um 30% innerhalb von zwei Jahren) und Schwere klinischer Schübe bei Patienten verringert, die in den vorausgegangenen zwei Jahren mindestens zwei Schübe und zu Studienbeginn einen EDSS von 0-5,0 hatten. Der Anteil an Patienten mit Verschlechterung der Behinderung reduzierte sich von 39% (Placebo) auf 30% (Rebif 22 Mikrogramm). Definitionsgemäß lag eine Verschlechterung dann vor, wenn bei der Bestimmung des EDSS-Werts drei Monate später ein Anstieg um mindestens einen Punkt zu verzeichnen war. Über 4 Jahre war die Reduktion der mittleren Exazerbationsrate 22% bei Patienten, die mit Rebif 22 Mikrogramm behandelt wurden und 29% bei Patienten, die mit Rebif 44 Mikrogramm behandelt wurden, verglichen mit einer Patientengruppe, die 2 Jahre mit Placebo und danach 2 Jahre entweder mit Rebif 22 oder mit Rebif 44 Mikrogramm behandelt wurden.

Sekundär progrediente Multiple Sklerose

In einer 3-Jahresstudie mit Patienten mit sekundär progredienter Multipler Sklerose (EDSS 3-6,5) mit nachweislicher klinischer Progression in den vorausgegangenen zwei Jahren, die in den vorausgegangenen 8 Wochen keine Schübe hatten, hatte Rebif keine signifikante Wirkung auf das Fortschreiten der Behinderung, aber die Schubrate war um etwa 30% reduziert. Bei einem

Patientenkollektiv, das in 2 Untergruppen (diejenigen mit und diejenigen ohne Schübe innerhalb von 2 Jahren vor Eintritt in die Studie) unterteilt worden ist, war keine Wirkung auf die Behinderung bei Patienten ohne Schübe feststellbar. Aber bei Patienten mit Schüben war der Anteil derjenigen mit Fortschreiten der Behinderung am Ende der Studie reduziert von 70% (Placebo – Gruppe) gegenüber 57% (Rebif 22 Mikrogramm und 44 Mikrogramm zusammen). Diese Ergebnisse, die in einer Untergruppe an Patienten a posteriori erzielt worden sind, sollten vorsichtig interpretiert werden.

Primär progrediente Multiple Sklerose

Rebif wurde bei Patienten mit primär progredienter Multipler Sklerose noch nicht untersucht und sollte bei diesen Patienten nicht verwendet werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach intravenöser Verabreichung bei gesunden Probanden zeigt Interferon beta-1a einen steilen multi-exponentiellen Abfall, wobei sich der Serumspiegel proportional zur Dosis verhält. Subkutane und intramuskuläre Anwendung von Rebif sind bezüglich der Verfügbarkeit von Interferon beta äquivalent.

Verteilung

Nach wiederholten subkutanen Injektionen von 22 und 44 Mikrogramm Rebif wurden Maximalkonzentrationen typischerweise nach 8 Stunden beobachtet, wenn auch mit einer hohen Variabilität.

Elimination

Nach wiederholten subkutanen Dosen erhöhten sich bei gesunden Probanden die wichtigsten PK-Parameter (AUC_{tau} und C_{max}) proportional zum Anstieg der Dosis von 22 Mikrogramm auf 44 Mikrogramm. Die geschätzte scheinbare Halbwertszeit beträgt 50 bis 60 Stunden, was mit der beobachteten Akkumulation nach mehrfacher Verabreichung übereinstimmt.

Metabolismus

Interferon beta-1a wird hauptsächlich durch Leber und Nieren metabolisiert und ausgeschieden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe und Genotoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Rebif wurde nicht auf Karzinogenität hin untersucht.

Eine Studie zur Embryo- bzw. fetalen Toxizität an Affen ergab keine Hinweise auf reproduktive Schäden. In tierexperimentellen Studien mit anderen Alpha- und Beta-Interferonen wurde ein erhöhtes Abortrisiko beobachtet. Es liegen keine Informationen über die Auswirkungen von Interferon beta-1a auf die männliche Fertilität vor.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mannitol
Poloxamer 188
L-Methionin
Benzylalkohol
Natriumacetat

Essigsäure (zur Anpassung des pH-Werts)
Natriumhydroxid (zur Anpassung des pH-Werts)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

18 Monate.

Nach der ersten Injektion innerhalb von 28 Tagen zu verbrauchen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C), möglichst weit entfernt vom Gefriereteil. Nicht einfrieren. Die Patrone in der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Der Applikator (RebiSmart) mit eingesetzter Rebif-Fertig-Patrone muss im Kühlschrank (2°C - 8°C) in der mitgelieferten Aufbewahrungsbox gelagert werden.

Zur Anwendung unterwegs kann der Patient Rebif aus dem Kühlschrank entnehmen und bei maximal 25°C über einen einmaligen Zeitraum bis zu 14 Tagen aufbewahren. Rebif muss danach wieder in den Kühlschrank zurückgelegt und vor Ablauf des Verfalldatums verbraucht werden.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Patronen aus Typ-1-Glas mit Kolbenstopfen (Gummi) und Bördelkappe (Aluminium und Halobutylgummi); Inhalt: 1,5 ml Injektionslösung.

Packungen mit 2 Patronen.

Diese Packung entspricht dem Patientenbedarf für den ersten Behandlungsmonat.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die Injektionslösung in der Fertig-Patrone ist gebrauchsfertig zur Anwendung im elektronischen RebiSmart-Injektionsapplikator. Zur Aufbewahrung des Applikators mit eingesetzter Patrone siehe Abschnitt 6.4.

Zur mehrmaligen Anwendung. Die Lösung darf nur angewendet werden, wenn sie klar bis opaleszent ist, keine Schwebstoffe enthält und keine sichtbaren Anzeichen von Zersetzung erkennbar sind.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Niederlande

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/98/063/010

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 04. Mai 1998

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 04. Mai 2008

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Rebif 22 Mikrogramm Injektionslösung im Fertigpen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder Fertigpen enthält 22 Mikrogramm (6 M.I.E.*) Interferon beta-1a** in 0,5 ml Lösung.

* Millionen internationaler Einheiten, ermittelt mittels eines zytopathischen Effekt (CPE)-Bioassays gegen den internen Interferon beta-1a Standard, der auf den gegenwärtigen internationalen NIH-Standard geeicht wurde (GB-23-902-531).

** produziert von Ovarialzellen des chinesischen Hamsters (CHO-K1) durch rekombinante DNA-Technologie.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Enthält 2,5mg Benzylalkohol pro 0,5-ml-Dosis. Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung im Fertigpen.

Klare bis opaleszente Lösung mit einem pH von 3,5 bis 4,5 und einer Osmolarität von 250 bis 450 mosm/l.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Rebif wird angewendet zur Behandlung von schubförmiger Multipler Sklerose. In klinischen Studien wurde dies durch zwei oder mehr akute Schübe innerhalb der vorausgegangenen zwei Jahre charakterisiert (siehe Abschnitt 5.1).

Bei Patienten mit sekundär progredienter Multipler Sklerose ohne vorhandene Schubaktivität konnte eine Wirksamkeit nicht nachgewiesen werden (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung ist unter der Aufsicht eines Arztes einzuleiten, der in der Behandlung von Multipler Sklerose erfahren ist.

Rebif ist in drei Stärken erhältlich: 8,8 Mikrogramm, 22 Mikrogramm und 44 Mikrogramm. Für Patienten, die eine Behandlung mit Rebif beginnen, steht eine Packung mit Rebif 8,8 Mikrogramm und Rebif 22 Mikrogramm zur Verfügung, die dem Bedarf des Patienten für den ersten Behandlungsmonat entspricht.

Dosierung

Die empfohlene Dosierung von Rebif ist 44 Mikrogramm, dreimal pro Woche durch subkutane Injektion verabreicht. Eine niedrigere Dosierung von 22 Mikrogramm, ebenfalls dreimal pro Woche subkutan zu injizieren, wird zur Behandlung derjenigen Patienten empfohlen, die, nach Ansicht des behandelnden Arztes, die höhere Dosierung nicht vertragen können.

Bei der erstmaligen Anwendung von Rebif wird empfohlen, die Dosis allmählich zu steigern. Diese Art des Behandlungsbeginns erlaubt die Entwicklung einer Tachyphylaxie, wodurch das Auftreten von

Nebenwirkungen verringert wird. Die RebiF-Starterpackung entspricht dem Bedarf eines Patienten für den ersten Behandlungsmonat.

Kinder und Jugendliche

Es wurden keine formellen klinischen Prüfungen oder pharmakokinetischen Studien mit Kindern oder Jugendlichen durchgeführt. In einer retrospektiven Kohortenstudie mit Kindern und Jugendlichen wurden jedoch Sicherheitsdaten zu RebiF aus den Patientenakten von Kindern (n=52) und Jugendlichen (n=255) erhoben. Die Ergebnisse dieser Studie deuten darauf hin, dass das Sicherheitsprofil bei Kindern (2 bis 11 Jahre alt) und Jugendlichen (12 bis 17 Jahre alt), die RebiF 22 Mikrogramm oder 44 Mikrogramm subkutan dreimal wöchentlich erhalten, dem Sicherheitsprofil von Erwachsenen ähnelt.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von RebiF bei Kindern im Alter von weniger als 2 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. RebiF darf in dieser Altersgruppe nicht angewendet werden.

Art der Anwendung

RebiDose ist ein gebrauchsfertiger Fertipen zur subkutanen Injektion.

Er ist für die einmalige Anwendung gedacht und darf nur nach entsprechender Schulung des Patienten bzw. der Pflegekraft angewendet werden.

Bei der Anwendung von RebiF mit RebiDose sind die Anweisungen in der Packungsbeilage zu beachten.

Vor der Injektion und für weitere 24 Stunden nach jeder Injektion wird die Gabe eines fiebersenkenden Analgetikums empfohlen, um die grippeähnlichen Symptome zu vermindern, die mit der Gabe von RebiF verbunden sind.

Zum gegenwärtigen Zeitpunkt ist noch nicht bekannt, wie lange die Patienten behandelt werden sollen. Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von RebiF wurde über einen Behandlungszeitraum von 4 Jahren hinaus nicht nachgewiesen. Es wird empfohlen, dass der behandelnde Arzt mindestens alle 2 Jahre innerhalb der ersten 4 Behandlungsjahre eine gründliche Untersuchung des Patienten durchführt und dann anhand der Untersuchungsergebnisse individuell entscheidet, ob die Behandlung mit RebiF fortgeführt werden soll.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen natürliches oder rekombinantes Interferon beta oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Akute schwere Depression und/oder Suizidgedanken (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Allgemeine Empfehlungen

Die Patienten sind über die häufigsten Nebenwirkungen, die bei einer Behandlung mit Interferon beta auftreten können, zu informieren, darunter auch über die Symptome des grippeähnlichen Syndroms (siehe Abschnitt 4.8). Diese Symptome zeigen sich am deutlichsten zu Beginn der Behandlung und lassen in ihrer Häufigkeit und Schwere im weiteren Behandlungsverlauf nach.

Thrombotische Mikroangiopathie (TMA)

Bei der Behandlung mit Interferon beta-Arzneimitteln wurden Fälle von thrombotischer Mikroangiopathie, die sich als thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (TTP) oder hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS) manifestierte, einschließlich Fälle mit Todesfolge, berichtet. Die Ereignisse wurden zu unterschiedlichen Zeitpunkten während der Behandlung gemeldet und können mehrere Wochen bis mehrere Jahre nach Beginn der Behandlung mit Interferon beta auftreten. Zu den frühen klinischen Zeichen gehören Thrombozytopenie, Neuauftreten einer Hypertonie, Fieber, ZNS-Symptome (z.B. Verwirrtheit und Parese) und eingeschränkte Nierenfunktion. Zu den Laborbefunden, die auf TMA hinweisen können, gehören verminderte Thrombozytenzahl, erhöhter Serum-Laktatdehydrogenase (LDH)-Spiegel aufgrund von Hämolyse sowie Schistozysten (fragmentierte Erythrozyten) im Blutausstrich. Daher werden beim Beobachten klinischer Zeichen einer TMA weitere Untersuchungen des Thrombozytenspiegels, der Serum-LDH, des Blutausstriches und der Nierenfunktion empfohlen. Bei Diagnose einer TMA ist eine umgehende Behandlung (ggf. mit Plasmaaustausch) erforderlich und ein sofortiges Absetzen von Rebif wird empfohlen.

Depressionen und Suizidgedanken

Rebif ist bei Patienten mit Depressionen in der Anamnese oder als akute Diagnose, insbesondere bei bekannten Suizidgedanken, mit Vorsicht anzuwenden (siehe Abschnitt 4.3). Es ist bekannt, dass Depressionen und Suizidgedanken bei Patienten mit Multipler Sklerose und während der Anwendung von Interferonen häufiger auftreten. Patienten, die mit Rebif behandelt werden, sollen angehalten werden, jedes Anzeichen einer Depression oder Suizidgedanken unverzüglich ihrem behandelnden Arzt mitzuteilen. Patienten, die Depressionen entwickeln, müssen während der Therapie mit Rebif genau überwacht und entsprechend behandelt werden. Ein Absetzen der Behandlung mit Rebif ist in Erwägung zu ziehen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.8).

Krampfanfälle

Rebif ist bei Patienten mit Krampfanfällen in der Anamnese sowie bei Patienten unter Therapie mit Antiepileptika, besonders, wenn damit die Erkrankung nicht adäquat kontrolliert ist, mit Vorsicht anzuwenden (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8).

Herzerkrankungen

Patienten mit Herzerkrankungen, wie Angina pectoris, kongestiver Herzinsuffizienz oder Arrhythmie, sind zu Beginn der Behandlung mit Interferon beta-1a sorgfältig auf eine mögliche Verschlechterung ihres klinischen Zustandes hin zu überwachen. Die Symptome des grippeähnlichen Syndroms, das bei der Behandlung mit Interferon beta-1a beobachtet wurde, können sich bei Patienten mit einem Herzleiden als zusätzlich belastend erweisen.

Nekrosen an der Injektionsstelle

Bei Patienten, die Rebif anwendeten, wurde über Nekrosen an der Injektionsstelle berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Um das Risiko von Nekrosen an der Injektionsstelle zu minimieren, sind die Patienten anzuweisen,

- die Injektion unter aseptischen Bedingungen vorzunehmen
- bei jeder Dosis die Injektionsstelle zu wechseln.

Die Vorgehensweise der Patienten bei der Selbstverabreichung ist in regelmäßigen Abständen zu überprüfen, vor allem, wenn Reaktionen an der Injektionsstelle aufgetreten sind.

Die Patienten sind anzuweisen, vor weiteren Injektionen von Rebif den Arzt zu konsultieren, falls sie Läsionen der Haut an der Injektionsstelle bemerken, die mit Schwellung oder Flüssigkeitsabsonderung einhergehen. Bei Patienten mit mehreren Läsionen ist Rebif bis zur Heilung der Läsionen abzusetzen. Patienten mit nur einer Läsion können die Behandlung fortsetzen, vorausgesetzt, dass es sich um keine zu großflächige Nekrose handelt.

Leberfunktionsstörung

In klinischen Studien mit Rebif kam es häufig zu einer asymptomatischen Erhöhung der Lebertransaminasen (insbesondere Alaninaminotransferase ALT). 1-3% der Patienten entwickelten Lebertransaminasenerhöhungen über dem 5fachen des oberen Normwertes. In Abwesenheit von klinisch relevanten Symptomen sollte der Serum-ALT-Spiegel vor Therapiebeginn sowie 1 Monat, 3 Monate, 6 Monate nach Therapiebeginn und danach in regelmäßigen Abständen kontrolliert werden. Eine Reduzierung der Rebif-Dosis ist in Betracht zu ziehen, wenn der ALT -Wert über das 5fache des oberen Normwertes ansteigt. Die Dosis kann nach und nach wieder erhöht werden, wenn sich die Enzymspiegel wieder normalisiert haben. Die Behandlung mit Rebif sollte bei Patienten mit einer schweren Lebererkrankung in der Anamnese, bei klinischen Anzeichen für eine aktive Lebererkrankung, bei Alkoholmissbrauch oder erhöhter Serum-ALT (>2,5facher oberer Normwert) mit Vorsicht begonnen werden. Die Behandlung mit Rebif muss abgebrochen werden, wenn Gelbsucht oder andere klinische Symptome einer Leberfunktionsstörung auftreten.

Rebif kann, wie andere Beta-Interferone, schwere Leberschädigungen verursachen, darunter auch akutes Leberversagen (siehe Abschnitt 4.8). Die meisten Fälle einer schweren Leberschädigung traten in den ersten sechs Behandlungsmonaten auf. Der Wirkmechanismus dieser seltenen symptomatischen Leberfunktionsstörung ist noch unbekannt. Spezielle Risikofaktoren konnten nicht identifiziert werden.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Nephrotisches Syndrom

Während der Behandlung mit Interferon-beta-Präparaten wurden Fälle von nephrotischem Syndrom mit verschiedenen zugrundeliegenden Nephropathien berichtet, darunter kollabierende fokal-segmentale Glomerulosklerose (FSGS), Minimal-Change-Disease (MCD), membranproliferative Glomerulonephritis (MPGN) und membranöse Glomerulopathie (MGN). Die Ereignisse wurden zu unterschiedlichen Zeitpunkten während der Behandlung beobachtet und können auch noch nach mehrjähriger Behandlung mit Interferon beta auftreten. Daher wird eine regelmäßige Beobachtung auf frühe Anzeichen und Symptome, wie z. B. Ödeme, Proteinurie und Nierenfunktionsstörungen, vor allem bei Patienten mit einem erhöhten Risiko für Nierenerkrankungen, empfohlen. Ein nephrotisches Syndrom erfordert eine sofortige Behandlung, und ein Absetzen der Behandlung mit Rebif muss erwogen werden.

Abweichungen bei Laborparametern

Die Anwendung von Interferonen kann zu Abweichungen bei Laborparametern führen. Deshalb wird empfohlen, zusätzlich zu den sonst bei Multiple-Sklerose-Patienten üblichen Labortests, Kontrollen der Leberenzymwerte sowie des großen Blutbildes, des Differentialblutbildes und der Thrombozytenzahl durchzuführen. Diese Untersuchungen sollten in regelmäßigen Intervallen (1, 3 und 6 Monate) nach Therapiebeginn und danach auch bei Abwesenheit klinischer Symptome in periodischen Abständen wiederholt werden.

Schilddrüsenerkrankungen

Gelegentlich können sich bei Patienten, die mit Rebif behandelt werden, neue Schilddrüsenfunktionsstörungen entwickeln oder es können sich bereits bestehende Schilddrüsenfunktionsstörungen verschlechtern. Tests der Schilddrüsenfunktion sind zu Beginn und bei abnormen Werten alle 6 -12 Monate nach Therapiebeginn zu empfehlen. Bei normalen Ausgangswerten sind Routineuntersuchungen nicht notwendig, sind aber durchzuführen, wenn klinische Befunde einer Schilddrüsenfunktionsstörung auftreten (siehe Abschnitt 4.8).

Schwere Nieren- oder Leberschäden und schwere Myelosuppression

Bei Patienten mit schweren Nieren- oder Leberschäden, sowie bei Patienten mit schwerer Myelosuppression ist Interferon beta-1a mit Vorsicht anzuwenden und eine ständige Überwachung in Betracht zu ziehen.

Neutralisierende Antikörper

Im Serum können sich neutralisierende Antikörper gegen Interferon beta-1a entwickeln. Die genaue Inzidenz der Antikörperbildung ist noch unklar. Klinische Studien zeigen, dass nach 24- bis 48-monatiger Behandlung mit Rebif 22 Mikrogramm ungefähr 24% der Patienten persistierende Serumantikörper gegen Interferon beta-1a entwickeln. Es hat sich gezeigt, dass das Vorhandensein von Antikörpern die pharmakodynamische Response auf Interferon beta-1a abschwächt (beta-2-Mikroglobulin und Neopterin). Obwohl die klinische Bedeutung der Antikörperbildung noch nicht völlig entschlüsselt ist, wird die Bildung neutralisierender Antikörper mit einer verringerten Wirksamkeit in Bezug auf klinische und MRI-Parameter in Zusammenhang gebracht. Wenn der Patient nur in sehr geringem Maße auf die Therapie mit Rebif anspricht und er neutralisierende Antikörper aufweist, muss der behandelnde Arzt das Nutzen/Risikoverhältnis einer weiteren Therapie mit Rebif neu beurteilen.

Die Verwendung verschiedenartiger Testverfahren zur Bestimmung von Serumantikörpern sowie unterschiedliche Definitionen des Grenzwerts, ab denen das Testergebnis als antikörperpositiv definiert wird, beschränken die Möglichkeit, die Antigenität verschiedener Produkte miteinander zu vergleichen.

Andere Formen der Multiplen Sklerose

Es liegen nur wenige Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit bei stationären Patienten mit Multipler Sklerose vor. Rebif wurde nicht an Patienten mit einer primären progressiven Multiplen Sklerose geprüft und darf bei diesen Patienten nicht angewendet werden.

Sonstige Bestandteile

Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

Benzylalkohol

Dieses Arzneimittel enthält Benzylalkohol. Benzylalkohol kann allergische Reaktionen hervorrufen.

Patienten unter 3 Jahren sind auf respiratorische Symptome zu überwachen.

Schwangere oder stillende Patientinnen sind über das potenzielle Risiko des sonstigen Bestandteils Benzylalkohol zu informieren, der sich mit der Zeit anreichern und eine metabolische Azidose verursachen kann. Die Anwendung sollte mit Vorsicht erfolgen bei Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion, da das potenzielle Risiko der Akkumulation des sonstigen Bestandteils Benzylalkohol besteht, was eine metabolische Azidose verursachen kann.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit Interferon beta-1a beim Menschen durchgeführt.

Es wird berichtet, dass Interferone die Aktivität von Cytochrom-P450-abhängigen Leberenzymen bei Menschen und Tieren senken. Arzneimittel mit geringer therapeutischer Breite, deren Clearance weitgehend vom Cytochrom-P450-System der Leber abhängig ist, wie z.B. Antiepileptika und einige Klassen von Antidepressiva, sind in Kombination mit Rebif mit Vorsicht anzuwenden.

Die Wechselwirkung zwischen Rebif und Corticosteroiden oder Adrenocorticotropin (ACTH) wurde nicht systematisch untersucht. Klinische Studien weisen darauf hin, dass Multiple-Sklerose-Patienten während eines Schubes Rebif gleichzeitig mit Corticosteroiden oder ACTH erhalten können.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Weitreichende Erfahrungen (mehr als 1000 Schwangerschaftsausgänge) aus Registern und nach Markteinführung deuten nicht auf ein erhöhtes Risiko für schwere angeborene Fehlbildungen nach Exposition gegenüber Interferon beta vor der Empfängnis oder während des ersten Schwangerschaftstrimenons hin. Die Dauer der Exposition während des ersten Trimenons ist jedoch nicht genau bekannt, da die Daten zu einem Zeitpunkt erhoben wurden, als die Anwendung von Interferon beta während der Schwangerschaft kontraindiziert war und die Behandlung wahrscheinlich unterbrochen wurde, als eine Schwangerschaft festgestellt und/oder bestätigt wurde. Die Erfahrungen mit einer Exposition während des zweiten und dritten Schwangerschaftstrimenons sind sehr begrenzt.

Basierend auf Daten aus Tierstudien (siehe Abschnitt 5.3) besteht ein potenziell erhöhtes Risiko für Spontanaborte. Das Risiko von Spontanaborten bei mit Interferon beta exponierten schwangeren Frauen kann anhand der derzeit vorliegenden Daten nicht ausreichend bewertet werden, aber die Daten weisen bisher nicht auf ein erhöhtes Risiko hin.

Falls klinisch erforderlich, kann die Anwendung von Rebif während der Schwangerschaft in Betracht gezogen werden.

Stillzeit

Begrenzte Informationen zum Übergang von Interferon beta-1a in die Muttermilch, zusammen mit den chemisch/physiologischen Eigenschaften von Interferon beta, lassen vermuten, dass die in die Muttermilch ausgeschiedenen Mengen an Interferon beta-1a vernachlässigbar sind. Es werden keine schädlichen Auswirkungen auf das gestillte Neugeborene/Kind erwartet.

Rebif kann während der Stillzeit angewendet werden.

Fertilität

Die Auswirkungen von Rebif auf die Fertilität wurden nicht untersucht.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Unerwünschte Wirkungen auf das zentrale Nervensystem, die mit der Anwendung von Interferon beta in Verbindung gebracht wurden (z.B. Benommenheit), können die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen bei Patienten beeinflussen (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die höchste Fallzahl der Nebenwirkungen, die mit einer Rebif-Therapie einhergehen, bezieht sich auf das grippeähnliche Syndrom. Grippeähnliche Symptome sind in der Regel am deutlichsten zu Beginn der Therapie und nehmen mit Fortsetzung der Behandlung in ihrer Häufigkeit ab.

Bei etwa 70% der mit Rebif behandelten Patienten tritt innerhalb der ersten sechs Monate nach Behandlungsbeginn das typische durch Interferon hervorgerufene grippeähnliche Syndrom auf. Bei etwa 30% der Patienten treten auch Reaktionen an der Injektionsstelle auf, vorwiegend leichte Entzündungen oder Erytheme. Ein asymptomatischer Anstieg von Laborwerten zur Leberfunktion und eine Verminderung der Leukozytenzahl treten ebenfalls häufig auf.

Die Mehrheit der Nebenwirkungen, die unter Interferon beta-1a beobachtet werden, verlaufen gewöhnlich leicht und reversibel und sprechen gut auf eine Dosisreduzierung an. Im Fall von schweren oder anhaltenden Nebenwirkungen kann nach ärztlichem Ermessen die Dosis von Rebif vorübergehend gesenkt oder die Anwendung von Rebif unterbrochen werden.

Auflistung der Nebenwirkungen

Die aufgeführten Nebenwirkungen wurden in klinischen Studien sowie aufgrund von Meldungen nach der Markteinführung ermittelt (*ein Sternchen [*] bezeichnet Nebenwirkungen, die im Rahmen der Arzneimittelüberwachung nach Markteinführung erfasst worden sind*). Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Sehr häufig:	Neutropenie, Lymphopenie, Leukopenie, Thrombozytopenie, Anämie
Selten:	Thrombotische Mikroangiopathie, einschließlich thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura/ hämolytisch-urämischem Syndrom* (Class Label gilt für alle Interferon beta-Arzneimittel; siehe Abschnitt 4.4), Panzytopenie*

Endokrine Erkrankungen

Gelegentlich:	Schilddrüsendysfunktion, meist als Hypo- bzw. Hyperthyreose
---------------	---

Erkrankungen des Immunsystems

Selten:	Anaphylaktische Reaktionen*
---------	-----------------------------

Leber- und Gallenerkrankungen

Sehr häufig:	Asymptomatischer Anstieg der Transaminasen
Häufig:	Schwerwiegende Transaminasenerhöhungen
Gelegentlich:	Hepatitis mit und ohne Ikterus*
Selten:	Leberversagen* (siehe Abschnitt 4.4), Autoimmunhepatitis*

Psychiatrische Erkrankungen

Häufig:	Depression, Insomnie
Selten:	Suizidversuch*

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig:	Kopfschmerzen
Gelegentlich:	Krampfanfälle*
Nicht bekannt:	Vorübergehende neurologische Symptome (z. B. Hypoästhesie, Muskelkrampf, Parästhesie, Gehschwierigkeiten, muskuloskeletale Steifigkeit), die eine Exazerbation einer Multiplen Sklerose imitieren können*

Augenerkrankungen

Gelegentlich: Vaskuläre Störungen der Retina (z. B. Retinopathie, Cotton-Wool-Herde und Verschluss einer retinalen Vene oder Arterie)*

Gefäßerkrankungen

Gelegentlich: Thromboembolische Ereignisse*

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Gelegentlich: Dyspnoe*

Nicht bekannt: Pulmonale arterielle Hypertonie* (Klassenbezeichnung für Interferon-Produkte siehe Pulmonale arterielle Hypertonie unten)

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Durchfall, Erbrechen, Übelkeit

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: Pruritus, Hautausschlag, erythematöser Ausschlag, makulopapulöser Ausschlag, Alopezie*

Gelegentlich: Urtikaria*

Selten: Quincke-Ödem (Angioödem)*, Erythema multiforme*, Erythema-multiforme-ähnliche Hautreaktionen*, Stevens-Johnson-Syndrom*

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Häufig: Myalgie, Arthralgie

Selten: Arzneimittel-induzierter Lupus erythematodes*

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Selten: Nephrotisches Syndrom*, Glomerulosklerose* (siehe Abschnitt 4.4)

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Sehr häufig: Entzündungen der Injektionsstelle, Hautreaktionen an der Injektionsstelle, grippeähnliche Symptome

Häufig: Schmerzen an der Injektionsstelle, Müdigkeit, Rigor, Fieber

Gelegentlich: Nekrosen an der Injektionsstelle, Schwellung an der Injektionsstelle, Abszess an der Injektionsstelle, Infektionen an der Injektionsstelle*, vermehrtes Schwitzen*

Selten: Zellulitis an der Injektionsstelle*

Nicht bekannt: Pannikulitis (an der Injektionsstelle)

Kinder und Jugendliche

Es wurden keine formellen klinischen Prüfungen oder pharmakokinetischen Studien mit Kindern oder Jugendlichen durchgeführt. Die begrenzten Sicherheitsdaten deuten darauf hin, dass das Sicherheitsprofil bei Kindern und Jugendlichen (2 bis 17 Jahre alt), die Rebif 22 Mikrogramm oder 44 Mikrogramm dreimal wöchentlich erhalten, dem Sicherheitsprofil von Erwachsenen ähnelt.

Klasseneffekte

Die Anwendung von Interferonen wurde mit Anorexie, Schwindel, Angstzuständen, Arrhythmien, Gefäßerweiterung, Herzklopfen, Menorrhagie und Metrorrhagie in Verbindung gebracht. Während der Behandlung mit Beta-Interferonen kann es zu einer gesteigerten Autoantikörperbildung kommen.

Pulmonale arterielle Hypertonie

Im Zusammenhang mit der Anwendung von Produkten, die Interferon beta enthalten, wurde über Fälle von pulmonaler arterieller Hypertonie (PAH) berichtet. Die Ereignisse wurden zu unterschiedlichen Zeitpunkten gemeldet, unter anderem bis zu einigen Jahren nach dem Behandlungsbeginn mit Interferon beta.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Im Falle einer Überdosierung müssen die Patienten zur Beobachtung stationär aufgenommen werden und eine entsprechend unterstützende Behandlung erhalten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunstimulanzien, Interferone, ATC-Code: L03 AB07

Interferone sind eine Gruppe von endogenen Glykoproteinen, die immunmodulatorische, antivirale und antiproliferative Eigenschaften aufweisen.

Rebif (Interferon beta-1a) hat dieselbe Aminosäuresequenz wie das endogene, menschliche Interferon beta. Es wird von Säugetierzellen produziert (Ovarialzellen des chinesischen Hamsters) und ist deshalb glykosyliert wie das natürliche Protein.

Unabhängig vom Applikationsweg hat die Verabreichung von Rebif ausgeprägte pharmakodynamische Veränderungen zur Folge. Nach einer einmaligen Dosis erhöht sich innerhalb von 24 Stunden die Aktivität der 2-5A Synthetase sowohl intrazellulär wie auch im Serum. Außerdem erhöhen sich im gleichen Zeitraum die Serumkonzentrationen von beta-2-Mikroglobulin und Neopterin. Innerhalb von zwei Tagen beginnen diese Werte wieder zu fallen. Intramuskuläre und subkutane Verabreichung liefern völlig deckungsgleiche Reaktionen. Nach viermal wiederholter subkutaner Applikation alle 48 Stunden bleiben diese biologischen Antworten ohne Anzeichen einer Toleranzentwicklung erhalten.

Bei gesunden Probanden induziert Interferon beta-1 nach Anwendung subkutaner Dosen biologische Responsemarker (z. B. 2',5'-OAS-Aktivität, Neopterin und Beta-2-Mikroglobulin). Der Zeitpunkt bis zum Erreichen der Maximalkonzentrationen nach einer einzelnen subkutanen Injektion lag bei 24 bis 48 Stunden für Neopterin, Beta-2-Mikroglobulin und 2',5'-OAS sowie 12 Stunden für die MX1- und 24 Stunden für die OAS1- und OAS2-Genexpression. Vergleichbare Maximalwerte bezüglich Konzentration und Zeitpunkt wurden bei den meisten dieser Marker nach der ersten und sechsten Anwendung beobachtet.

Der genaue Wirkungsmechanismus von Rebif bei Multipler Sklerose wird noch untersucht.

Schubförmig remittierende Multiple Sklerose

Die Unbedenklichkeit und die Wirksamkeit von Rebif wurden bei Patienten mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose in Dosen von 11 bis 44 Mikrogramm (3-12 Millionen I.E.) untersucht, die subkutan dreimal in der Woche verabreicht wurden. Dabei wurde nachgewiesen, dass

Rebif 22 Mikrogramm in der zugelassenen Dosierung die Häufigkeit (annähernd um 30% innerhalb von zwei Jahren) und Schwere klinischer Schübe bei Patienten verringert, die in den vorausgegangenen zwei Jahren mindestens zwei Schübe und zu Studienbeginn einen EDSS von 0-5,0 hatten. Der Anteil an Patienten mit Verschlechterung der Behinderung reduzierte sich von 39% (Placebo) auf 30% (Rebif 22 Mikrogramm). Definitionsgemäß lag eine Verschlechterung dann vor, wenn bei der Bestimmung des EDSS-Werts drei Monate später ein Anstieg um mindestens einen Punkt zu verzeichnen war. Über 4 Jahre war die Reduktion der mittleren Exazerbationsrate 22% bei Patienten, die mit Rebif 22 Mikrogramm behandelt wurden und 29% bei Patienten, die mit Rebif 44 Mikrogramm behandelt wurden, verglichen mit einer Patientengruppe, die 2 Jahre mit Placebo und danach 2 Jahre entweder mit Rebif 22 oder mit Rebif 44 Mikrogramm behandelt wurden.

Sekundär progrediente Multiple Sklerose

In einer 3-Jahresstudie mit Patienten mit sekundär progredienter Multipler Sklerose (EDSS 3-6,5) mit nachweislicher klinischer Progression in den vorausgegangenen zwei Jahren, die in den vorausgegangenen 8 Wochen keine Schübe hatten, hatte Rebif keine signifikante Wirkung auf das Fortschreiten der Behinderung, aber die Schubrate war um etwa 30% reduziert. Bei einem Patientenkollektiv, das in 2 Untergruppen (diejenigen mit und diejenigen ohne Schübe innerhalb von 2 Jahren vor Eintritt in die Studie) unterteilt worden ist, war keine Wirkung auf die Behinderung bei Patienten ohne Schübe feststellbar. Aber bei Patienten mit Schüben war der Anteil derjenigen mit Fortschreiten der Behinderung am Ende der Studie reduziert von 70% (Placebo – Gruppe) gegenüber 57% (Rebif 22 Mikrogramm und 44 Mikrogramm zusammen). Diese Ergebnisse, die in einer Untergruppe an Patienten a posteriori erzielt worden sind, sollten vorsichtig interpretiert werden.

Primär progrediente Multiple Sklerose

Rebif wurde bei Patienten mit primär progredienter Multipler Sklerose noch nicht untersucht und sollte bei diesen Patienten nicht verwendet werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach intravenöser Verabreichung bei gesunden Probanden zeigt Interferon beta-1a einen steilen multi-exponentiellen Abfall, wobei sich der Serumspiegel proportional zur Dosis verhält. Subkutane und intramuskuläre Anwendung von Rebif sind bezüglich der Verfügbarkeit von Interferon beta äquivalent.

Verteilung

Nach wiederholten subkutanen Injektionen von 22 und 44 Mikrogramm Rebif wurden Maximalkonzentrationen typischerweise nach 8 Stunden beobachtet, wenn auch mit einer hohen Variabilität.

Elimination

Nach wiederholten subkutanen Dosen erhöhten sich bei gesunden Probanden die wichtigsten PK-Parameter (AUC_{tau} und C_{max}) proportional zum Anstieg der Dosis von 22 Mikrogramm auf 44 Mikrogramm. Die geschätzte scheinbare Halbwertszeit beträgt 50 bis 60 Stunden, was mit der beobachteten Akkumulation nach mehrfacher Verabreichung übereinstimmt.

Metabolismus

Interferon beta-1a wird hauptsächlich durch Leber und Nieren metabolisiert und ausgeschieden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe und Genotoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Rebif wurde nicht auf Karzinogenität hin untersucht.

Eine Studie zur Embryo- bzw. fetalen Toxizität an Affen ergab keine Hinweise auf reproduktive Schäden. In tierexperimentellen Studien mit anderen Alpha- und Beta-Interferonen wurde ein erhöhtes Abortrisiko beobachtet. Es liegen keine Informationen über die Auswirkungen von Interferon beta-1a auf die männliche Fertilität vor.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mannitol
Poloxamer 188
L-Methionin
Benzylalkohol
Natriumacetat
Essigsäure (zur Anpassung des pH-Werts)
Natriumhydroxid (zur Anpassung des pH-Werts)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

18 Monate.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C), möglichst weit entfernt vom Gefrierteil. Nicht einfrieren. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Zur Anwendung unterwegs kann der Patient Rebif aus dem Kühlschrank entnehmen und bei maximal 25°C über einen einmaligen Zeitraum bis zu 14 Tagen aufbewahren. Rebif muss danach wieder in den Kühlschrank zurückgelegt und vor Ablauf des Verfalldatums verbraucht werden.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

1 ml-Fertigspritze aus Typ-I-Glas mit 0,5 ml Injektionslösung als Inhalt und rostfreier Stahlnadel. Die Spritze befindet sich in einem Einweg-Peninjektor mit der Bezeichnung RebiDose.

Packungsgrößen zu 1, 3 oder 12 Fertigpens.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die Injektionslösung in dem Fertigpen ist gebrauchsfertig. Die Packung enthält eine Packungsbeilage mit umfassenden Anweisungen für die Anwendung und Handhabung.

Nur zur Einmalanwendung. Die Lösung darf nur angewendet werden, wenn sie klar bis opaleszent ist, keine Schwebstoffe enthält und keine sichtbaren Anzeichen von Zersetzung erkennbar sind.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Niederlande

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/98/063/011
EU/1/98/063/012
EU/1/98/063/013

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 04. Mai 1998
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 04. Mai 2008

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Rebif 44 Mikrogramm Injektionslösung im Fertigpen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder Fertigpen enthält 44 Mikrogramm (12 M.I.E.*) Interferon beta-1a** in 0,5 ml Lösung.

* Millionen internationaler Einheiten, ermittelt mittels eines zytopathischen Effekt (CPE)-Bioassays gegen den internen Interferon beta-1a Standard, der auf den gegenwärtigen internationalen NIH-Standard geeicht wurde (GB-23-902-531).

** produziert von Ovarialzellen des chinesischen Hamsters (CHO-K1) durch rekombinante DNA-Technologie

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Enthält 2,5mg Benzylalkohol pro 0,5-ml-Dosis. Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung im Fertigpen.

Klare bis opaleszente Lösung mit einem pH von 3,5 bis 4,5 und einer Osmolarität von 250 bis 450 mosm/l.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Rebif wird angewendet zur Behandlung von

- Patienten mit einem einzelnen demyelinisierenden Ereignis mit aktivem Entzündungsprozess, wenn alternative Diagnosen ausgeschlossen wurden und wenn ein hohes Risiko besteht, dass sich eine klinisch manifeste Multiple Sklerose entwickelt (siehe Abschnitt 5.1)
- Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose. In klinischen Studien wurde dies durch zwei oder mehr akute Schübe innerhalb der vorausgegangenen zwei Jahre charakterisiert (siehe Abschnitt 5.1).

Bei Patienten mit sekundär progredienter Multipler Sklerose ohne vorhandene Schubaktivität konnte eine Wirksamkeit nicht nachgewiesen werden (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung ist unter der Aufsicht eines Arztes einzuleiten, der in der Behandlung von Multipler Sklerose erfahren ist.

Rebif ist in drei Stärken erhältlich: 8,8 Mikrogramm, 22 Mikrogramm und 44 Mikrogramm. Für Patienten, die eine Behandlung mit Rebif beginnen, steht eine Packung mit Rebif 8,8 Mikrogramm und Rebif 22 Mikrogramm zur Verfügung, die dem Bedarf des Patienten für den ersten Behandlungsmonat entspricht.

Dosierung

Bei der erstmaligen Anwendung von Rebif wird empfohlen, die Behandlung entsprechend dem folgenden Schema mit einer Dosis von 8,8 Mikrogramm subkutan zu beginnen und die Dosis über einen Zeitraum von 4 Wochen bis zum Erreichen der Zieldosis zu steigern, um die Entwicklung einer Tachyphylaxie zu ermöglichen, wodurch das Auftreten von Nebenwirkungen verringert wird:

	Empfohlene Titration (% der endgültigen Dosis)	Titrationdosis für Rebif 44 Mikrogramm dreimal wöchentlich (3xwöchentl.)
Wochen 1-2	20%	8,8 Mikrogramm 3xwöchentl.
Wochen 3-4	50%	22 Mikrogramm 3xwöchentl.
Wochen 5+	100%	44 Mikrogramm 3xwöchentl.

Erstes demyelinisierendes Ereignis

Die Dosierung für Patienten, bei denen ein erstes demyelinisierendes Ereignis eingetreten ist, beträgt 44 Mikrogramm Rebif dreimal pro Woche als subkutane Injektion.

Schubförmige Multiple Sklerose

Die empfohlene Dosierung von Rebif ist 44 Mikrogramm, dreimal pro Woche durch subkutane Injektion verabreicht. Eine niedrigere Dosierung von 22 Mikrogramm, ebenfalls dreimal pro Woche subkutan zu injizieren, wird zur Behandlung derjenigen Patienten empfohlen, die, nach Ansicht des behandelnden Arztes, die höhere Dosierung nicht vertragen können.

Kinder und Jugendliche

Es wurden keine formellen klinischen Prüfungen oder pharmakokinetischen Studien mit Kindern oder Jugendlichen durchgeführt. In einer retrospektiven Kohortenstudie mit Kindern und Jugendlichen wurden jedoch Sicherheitsdaten zu Rebif aus den Patientenakten von Kindern (n=52) und Jugendlichen (n=255) erhoben. Die Ergebnisse dieser Studie deuten darauf hin, dass das Sicherheitsprofil bei Kindern (2 bis 11 Jahre alt) und Jugendlichen (12 bis 17 Jahre alt), die Rebif 22 Mikrogramm oder 44 Mikrogramm subkutan dreimal wöchentlich erhalten, dem Sicherheitsprofil von Erwachsenen ähnelt.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Rebif bei Kindern im Alter von weniger als 2 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Rebif darf in dieser Altersgruppe nicht angewendet werden.

Art der Anwendung

RebiDose ist ein gebrauchsfertiger Fertipen zur subkutanen Injektion.

Er ist für die einmalige Anwendung gedacht und darf nur nach entsprechender Schulung des Patienten bzw. der Pflegekraft angewendet werden.

Bei der Anwendung von Rebif mit RebiDose sind die Anweisungen in der Packungsbeilage zu beachten.

Vor der Injektion und für weitere 24 Stunden nach jeder Injektion wird die Gabe eines fiebersenkenden Analgetikums empfohlen, um die grippeähnlichen Symptome zu vermindern, die mit der Gabe von Rebif verbunden sind.

Zum gegenwärtigen Zeitpunkt ist noch nicht bekannt, wie lange die Patienten behandelt werden sollen. Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Rebif wurde über einen Behandlungszeitraum von 4 Jahren hinaus nicht nachgewiesen. Es wird empfohlen, dass der behandelnde Arzt mindestens alle 2 Jahre innerhalb der ersten 4 Behandlungsjahre eine gründliche Untersuchung des Patienten durchführt und dann anhand der Untersuchungsergebnisse individuell entscheidet, ob die Behandlung mit Rebif fortgeführt werden soll.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen natürliches oder rekombinantes Interferon beta oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Akute schwere Depression und/oder Suizidgedanken (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Allgemeine Empfehlungen

Die Patienten sind über die häufigsten Nebenwirkungen, die bei einer Behandlung mit Interferon beta auftreten können, zu informieren, darunter auch über die Symptome des grippeähnlichen Syndroms (siehe Abschnitt 4.8). Diese Symptome zeigen sich am deutlichsten zu Beginn der Behandlung und lassen in ihrer Häufigkeit und Schwere im weiteren Behandlungsverlauf nach.

Thrombotische Mikroangiopathie (TMA)

Bei der Behandlung mit Interferon beta-Arzneimitteln wurden Fälle von thrombotischer Mikroangiopathie, die sich als thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (TTP) oder hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS) manifestierte, einschließlich Fälle mit Todesfolge, berichtet. Die Ereignisse wurden zu unterschiedlichen Zeitpunkten während der Behandlung gemeldet und können mehrere Wochen bis mehrere Jahre nach Beginn der Behandlung mit Interferon beta auftreten. Zu den frühen klinischen Zeichen gehören Thrombozytopenie, Neuauftreten einer Hypertonie, Fieber, ZNS-Symptome (z.B. Verwirrtheit und Parese) und eingeschränkte Nierenfunktion. Zu den Laborbefunden, die auf TMA hinweisen können, gehören verminderte Thrombozytenzahl, erhöhter Serum-Laktatdehydrogenase (LDH)-Spiegel aufgrund von Hämolyse sowie Schistozysten (fragmentierte Erythrozyten) im Blutausstrich. Daher werden beim Beobachten klinischer Zeichen einer TMA weitere Untersuchungen des Thrombozytenspiegels, der Serum-LDH, des Blutausstriches und der Nierenfunktion empfohlen. Bei Diagnose einer TMA ist eine umgehende Behandlung (ggf. mit Plasmaaustausch) erforderlich und ein sofortiges Absetzen von Rebif wird empfohlen.

Depressionen und Suizidgedanken

Rebif ist bei Patienten mit Depressionen in der Anamnese oder als akute Diagnose, insbesondere bei bekannten Suizidgedanken, mit Vorsicht anzuwenden (siehe Abschnitt 4.3). Es ist bekannt, dass Depressionen und Suizidgedanken bei Patienten mit Multipler Sklerose und während der Anwendung von Interferonen häufiger auftreten. Patienten, die mit Rebif behandelt werden, sollen angehalten werden, jedes Anzeichen einer Depression oder Suizidgedanken unverzüglich ihrem behandelnden Arzt mitzuteilen. Patienten, die Depressionen entwickeln, müssen während der Therapie mit Rebif genau überwacht und entsprechend behandelt werden. Ein Absetzen der Behandlung mit Rebif ist in Erwägung zu ziehen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.8).

Krampfanfälle

Rebif ist bei Patienten mit Krampfanfällen in der Anamnese sowie bei Patienten unter Therapie mit Antiepileptika, besonders, wenn damit die Erkrankung nicht adäquat kontrolliert ist, mit Vorsicht anzuwenden (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8).

Herzerkrankungen

Patienten mit Herzerkrankungen, wie Angina pectoris, kongestiver Herzinsuffizienz oder Arrhythmie, sind zu Beginn der Behandlung mit Interferon beta-1a sorgfältig auf eine mögliche Verschlechterung ihres klinischen Zustandes hin zu überwachen. Die Symptome des grippeähnlichen Syndroms, das bei der Behandlung mit Interferon beta-1a beobachtet wurde, können sich bei Patienten mit einem Herzleiden als zusätzlich belastend erweisen.

Nekrosen an der Injektionsstelle

Bei Patienten, die Rebif anwendeten, wurde über Nekrosen an der Injektionsstelle berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Um das Risiko von Nekrosen an der Injektionsstelle zu minimieren, sind die Patienten anzuweisen,

- die Injektion unter aseptischen Bedingungen vorzunehmen
- bei jeder Dosis die Injektionsstelle zu wechseln.

Die Vorgehensweise der Patienten bei der Selbstverabreichung ist in regelmäßigen Abständen zu überprüfen, vor allem, wenn Reaktionen an der Injektionsstelle aufgetreten sind.

Die Patienten sind anzuweisen, vor weiteren Injektionen von Rebif den Arzt zu konsultieren, falls sie Läsionen der Haut an der Injektionsstelle bemerken, die mit Schwellung oder Flüssigkeitsabsonderung einhergehen. Bei Patienten mit mehreren Läsionen ist Rebif bis zur Heilung der Läsionen abzusetzen. Patienten mit nur einer Läsion können die Behandlung fortsetzen, vorausgesetzt, dass es sich um keine zu großflächige Nekrose handelt.

Leberfunktionsstörung

In klinischen Studien mit Rebif kam es häufig zu einer asymptomatischen Erhöhung der Lebertransaminasen (insbesondere Alaninaminotransferase ALT). 1-3% der Patienten entwickelten Lebertransaminasenerhöhungen über dem 5fachen des oberen Normwertes. In Abwesenheit von klinisch relevanten Symptomen sollte der Serum-ALT-Spiegel vor Therapiebeginn sowie 1 Monat, 3 Monate, 6 Monate nach Therapiebeginn und danach in regelmäßigen Abständen kontrolliert werden. Eine Reduzierung der Rebif-Dosis ist in Betracht zu ziehen, wenn der ALT -Wert über das 5fache des oberen Normwertes ansteigt. Die Dosis kann nach und nach wieder erhöht werden, wenn sich die Enzymspiegel wieder normalisiert haben. Die Behandlung mit Rebif sollte bei Patienten mit einer schweren Lebererkrankung in der Anamnese, bei klinischen Anzeichen für eine aktive Lebererkrankung, bei Alkoholmissbrauch oder erhöhter Serum-ALT (>2,5facher oberer Normwert) mit Vorsicht begonnen werden. Die Behandlung mit Rebif muss abgebrochen werden, wenn Gelbsucht oder andere klinische Symptome einer Leberfunktionsstörung auftreten.

Rebif kann, wie andere Beta-Interferone, schwere Leberschädigungen verursachen, darunter auch akutes Leberversagen (siehe Abschnitt 4.8). Die meisten Fälle einer schweren Leberschädigung traten in den ersten sechs Behandlungsmonaten auf. Der Wirkmechanismus dieser seltenen symptomatischen Leberfunktionsstörung ist noch unbekannt. Spezielle Risikofaktoren konnten nicht identifiziert werden.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Nephrotisches Syndrom

Während der Behandlung mit Interferon-beta-Präparaten wurden Fälle von nephrotischem Syndrom mit verschiedenen zugrundeliegenden Nephropathien berichtet, darunter kollabierende fokal-segmentale Glomerulosklerose (FSGS), Minimal-Change-Disease (MCD), membranproliferative Glomerulonephritis (MPGN) und membranöse Glomerulopathie (MGN). Die Ereignisse wurden zu unterschiedlichen Zeitpunkten während der Behandlung beobachtet und können auch noch nach mehrjähriger Behandlung mit Interferon beta auftreten. Daher wird eine regelmäßige Beobachtung auf frühe Anzeichen und Symptome, wie z. B. Ödeme, Proteinurie und Nierenfunktionsstörungen, vor

allem bei Patienten mit einem erhöhten Risiko für Nierenerkrankungen, empfohlen. Ein nephrotisches Syndrom erfordert eine sofortige Behandlung, und ein Absetzen der Behandlung mit Rebif muss erwogen werden.

Abweichungen bei Laborparametern

Die Anwendung von Interferonen kann zu Abweichungen bei Laborparametern führen. Dieses kann bei Rebif 44 Mikrogramm mit leicht höherer Inzidenz, als bei Rebif 22 Mikrogramm auftreten. Deshalb wird empfohlen, zusätzlich zu den sonst bei Multiple-Sklerose-Patienten üblichen Labortests, Kontrollen der Leberenzymwerte sowie des großen Blutbildes, des Differentialblutbildes und der Thrombozytenzahl durchzuführen. Diese Untersuchungen sollten in regelmäßigen Intervallen (1, 3 und 6 Monate) nach Therapiebeginn und danach auch bei Abwesenheit klinischer Symptome in periodischen Abständen wiederholt werden. Diese Tests sind bei Behandlungsbeginn mit Rebif 44 Mikrogramm häufiger durchzuführen.

Schilddrüsenerkrankungen

Gelegentlich können sich bei Patienten, die mit Rebif behandelt werden, neue Schilddrüsenfunktionsstörungen entwickeln oder es können sich bereits bestehende Schilddrüsenfunktionsstörungen verschlechtern. Tests der Schilddrüsenfunktion sind zu Beginn und bei abnormen Werten alle 6 -12 Monate nach Therapiebeginn zu empfehlen. Bei normalen Ausgangswerten sind Routineuntersuchungen nicht notwendig, sind aber durchzuführen, wenn klinische Befunde einer Schilddrüsenfunktionsstörung auftreten (siehe Abschnitt 4.8).

Schwere Nieren- oder Leberschäden und schwere Myelosuppression

Bei Patienten mit schweren Nieren- oder Leberschäden, sowie bei Patienten mit schwerer Myelosuppression ist Interferon beta-1a mit Vorsicht anzuwenden und eine ständige Überwachung in Betracht zu ziehen.

Neutralisierende Antikörper

Im Serum können sich neutralisierende Antikörper gegen Interferon beta-1a entwickeln. Die genaue Inzidenz der Antikörperbildung ist noch unklar. Klinische Studien zeigen, dass nach 24- bis 48-monatiger Behandlung mit Rebif 44 Mikrogramm ungefähr 13 bis 14% der Patienten persistierende Serumantikörper gegen Interferon beta-1a entwickeln. Es hat sich gezeigt, dass das Vorhandensein von Antikörpern die pharmakodynamische Response auf Interferon beta-1a abschwächt (beta-2-Mikroglobulin und Neopterin). Obwohl die klinische Bedeutung der Antikörperbildung noch nicht völlig entschlüsselt ist, wird die Bildung neutralisierender Antikörper mit einer verringerten Wirksamkeit in Bezug auf klinische und MRI-Parameter in Zusammenhang gebracht. Wenn der Patient nur in sehr geringem Maße auf die Therapie mit Rebif anspricht und er neutralisierende Antikörper aufweist, muss der behandelnde Arzt das Nutzen/Risikoverhältnis einer weiteren Therapie mit Rebif neu beurteilen.

Die Verwendung verschiedenartiger Testverfahren zur Bestimmung von Serumantikörpern sowie unterschiedliche Definitionen des Grenzwerts, ab denen das Testergebnis als antikörperpositiv definiert wird, beschränken die Möglichkeit, die Antigenität verschiedener Produkte miteinander zu vergleichen.

Andere Formen der Multiplen Sklerose

Es liegen nur wenige Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit bei stationären Patienten mit Multipler Sklerose vor. Rebif wurde nicht an Patienten mit einer primären progressiven Multiplen Sklerose geprüft und darf bei diesen Patienten nicht angewendet werden.

Sonstige Bestandteile

Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

Benzylalkohol

Dieses Arzneimittel enthält Benzylalkohol. Benzylalkohol kann allergische Reaktionen hervorrufen.

Patienten unter 3 Jahren sind auf respiratorische Symptome zu überwachen.

Schwangere oder stillende Patientinnen sind über das potenzielle Risiko des sonstigen Bestandteils Benzylalkohol zu informieren, der sich mit der Zeit anreichern und eine metabolische Azidose verursachen kann. Die Anwendung sollte mit Vorsicht erfolgen bei Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion, da das potenzielle Risiko der Akkumulation des sonstigen Bestandteils Benzylalkohol besteht, was eine metabolische Azidose verursachen kann.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit Interferon beta-1a beim Menschen durchgeführt.

Es wird berichtet, dass Interferone die Aktivität von Cytochrom-P450-abhängigen Leberenzymen bei Menschen und Tieren senken. Arzneimittel mit geringer therapeutischer Breite, deren Clearance weitgehend vom Cytochrom-P450-System der Leber abhängig ist, wie z.B. Antiepileptika und einige Klassen von Antidepressiva, sind in Kombination mit Rebif mit Vorsicht anzuwenden.

Die Wechselwirkung zwischen Rebif und Corticosteroiden oder Adrenocorticotropin (ACTH) wurde nicht systematisch untersucht. Klinische Studien weisen darauf hin, dass Multiple-Sklerose-Patienten während eines Schubes Rebif gleichzeitig mit Corticosteroiden oder ACTH erhalten können.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Weitreichende Erfahrungen (mehr als 1000 Schwangerschaftsausgänge) aus Registern und nach Markteinführung deuten nicht auf ein erhöhtes Risiko für schwere angeborene Fehlbildungen nach Exposition gegenüber Interferon beta vor der Empfängnis oder während des ersten Schwangerschaftstrimenons hin. Die Dauer der Exposition während des ersten Trimenons ist jedoch nicht genau bekannt, da die Daten zu einem Zeitpunkt erhoben wurden, als die Anwendung von Interferon beta während der Schwangerschaft kontraindiziert war und die Behandlung wahrscheinlich unterbrochen wurde, als eine Schwangerschaft festgestellt und/oder bestätigt wurde. Die Erfahrungen mit einer Exposition während des zweiten und dritten Schwangerschaftstrimenons sind sehr begrenzt.

Basierend auf Daten aus Tierstudien (siehe Abschnitt 5.3) besteht ein potenziell erhöhtes Risiko für Spontanaborte. Das Risiko von Spontanaborten bei mit Interferon beta exponierten schwangeren Frauen kann anhand der derzeit vorliegenden Daten nicht ausreichend bewertet werden, aber die Daten weisen bisher nicht auf ein erhöhtes Risiko hin.

Falls klinisch erforderlich, kann die Anwendung von Rebif während der Schwangerschaft in Betracht gezogen werden.

Stillzeit

Begrenzte Informationen zum Übergang von Interferon beta-1a in die Muttermilch, zusammen mit den chemisch/physiologischen Eigenschaften von Interferon beta, lassen vermuten, dass die in die Muttermilch ausgeschiedenen Mengen an Interferon beta-1a vernachlässigbar sind. Es werden keine schädlichen Auswirkungen auf das gestillte Neugeborene/Kind erwartet.

Rebif kann während der Stillzeit angewendet werden.

Fertilität

Die Auswirkungen von Rebif auf die Fertilität wurden nicht untersucht.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Unerwünschte Wirkungen auf das zentrale Nervensystem, die mit der Anwendung von Interferon beta in Verbindung gebracht wurden (z.B. Benommenheit), können die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen bei Patienten beeinflussen (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die höchste Fallzahl der Nebenwirkungen, die mit einer Rebif-Therapie einhergehen, bezieht sich auf das grippeähnliche Syndrom. Grippeähnliche Symptome sind in der Regel am deutlichsten zu Beginn der Therapie und nehmen mit Fortsetzung der Behandlung in ihrer Häufigkeit ab.

Bei etwa 70% der mit Rebif behandelten Patienten tritt innerhalb der ersten sechs Monate nach Behandlungsbeginn das typische durch Interferon hervorgerufene grippeähnliche Syndrom auf. Bei etwa 30% der Patienten treten auch Reaktionen an der Injektionsstelle auf, vorwiegend leichte Entzündungen oder Erytheme. Ein asymptomatischer Anstieg von Laborwerten zur Leberfunktion und eine Verminderung der Leukozytenzahl treten ebenfalls häufig auf.

Die Mehrheit der Nebenwirkungen, die unter Interferon beta-1a beobachtet werden, verlaufen gewöhnlich leicht und reversibel und sprechen gut auf eine Dosisreduzierung an. Im Fall von schweren oder anhaltenden Nebenwirkungen kann nach ärztlichem Ermessen die Dosis von Rebif vorübergehend gesenkt oder die Anwendung von Rebif unterbrochen werden.

Auflistung der Nebenwirkungen

Die aufgeführten Nebenwirkungen wurden in klinischen Studien sowie aufgrund von Meldungen nach der Markteinführung ermittelt (*ein Sternchen [*] bezeichnet Nebenwirkungen, die im Rahmen der Arzneimittelüberwachung nach Markteinführung erfasst worden sind*). Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Sehr häufig:	Neutropenie, Lymphopenie, Leukopenie, Thrombozytopenie, Anämie
Selten:	Thrombotische Mikroangiopathie, einschließlich thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura/ hämolytisch-urämischem Syndrom* (Class Label gilt für alle Interferon beta-Arzneimittel; siehe Abschnitt 4.4), Panzytopenie*

Endokrine Erkrankungen

Gelegentlich:	Schilddrüsendysfunktion, meist als Hypo- bzw. Hyperthyreose
---------------	---

Erkrankungen des Immunsystems

Selten: Anaphylaktische Reaktionen*

Leber- und Gallenerkrankungen

Sehr häufig: Asymptomatischer Anstieg der Transaminasen
Häufig: Schwerwiegende Transaminasenerhöhungen
Gelegentlich: Hepatitis mit und ohne Ikterus*
Selten: Leberversagen* (siehe Abschnitt 4.4), Autoimmunhepatitis*

Psychiatrische Erkrankungen

Häufig: Depression, Insomnie
Selten: Suizidversuch*

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Kopfschmerzen
Gelegentlich: Krampfanfälle*
Nicht bekannt: Vorübergehende neurologische Symptome (z. B. Hypoästhesie, Muskelkrampf, Parästhesie, Gehschwierigkeiten, muskuloskelettale Steifigkeit), die eine Exazerbation einer Multiplen Sklerose imitieren können*

Augenerkrankungen

Gelegentlich: Vaskuläre Störungen der Retina (z. B. Retinopathie, Cotton-Wool-Herde und Verschluss einer retinalen Vene oder Arterie)*

Gefäßkrankungen

Gelegentlich: Thromboembolische Ereignisse*

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Gelegentlich: Dyspnoe*
Nicht bekannt: Pulmonale arterielle Hypertonie* (Klassenbezeichnung für Interferon-Produkte siehe Pulmonale arterielle Hypertonie unten)

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Durchfall, Erbrechen, Übelkeit

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: Pruritus, Hautausschlag, erythematöser Ausschlag, makulopapulöser Ausschlag, Alopezie*
Gelegentlich: Urtikaria*
Selten: Quincke-Ödem (Angioödem)*, Erythema multiforme*, Erythema-multiforme-ähnliche Hautreaktionen*, Stevens-Johnson-Syndrom*

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Häufig: Myalgie, Arthralgie
Selten: Arzneimittel-induzierter Lupus erythematodes*

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Selten: Nephrotisches Syndrom*, Glomerulosklerose* (siehe Abschnitt 4.4)

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Sehr häufig: Entzündungen der Injektionsstelle, Hautreaktionen an der Injektionsstelle, grippeähnliche Symptome
Häufig: Schmerzen an der Injektionsstelle, Müdigkeit, Rigor, Fieber
Gelegentlich: Nekrosen an der Injektionsstelle, Schwellung an der Injektionsstelle, Abszess an der Injektionsstelle, Infektionen an der Injektionsstelle*, vermehrtes Schwitzen*

Selten: Zellulitis an der Injektionsstelle*
Nicht bekannt: Pannikulitis (an der Injektionsstelle)

Kinder und Jugendliche

Es wurden keine formellen klinischen Prüfungen oder pharmakokinetischen Studien mit Kindern oder Jugendlichen durchgeführt. Die begrenzten Sicherheitsdaten deuten darauf hin, dass das Sicherheitsprofil bei Kindern und Jugendlichen (2 bis 17 Jahre alt), die Rebif 22 Mikrogramm oder 44 Mikrogramm dreimal wöchentlich erhalten, dem Sicherheitsprofil von Erwachsenen ähnelt.

Klasseneffekte

Die Anwendung von Interferonen wurde mit Anorexie, Schwindel, Angstzuständen, Arrhythmien, Gefäßerweiterung, Herzklopfen, Menorrhagie und Metrorrhagie in Verbindung gebracht. Während der Behandlung mit Beta-Interferonen kann es zu einer gesteigerten Autoantikörperbildung kommen.

Pulmonale arterielle Hypertonie

Im Zusammenhang mit der Anwendung von Produkten, die Interferon beta enthalten, wurde über Fälle von pulmonaler arterieller Hypertonie (PAH) berichtet. Die Ereignisse wurden zu unterschiedlichen Zeitpunkten gemeldet, unter anderem bis zu einigen Jahren nach dem Behandlungsbeginn mit Interferon beta.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Im Falle einer Überdosierung müssen die Patienten zur Beobachtung stationär aufgenommen werden und eine entsprechend unterstützende Behandlung erhalten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunstimulanzien, Interferone, ATC-Code: L03 AB07

Interferone sind eine Gruppe von endogenen Glykoproteinen, die immunmodulatorische, antivirale und antiproliferative Eigenschaften aufweisen.

Rebif (Interferon beta-1a) hat dieselbe Aminosäuresequenz wie das endogene, menschliche Interferon beta. Es wird von Säugetierzellen produziert (Ovarialzellen des chinesischen Hamsters) und ist deshalb glykosyliert wie das natürliche Protein.

Unabhängig vom Applikationsweg hat die Verabreichung von Rebif ausgeprägte pharmakodynamische Veränderungen zur Folge. Nach einer einmaligen Dosis erhöht sich innerhalb von 24 Stunden die Aktivität der 2-5A Synthetase sowohl intrazellulär wie auch im Serum. Außerdem erhöhen sich im gleichen Zeitraum die Serumkonzentrationen von beta-2-Mikroglobulin und Neopterin. Innerhalb von zwei Tagen beginnen diese Werte wieder zu fallen. Intramuskuläre und subkutane Verabreichung liefern völlig deckungsgleiche Reaktionen. Nach viermal wiederholter

subkutaner Applikation alle 48 Stunden bleiben diese biologischen Antworten ohne Anzeichen einer Toleranzentwicklung erhalten.

Bei gesunden Probanden induziert Interferon beta-1 nach Anwendung subkutaner Dosen biologische Responsemarker (z. B. 2',5'-OAS-Aktivität, Neopterin und Beta-2-Mikroglobulin). Der Zeitpunkt bis zum Erreichen der Maximalkonzentrationen nach einer einzelnen subkutanen Injektion lag bei 24 bis 48 Stunden für Neopterin, Beta-2-Mikroglobulin und 2',5'-OAS sowie 12 Stunden für die MX1- und 24 Stunden für die OAS1- und OAS2-Genexpression. Vergleichbare Maximalwerte bezüglich Konzentration und Zeitpunkt wurden bei den meisten dieser Marker nach der ersten und sechsten Anwendung beobachtet.

Der genaue Wirkungsmechanismus von Rebif bei Multipler Sklerose wird noch untersucht.

Einzelnes klinisches Ereignis, das auf Multiple Sklerose hindeutet

Es wurde eine kontrollierte klinische Studie über einen Zeitraum von 2 Jahren mit Rebif an Patienten mit einem einzelnen klinischen Ereignis durchgeführt, das auf eine Demyelinisierung durch Multiple Sklerose hindeutete. Die in die Studie aufgenommenen Patienten hatten mindestens zwei klinisch stumme Läsionen in der T2-gewichteten MRT-Aufnahme, mit einer Größe von mindestens 3 mm, wobei mindestens eine dieser Läsionen ovoid oder periventrikulär oder infratentoriell war. Dabei musste jegliche Erkrankung außer Multipler Sklerose, die die Zeichen und Symptome des Patienten besser erklären könnte, ausgeschlossen worden sein.

Die Patienten wurden per Randomisierung einer doppelblinden Behandlung mit entweder Rebif 44 Mikrogramm dreimal pro Woche, Rebif 44 Mikrogramm einmal pro Woche oder Placebo zugeteilt. Falls ein zweites klinisches demyelinisierendes Ereignis auftrat, das das Vorliegen einer Multiplen Sklerose eindeutig bestätigte, wurde die Behandlung dieser Patienten auf die empfohlene Dosierung von Rebif 44 Mikrogramm dreimal pro Woche als offene Behandlung umgestellt, wobei die Verblindung bezüglich der initialen Randomisierung beibehalten wurde.

Die in dieser Studie erzielten Wirksamkeitsergebnisse für Rebif 44 Mikrogramm dreimal pro Woche im Vergleich zu Placebo sind wie folgt:

Statistischer Parameter	Behandlung		Behandlungsvergleich Rebif 44 µg 3xwöchentl. versus Placebo		
	Placebo (n=171)	Rebif 44 µg 3xwöchentl. (n=171)	Risiko- reduktion	Cox- Proportional- Hazard-Ratio [95%-KI]	Log- Rank- p-Wert
Konversion zu McDonald (2005)					
Anzahl Ereignisse	144	106	51%	0,49 [0,38;0,64]	<0,001
KM-Schätzer	85,8%	62,5%			
Konversion zu CDMS					
Anzahl Ereignisse	60	33	52%	0,48 [0,31;0,73]	<0,001
KM-Schätzer	37,5%	20,6%			
Mittlere Anzahl kombinierter einzelner aktiver Läsionen nach Proband und Aufnahme während der doppelblinden Periode					
Mittelwert der kleinsten Quadrate (SE)	2,59 (0,30)	0,50 (0,06)	81%	0,19 [0,14;0,26]*	<0,001

KI: Konfidenzintervall

* Verhältnis des Mittelwerts der kleinsten Quadrate [95 % KI]

Gegenwärtig existiert keine etablierte Definition für Hochrisikopatienten, wenngleich nach einem eher konservativen Ansatz mindestens neun T2-hyperintense Läsionen auf der Initialaufnahme und mindestens eine neue T2- oder eine neue Gd-anreichernde Läsion auf der Folgeaufnahme, die mindestens 1 Monat nach der Initialaufnahme angefertigt wurde, akzeptiert werden. Auf jeden Fall ist

eine Behandlung nur bei solchen Patienten in Betracht zu ziehen, die als Hochrisikopatienten eingestuft werden.

Schubförmig remittierende Multiple Sklerose

Die Unbedenklichkeit und die Wirksamkeit von Rebif wurden bei Patienten mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose in Dosen von 11 bis 44 Mikrogramm (3-12 Millionen I.E.) untersucht, die subkutan dreimal in der Woche verabreicht wurden. Dabei wurde nachgewiesen, dass Rebif 44 Mikrogramm in der zugelassenen Dosierung die Häufigkeit (annähernd um 30% innerhalb von zwei Jahren) und Schwere klinischer Schübe bei Patienten verringert, die in den vorausgegangenen zwei Jahren mindestens zwei Schübe und zu Studienbeginn einen EDSS von 0-5,0 hatten. Der Anteil an Patienten mit Verschlechterung der Behinderung reduzierte sich von 39% (Placebo) auf 27% (Rebif 44 Mikrogramm). Definitionsgemäß lag eine Verschlechterung dann vor, wenn bei der Bestimmung des EDSS-Werts drei Monate später ein Anstieg um mindestens einen Punkt zu verzeichnen war. Über 4 Jahre war die Reduktion der mittleren Exazerbationsrate 22% bei Patienten, die mit Rebif 22 Mikrogramm behandelt wurden und 29% bei Patienten, die mit Rebif 44 Mikrogramm behandelt wurden, verglichen mit einer Patientengruppe, die 2 Jahre mit Placebo und danach 2 Jahre entweder mit Rebif 22 oder mit Rebif 44 Mikrogramm behandelt wurden.

Sekundär progrediente Multiple Sklerose

In einer 3-Jahresstudie mit Patienten mit sekundär progredienter Multipler Sklerose (EDSS 3-6,5) mit nachweislicher klinischer Progression in den vorausgegangenen zwei Jahren, die in den vorausgegangenen 8 Wochen keine Schübe hatten, hatte Rebif keine signifikante Wirkung auf das Fortschreiten der Behinderung, aber die Schubrate war um etwa 30% reduziert. Bei einem Patientenkollektiv, das in 2 Untergruppen (diejenigen mit und diejenigen ohne Schübe innerhalb von 2 Jahren vor Eintritt in die Studie) unterteilt worden ist, war keine Wirkung auf die Behinderung bei Patienten ohne Schübe feststellbar. Aber bei Patienten mit Schüben war der Anteil derjenigen mit Fortschreiten der Behinderung am Ende der Studie reduziert von 70% (Placebo – Gruppe) gegenüber 57% (Rebif 22 Mikrogramm und 44 Mikrogramm zusammen). Diese Ergebnisse, die in einer Untergruppe an Patienten a posteriori erzielt worden sind, sollten vorsichtig interpretiert werden.

Primär progrediente Multiple Sklerose

Rebif wurde bei Patienten mit primär progredienter Multipler Sklerose noch nicht untersucht und sollte bei diesen Patienten nicht verwendet werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach intravenöser Verabreichung bei gesunden Probanden zeigt Interferon beta-1a einen steilen multi-exponentiellen Abfall, wobei sich der Serumspiegel proportional zur Dosis verhält. Subkutane und intramuskuläre Anwendung von Rebif sind bezüglich der Verfügbarkeit von Interferon beta äquivalent.

Verteilung

Nach wiederholten subkutanen Injektionen von 22 und 44 Mikrogramm Rebif wurden Maximalkonzentrationen typischerweise nach 8 Stunden beobachtet, wenn auch mit einer hohen Variabilität.

Elimination

Nach wiederholten subkutanen Dosen erhöhten sich bei gesunden Probanden die wichtigsten PK-Parameter (AUC_{tau} und C_{max}) proportional zum Anstieg der Dosis von 22 Mikrogramm auf 44 Mikrogramm. Die geschätzte scheinbare Halbwertszeit beträgt 50 bis 60 Stunden, was mit der beobachteten Akkumulation nach mehrfacher Verabreichung übereinstimmt.

Metabolismus

Interferon beta-1a wird hauptsächlich durch Leber und Nieren metabolisiert und ausgeschieden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe und Genotoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Rebif wurde nicht auf Karzinogenität hin untersucht.

Eine Studie zur Embryo- bzw. fetalen Toxizität an Affen ergab keine Hinweise auf reproduktive Schäden. In tierexperimentellen Studien mit anderen Alpha- und Beta-Interferonen wurde ein erhöhtes Abortrisiko beobachtet. Es liegen keine Informationen über die Auswirkungen von Interferon beta-1a auf die männliche Fertilität vor.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mannitol
Poloxamer 188
L-Methionin
Benzylalkohol
Natriumacetat
Essigsäure (zur Anpassung des pH-Werts)
Natriumhydroxid (zur Anpassung des pH-Werts)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

18 Monate.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C), möglichst weit entfernt vom Gefriereteil. Nicht einfrieren. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Zur Anwendung unterwegs kann der Patient Rebif aus dem Kühlschrank entnehmen und bei maximal 25°C über einen einmaligen Zeitraum bis zu 14 Tagen aufbewahren. Rebif muss danach wieder in den Kühlschrank zurückgelegt und vor Ablauf des Verfalldatums verbraucht werden.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

1 ml-Fertigspritze aus Typ-I-Glas mit 0,5 ml Injektionslösung als Inhalt und rostfreier Stahlnadel. Die Spritze befindet sich in einem Einweg-Peninjektor mit der Bezeichnung RebiDose.

Packungsgrößen zu 1, 3 oder 12 Fertigpens.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die Injektionslösung in dem Fertigpen ist gebrauchsfertig. Die Packung enthält eine Packungsbeilage mit umfassenden Anweisungen für die Anwendung und Handhabung.

Nur zur Einmalanwendung. Die Lösung darf nur angewendet werden, wenn sie klar bis opaleszent ist, keine Schwebstoffe enthält und keine sichtbaren Anzeichen von Zersetzung erkennbar sind.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Niederlande

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/98/063/014
EU/1/98/063/015
EU/1/98/063/016

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 04. Mai 1998
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 04. Mai 2008

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Rebif 8,8 Mikrogramm Injektionslösung im Fertigpen
Rebif 22 Mikrogramm Injektionslösung im Fertigpen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder Fertigpen enthält 8,8 Mikrogramm (2,4 M.I.E.*) Interferon beta-1a** in 0,2 ml Lösung.

* Millionen internationaler Einheiten, ermittelt mittels eines zytopathischen Effekt (CPE)-Bioassays gegen den internen Interferon beta-1a Standard, der auf den gegenwärtigen internationalen NIH-Standard geeicht wurde (GB-23-902-531).

** produziert von Ovarialzellen des chinesischen Hamsters (CHO-K1) durch rekombinante DNA-Technologie

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Enthält 1,0 mg Benzylalkohol pro 0,2-ml-Dosis. Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

Jeder Fertigpen enthält 22 Mikrogramm (6 M.I.E.*) Interferon beta-1a** in 0,5 ml Lösung.

* Millionen internationaler Einheiten, ermittelt mittels eines zytopathischen Effekt (CPE)-Bioassays gegen den internen Interferon beta-1a Standard, der auf den gegenwärtigen internationalen NIH-Standard geeicht wurde (GB-23-902-531).

** produziert von Ovarialzellen des chinesischen Hamsters (CHO-K1) durch rekombinante DNA-Technologie

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Enthält 2,5mg Benzylalkohol pro 0,5-ml-Dosis. Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung im Fertigpen.

Klare bis opaleszente Lösung mit einem pH von 3,5 bis 4,5 und einer Osmolarität von 250 bis 450 mosm/l.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Rebif wird angewendet zur Behandlung von

- Patienten mit einem einzelnen demyelinisierenden Ereignis mit aktivem Entzündungsprozess, wenn alternative Diagnosen ausgeschlossen wurden und wenn ein hohes Risiko besteht, dass sich eine klinisch manifeste Multiple Sklerose entwickelt (siehe Abschnitt 5.1)
- Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose. In klinischen Studien wurde dies durch zwei oder mehr akute Schübe innerhalb der vorausgegangenen zwei Jahre charakterisiert (siehe Abschnitt 5.1).

Bei Patienten mit sekundär progredienter Multipler Sklerose ohne vorhandene Schubaktivität konnte eine Wirksamkeit nicht nachgewiesen werden (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung ist unter der Aufsicht eines Arztes einzuleiten, der in der Behandlung von Multipler Sklerose erfahren ist.

Dosierung

Die RebiF-Startpackung entspricht dem Bedarf eines Patienten für den ersten Behandlungsmonat. Bei der erstmaligen Anwendung von RebiF wird empfohlen, die Behandlung entsprechend dem folgenden Schema mit einer Dosis von 8,8 Mikrogramm subkutan zu beginnen und die Dosis über einen Zeitraum von 4 Wochen bis zum Erreichen der Zieldosis zu steigern, um die Entwicklung einer Tachyphylaxie zu ermöglichen, wodurch das Auftreten von Nebenwirkungen verringert wird:

	Empfohlene Titration (% der endgültigen Dosis)	Titrationdosis für RebiF 44 Mikrogramm dreimal wöchentlich (3xwöchentl.)
Wochen 1-2	20%	8,8 Mikrogramm 3xwöchentl.
Wochen 3-4	50%	22 Mikrogramm 3xwöchentl.
Wochen 5+	100%	44 Mikrogramm 3xwöchentl.

Kinder und Jugendliche

Es wurden keine formellen klinischen Prüfungen oder pharmakokinetischen Studien mit Kindern oder Jugendlichen durchgeführt. In einer retrospektiven Kohortenstudie mit Kindern und Jugendlichen wurden jedoch Sicherheitsdaten zu RebiF aus den Patientenakten von Kindern (n=52) und Jugendlichen (n=255) erhoben. Die Ergebnisse dieser Studie deuten darauf hin, dass das Sicherheitsprofil bei Kindern (2 bis 11 Jahre alt) und Jugendlichen (12 bis 17 Jahre alt), die RebiF 22 Mikrogramm oder 44 Mikrogramm subkutan dreimal wöchentlich erhalten, dem Sicherheitsprofil von Erwachsenen ähnelt.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von RebiF bei Kindern im Alter von weniger als 2 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. RebiF darf in dieser Altersgruppe nicht angewendet werden.

Art der Anwendung

RebiDose ist ein gebrauchsfertiger Fertipen zur subkutanen Injektion.

Er ist für die einmalige Anwendung gedacht und darf nur nach entsprechender Schulung des Patienten bzw. der Pflegekraft angewendet werden.

Bei der Anwendung von RebiF mit RebiDose sind die Anweisungen in der Packungsbeilage zu beachten.

Vor der Injektion und für weitere 24 Stunden nach jeder Injektion wird die Gabe eines fiebersenkenden Analgetikums empfohlen, um die grippeähnlichen Symptome zu vermindern, die mit der Gabe von RebiF verbunden sind.

Zum gegenwärtigen Zeitpunkt ist noch nicht bekannt, wie lange die Patienten behandelt werden sollen. Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von RebiF wurde über einen Behandlungszeitraum von 4 Jahren hinaus nicht nachgewiesen. Es wird empfohlen, dass der behandelnde Arzt mindestens alle 2 Jahre innerhalb der ersten 4 Behandlungsjahre eine gründliche Untersuchung des Patienten durchführt und dann anhand der Untersuchungsergebnisse individuell entscheidet, ob die Behandlung mit RebiF fortgeführt werden soll.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen natürliches oder rekombinantes Interferon beta oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Akute schwere Depression und/oder Suizidgedanken (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Allgemeine Empfehlungen

Die Patienten sind über die häufigsten Nebenwirkungen, die bei einer Behandlung mit Interferon beta auftreten können, zu informieren, darunter auch über die Symptome des grippeähnlichen Syndroms (siehe Abschnitt 4.8). Diese Symptome zeigen sich am deutlichsten zu Beginn der Behandlung und lassen in ihrer Häufigkeit und Schwere im weiteren Behandlungsverlauf nach.

Thrombotische Mikroangiopathie (TMA)

Bei der Behandlung mit Interferon beta-Arzneimitteln wurden Fälle von thrombotischer Mikroangiopathie, die sich als thrombotisch-thrombozytopenische Purpura (TTP) oder hämolytisch-urämisches Syndrom (HUS) manifestierte, einschließlich Fälle mit Todesfolge, berichtet. Die Ereignisse wurden zu unterschiedlichen Zeitpunkten während der Behandlung gemeldet und können mehrere Wochen bis mehrere Jahre nach Beginn der Behandlung mit Interferon beta auftreten. Zu den frühen klinischen Zeichen gehören Thrombozytopenie, Neuauftreten einer Hypertonie, Fieber, ZNS-Symptome (z.B. Verwirrtheit und Parese) und eingeschränkte Nierenfunktion. Zu den Laborbefunden, die auf TMA hinweisen können, gehören verminderte Thrombozytenzahl, erhöhter Serum-Laktatdehydrogenase (LDH)-Spiegel aufgrund von Hämolyse sowie Schistozyten (fragmentierte Erythrozyten) im Blutausschrieb. Daher werden beim Beobachten klinischer Zeichen einer TMA weitere Untersuchungen des Thrombozytenspiegels, der Serum-LDH, des Blutausschriebes und der Nierenfunktion empfohlen. Bei Diagnose einer TMA ist eine umgehende Behandlung (ggf. mit Plasmaaustausch) erforderlich und ein sofortiges Absetzen von Rebif wird empfohlen.

Depressionen und Suizidgedanken

Rebif ist bei Patienten mit Depressionen in der Anamnese oder als akute Diagnose, insbesondere bei bekannten Suizidgedanken, mit Vorsicht anzuwenden (siehe Abschnitt 4.3). Es ist bekannt, dass Depressionen und Suizidgedanken bei Patienten mit Multipler Sklerose und während der Anwendung von Interferonen häufiger auftreten. Patienten, die mit Rebif behandelt werden, sollen angehalten werden, jedes Anzeichen einer Depression oder Suizidgedanken unverzüglich ihrem behandelnden Arzt mitzuteilen. Patienten, die Depressionen entwickeln, müssen während der Therapie mit Rebif genau überwacht und entsprechend behandelt werden. Ein Absetzen der Behandlung mit Rebif ist in Erwägung zu ziehen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.8).

Krampfanfälle

Rebif ist bei Patienten mit Krampfanfällen in der Anamnese sowie bei Patienten unter Therapie mit Antiepileptika, besonders, wenn damit die Erkrankung nicht adäquat kontrolliert ist, mit Vorsicht anzuwenden (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8).

Herzerkrankungen

Patienten mit Herzerkrankungen, wie Angina pectoris, kongestiver Herzinsuffizienz oder Arrhythmie, sind zu Beginn der Behandlung mit Interferon beta-1a sorgfältig auf eine mögliche Verschlechterung ihres klinischen Zustandes hin zu überwachen. Die Symptome des grippeähnlichen Syndroms, das bei der Behandlung mit Interferon beta-1a beobachtet wurde, können sich bei Patienten mit einem Herzleiden als zusätzlich belastend erweisen.

Nekrosen an der Injektionsstelle

Bei Patienten, die Rebif anwendeten, wurde über Nekrosen an der Injektionsstelle berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Um das Risiko von Nekrosen an der Injektionsstelle zu minimieren, sind die Patienten anzuweisen,

- die Injektion unter aseptischen Bedingungen vorzunehmen
- bei jeder Dosis die Injektionsstelle zu wechseln.

Die Vorgehensweise der Patienten bei der Selbstverabreichung ist in regelmäßigen Abständen zu überprüfen, vor allem, wenn Reaktionen an der Injektionsstelle aufgetreten sind.

Die Patienten sind anzuweisen, vor weiteren Injektionen von Rebif den Arzt zu konsultieren, falls sie Läsionen der Haut an der Injektionsstelle bemerken, die mit Schwellung oder Flüssigkeitsabsonderung einhergehen. Bei Patienten mit mehreren Läsionen ist Rebif bis zur Heilung der Läsionen abzusetzen. Patienten mit nur einer Läsion können die Behandlung fortsetzen, vorausgesetzt, dass es sich um keine zu großflächige Nekrose handelt.

Leberfunktionsstörung

In klinischen Studien mit Rebif kam es häufig zu einer asymptomatischen Erhöhung der Lebertransaminasen (insbesondere Alaninaminotransferase ALT). 1-3% der Patienten entwickelten Lebertransaminasenerhöhungen über dem 5fachen des oberen Normwertes. In Abwesenheit von klinisch relevanten Symptomen sollte der Serum-ALT-Spiegel vor Therapiebeginn sowie 1 Monat, 3 Monate, 6 Monate nach Therapiebeginn und danach in regelmäßigen Abständen kontrolliert werden. Eine Reduzierung der Rebif-Dosis ist in Betracht zu ziehen, wenn der ALT -Wert über das 5fache des oberen Normwertes ansteigt. Die Dosis kann nach und nach wieder erhöht werden, wenn sich die Enzymspiegel wieder normalisiert haben. Die Behandlung mit Rebif sollte bei Patienten mit einer schweren Lebererkrankung in der Anamnese, bei klinischen Anzeichen für eine aktive Lebererkrankung, bei Alkoholmissbrauch oder erhöhter Serum-ALT (>2,5facher oberer Normwert) mit Vorsicht begonnen werden. Die Behandlung mit Rebif muss abgebrochen werden, wenn Gelbsucht oder andere klinische Symptome einer Leberfunktionsstörung auftreten.

Rebif kann, wie andere Beta-Interferone, schwere Leberschädigungen verursachen, darunter auch akutes Leberversagen (siehe Abschnitt 4.8). Die meisten Fälle einer schweren Leberschädigung traten in den ersten sechs Behandlungsmonaten auf. Der Wirkmechanismus dieser seltenen symptomatischen Leberfunktionsstörung ist noch unbekannt. Spezielle Risikofaktoren konnten nicht identifiziert werden.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Nephrotisches Syndrom

Während der Behandlung mit Interferon-beta-Präparaten wurden Fälle von nephrotischem Syndrom mit verschiedenen zugrundeliegenden Nephropathien berichtet, darunter kollabierende fokal-segmentale Glomerulosklerose (FSGS), Minimal-Change-Disease (MCD), membranproliferative Glomerulonephritis (MPGN) und membranöse Glomerulopathie (MGN). Die Ereignisse wurden zu unterschiedlichen Zeitpunkten während der Behandlung beobachtet und können auch noch nach mehrjähriger Behandlung mit Interferon beta auftreten. Daher wird eine regelmäßige Beobachtung auf frühe Anzeichen und Symptome, wie z. B. Ödeme, Proteinurie und Nierenfunktionsstörungen, vor allem bei Patienten mit einem erhöhten Risiko für Nierenerkrankungen, empfohlen. Ein nephrotisches Syndrom erfordert eine sofortige Behandlung, und ein Absetzen der Behandlung mit Rebif muss erwogen werden.

Abweichungen bei Laborparametern

Die Anwendung von Interferonen kann zu Abweichungen bei Laborparametern führen. Deshalb wird empfohlen, zusätzlich zu den sonst bei Multiple-Sklerose-Patienten üblichen Labortests, Kontrollen

der Leberenzymwerte sowie des großen Blutbildes, des Differentialblutbildes und der Thrombozytenzahl durchzuführen. Diese Untersuchungen sollten in regelmäßigen Intervallen (1, 3 und 6 Monate) nach Therapiebeginn und danach auch bei Abwesenheit klinischer Symptome in periodischen Abständen wiederholt werden.

Schilddrüsenerkrankungen

Gelegentlich können sich bei Patienten, die mit Rebif behandelt werden, neue Schilddrüsenfunktionsstörungen entwickeln oder es können sich bereits bestehende Schilddrüsenfunktionsstörungen verschlechtern. Tests der Schilddrüsenfunktion sind zu Beginn und bei abnormen Werten alle 6 -12 Monate nach Therapiebeginn zu empfehlen. Bei normalen Ausgangswerten sind Routineuntersuchungen nicht notwendig, sind aber durchzuführen, wenn klinische Befunde einer Schilddrüsenfunktionsstörung auftreten (siehe Abschnitt 4.8).

Schwere Nieren- oder Leberschäden und schwere Myelosuppression

Bei Patienten mit schweren Nieren- oder Leberschäden, sowie bei Patienten mit schwerer Myelosuppression ist Interferon beta-1a mit Vorsicht anzuwenden und eine ständige Überwachung in Betracht zu ziehen.

Neutralisierende Antikörper

Im Serum können sich neutralisierende Antikörper gegen Interferon beta-1a entwickeln. Die genaue Inzidenz der Antikörperbildung ist noch unklar. Klinische Studien zeigen, dass nach 24- bis 48-monatiger Behandlung mit Rebif 22 Mikrogramm ungefähr 24% der Patienten persistierende Serumantikörper gegen Interferon beta-1a entwickeln. Es hat sich gezeigt, dass das Vorhandensein von Antikörpern die pharmakodynamische Response auf Interferon beta-1a abschwächt (beta-2-Mikroglobulin und Neopterin). Obwohl die klinische Bedeutung der Antikörperbildung noch nicht völlig entschlüsselt ist, wird die Bildung neutralisierender Antikörper mit einer verringerten Wirksamkeit in Bezug auf klinische und MRI-Parameter in Zusammenhang gebracht. Wenn der Patient nur in sehr geringem Maße auf die Therapie mit Rebif anspricht und er neutralisierende Antikörper aufweist, muss der behandelnde Arzt das Nutzen/Risikoverhältnis einer weiteren Therapie mit Rebif neu beurteilen.

Die Verwendung verschiedenartiger Testverfahren zur Bestimmung von Serumantikörpern sowie unterschiedliche Definitionen des Grenzwerts, ab denen das Testergebnis als antikörperpositiv definiert wird, beschränken die Möglichkeit, die Antigenität verschiedener Produkte miteinander zu vergleichen.

Andere Formen der Multiplen Sklerose

Es liegen nur wenige Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit bei stationären Patienten mit Multipler Sklerose vor. Rebif wurde nicht an Patienten mit einer primären progressiven Multiplen Sklerose geprüft und darf bei diesen Patienten nicht angewendet werden.

Sonstige Bestandteile

Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

Benzylalkohol

Dieses Arzneimittel enthält Benzylalkohol. Benzylalkohol kann allergische Reaktionen hervorrufen.

Patienten unter 3 Jahren sind auf respiratorische Symptome zu überwachen.

Schwangere oder stillende Patientinnen sind über das potenzielle Risiko des sonstigen Bestandteils Benzylalkohol zu informieren, der sich mit der Zeit anreichern und eine metabolische Azidose verursachen kann. Die Anwendung sollte mit Vorsicht erfolgen bei Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion, da das potenzielle Risiko der Akkumulation des sonstigen Bestandteils Benzylalkohol besteht, was eine metabolische Azidose verursachen kann.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit Interferon beta-1a beim Menschen durchgeführt.

Es wird berichtet, dass Interferone die Aktivität von Cytochrom-P450-abhängigen Leberenzymen bei Menschen und Tieren senken. Arzneimittel mit geringer therapeutischer Breite, deren Clearance weitgehend vom Cytochrom-P450-System der Leber abhängig ist, wie z.B. Antiepileptika und einige Klassen von Antidepressiva, sind in Kombination mit Rebif mit Vorsicht anzuwenden.

Die Wechselwirkung zwischen Rebif und Corticosteroiden oder Adrenocorticotropin (ACTH) wurde nicht systematisch untersucht. Klinische Studien weisen darauf hin, dass Multiple-Sklerose-Patienten während eines Schubes Rebif gleichzeitig mit Corticosteroiden oder ACTH erhalten können.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Weitreichende Erfahrungen (mehr als 1000 Schwangerschaftsausgänge) aus Registern und nach Markteinführung deuten nicht auf ein erhöhtes Risiko für schwere angeborene Fehlbildungen nach Exposition gegenüber Interferon beta vor der Empfängnis oder während des ersten Schwangerschaftstrimenons hin. Die Dauer der Exposition während des ersten Trimenons ist jedoch nicht genau bekannt, da die Daten zu einem Zeitpunkt erhoben wurden, als die Anwendung von Interferon beta während der Schwangerschaft kontraindiziert war und die Behandlung wahrscheinlich unterbrochen wurde, als eine Schwangerschaft festgestellt und/oder bestätigt wurde. Die Erfahrungen mit einer Exposition während des zweiten und dritten Schwangerschaftstrimenons sind sehr begrenzt.

Basierend auf Daten aus Tierstudien (siehe Abschnitt 5.3) besteht ein potenziell erhöhtes Risiko für Spontanaborte. Das Risiko von Spontanaborten bei mit Interferon beta exponierten schwangeren Frauen kann anhand der derzeit vorliegenden Daten nicht ausreichend bewertet werden, aber die Daten weisen bisher nicht auf ein erhöhtes Risiko hin.

Falls klinisch erforderlich, kann die Anwendung von Rebif während der Schwangerschaft in Betracht gezogen werden.

Stillzeit

Begrenzte Informationen zum Übergang von Interferon beta-1a in die Muttermilch, zusammen mit den chemisch/physiologischen Eigenschaften von Interferon beta, lassen vermuten, dass die in die Muttermilch ausgeschiedenen Mengen an Interferon beta-1a vernachlässigbar sind. Es werden keine schädlichen Auswirkungen auf das gestillte Neugeborene/Kind erwartet.

Rebif kann während der Stillzeit angewendet werden.

Fertilität

Die Auswirkungen von Rebif auf die Fertilität wurden nicht untersucht.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Unerwünschte Wirkungen auf das zentrale Nervensystem, die mit der Anwendung von Interferon beta in Verbindung gebracht wurden (z.B. Benommenheit), können die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen bei Patienten beeinflussen (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die höchste Fallzahl der Nebenwirkungen, die mit einer Rebif-Therapie einhergehen, bezieht sich auf das grippeähnliche Syndrom. Grippeähnliche Symptome sind in der Regel am deutlichsten zu Beginn der Therapie und nehmen mit Fortsetzung der Behandlung in ihrer Häufigkeit ab.

Bei etwa 70% der mit Rebif behandelten Patienten tritt innerhalb der ersten sechs Monate nach Behandlungsbeginn das typische durch Interferon hervorgerufene grippeähnliche Syndrom auf. Bei etwa 30% der Patienten treten auch Reaktionen an der Injektionsstelle auf, vorwiegend leichte Entzündungen oder Erytheme. Ein asymptomatischer Anstieg von Laborwerten zur Leberfunktion und eine Verminderung der Leukozytenzahl treten ebenfalls häufig auf.

Die Mehrheit der Nebenwirkungen, die unter Interferon beta-1a beobachtet werden, verlaufen gewöhnlich leicht und reversibel und sprechen gut auf eine Dosisreduzierung an. Im Fall von schweren oder anhaltenden Nebenwirkungen kann nach ärztlichem Ermessen die Dosis von Rebif vorübergehend gesenkt oder die Anwendung von Rebif unterbrochen werden.

Auflistung der Nebenwirkungen

Die aufgeführten Nebenwirkungen wurden in klinischen Studien sowie aufgrund von Meldungen nach der Markteinführung ermittelt (*ein Sternchen [*] bezeichnet Nebenwirkungen, die im Rahmen der Arzneimittellüberwachung nach Markteinführung erfasst worden sind*). Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Sehr häufig:	Neutropenie, Lymphopenie, Leukopenie, Thrombozytopenie, Anämie
Selten:	Thrombotische Mikroangiopathie, einschließlich thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura/ hämolytisch-urämischem Syndrom* (Class Label gilt für alle Interferon beta-Arzneimittel; siehe Abschnitt 4.4), Panzytopenie*

Endokrine Erkrankungen

Gelegentlich:	Schilddrüsendysfunktion, meist als Hypo- bzw. Hyperthyreose
---------------	---

Erkrankungen des Immunsystems

Selten:	Anaphylaktische Reaktionen*
---------	-----------------------------

Leber- und Gallenerkrankungen

Sehr häufig:	Asymptomatischer Anstieg der Transaminasen
Häufig:	Schwerwiegende Transaminasenerhöhungen
Gelegentlich:	Hepatitis mit und ohne Ikterus*
Selten:	Leberversagen* (siehe Abschnitt 4.4), Autoimmunhepatitis*

Psychiatrische Erkrankungen

Häufig:	Depression, Insomnie
Selten:	Suizidversuch*

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig:	Kopfschmerzen
Gelegentlich:	Krampfanfälle*
Nicht bekannt:	Vorübergehende neurologische Symptome (z. B. Hypoästhesie, Muskelkrampf, Parästhesie, Gehschwierigkeiten, muskuloskelettale Steifigkeit), die eine Exazerbation einer Multiplen Sklerose imitieren können*

Augenerkrankungen

Gelegentlich:	Vaskuläre Störungen der Retina (z. B. Retinopathie, Cotton-Wool-Herde und Verschluss einer retinalen Vene oder Arterie)*
---------------	--

Gefäßkrankungen

Gelegentlich:	Thromboembolische Ereignisse*
---------------	-------------------------------

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Gelegentlich:	Dyspnoe*
Nicht bekannt:	Pulmonale arterielle Hypertonie* (Klassenbezeichnung für Interferon-Produkte siehe Pulmonale arterielle Hypertonie unten)

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig:	Durchfall, Erbrechen, Übelkeit
---------	--------------------------------

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig:	Pruritus, Hautausschlag, erythematöser Ausschlag, makulopapulöser Ausschlag, Alopezie*
Gelegentlich:	Urtikaria*
Selten:	Quincke-Ödem (Angioödem)*, Erythema multiforme*, Erythema multiforme-ähnliche Hautreaktionen*, Stevens-Johnson-Syndrom*

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Häufig:	Myalgie, Arthralgie
Selten:	Arzneimittel-induzierter Lupus erythematodes*

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Selten:	Nephrotisches Syndrom*, Glomerulosklerose* (siehe Abschnitt 4.4)
---------	--

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Sehr häufig:	Entzündungen der Injektionsstelle, Hautreaktionen an der Injektionsstelle, grippeähnliche Symptome
Häufig:	Schmerzen an der Injektionsstelle, Müdigkeit, Rigor, Fieber
Gelegentlich:	Nekrosen an der Injektionsstelle, Schwellung an der Injektionsstelle, Abszess an der Injektionsstelle, Infektionen an der Injektionsstelle*, vermehrtes Schwitzen*
Selten:	Zellulitis an der Injektionsstelle*
Nicht bekannt:	Pannikulitis (an der Injektionsstelle)

Kinder und Jugendliche

Es wurden keine formellen klinischen Prüfungen oder pharmakokinetischen Studien mit Kindern oder Jugendlichen durchgeführt. Die begrenzten Sicherheitsdaten deuten darauf hin, dass das Sicherheitsprofil bei Kindern und Jugendlichen (2 bis 17 Jahre alt), die Rebif 22 Mikrogramm oder 44 Mikrogramm dreimal wöchentlich erhalten, dem Sicherheitsprofil von Erwachsenen ähnelt.

Klasseneffekte

Die Anwendung von Interferonen wurde mit Anorexie, Schwindel, Angstzuständen, Arrhythmien, Gefäßerweiterung, Herzklopfen, Menorrhagie und Metrorrhagie in Verbindung gebracht. Während der Behandlung mit Beta-Interferonen kann es zu einer gesteigerten Autoantikörperbildung kommen.

Pulmonale arterielle Hypertonie

Im Zusammenhang mit der Anwendung von Produkten, die Interferon beta enthalten, wurde über Fälle von pulmonaler arterieller Hypertonie (PAH) berichtet. Die Ereignisse wurden zu unterschiedlichen Zeitpunkten gemeldet, unter anderem bis zu einigen Jahren nach dem Behandlungsbeginn mit Interferon beta.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Im Falle einer Überdosierung müssen die Patienten zur Beobachtung stationär aufgenommen werden und eine entsprechend unterstützende Behandlung erhalten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunstimulanzien, Interferone, ATC-Code: L03 AB07

Interferone sind eine Gruppe von endogenen Glykoproteinen, die immunmodulatorische, antivirale und antiproliferative Eigenschaften aufweisen.

Rebif (Interferon beta-1a) hat dieselbe Aminosäuresequenz wie das endogene, menschliche Interferon beta. Es wird von Säugetierzellen produziert (Ovarialzellen des chinesischen Hamsters) und ist deshalb glykosyliert wie das natürliche Protein.

Unabhängig vom Applikationsweg hat die Verabreichung von Rebif ausgeprägte pharmakodynamische Veränderungen zur Folge. Nach einer einmaligen Dosis erhöht sich innerhalb von 24 Stunden die Aktivität der 2-5A Synthetase sowohl intrazellulär wie auch im Serum. Außerdem erhöhen sich im gleichen Zeitraum die Serumkonzentrationen von beta-2-Mikroglobulin und Neopterin. Innerhalb von zwei Tagen beginnen diese Werte wieder zu fallen. Intramuskuläre und subkutane Verabreichung liefern völlig deckungsgleiche Reaktionen. Nach viermal wiederholter subkutaner Applikation alle 48 Stunden bleiben diese biologischen Antworten ohne Anzeichen einer Toleranzentwicklung erhalten.

Bei gesunden Probanden induziert Interferon beta-1 nach Anwendung subkutaner Dosen biologische Responsemarker (z. B. 2',5'-OAS-Aktivität, Neopterin und Beta-2-Mikroglobulin). Der Zeitpunkt bis zum Erreichen der Maximalkonzentrationen nach einer einzelnen subkutanen Injektion lag bei 24 bis 48 Stunden für Neopterin, Beta-2-Mikroglobulin und 2',5'-OAS sowie 12 Stunden für die MX1- und 24 Stunden für die OAS1- und OAS2-Genexpression. Vergleichbare Maximalwerte bezüglich Konzentration und Zeitpunkt wurden bei den meisten dieser Marker nach der ersten und sechsten Anwendung beobachtet.

Der genaue Wirkungsmechanismus von Rebif bei Multipler Sklerose wird noch untersucht.

Einzelnes klinisches Ereignis, das auf Multiple Sklerose hindeutet

Es wurde eine kontrollierte klinische Studie über einen Zeitraum von 2 Jahren mit Rebif an Patienten mit einem einzelnen klinischen Ereignis durchgeführt, das auf eine Demyelinisierung durch Multiple Sklerose hindeutete. Die in die Studie aufgenommenen Patienten hatten mindestens zwei klinisch stumme Läsionen in der T2-gewichteten MRT-Aufnahme, mit einer Größe von mindestens 3 mm, wobei mindestens eine dieser Läsionen ovoid oder periventrikulär oder infratentoriell war. Dabei musste jegliche Erkrankung außer Multipler Sklerose, die die Zeichen und Symptome des Patienten besser erklären könnte, ausgeschlossen worden sein.

Die Patienten wurden per Randomisierung einer doppelblinden Behandlung mit entweder Rebif 44 Mikrogramm dreimal pro Woche, Rebif 44 Mikrogramm einmal pro Woche oder Placebo zugeteilt. Falls ein zweites klinisches demyelinisierendes Ereignis auftrat, das das Vorliegen einer Multiplen Sklerose eindeutig bestätigte, wurde die Behandlung dieser Patienten auf die empfohlene Dosierung von Rebif 44 Mikrogramm dreimal pro Woche als offene Behandlung umgestellt, wobei die Verblindung bezüglich der initialen Randomisierung beibehalten wurde.

Die in dieser Studie erzielten Wirksamkeitsergebnisse für Rebif 44 Mikrogramm dreimal pro Woche im Vergleich zu Placebo sind wie folgt:

Statistischer Parameter	Behandlung		Behandlungsvergleich		
	Placebo (n=171)	Rebif 44 µg 3xwöchentl. (n=171)	Risiko-reduktion	Cox-Proportional-Hazard-Ratio [95%-KI]	Log-Rank-p-Wert
Konversion zu McDonald (2005)					
Anzahl Ereignisse	144	106	51%	0,49 [0,38;0,64]	<0,001
KM-Schätzer	85,8%	62,5%			
Konversion zu CDMS					
Anzahl Ereignisse	60	33	52%	0,48 [0,31;0,73]	<0,001
KM-Schätzer	37,5%	20,6%			
Mittlere Anzahl kombinierter einzelner aktiver Läsionen nach Proband und Aufnahme während der doppelblinden Periode					
Mittelwert der kleinsten Quadrate (SE)	2,59 (0,30)	0,50 (0,06)	81%	0,19 [0,14;0,26]*	<0,001

KI: Konfidenzintervall

* Verhältnis des Mittelwerts der kleinsten Quadrate [95 % KI]

Gegenwärtig existiert keine etablierte Definition für Hochrisikopatienten, wenngleich nach einem eher konservativen Ansatz mindestens neun T2-hyperintense Läsionen auf der Initialaufnahme und mindestens eine neue T2- oder eine neue Gd-anreichernde Läsion auf der Folgeaufnahme, die mindestens 1 Monat nach der Initialaufnahme angefertigt wurde, akzeptiert werden. Auf jeden Fall ist eine Behandlung nur bei solchen Patienten in Betracht zu ziehen, die als Hochrisikopatienten eingestuft werden.

Schubförmig remittierende Multiple Sklerose

Die Unbedenklichkeit und die Wirksamkeit von Rebif wurden bei Patienten mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose in Dosen von 11 bis 44 Mikrogramm (3-12 Millionen I.E.) untersucht, die subkutan dreimal in der Woche verabreicht wurden. Dabei wurde nachgewiesen, dass Rebif 22 Mikrogramm in der zugelassenen Dosierung die Häufigkeit (annähernd um 30% innerhalb von zwei Jahren) und Schwere klinischer Schübe bei Patienten verringert, die in den vorausgegangenen zwei Jahren mindestens zwei Schübe und zu Studienbeginn einen EDSS von 0-5,0

hatten. Der Anteil an Patienten mit Verschlechterung der Behinderung reduzierte sich von 39% (Placebo) auf 30% (Rebif 22 Mikrogramm). Definitionsgemäß lag eine Verschlechterung dann vor, wenn bei der Bestimmung des EDSS-Werts drei Monate später ein Anstieg um mindestens einen Punkt zu verzeichnen war. Über 4 Jahre war die Reduktion der mittleren Exazerbationsrate 22% bei Patienten, die mit Rebif 22 Mikrogramm behandelt wurden und 29% bei Patienten, die mit Rebif 44 Mikrogramm behandelt wurden, verglichen mit einer Patientengruppe, die 2 Jahre mit Placebo und danach 2 Jahre entweder mit Rebif 22 oder mit Rebif 44 Mikrogramm behandelt wurden.

Sekundär progrediente Multiple Sklerose

In einer 3-Jahresstudie mit Patienten mit sekundär progredienter Multipler Sklerose (EDSS 3-6,5) mit nachweislicher klinischer Progression in den vorausgegangenen zwei Jahren, die in den vorausgegangenen 8 Wochen keine Schübe hatten, hatte Rebif keine signifikante Wirkung auf das Fortschreiten der Behinderung, aber die Schubrate war um etwa 30% reduziert. Bei einem Patientenkollektiv, das in 2 Untergruppen (diejenigen mit und diejenigen ohne Schübe innerhalb von 2 Jahren vor Eintritt in die Studie) unterteilt worden ist, war keine Wirkung auf die Behinderung bei Patienten ohne Schübe feststellbar. Aber bei Patienten mit Schüben war der Anteil derjenigen mit Fortschreiten der Behinderung am Ende der Studie reduziert von 70% (Placebo – Gruppe) gegenüber 57% (Rebif 22 Mikrogramm und 44 Mikrogramm zusammen). Diese Ergebnisse, die in einer Untergruppe an Patienten a posteriori erzielt worden sind, sollten vorsichtig interpretiert werden.

Primär progrediente Multiple Sklerose

Rebif wurde bei Patienten mit primär progredienter Multipler Sklerose noch nicht untersucht und sollte bei diesen Patienten nicht verwendet werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach intravenöser Verabreichung bei gesunden Probanden zeigt Interferon beta-1a einen steilen multi-exponentiellen Abfall, wobei sich der Serumspiegel proportional zur Dosis verhält. Subkutane und intramuskuläre Anwendung von Rebif sind bezüglich der Verfügbarkeit von Interferon beta äquivalent.

Verteilung

Nach wiederholten subkutanen Injektionen von 22 und 44 Mikrogramm Rebif wurden Maximalkonzentrationen typischerweise nach 8 Stunden beobachtet, wenn auch mit einer hohen Variabilität.

Elimination

Nach wiederholten subkutanen Dosen erhöhten sich bei gesunden Probanden die wichtigsten PK-Parameter (AUC_{τ} und C_{\max}) proportional zum Anstieg der Dosis von 22 Mikrogramm auf 44 Mikrogramm. Die geschätzte scheinbare Halbwertszeit beträgt 50 bis 60 Stunden, was mit der beobachteten Akkumulation nach mehrfacher Verabreichung übereinstimmt.

Metabolismus

Interferon beta-1a wird hauptsächlich durch Leber und Nieren metabolisiert und ausgeschieden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe und Genotoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Rebif wurde nicht auf Karzinogenität hin untersucht.

Eine Studie zur Embryo- bzw. fetalen Toxizität an Affen ergab keine Hinweise auf reproduktive Schäden. In tierexperimentellen Studien mit anderen Alpha- und Beta-Interferonen wurde ein erhöhtes

Abortrisiko beobachtet. Es liegen keine Informationen über die Auswirkungen von Interferon beta-1a auf die männliche Fertilität vor.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mannitol
Poloxamer 188
L-Methionin
Benzylalkohol
Natriumacetat
Essigsäure (zur Anpassung des pH-Werts)
Natriumhydroxid (zur Anpassung des pH-Werts)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

18 Monate.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C), möglichst weit entfernt vom Gefrierteil. Nicht einfrieren. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Zur Anwendung unterwegs kann der Patient Rebif aus dem Kühlschrank entnehmen und bei maximal 25°C über einen einmaligen Zeitraum bis zu 14 Tagen aufbewahren. Rebif muss danach wieder in den Kühlschrank zurückgelegt und vor Ablauf des Verfalldatums verbraucht werden.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Für Patienten, die eine Behandlung mit Rebif beginnen, ist Rebif 8,8 Mikrogramm und Rebif 22 Mikrogramm zusammen in einer Starterpackung erhältlich. Die Packung enthält 6 Einzeldosen Rebif 8,8 Mikrogramm Injektionslösung zu 0,2 ml in 1-ml-Fertigspritzen aus Typ-1-Glas mit rostfreier Stahlnadel sowie 6 Einzeldosen Rebif 22 Mikrogramm Injektionslösung zu 0,5 ml in 1-ml-Fertigspritzen aus Typ-1-Glas mit rostfreier Stahlnadel.

Die Spritzen befinden sich in Einweg-Peninjektoren mit der Bezeichnung RebiDose.

Diese Packung entspricht dem Patientenbedarf für den ersten Behandlungsmonat.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die Injektionslösung in dem Fertigpen ist gebrauchsfertig. Die Packung enthält eine Packungsbeilage mit umfassenden Anweisungen für die Anwendung und Handhabung.

Nur zur Einmalanwendung. Die Lösung darf nur angewendet werden, wenn sie klar bis opaleszent ist, keine Schwebstoffe enthält und keine sichtbaren Anzeichen von Zersetzung erkennbar sind.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Niederlande

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/98/063/017

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 04. Mai 1998
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 04. Mai 2008

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN
URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE
CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE
ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER
GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE
SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES
ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift der Hersteller des Wirkstoffs biologischen Ursprungs

Merck Serono S.A. – Corsier-sur-Vevey
Route de Fenil – Z.I.B.,
CH-1804 Corsier-sur-Vevey
Schweiz

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

Merck Serono S.p.A.
Via delle Magnolie 15
70026 Modugno (Bari)
Italien

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

PACKUNG MIT 1, 3, 12 ODER 36 FERTIGSPRITZEN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Rebif 22 Mikrogramm Injektionslösung in einer Fertigspritze

Interferon beta-1a

2. WIRKSTOFF(E)

Zusammensetzung: Jede Fertigspritze (0,5 ml) enthält 22 Mikrogramm (6 M.I.E.) Interferon beta-1a.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Mannitol, Poloxamer 188, L-Methionin, Benzylalkohol, Natriumacetat, Essigsäure und Natriumhydroxid zur Anpassung des pH-Werts sowie Wasser für Injektionszwecke.

Weitere Informationen: siehe Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung

1 Fertigspritze

3 Fertigspritzen

12 Fertigspritzen

36 Fertigspritzen

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Subkutane Anwendung.

Packungsbeilage beachten.

Nur zur Einmaldosierung.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.

Nicht einfrieren.

Die Fertigspritze in der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Der Patient kann Rebif bei maximal 25°C über einen einmaligen Zeitraum von bis zu 14 Tagen aufbewahren. Rebif muss danach wieder in den Kühlschrank zurückgelegt und vor Ablauf des Verfalldatums verbraucht werden.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Niederlande

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/98/063/001 1 Fertigspritze
EU/1/98/063/002 3 Fertigspritzen
EU/1/98/063/003 12 Fertigspritzen
EU/1/98/063/020 36 Fertigspritzen

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

rebif 22

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

PC
SN
NN

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN
ETIKETT DER FERTIGSPRITZE**

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Rebif 22 µg Injektionslösung

Interferon beta-1a
s.c. Anwendung

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

Verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

22 Mikrogramm (6 Millionen I.E.)/0,5ml

6. WEITERE ANGABEN

Merck Europe B.V.

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

PACKUNG MIT 1, 3, 12 ODER 36 FERTIGSPRITZEN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Rebif 44 Mikrogramm Injektionslösung in einer Fertigspritze

Interferon beta-1a

2. WIRKSTOFF(E)

Zusammensetzung: Jede Fertigspritze (0,5 ml) enthält 44 Mikrogramm (12 M.I.E.) Interferon beta-1a.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Mannitol, Poloxamer 188, L-Methionin, Benzylalkohol, Natriumacetat, Essigsäure und Natriumhydroxid zur Anpassung des pH-Werts sowie Wasser für Injektionszwecke.

Weitere Informationen: siehe Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung

1 Fertigspritze

3 Fertigspritzen

12 Fertigspritzen

36 Fertigspritzen

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Subkutane Anwendung.

Packungsbeilage beachten.

Nur zur Einmaldosierung.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.

Nicht einfrieren.

Die Fertigspritze in der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Der Patient kann Rebif bei maximal 25°C über einen einmaligen Zeitraum von bis zu 14 Tagen aufbewahren. Rebif muss danach wieder in den Kühlschrank zurückgelegt und vor Ablauf des Verfalldatums verbraucht werden.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Niederlande

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/98/063/004 1Fertigspritze
EU/1/98/063/005 3 Fertigspritzen
EU/1/98/063/006 12 Fertigspritzen
EU/1/98/063/021 36 Fertigspritzen

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

rebif 44

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

PC
SN
NN

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN
ETIKETT DER FERTIGSPRITZE**

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Rebif 44 µg Injektionslösung

Interferon beta-1a
s.c. Anwendung

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

Verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

44 Mikrogramm (12 Millionen I.E.)/0,5 ml

6. WEITERE ANGABEN

Merck Europe B.V.

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

PACKUNG MIT 6 X 8,8 MIKROGRAMM FERTIGSPRITZEN + 6 X 22 MIKROGRAMM FERTIGSPRITZEN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Rebif 8,8 Mikrogramm Injektionslösung in einer Fertigspritze
Rebif 22 Mikrogramm Injektionslösung in einer Fertigspritze

Interferon beta-1a

2. WIRKSTOFF(E)

Zusammensetzung: Jede Fertigspritze Rebif 8,8 Mikrogramm (0,2 ml) enthält 8,8 Mikrogramm (2,4 Millionen I.E.) Interferon beta-1a.

Jede Fertigspritze Rebif 22 Mikrogramm (0,5 ml) enthält 22 Mikrogramm (6 Millionen I.E.) Interferon beta-1a.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Mannitol, Poloxamer 188, L-Methionin, Benzylalkohol, Natriumacetat, Essigsäure und Natriumhydroxid zur Anpassung des pH-Werts sowie Wasser für Injektionszwecke.

Weitere Informationen: siehe Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung

Starterpackung

6 Fertigspritzen mit Rebif 8,8 Mikrogramm Injektionslösung und 6 Fertigspritzen mit Rebif 22 Mikrogramm Injektionslösung

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Subkutane Anwendung.
Packungsbeilage beachten.

Nur zur Einmaldosierung.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.

Nicht einfrieren.

Die Fertigspritze in der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Der Patient kann Rebif bei maximal 25°C über einen einmaligen Zeitraum von bis zu 14 Tagen aufbewahren. Rebif muss danach wieder in den Kühlschrank zurückgelegt und vor Ablauf des Verfalldatums verbraucht werden.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Niederlande

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/98/063/007

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

rebif 8,8
rebif 22

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

PC
SN
NN

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN
ETIKETT DER FERTIGSPRITZE**

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Rebif 8,8 µg Injektionslösung

Interferon beta-1a
s.c. Anwendung

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

Verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

8,8 Mikrogramm (2,4 Millionen I.E.)/0,2 ml

6. WEITERE ANGABEN

Merck Europe B.V.

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN
ETIKETT DER FERTIGSPRITZE**

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Rebif 22 µg Injektionslösung

Interferon beta-1a
s.c. Anwendung

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

Verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

22 Mikrogramm (6 Millionen I.E.)/0,5 ml

6. WEITERE ANGABEN

Merck Europe B.V.

ANGABEN AUF DEN TRENNSTREIFEN IN DER PACKUNG FÜR DEN THERAPIEBEGINN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

(OBERE LASCHE)

Rebif 8,8 Mikrogramm Injektionslösung

Interferon beta-1a

Subkutane Anwendung

BRAILLE: rebif 8,8

(UNTERE LASCHE)

Rebif 22 Mikrogramm Injektionslösung

Interferon beta-1a

Subkutane Anwendung

BRAILLE: rebif 22

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

4. CHARGENBEZEICHNUNG

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

6. WEITERE ANGABEN

(OBERE LASCHE)

6 Fertigspritzen mit Rebif 8,8 Mikrogramm Injektionslösung

(UNTERE LASCHE)

6 Fertigspritzen mit Rebif 22 Mikrogramm Injektionslösung

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG
PACKUNG MIT 4 ODER 12 PATRONEN**

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Rebif 22 Mikrogramm/0,5 ml Injektionslösung in einer Patrone

Interferon beta-1a

2. WIRKSTOFF(E)

Zusammensetzung: Jede Patrone enthält 66 Mikrogramm (18 M.I.E.) Interferon beta-1a in 1,5 ml Lösung.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Mannitol, Poloxamer 188, L-Methionin, Benzylalkohol, Natriumacetat, Essigsäure und Natriumhydroxid zur Anpassung des pH-Werts sowie Wasser für Injektionszwecke.

Weitere Informationen: siehe Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung

4 Patronen

12 Patronen

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Subkutane Anwendung.
Packungsbeilage beachten.

Zur Mehrfachdosierung.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH
AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

Nach der ersten Anwendung innerhalb von 28 Tagen zu verbrauchen.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.

Nicht einfrieren.

Die Patrone in der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Der Applikator mit eingesetzter Rebif-Patrone muss im Kühlschrank (2°C - 8°C) in der mitgelieferten Aufbewahrungsbox gelagert werden. Der Patient kann Rebif bei maximal 25°C über einen einmaligen Zeitraum von bis zu 14 Tagen aufbewahren. Rebif muss danach wieder in den Kühlschrank zurückgelegt und vor Ablauf des Verfalldatums verbraucht werden.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Niederlande

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/98/063/008 4 Patronen
EU/1/98/063/018 12 Patronen

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

rebif 22/0,5

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

PC
SN
NN

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN
ETIKETT DER PATRONE**

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Rebif 22 µg/0,5 ml Injektionslösung

Interferon beta-1a
s.c. Anwendung

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

Verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

66 Mikrogramm (18 Millionen I.E.)/1,5 ml

6. WEITERE ANGABEN

Merck Europe B.V.

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG
PACKUNG MIT 4 ODER 12 PATRONEN**

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Rebif 44 Mikrogramm/0,5 ml Injektionslösung in einer Patrone

Interferon beta-1a

2. WIRKSTOFF(E)

Zusammensetzung: Jede Patrone enthält 132 Mikrogramm (36 M.I.E.) Interferon beta-1a in 1,5 ml Lösung.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Mannitol, Poloxamer 188, L-Methionin, Benzylalkohol, Natriumacetat, Essigsäure und Natriumhydroxid zur Anpassung des pH-Werts sowie Wasser für Injektionszwecke.

Weitere Informationen: siehe Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung

4 Patronen

12 Patronen

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Subkutane Anwendung.
Packungsbeilage beachten.

Zur Mehrfachdosierung.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH
AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

Nach der ersten Anwendung innerhalb von 28 Tagen zu verbrauchen.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.

Nicht einfrieren.

Die Patrone in der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Der Applikator mit eingesetzter Rebif-Patrone muss im Kühlschrank (2°C - 8°C) in der mitgelieferten Aufbewahrungsbox gelagert werden. Der Patient kann Rebif bei maximal 25°C über einen einmaligen Zeitraum von bis zu 14 Tagen aufbewahren. Rebif muss danach wieder in den Kühlschrank zurückgelegt und vor Ablauf des Verfalldatums verbraucht werden.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Niederlande

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/98/063/009 4 Patronen
EU/1/98/063/019 12 Patronen

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

rebif 44/0,5

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

PC
SN
NN

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN
ETIKETT DER PATRONE**

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Rebif 44 µg/0,5 ml Injektionslösung

Interferon beta-1a
s.c. Anwendung

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

Verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

132 Mikrogramm (36 Millionen I.E.)/1,5 ml

6. WEITERE ANGABEN

Merck Europe B.V.

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG
PACKUNG MIT 2 PATRONEN**

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Rebif 8,8 Mikrogramm/0,1 ml Injektionslösung in einer Patrone
Rebif 22 Mikrogramm/0,25 ml Injektionslösung in einer Patrone

Interferon beta-1a

2. WIRKSTOFF(E)

Zusammensetzung: Jede Patrone enthält 132 Mikrogramm (36 M.I.E.) Interferon beta-1a in 1,5 ml Lösung.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Mannitol, Poloxamer 188, L-Methionin, Benzylalkohol, Natriumacetat, Essigsäure und Natriumhydroxid zur Anpassung des pH-Werts sowie Wasser für Injektionszwecke.
Weitere Informationen: siehe Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung

Starterpackung
2 Patronen

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Subkutane Anwendung.
Packungsbeilage beachten.

Zur Mehrfachdosierung.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH
AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis
Nach der ersten Anwendung innerhalb von 28 Tagen zu verbrauchen.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.

Nicht einfrieren.

Die Patrone in der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Der Applikator mit eingesetzter Rebif-Patrone muss im Kühlschrank (2°C - 8°C) in der mitgelieferten Aufbewahrungsbox gelagert werden. Der Patient kann Rebif bei maximal 25°C über einen einmaligen Zeitraum von bis zu 14 Tagen aufbewahren. Rebif muss danach wieder in den Kühlschrank zurückgelegt und vor Ablauf des Verfalldatums verbraucht werden.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Niederlande

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/98/063/010

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

rebif 8,8/0,1 / 22/0,25

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

PC
SN
NN

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN
ETIKETT DER PATRONE**

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Rebif 8,8 µg/0,1 ml
Rebif 22 µg/0,25 ml
Injektionslösung

Interferon beta-1a
s.c. Anwendung

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

Verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

132 Mikrogramm (36 Millionen I.E.)/1,5 ml

6. WEITERE ANGABEN

Merck Europe B.V.

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG
PACKUNG MIT 1, 3 ODER 12 FERTIGPENS**

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Rebif 22 Mikrogramm Injektionslösung im Fertigpen

Interferon beta-1a

2. WIRKSTOFF(E)

Zusammensetzung: Jeder Fertigpen enthält 22 Mikrogramm (6 M.I.E.) Interferon beta-1a in 0,5 ml Lösung.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Mannitol, Poloxamer 188, L-Methionin, Benzylalkohol, Natriumacetat, Essigsäure und Natriumhydroxid zur Anpassung des pH-Werts sowie Wasser für Injektionszwecke.
Weitere Informationen: siehe Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung

1 Fertigpen. RebiDose.

3 Fertigpens. RebiDose.

12 Fertigpens. RebiDose.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Subkutane Anwendung.
Packungsbeilage beachten.

Nur zur Einmaldosierung.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH
AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.

Nicht einfrieren.

Den Fertipen in der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Der Patient kann Rebif bei maximal 25°C über einen einmaligen Zeitraum von bis zu 14 Tagen aufbewahren. Rebif muss danach wieder in den Kühlschrank zurückgelegt und vor Ablauf des Verfalldatums verbraucht werden.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Niederlande

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/98/063/011 1 Fertipen
EU/1/98/063/012 3 Fertipens
EU/1/98/063/013 12 Fertipens

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

rebif 22

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

PC
SN
NN

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN
ETIKETT DES FERTIGPENS**

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Rebif 22 Mikrogramm Injektionslösung

Interferon beta-1a
s.c. Anwendung

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

Verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

22 Mikrogramm (6 Millionen I.E.)/0,5ml

6. WEITERE ANGABEN

Merck Europe B.V.

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG
PACKUNG MIT 1, 3 ODER 12 FERTIGPENS**

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Rebif 44 Mikrogramm Injektionslösung im Fertigpen

Interferon beta-1a

2. WIRKSTOFF(E)

Zusammensetzung: Jeder Fertigpen enthält 44 Mikrogramm (12 M.I.E.) Interferon beta-1a in 0,5 ml Lösung.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Mannitol, Poloxamer 188, L-Methionin, Benzylalkohol, Natriumacetat, Essigsäure und Natriumhydroxid zur Anpassung des pH-Werts sowie Wasser für Injektionszwecke.
Weitere Informationen: siehe Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung

1 Fertigpen. RebiDose.

3 Fertigpens. RebiDose.

12 Fertigpens. RebiDose.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Subkutane Anwendung.
Packungsbeilage beachten.

Nur zur Einmaldosierung.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH
AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.

Nicht einfrieren.

Den Fertipen in der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Der Patient kann Rebif bei maximal 25°C über einen einmaligen Zeitraum von bis zu 14 Tagen aufbewahren. Rebif muss danach wieder in den Kühlschrank zurückgelegt und vor Ablauf des Verfalldatums verbraucht werden.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Niederlande

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/98/063/014 1 Fertipen
EU/1/98/063/015 3 Fertipens
EU/1/98/063/016 12 Fertipens

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

rebif 44

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

PC
SN
NN

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN
ETIKETT DES FERTIGPENS**

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Rebif 44 Mikrogramm Injektionslösung

Interferon beta-1a
s.c. Anwendung

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

Verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

44 Mikrogramm (12 Millionen I.E.)/0,5 ml

6. WEITERE ANGABEN

Merck Europe B.V.

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG
PACKUNG MIT 6 X 8,8 MIKROGRAMM FERTIGPENS + 6 X 22 MIKROGRAMM
FERTIGPENS**

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Rebif 8,8 Mikrogramm Injektionslösung im Fertigpen
Rebif 22 Mikrogramm Injektionslösung im Fertigpen

Interferon beta-1a

2. WIRKSTOFF(E)

Zusammensetzung: Jeder Fertigpen Rebif 8,8 Mikrogramm enthält 8,8 Mikrogramm (2,4 Millionen I.E.) Interferon beta-1a in 0,2 ml Lösung.

Jeder Fertigpen Rebif 22 Mikrogramm enthält 22 Mikrogramm (6 Millionen I.E.) Interferon beta-1a in 0,5 ml Lösung.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Mannitol, Poloxamer 188, L-Methionin, Benzylalkohol, Natriumacetat, Essigsäure und Natriumhydroxid zur Anpassung des pH-Werts sowie Wasser für Injektionszwecke.

Weitere Informationen: siehe Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung

Starterpackung

6 Fertigpens mit 8,8 Mikrogramm und 6 Fertigpens mit 22 Mikrogramm. RebiDose.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Subkutane Anwendung.
Packungsbeilage beachten.

Nur zur Einmaldosierung.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH
AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.

Nicht einfrieren.

Den Fertigen in der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Der Patient kann Rebif bei maximal 25°C über einen einmaligen Zeitraum von bis zu 14 Tagen aufbewahren. Rebif muss danach wieder in den Kühlschrank zurückgelegt und vor Ablauf des Verfalldatums verbraucht werden.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Niederlande

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/98/063/017

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

rebif 8,8
rebif 22

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

PC
SN
NN

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN
ETIKETT DES FERTIGPENS**

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Rebif 8,8 Mikrogramm Injektionslösung

Interferon beta-1a
s.c. Anwendung

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

Verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

8,8 Mikrogramm (2,4 Millionen I.E.)/0,2 ml

6. WEITERE ANGABEN

Merck Europe B.V.

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN
ETIKETT DES FERTIGPENS**

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Rebif 22 Mikrogramm Injektionslösung

Interferon beta-1a
s.c. Anwendung

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

Verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

22 Mikrogramm (6 Millionen I.E.)/0,5 ml

6. WEITERE ANGABEN

Merck Europe B.V.

**ANGABEN AUF DEN TRENNSTREIFEN IN DER PACKUNG FÜR DEN
THERAPIEBEGINN**

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

(OBERE LASCHE)

Rebif 8,8 Mikrogramm Injektionslösung im Fertigpen

Interferon beta-1a

Subkutane Anwendung

BRAILLE: rebif 8,8

(UNTERE LASCHE)

Rebif 22 Mikrogramm Injektionslösung im Fertigpen

Interferon beta-1a

Subkutane Anwendung

BRAILLE: rebif 22

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

4. CHARGENBEZEICHNUNG

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

6. WEITERE ANGABEN

(OBERE LASCHE)

6 Fertigpens

RebiDose

(UNTERE LASCHE)

6 Fertigpens

RebiDose

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Rebif 22 Mikrogramm Injektionslösung in einer Fertigspritze Interferon beta-1a

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Rebif und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Rebif beachten?
3. Wie ist Rebif anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Rebif aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Rebif und wofür wird es angewendet?

Rebif wird zu einer Klasse von Arzneimitteln gezählt, die man Interferone nennt. Das sind natürliche Substanzen, die Botschaften zwischen Zellen vermitteln. Interferone kommen im Körper vor und spielen eine wichtige Rolle im Immunsystem. Durch Mechanismen, die noch nicht genau bekannt sind, helfen Interferone, Schäden, die durch Multiple Sklerose im zentralen Nervensystem entstehen, zu begrenzen.

Rebif ist ein hochgereinigtes lösliches Protein, das dem im menschlichen Körper vorkommenden natürlichen Interferon beta sehr ähnlich ist.

Rebif wird zur Behandlung der Multiplen Sklerose angewendet. Es verringert nachweislich die Anzahl und Schwere von Schüben und verlangsamt das Fortschreiten der Behinderung.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Rebif beachten?

Rebif darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen natürliches oder rekombinantes Interferon beta oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind;
- wenn Sie schwere Depressionen haben.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Rebif anwenden.

- Rebif darf nur unter Aufsicht Ihres Arztes angewendet werden.
- Lesen Sie vor der Behandlung mit Rebif bitte sorgfältig den Abschnitt "Wie ist Rebif anzuwenden?" und befolgen Sie genau die dort gegebenen Anweisungen. Dadurch kann das Auftreten von Gewebeschädigungen an der Injektionsstelle (Nekrosen), die bei Rebif-Patienten beobachtet wurden, reduziert werden. Wenn bei Ihnen lokale Reaktionen an der Haut auftreten, die Sie beunruhigen, konsultieren Sie bitte Ihren Arzt.

- Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Rebif anwenden, wenn Sie eine Allergie oder Überempfindlichkeit gegen andere Arzneimittel haben.
- Während der Behandlung können Blutgerinnsel in den kleinen Blutgefäßen auftreten. Diese Blutgerinnsel können Auswirkungen auf Ihre Nieren haben. Dies kann mehrere Wochen bis mehrere Jahre nach Beginn der Behandlung mit Rebif auftreten. Ihr Arzt wird Ihren Blutdruck, Ihr Blut (Anzahl der Blutplättchen) und Ihre Nierenfunktion überwachen.

Informieren Sie bitte Ihren Arzt, wenn Sie an einer Erkrankung

- des Knochenmarks,
- der Nieren,
- der Leber,
- des Herzens,
- oder der Schilddrüse leiden,
- sowie wenn Sie Depressionen
- oder in der Vergangenheit epileptische Anfälle hatten.

In diesen Fällen muss Ihr Arzt die Behandlung und jede etwaige Verschlechterung dieser Leiden engmaschig überwachen.

Anwendung von Rebif zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel anwenden, kürzlich andere Arzneimittel angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel anzuwenden. Bitte informieren Sie insbesondere Ihren Arzt, wenn Sie Antiepileptika oder Antidepressiva einnehmen.

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat. Es werden keine schädlichen Auswirkungen auf das gestillte Neugeborene/Kind erwartet. Rebif kann während der Stillzeit angewendet werden.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Auswirkungen der Krankheit oder ihrer Behandlung können Ihre Fähigkeiten bei der Bedienung von Maschinen beeinflussen. Falls Sie davon betroffen sind, besprechen Sie dies bitte mit Ihrem Arzt.

Rebif enthält Natrium und Benzylalkohol

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

Dieses Arzneimittel enthält 2,5 mg Benzylalkohol pro Dosis. Benzylalkohol kann allergische Reaktionen hervorrufen.

Benzylalkohol wurde mit dem Risiko schwerwiegender Nebenwirkungen, einschließlich Atemproblemen (so genanntes „Gasping-Syndrom“) bei Kleinkindern, in Verbindung gebracht.

Wenden Sie dieses Arzneimittel bei Kleinkindern (unter 3 Jahren) nicht länger als eine Woche an, außer auf Anraten Ihres Arztes oder Apothekers.

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie an einer Leber- oder Nierenerkrankung leiden, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker um Rat, da sich in Ihrem Körper große Mengen Benzylalkohol anreichern und Nebenwirkungen verursachen können (so genannte „metabolische Azidose“).

3. Wie ist Rebif anzuwenden?

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Dosierung

Die übliche Dosis beträgt 44 Mikrogramm (12 Millionen I.E.) dreimal pro Woche. Ihr Arzt hat Ihnen eine niedrigere Dosierung von 22 Mikrogramm (6 Millionen I.E.) dreimal pro Woche verschrieben. Diese niedrigere Dosis wird empfohlen für Patienten, die die höhere Dosierung nicht vertragen können.

Rebif sollte dreimal pro Woche und, wenn möglich:

- immer an den gleichen drei Wochentagen (mit mindestens 48 Stunden Abstand, z. B. Montag, Mittwoch, Freitag) und
- zur gleichen Tageszeit (vorzugsweise abends) verabreicht werden.

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen (2 bis 17 Jahre alt)

Es wurden keine formellen klinischen Prüfungen mit Kindern oder Jugendlichen durchgeführt. Einige vorliegende klinische Daten deuten jedoch darauf hin, dass das Sicherheitsprofil bei Kindern und Jugendlichen, die Rebif 22 Mikrogramm oder Rebif 44 Mikrogramm dreimal wöchentlich erhalten, dem Sicherheitsprofil von Erwachsenen ähnelt.

Anwendung bei Kindern (unter 2 Jahren)

Rebif wird nicht für die Anwendung bei Kindern unter 2 Jahren empfohlen.

Art der Anwendung

Rebif wird subkutan (unter die Haut) injiziert.

Die erste(n) Injektion(en) muss/müssen unter der Aufsicht von entsprechend geschultem medizinischem Fachpersonal erfolgen. Nach einer entsprechenden Schulung können Sie selbst, ein Familienmitglied, Freund oder eine Pflegekraft Rebif Fertigspritzen zu Hause anwenden. Das Arzneimittel kann auch mit einem geeigneten Autoinjektor angewendet werden.

Zur Anwendung von Rebif lesen Sie bitte sorgfältig folgende Anweisungen:

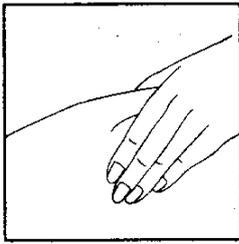
Dieses Arzneimittel ist zur Einmalanwendung vorgesehen.

Die Lösung darf nur angewendet werden, wenn sie klar bis opaleszent ist, keine Schwebstoffe enthält und keine sichtbaren Anzeichen von Zersetzung erkennbar sind.

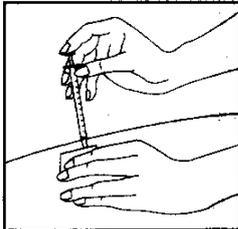
Wie wird Rebif injiziert



- Wählen Sie eine Injektionsstelle. Ihr Arzt wird Sie über geeignete Injektionsstellen informieren (günstige Stellen sind z.B. die Oberschenkel oder der Unterbauch). Halten Sie die Spritze wie einen Stift oder einen Wurfpeil. Es ist zu empfehlen, dass Sie sich bei jeder Anwendung die Injektionsstelle notieren und die Injektionsstelle jedes Mal wechseln, damit an ein und derselben Stelle nicht zu häufig injiziert wird. So verringern Sie das Risiko von Gewebsschädigungen (Nekrosen).
BITTE BEACHTEN SIE: Wählen Sie für die Injektion keine Stellen, an denen Sie Schwellungen, feste Knoten oder Schmerzen spüren können. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Pflegepersonal über alle Auffälligkeiten, die Sie entdecken.
- Waschen Sie sich Ihre Hände gründlich mit Wasser und Seife.
- Entfernen Sie die Spritze mit Rebif aus der Blisterpackung, indem Sie die Plastikfolie abziehen.
- Verwenden Sie vor der Injektion einen Alkoholtupfer, um die Haut an der Injektionsstelle zu reinigen. Lassen Sie die Haut trocknen. Wenn etwas Alkohol auf der Haut verbleibt, können Sie ein brennendes Gefühl verspüren.



- Drücken Sie die Haut um die Injektionsstelle herum vorsichtig zusammen (um sie etwas anzuheben).
- Legen Sie Ihr Handgelenk auf die Haut nahe der Injektionsstelle und stechen Sie die Nadel mit einer schnellen, festen Bewegung in einem rechten Winkel in die Haut.



- Injizieren Sie das Arzneimittel langsam und gleichmäßig (drücken Sie den Kolben in die Spritze bis diese leer ist).
- Halten Sie einen Tupfer auf die Injektionsstelle. Entfernen Sie die Nadel aus der Haut.

- Massieren Sie die Injektionsstelle sanft mit einem trockenen Wattebausch oder Baumwollgaze.
- Entsorgen Sie alle gebrauchten Gegenstände: Sobald Sie die Injektion beendet haben, werfen Sie die Spritze sofort in einen geeigneten Entsorgungsbehälter.

Wenn Sie eine größere Menge von Rebif angewendet haben, als Sie sollten

Wenden Sie sich im Falle einer Überdosis bitte sofort an Ihren Arzt.

Wenn Sie die Anwendung von Rebif vergessen haben

Falls Sie eine Dosis versäumt haben, fahren Sie bitte am Tag der nächsten geplanten Dosis mit den Injektionen fort. Wenden Sie nicht die doppelte Menge an, wenn Sie die vorherige Anwendung vergessen haben.

Wenn Sie die Anwendung von Rebif abbrechen

Die Wirkung von Rebif ist möglicherweise nicht sofort bemerkbar. Deswegen dürfen Sie die Behandlung mit Rebif nicht unterbrechen, sondern müssen die Anwendung regelmäßig fortsetzen, um die gewünschte Wirkung zu erzielen. Sollten Sie über den Nutzen der Behandlung unsicher sein, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt.

Sie dürfen die Behandlung nicht abbrechen, bevor Sie Ihren Arzt konsultiert haben.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Informieren Sie bitte unverzüglich Ihren Arzt und beenden Sie die Anwendung von Rebif, wenn bei Ihnen eine der folgenden schweren Nebenwirkungen auftritt:

- **Schwere allergische (Überempfindlichkeits-) Reaktionen.** Wenn Sie unmittelbar nach Anwendung von Rebif plötzliche Atemnot verspüren, die möglicherweise zusammen mit Schwellung des Gesichts, der Lippen, der Zunge oder des Rachens, mit Nesselausschlag, Juckreiz am ganzen Körper und einem Schwächegefühl oder Mattigkeit auftritt, wenden Sie sich bitte unverzüglich an Ihren Arzt oder begeben sich dringend in ärztliche Obhut. Diese Nebenwirkungen sind *selten* (können bei bis zu 1 von 1.000 Behandelten auftreten).

- Informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt, wenn bei Ihnen eines der folgenden Symptome auftritt, das möglicherweise auf ein **Leberproblem** hinweist: Gelbsucht (Gelbfärbung der Haut und der Augäpfel), ausgedehnter Juckreiz, Appetitverlust gepaart mit Übelkeit und Erbrechen und Neigung zu Blutergüssen. Schwere Leberprobleme können mit weiteren Symptomen einhergehen, z.B. Konzentrationsstörungen, Schläfrigkeit und Verwirrtheit.
- Eine **Depression** tritt bei Patienten, die wegen Multipler Sklerose behandelt werden, *häufig* (bei bis zu 1 von 10 Behandelten) auf. Wenn Sie **depressiv sind oder Selbstmordgedanken entwickeln**, berichten Sie dies sofort Ihrem Arzt.

Wenden Sie sich an Ihren Arzt, wenn Sie eine der folgenden Nebenwirkungen bemerken:

- **Grippeähnliche Symptome**, wie Kopfschmerzen, Fieber, Schüttelfrost, Muskel- und Gelenkschmerzen, Müdigkeit und Übelkeit, sind *sehr häufig* (können bei mehr als 1 von 10 Behandelten auftreten).
Diese Symptome sind gewöhnlich leicht, treten am Anfang der Behandlung häufiger auf und gehen mit Fortdauer der Behandlung zurück.
Um die Symptome zu lindern, kann Ihr Arzt Sie anweisen, ein fiebersenkendes Schmerzmittel vor einer Rebif-Dosis und sodann für 24 Stunden nach jeder Injektion einzunehmen.
- **Reaktionen an der Injektionsstelle**, einschließlich Hautrötung, Schwellung, Hautverfärbung, Entzündung, Schmerzen und Hautdegeneration, sind *sehr häufig*.
Das Auftreten von Reaktionen an der Injektionsstelle lässt gewöhnlich mit der Zeit nach. *Gelegentlich* (bei bis zu 1 von 100 Behandelten) treten Gewebeerstörung (Nekrose), ein Abszess und Schwellung an der Injektionsstelle auf.
Beachten Sie die Empfehlungen im Abschnitt „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“, um das Risiko für das Auftreten von Reaktionen an der Injektionsstelle zu verringern.
Die Injektionsstelle kann sich infizieren (*gelegentlich*); die Haut kann anschwellen, empfindlich werden oder verhärten, und das gesamte Hautareal kann stark schmerzen. Fragen Sie Ihren Arzt um Rat, falls eines dieser Symptome bei Ihnen auftritt.
- Bestimmte **Labortestergebnisse** können sich verändern. Diese Veränderungen werden im Allgemeinen vom Patienten nicht wahrgenommen (keine Symptome), sind normalerweise reversibel und leicht und machen meist keine besondere Behandlung erforderlich.
Die Anzahl der roten Blutkörperchen, der weißen Blutkörperchen oder der Blutplättchen kann entweder unabhängig von einander (*sehr häufig*) oder gleichzeitig (*selten*) verringert sein.
Mögliche Symptome, die auf diese Veränderungen zurückzuführen sind, können Müdigkeit, eine reduzierte Infektabwehr, Blutergüsse oder unerklärliche Blutungen sein.
Leberfunktionstests können gestört werden (*sehr häufig*). Auch Entzündungen der Leber wurden berichtet (*gelegentlich*). Wenn Sie Symptome bemerken, die auf eine Leberfunktionsstörung hinweisen, wie z.B. Appetitverlust in Kombination mit anderen Symptomen, wie Übelkeit, Erbrechen oder Gelbsucht, wenden Sie sich bitte unverzüglich an Ihren Arzt (siehe oben „Informieren Sie bitte unverzüglich Ihren Arzt“).
- Eine **Schilddrüsenfunktionsstörung** tritt *gelegentlich* auf. Die Schilddrüse kann entweder zu stark oder unzureichend arbeiten. Diese Veränderungen der Schilddrüsenfunktion werden meist nicht vom Patienten als Symptome wahrgenommen, Ihr Arzt kann jedoch, falls angezeigt, eine Testung empfehlen.
- Scheinbarer **MS-Rückfall** (*Häufigkeit unbekannt*): Es besteht die Möglichkeit, dass zu Beginn Ihrer Behandlung mit Rebif bei Ihnen Symptome auftreten, die denen eines Multiple Sklerose-Rückfalls ähneln. Zum Beispiel können sich Ihre Muskeln sehr empfindlich oder schwach anfühlen, was Sie daran hindert, sich zu bewegen, wie Sie wollen. In einigen Fällen treten solche Symptome zusammen mit Fieber oder grippeähnlichen Symptomen, wie oben beschrieben, auf. Wenn Sie solche Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt.

Andere mögliche Nebenwirkungen beinhalten:

Sehr häufig (können bei mehr als 1 von 10 Behandelten auftreten):

- Kopfschmerzen

Häufig (können bei bis zu 1 von 10 Behandelten auftreten):

- Schlafstörungen
- Durchfall, Übelkeit, Erbrechen
- Juckreiz, Hautausschlag
- Muskel- und Gelenkschmerzen
- Müdigkeit, Fieber, Schüttelfrost
- Haarausfall

Gelegentlich (können bei bis zu 1 von 100 Behandelten auftreten):

- Nesselsucht
- Epileptische Anfälle
- Leberentzündung (Hepatitis)
- Atemprobleme
- Blutgerinnsel, wie z. B. eine tiefe Venenthrombose
- Netzhautstörungen, wie Entzündungen oder Blutgerinnsel, die zu Sehstörungen führen (Beeinträchtigungen beim Sehen, Verlust des Sehvermögens)
- Vermehrtes Schwitzen

Selten (können bei bis zu 1 von 1.000 Behandelten auftreten):

- Suizidversuch
- Schwerwiegende Hautreaktionen – einige mit Schleimhautschädigung
- Blutgerinnsel in den kleinen Blutgefäßen, die Auswirkungen auf Ihre Nieren haben können (thrombotisch-thrombozytopenische Purpura oder hämolytisch-urämisches Syndrom). Die Symptome können vermehrte Blutergüsse, Blutungen, Fieber, extremes Schwächegefühl, Kopfschmerzen, Schwindelgefühl oder Benommenheit umfassen. Ihr Arzt wird möglicherweise Veränderungen in Ihrem Blut und Ihrer Nierenfunktion feststellen.
- Arzneimittelinduzierter Lupus erythematosus: eine Nebenwirkung, die nach Langzeitbehandlung mit Rebif auftreten kann. Symptome können sich äußern als Muskelschmerzen, Gelenkschmerzen und -schwellung sowie Hautausschlag. Es können sich auch andere Anzeichen wie Fieber, Gewichtsverlust und Müdigkeit entwickeln. Üblicherweise klingen die Symptome innerhalb von einer oder zwei Wochen nach Beendigung der Behandlung wieder ab.
- Nierenprobleme einschließlich Narbenbildung, was zu einer Verringerung der Nierenfunktion führen kann.
Wenn Sie einige oder alle der folgenden Symptome an sich bemerken:
 - schaumiger Urin
 - Müdigkeit
 - Schwellungen, vor allem im Bereich der Knöchel und Augenlider, sowie Gewichtszunahme, informieren Sie bitte Ihren Arzt, da es sich hierbei um Anzeichen eines möglichen Nierenproblems handeln könnte.

Die folgenden Nebenwirkungen wurden im Zusammenhang mit der Gabe von Interferon-beta berichtet (Häufigkeit nicht bekannt)

- Schwindel
- Nervosität
- Appetitverlust
- Erweiterung der Blutgefäße und Herzklopfen
- Unregelmäßigkeiten und/oder Veränderungen der Menstruationsblutung
- Pulmonale arterielle Hypertonie – eine Krankheit, bei der eine schwerwiegende Verengung der Blutgefäße in den Lungen vorliegt, die zu hohem Blutdruck in den Blutgefäßen führt, die das Blut vom Herz zu den Lungen transportieren. Pulmonale arterielle Hypertonie wurde zu

verschiedenen Zeitpunkten während der Behandlung beobachtet, unter anderem bis zu einige Jahre nach Beginn der Behandlung mit Rebif.

- Entzündung des Fettgewebes unter der Haut (Pannikulitis), wodurch sich die Haut hart anfühlen kann und sich möglicherweise schmerzhafte rote Knoten oder Flecken bilden.

Beenden Sie oder verändern Sie die Arzneimittelanwendung nicht ohne Anweisung Ihres Arztes.

Kinder und Jugendliche

Die Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen ähneln den bei Erwachsenen beobachteten Nebenwirkungen.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Rebif aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett nach „Verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden.

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C).

Nicht einfrieren. (Um ein versehentliches Einfrieren zu verhindern, lagern Sie die Packung nicht in der Nähe des Gefrierfaches.)

Zur Anwendung unterwegs können Sie Rebif aus dem Kühlschrank entnehmen und bei maximal 25°C über einen einmaligen Zeitraum bis zu 14 Tagen aufbewahren. Rebif muss danach wieder in den Kühlschrank zurückgelegt und vor Ablauf des Verfalldatums verbraucht werden.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht verwenden, wenn Sie Folgendes bemerken: Sichtbare Anzeichen von Zersetzung, z.B. wenn die Lösung nicht mehr klar ist oder Schwebeteilchen enthält.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Rebif enthält

- Der Wirkstoff ist: Interferon beta-1a. Jede Fertigspritze enthält 22 Mikrogramm Interferon beta-1a, entsprechend 6 Millionen internationaler Einheiten (I.E.).
- Die sonstigen Bestandteile sind: Mannitol, Poloxamer 188, L-Methionin, Benzylalkohol, Natriumacetat, Essigsäure, Natriumhydroxid und Wasser für Injektionszwecke.

Wie Rebif aussieht und Inhalt der Packung

Rebif ist als Injektionslösung in einer Fertigspritze mit feststehender Nadel erhältlich und kann selbst verabreicht werden. Die Rebif-Lösung ist klar bis opaleszent. Die Fertigspritze ist gebrauchsfertig und enthält 0,5 ml Injektionslösung.

Rebif ist in Packungen zu 1, 3, 12 oder 36 Fertigspritzen erhältlich. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Niederlande

Hersteller

Merck Serono S.p.A.
Via delle Magnolie 15
70026 Modugno (Bari),
Italien

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Rebif 44 Mikrogramm Injektionslösung in einer Fertigspritze

Interferon beta-1a

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Rebif und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Rebif beachten?
3. Wie ist Rebif anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Rebif aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Rebif und wofür wird es angewendet?

Rebif wird zu einer Klasse von Arzneimitteln gezählt, die man Interferone nennt. Das sind natürliche Substanzen, die Botschaften zwischen Zellen vermitteln. Interferone kommen im Körper vor und spielen eine wichtige Rolle im Immunsystem. Durch Mechanismen, die noch nicht genau bekannt sind, helfen Interferone, Schäden, die durch Multiple Sklerose im zentralen Nervensystem entstehen, zu begrenzen.

Rebif ist ein hochgereinigtes lösliches Protein, das dem im menschlichen Körper vorkommenden natürlichen Interferon beta sehr ähnlich ist.

Rebif wird zur Behandlung der Multiplen Sklerose angewendet. Es verringert nachweislich die Anzahl und Schwere von Schüben und verlangsamt das Fortschreiten der Behinderung. Das Arzneimittel ist außerdem für die Anwendung bei Patienten zugelassen, bei denen ein einzelnes klinisches Ereignis eingetreten ist, das wahrscheinlich ein erstes Zeichen einer Multiplen Sklerose darstellt.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Rebif beachten?

Rebif darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen natürliches oder rekombinantes Interferon beta oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind;
- wenn Sie schwere Depressionen haben.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Rebif anwenden.

- Rebif darf nur unter Aufsicht Ihres Arztes angewendet werden.
- Lesen Sie vor der Behandlung mit Rebif bitte sorgfältig den Abschnitt "Wie ist Rebif anzuwenden?" und befolgen Sie genau die dort gegebenen Anweisungen. Dadurch kann das Auftreten von Gewebeschädigungen an der Injektionsstelle (Nekrosen), die bei Rebif-Patienten

beobachtet wurden, reduziert werden. Wenn bei Ihnen lokale Reaktionen an der Haut auftreten, die Sie beunruhigen, konsultieren Sie bitte Ihren Arzt.

- Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Rebif anwenden, wenn Sie eine Allergie oder Überempfindlichkeit gegen andere Arzneimittel haben.
- Während der Behandlung können Blutgerinnsel in den kleinen Blutgefäßen auftreten. Diese Blutgerinnsel können Auswirkungen auf Ihre Nieren haben. Dies kann mehrere Wochen bis mehrere Jahre nach Beginn der Behandlung mit Rebif auftreten. Ihr Arzt wird Ihren Blutdruck, Ihr Blut (Anzahl der Blutplättchen) und Ihre Nierenfunktion überwachen.

Informieren Sie bitte Ihren Arzt, wenn Sie an einer Erkrankung

- des Knochenmarks,
- der Nieren,
- der Leber,
- des Herzens,
- oder der Schilddrüse leiden,
- sowie wenn Sie Depressionen
- oder in der Vergangenheit epileptische Anfälle hatten.

In diesen Fällen muss Ihr Arzt die Behandlung und jede etwaige Verschlechterung dieser Leiden engmaschig überwachen.

Anwendung von Rebif zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel anwenden, kürzlich andere Arzneimittel angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel anzuwenden. Bitte informieren Sie insbesondere Ihren Arzt, wenn Sie Antiepileptika oder Antidepressiva einnehmen.

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat. Es werden keine schädlichen Auswirkungen auf das gestillte Neugeborene/Kind erwartet. Rebif kann während der Stillzeit angewendet werden.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Auswirkungen der Krankheit oder ihrer Behandlung können Ihre Fähigkeiten bei der Bedienung von Maschinen beeinflussen. Falls Sie davon betroffen sind, besprechen Sie dies bitte mit Ihrem Arzt.

Rebif enthält Natrium und Benzylalkohol

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

Dieses Arzneimittel enthält 2,5 mg Benzylalkohol pro Dosis. Benzylalkohol kann allergische Reaktionen hervorrufen.

Benzylalkohol wurde mit dem Risiko schwerwiegender Nebenwirkungen, einschließlich Atemproblemen (so genanntes „Gaspings-Syndrom“) bei Kleinkindern, in Verbindung gebracht.

Wenden Sie dieses Arzneimittel bei Kleinkindern (unter 3 Jahren) nicht länger als eine Woche an, außer auf Anraten Ihres Arztes oder Apothekers.

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie an einer Leber- oder Nierenerkrankung leiden, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker um Rat, da sich in Ihrem Körper große Mengen Benzylalkohol anreichern und Nebenwirkungen verursachen können (so genannte „metabolische Azidose“).

3. Wie ist Rebif anzuwenden?

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Dosierung

Patienten, bei denen ein einzelnes klinisches Ereignis eingetreten ist

Die übliche Dosis beträgt 44 Mikrogramm (12 Millionen I.E.) dreimal pro Woche.

Patienten mit Multipler Sklerose

Die übliche Dosis beträgt 44 Mikrogramm (12 Millionen I.E.) dreimal pro Woche.

Eine niedrigere Dosierung von 22 Mikrogramm (6 Millionen I.E.) dreimal pro Woche wird empfohlen für Patienten, die die höhere Dosierung nicht vertragen können.

Rebif sollte dreimal pro Woche und, wenn möglich:

- immer an den gleichen drei Wochentagen (mit mindestens 48 Stunden Abstand, z. B. Montag, Mittwoch, Freitag) und
- zur gleichen Tageszeit (vorzugsweise abends) verabreicht werden.

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen (2 bis 17 Jahre alt)

Es wurden keine formellen klinischen Prüfungen mit Kindern oder Jugendlichen durchgeführt. Einige vorliegende klinische Daten deuten jedoch darauf hin, dass das Sicherheitsprofil bei Kindern und Jugendlichen, die Rebif 22 Mikrogramm oder Rebif 44 Mikrogramm dreimal wöchentlich erhalten, dem Sicherheitsprofil von Erwachsenen ähnelt.

Anwendung bei Kindern (unter 2 Jahren)

Rebif wird nicht für die Anwendung bei Kindern unter 2 Jahren empfohlen.

Art der Anwendung

Rebif wird subkutan (unter die Haut) injiziert.

Die erste(n) Injektion(en) muss/müssen unter der Aufsicht von entsprechend geschultem medizinischem Fachpersonal erfolgen. Nach einer entsprechenden Schulung können Sie selbst, ein Familienmitglied, Freund oder eine Pflegekraft Rebif Fertigspritzen zu Hause anwenden. Das Arzneimittel kann auch mit einem geeigneten Autoinjektor angewendet werden.

Zur Anwendung von Rebif lesen Sie bitte sorgfältig folgende Anweisungen:

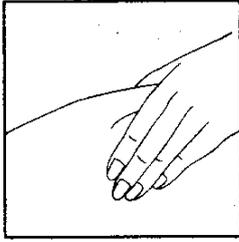
Dieses Arzneimittel ist zur Einmalanwendung vorgesehen.

Die Lösung darf nur angewendet werden, wenn sie klar bis opaleszent ist, keine Schwebstoffe enthält und keine sichtbaren Anzeichen von Zersetzung erkennbar sind.

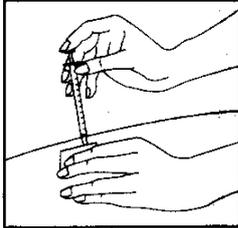
Wie wird Rebif injiziert



- Wählen Sie eine Injektionsstelle. Ihr Arzt wird Sie über geeignete Injektionsstellen informieren (günstige Stellen sind z.B. die Oberschenkel oder der Unterbauch). Halten Sie die Spritze wie einen Stift oder einen Wurf Pfeil. Es ist zu empfehlen, dass Sie sich bei jeder Anwendung die Injektionsstelle notieren und die Injektionsstelle jedes Mal wechseln, damit an ein und derselben Stelle nicht zu häufig injiziert wird. So verringern Sie das Risiko von Gewebsschädigungen (Nekrosen).
BITTE BEACHTEN SIE: Wählen Sie für die Injektion keine Stellen, an denen Sie Schwellungen, feste Knoten oder Schmerzen spüren können. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Pflegepersonal über alle Auffälligkeiten, die Sie entdecken.
- Waschen Sie sich Ihre Hände gründlich mit Wasser und Seife.
- Entfernen Sie die Spritze mit Rebif aus der Blisterpackung, indem Sie die Plastikfolie abziehen.
- Verwenden Sie vor der Injektion einen Alkoholtupfer, um die Haut an der Injektionsstelle zu reinigen. Lassen Sie die Haut trocknen. Wenn etwas Alkohol auf der Haut verbleibt, können Sie ein brennendes Gefühl verspüren.



- Drücken Sie die Haut um die Injektionsstelle herum vorsichtig zusammen (um sie etwas anzuheben).
- Legen Sie Ihr Handgelenk auf die Haut nahe der Injektionsstelle und stechen Sie die Nadel mit einer schnellen, festen Bewegung in einem rechten Winkel in die Haut.



- Injizieren Sie das Arzneimittel langsam und gleichmäßig (drücken Sie den Kolben in die Spritze bis diese leer ist).
- Halten Sie einen Tupfer auf die Injektionsstelle. Entfernen Sie die Nadel aus der Haut.

- Massieren Sie die Injektionsstelle sanft mit einem trockenen Wattebausch oder Baumwollgaze.
- Entsorgen Sie alle gebrauchten Gegenstände: Sobald Sie die Injektion beendet haben, werfen Sie die Spritze sofort in einen geeigneten Entsorgungsbehälter.

Wenn Sie eine größere Menge von Rebif angewendet haben, als Sie sollten

Wenden Sie sich im Falle einer Überdosis bitte sofort an Ihren Arzt.

Wenn Sie die Anwendung von Rebif vergessen haben

Falls Sie eine Dosis versäumt haben, fahren Sie bitte am Tag der nächsten geplanten Dosis mit den Injektionen fort. Wenden Sie nicht die doppelte Menge an, wenn Sie die vorherige Anwendung vergessen haben.

Wenn Sie die Anwendung von Rebif abbrechen

Die Wirkung von Rebif ist möglicherweise nicht sofort bemerkbar. Deswegen dürfen Sie die Behandlung mit Rebif nicht unterbrechen, sondern müssen die Anwendung regelmäßig fortsetzen, um die gewünschte Wirkung zu erzielen. Sollten Sie über den Nutzen der Behandlung unsicher sein, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt.

Sie dürfen die Behandlung nicht abbrechen, bevor Sie Ihren Arzt konsultiert haben.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Informieren Sie bitte unverzüglich Ihren Arzt und beenden Sie die Anwendung von Rebif, wenn bei Ihnen eine der folgenden schweren Nebenwirkungen auftritt:

- **Schwere allergische (Überempfindlichkeits-) Reaktionen.** Wenn Sie unmittelbar nach Anwendung von Rebif plötzliche Atemnot verspüren, die möglicherweise zusammen mit Schwellung des Gesichts, der Lippen, der Zunge oder des Rachens, mit Nesselausschlag, Juckreiz am ganzen Körper und einem Schwächegefühl oder Mattigkeit auftritt, wenden Sie sich bitte unverzüglich an Ihren Arzt oder begeben sich dringend in ärztliche Obhut. Diese Nebenwirkungen sind *selten* (können bei bis zu 1 von 1.000 Behandelten auftreten).

- Informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt, wenn bei Ihnen eines der folgenden Symptome auftritt, das möglicherweise auf ein **Leberproblem** hinweist: Gelbsucht (Gelbfärbung der Haut und der Augäpfel), ausgedehnter Juckreiz, Appetitverlust gepaart mit Übelkeit und Erbrechen und Neigung zu Blutergüssen. Schwere Leberprobleme können mit weiteren Symptomen einhergehen, z.B. Konzentrationsstörungen, Schläfrigkeit und Verwirrtheit.
- Eine **Depression** tritt bei Patienten, die wegen Multipler Sklerose behandelt werden, *häufig* (bei bis zu 1 von 10 Behandelten) auf. Wenn Sie **depressiv sind oder Selbstmordgedanken entwickeln**, berichten Sie dies sofort Ihrem Arzt.

Wenden Sie sich an Ihren Arzt, wenn Sie eine der folgenden Nebenwirkungen bemerken:

- **Grippeähnliche Symptome**, wie Kopfschmerzen, Fieber, Schüttelfrost, Muskel- und Gelenkschmerzen, Müdigkeit und Übelkeit, sind *sehr häufig* (können bei mehr als 1 von 10 Behandelten auftreten).
Diese Symptome sind gewöhnlich leicht, treten am Anfang der Behandlung häufiger auf und gehen mit Fortdauer der Behandlung zurück.
Um die Symptome zu lindern, kann Ihr Arzt Sie anweisen, ein fiebersenkendes Schmerzmittel vor einer Rebif-Dosis und sodann für 24 Stunden nach jeder Injektion einzunehmen.
- **Reaktionen an der Injektionsstelle**, einschließlich Hautrötung, Schwellung, Hautverfärbung, Entzündung, Schmerzen und Hautdegeneration, sind *sehr häufig*.
Das Auftreten von Reaktionen an der Injektionsstelle lässt gewöhnlich mit der Zeit nach. *Gelegentlich* (bei bis zu 1 von 100 Behandelten) treten Gewebeerstörung (Nekrose), ein Abszess und Schwellung an der Injektionsstelle auf.
Beachten Sie die Empfehlungen im Abschnitt „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“, um das Risiko für das Auftreten von Reaktionen an der Injektionsstelle zu verringern.
Die Injektionsstelle kann sich infizieren (*gelegentlich*); die Haut kann anschwellen, empfindlich werden oder verhärten, und das gesamte Hautareal kann stark schmerzen. Fragen Sie Ihren Arzt um Rat, falls eines dieser Symptome bei Ihnen auftritt.
- Bestimmte **Labortestergebnisse** können sich verändern. Diese Veränderungen werden im Allgemeinen vom Patienten nicht wahrgenommen (keine Symptome), sind normalerweise reversibel und leicht und machen meist keine besondere Behandlung erforderlich.
Die Anzahl der roten Blutkörperchen, der weißen Blutkörperchen oder der Blutplättchen kann entweder unabhängig von einander (*sehr häufig*) oder gleichzeitig (*selten*) verringert sein.
Mögliche Symptome, die auf diese Veränderungen zurückzuführen sind, können Müdigkeit, eine reduzierte Infektabwehr, Blutergüsse oder unerklärliche Blutungen sein.
Leberfunktionstests können gestört werden (*sehr häufig*). Auch Entzündungen der Leber wurden berichtet (*gelegentlich*). Wenn Sie Symptome bemerken, die auf eine Leberfunktionsstörung hinweisen, wie z.B. Appetitverlust in Kombination mit anderen Symptomen, wie Übelkeit, Erbrechen oder Gelbsucht, wenden Sie sich bitte unverzüglich an Ihren Arzt (siehe oben „Informieren Sie bitte unverzüglich Ihren Arzt“).
- Eine **Schilddrüsenfunktionsstörung** tritt *gelegentlich* auf. Die Schilddrüse kann entweder zu stark oder unzureichend arbeiten. Diese Veränderungen der Schilddrüsenfunktion werden meist nicht vom Patienten als Symptome wahrgenommen, Ihr Arzt kann jedoch, falls angezeigt, eine Testung empfehlen.
- Scheinbarer **MS-Rückfall** (*Häufigkeit unbekannt*): Es besteht die Möglichkeit, dass zu Beginn Ihrer Behandlung mit Rebif bei Ihnen Symptome auftreten, die denen eines Multiple Sklerose-Rückfalls ähneln. Zum Beispiel können sich Ihre Muskeln sehr empfindlich oder schwach anfühlen, was Sie daran hindert, sich zu bewegen, wie Sie wollen. In einigen Fällen treten solche Symptome zusammen mit Fieber oder grippeähnlichen Symptomen, wie oben beschrieben, auf. Wenn Sie solche Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt.

Andere mögliche Nebenwirkungen beinhalten:

Sehr häufig (können bei mehr als 1 von 10 Behandelten auftreten):

- Kopfschmerzen

Häufig (können bei bis zu 1 von 10 Behandelten auftreten):

- Schlafstörungen
- Durchfall, Übelkeit, Erbrechen
- Juckreiz, Hautausschlag
- Muskel- und Gelenkschmerzen
- Müdigkeit, Fieber, Schüttelfrost
- Haarausfall

Gelegentlich (können bei bis zu 1 von 100 Behandelten auftreten):

- Nesselsucht
- Epileptische Anfälle
- Leberentzündung (Hepatitis)
- Atemprobleme
- Blutgerinnsel, wie z. B. eine tiefe Venenthrombose
- Netzhautstörungen, wie Entzündungen oder Blutgerinnsel, die zu Sehstörungen führen (Beeinträchtigungen beim Sehen, Verlust des Sehvermögens)
- Vermehrtes Schwitzen

Selten (können bei bis zu 1 von 1.000 Behandelten auftreten):

- Suizidversuch
- Schwerwiegende Hautreaktionen – einige mit Schleimhautschädigung
- Blutgerinnsel in den kleinen Blutgefäßen, die Auswirkungen auf Ihre Nieren haben können (thrombotisch-thrombozytopenische Purpura oder hämolytisch-urämisches Syndrom). Die Symptome können vermehrte Blutergüsse, Blutungen, Fieber, extremes Schwächegefühl, Kopfschmerzen, Schwindelgefühl oder Benommenheit umfassen. Ihr Arzt wird möglicherweise Veränderungen in Ihrem Blut und Ihrer Nierenfunktion feststellen.
- Arzneimittelinduzierter Lupus erythematosus: eine Nebenwirkung, die nach Langzeitbehandlung mit Rebif auftreten kann. Symptome können sich äußern als Muskelschmerzen, Gelenkschmerzen und -schwellung sowie Hautausschlag. Es können sich auch andere Anzeichen wie Fieber, Gewichtsverlust und Müdigkeit entwickeln. Üblicherweise klingen die Symptome innerhalb von einer oder zwei Wochen nach Beendigung der Behandlung wieder ab.
- Nierenprobleme einschließlich Narbenbildung, was zu einer Verringerung der Nierenfunktion führen kann.
Wenn Sie einige oder alle der folgenden Symptome an sich bemerken:
 - schaumiger Urin
 - Müdigkeit
 - Schwellungen, vor allem im Bereich der Knöchel und Augenlider, sowie Gewichtszunahme, informieren Sie bitte Ihren Arzt, da es sich hierbei um Anzeichen eines möglichen Nierenproblems handeln könnte.

Die folgenden Nebenwirkungen wurden im Zusammenhang mit der Gabe von Interferon-beta berichtet (Häufigkeit nicht bekannt)

- Schwindel
- Nervosität
- Appetitverlust
- Erweiterung der Blutgefäße und Herzklopfen
- Unregelmäßigkeiten und/oder Veränderungen der Menstruationsblutung
- Pulmonale arterielle Hypertonie – eine Krankheit, bei der eine schwerwiegende Verengung der Blutgefäße in den Lungen vorliegt, die zu hohem Blutdruck in den Blutgefäßen führt, die das Blut vom Herz zu den Lungen transportieren. Pulmonale arterielle Hypertonie wurde zu

verschiedenen Zeitpunkten während der Behandlung beobachtet, unter anderem bis zu einige Jahre nach Beginn der Behandlung mit Rebif.

- Entzündung des Fettgewebes unter der Haut (Pannikulitis), wodurch sich die Haut hart anfühlen kann und sich möglicherweise schmerzhafte rote Knoten oder Flecken bilden.

Beenden Sie oder verändern Sie die Arzneimittelanwendung nicht ohne Anweisung Ihres Arztes.

Kinder und Jugendliche

Die Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen ähneln den bei Erwachsenen beobachteten Nebenwirkungen.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Rebif aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett nach „Verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden.

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C).

Nicht einfrieren. (Um ein versehentliches Einfrieren zu verhindern, lagern Sie die Packung nicht in der Nähe des Gefrierfaches.)

Zur Anwendung unterwegs können Sie Rebif aus dem Kühlschrank entnehmen und bei maximal 25°C über einen einmaligen Zeitraum bis zu 14 Tagen aufbewahren. Rebif muss danach wieder in den Kühlschrank zurückgelegt und vor Ablauf des Verfalldatums verbraucht werden.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht verwenden, wenn Sie Folgendes bemerken: Sichtbare Anzeichen von Zersetzung, z.B. wenn die Lösung nicht mehr klar ist oder Schwebeteilchen enthält.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Rebif enthält

- Der Wirkstoff ist: Interferon beta-1a. Jede Fertigspritze enthält 44 Mikrogramm Interferon beta-1a, entsprechend 12 Millionen internationaler Einheiten (I.E.).
- Die sonstigen Bestandteile sind: Mannitol, Poloxamer 188, L-Methionin, Benzylalkohol, Natriumacetat, Essigsäure, Natriumhydroxid und Wasser für Injektionszwecke.

Wie Rebif aussieht und Inhalt der Packung

Rebif ist als Injektionslösung in einer Fertigspritze mit feststehender Nadel erhältlich und kann selbst verabreicht werden. Die Rebif-Lösung ist klar bis opaleszent. Die Fertigspritze ist gebrauchsfertig und enthält 0,5 ml Injektionslösung.

Rebif ist in Packungen zu 1, 3, 12 oder 36 Fertigspritzen erhältlich. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Niederlande

Hersteller

Merck Serono S.p.A.
Via delle Magnolie 15
70026 Modugno (Bari),
Italien

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Rebif 8,8 Mikrogramm - Injektionslösung in einer Fertigspritze

Rebif 22 Mikrogramm - Injektionslösung in einer Fertigspritze

Interferon beta-1a

Startpackung

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Rebif und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Rebif beachten?
3. Wie ist Rebif anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Rebif aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Rebif und wofür wird es angewendet?

Rebif wird zu einer Klasse von Arzneimitteln gezählt, die man Interferone nennt. Das sind natürliche Substanzen, die Botschaften zwischen Zellen vermitteln. Interferone kommen im Körper vor und spielen eine wichtige Rolle im Immunsystem. Durch Mechanismen, die noch nicht genau bekannt sind, helfen Interferone, Schäden, die durch Multiple Sklerose im zentralen Nervensystem entstehen, zu begrenzen.

Rebif ist ein hochgereinigtes lösliches Protein, das dem im menschlichen Körper vorkommenden natürlichen Interferon beta sehr ähnlich ist.

Rebif wird zur Behandlung der Multiplen Sklerose angewendet. Es verringert nachweislich die Anzahl und Schwere von Schüben und verlangsamt das Fortschreiten der Behinderung. Das Arzneimittel ist außerdem für die Anwendung bei Patienten zugelassen, bei denen ein einzelnes klinisches Ereignis eingetreten ist, das wahrscheinlich ein erstes Zeichen einer Multiplen Sklerose darstellt.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Rebif beachten?

Rebif darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen natürliches oder rekombinantes Interferon beta oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind;
- wenn Sie schwere Depressionen haben.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Rebif anwenden.

- Rebif darf nur unter Aufsicht Ihres Arztes angewendet werden.
- Lesen Sie vor der Behandlung mit Rebif bitte sorgfältig den Abschnitt "Wie ist Rebif anzuwenden?" und befolgen Sie genau die dort gegebenen Anweisungen. Dadurch kann das Auftreten von Gewebeschädigungen an der Injektionsstelle (Nekrosen), die bei Rebif-Patienten beobachtet wurden, reduziert werden. Wenn bei Ihnen lokale Reaktionen an der Haut auftreten, die Sie beunruhigen, konsultieren Sie bitte Ihren Arzt.
- Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Rebif anwenden, wenn Sie eine Allergie oder Überempfindlichkeit gegen andere Arzneimittel haben.
- Während der Behandlung können Blutgerinnsel in den kleinen Blutgefäßen auftreten. Diese Blutgerinnsel können Auswirkungen auf Ihre Nieren haben. Dies kann mehrere Wochen bis mehrere Jahre nach Beginn der Behandlung mit Rebif auftreten. Ihr Arzt wird Ihren Blutdruck, Ihr Blut (Anzahl der Blutplättchen) und Ihre Nierenfunktion überwachen.

Informieren Sie bitte Ihren Arzt, wenn Sie an einer Erkrankung

- des Knochenmarks,
- der Nieren,
- der Leber,
- des Herzens,
- oder der Schilddrüse leiden,
- sowie wenn Sie Depressionen
- oder in der Vergangenheit epileptische Anfälle hatten.

In diesen Fällen muss Ihr Arzt die Behandlung und jede etwaige Verschlechterung dieser Leiden engmaschig überwachen.

Anwendung von Rebif zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel anwenden, kürzlich andere Arzneimittel angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel anzuwenden. Bitte informieren Sie insbesondere Ihren Arzt, wenn Sie Antiepileptika oder Antidepressiva einnehmen.

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat. Es werden keine schädlichen Auswirkungen auf das gestillte Neugeborene/Kind erwartet. Rebif kann während der Stillzeit angewendet werden.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Auswirkungen der Krankheit oder ihrer Behandlung können Ihre Fähigkeiten bei der Bedienung von Maschinen beeinflussen. Falls Sie davon betroffen sind, besprechen Sie dies bitte mit Ihrem Arzt.

Rebif enthält Natrium und Benzylalkohol

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

Dieses Arzneimittel enthält 1,0 mg Benzylalkohol pro 0,2 ml Dosierung bzw. 2,5 mg Benzylalkohol pro 0,5 ml Dosierung. Benzylalkohol kann allergische Reaktionen hervorrufen.

Benzylalkohol wurde mit dem Risiko schwerwiegender Nebenwirkungen, einschließlich Atemproblemen (so genanntes „Gasping-Syndrom“) bei Kleinkindern, in Verbindung gebracht.

Wenden Sie dieses Arzneimittel bei Kleinkindern (unter 3 Jahren) nicht länger als eine Woche an, außer auf Anraten Ihres Arztes oder Apothekers.

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie an einer Leber- oder Nierenerkrankung leiden, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker um Rat, da sich in Ihrem Körper große Mengen Benzylalkohol anreichern und Nebenwirkungen verursachen können (so genannte „metabolische Azidose“).

3. Wie ist Rebif anzuwenden?

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Behandlungsbeginn

Die Behandlung beginnt mit einem langsamen Anstieg der Dosis, der sogenannten „Dosistitration“, über einen Zeitraum von 4 Wochen, um einige der Nebenwirkungen zu reduzieren. Hierfür wird folgendes Dosierungsschema empfohlen:

- Während der ersten und zweiten Woche ist dreimal wöchentlich Rebif 8,8 Mikrogramm zu injizieren.
- Während der dritten und vierten Woche ist dreimal wöchentlich Rebif 22 Mikrogramm zu injizieren.

Ab der fünften Woche, wenn Sie Ihre Einleitungsphase abgeschlossen haben, müssen Sie das von Ihrem Arzt verschriebene normale Dosierungsschema befolgen.

Dosierung

Die übliche Dosis beträgt dreimal wöchentlich 44 Mikrogramm (12 Millionen I.E.).

Eine niedrigere Dosierung von 22 Mikrogramm (6 Millionen I.E.) dreimal pro Woche wird empfohlen für Patienten mit Multipler Sklerose, die die höhere Dosierung nicht vertragen können.

Rebif sollte dreimal pro Woche und, wenn möglich:

- immer an den gleichen drei Wochentagen (mit mindestens 48 Stunden Abstand, z. B. Montag, Mittwoch, Freitag) und
- zur gleichen Tageszeit (vorzugsweise abends) verabreicht werden.

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen (2 bis 17 Jahre alt)

Es wurden keine formellen klinischen Prüfungen mit Kindern oder Jugendlichen durchgeführt. Einige vorliegende klinische Daten deuten jedoch darauf hin, dass das Sicherheitsprofil bei Kindern und Jugendlichen, die Rebif 22 Mikrogramm oder Rebif 44 Mikrogramm dreimal wöchentlich erhalten, dem Sicherheitsprofil von Erwachsenen ähnelt.

Anwendung bei Kindern (unter 2 Jahren)

Rebif wird nicht für die Anwendung bei Kindern unter 2 Jahren empfohlen.

Art der Anwendung

Rebif wird subkutan (unter die Haut) injiziert.

Die erste(n) Injektion(en) muss/müssen unter der Aufsicht von entsprechend geschultem medizinischem Fachpersonal erfolgen. Nach einer entsprechenden Schulung können Sie selbst, ein Familienmitglied, Freund oder eine Pflegekraft Rebif Fertigspritzen zu Hause anwenden. Das Arzneimittel kann auch mit einem geeigneten Autoinjektor angewendet werden.

Zur Anwendung von Rebif lesen Sie bitte sorgfältig folgende Anweisungen:

Dieses Arzneimittel ist zur Einmalanwendung vorgesehen.

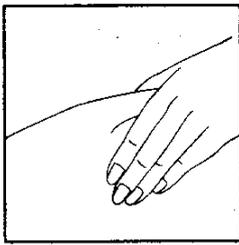
Die Lösung darf nur angewendet werden, wenn sie klar bis opaleszent ist, keine Schwebstoffe enthält und keine sichtbaren Anzeichen von Zersetzung erkennbar sind.

Wie wird Rebif injiziert

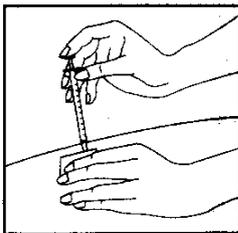


- Wählen Sie eine Injektionsstelle. Ihr Arzt wird Sie über geeignete Injektionsstellen informieren (günstige Stellen sind z.B. die Oberschenkel oder der Unterbauch). Halten Sie die Spritze wie einen Stift oder einen Wurfpeil. Es ist zu empfehlen, dass Sie sich bei jeder Anwendung die Injektionsstelle notieren und die Injektionsstelle jedes Mal wechseln, damit an ein und derselben Stelle nicht zu häufig injiziert wird. So verringern Sie das Risiko von Gewebsschädigungen (Nekrosen).
BITTE BEACHTEN SIE: Wählen Sie für die Injektion keine Stellen, an denen Sie Schwellungen, feste Knoten oder Schmerzen spüren können. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Pflegepersonal über alle Auffälligkeiten, die Sie entdecken.

- Waschen Sie sich Ihre Hände gründlich mit Wasser und Seife.
- Entfernen Sie die Spritze mit Rebif aus der Blisterpackung, indem Sie die Plastikfolie abziehen.
- Verwenden Sie vor der Injektion einen Alkoholtupfer, um die Haut an der Injektionsstelle zu reinigen. Lassen Sie die Haut trocknen. Wenn etwas Alkohol auf der Haut verbleibt, können Sie ein brennendes Gefühl verspüren.



- Drücken Sie die Haut um die Injektionsstelle herum vorsichtig zusammen (um sie etwas anzuheben).
- Legen Sie Ihr Handgelenk auf die Haut nahe der Injektionsstelle und stechen Sie die Nadel mit einer schnellen, festen Bewegung in einem rechten Winkel in die Haut.



- Injizieren Sie das Arzneimittel langsam und gleichmäßig (drücken Sie den Kolben in die Spritze bis diese leer ist).
- Halten Sie einen Tupfer auf die Injektionsstelle. Entfernen Sie die Nadel aus der Haut.

- Massieren Sie die Injektionsstelle sanft mit einem trockenen Wattebausch oder Baumwollgaze.
- Entsorgen Sie alle gebrauchten Gegenstände: Sobald Sie die Injektion beendet haben, werfen Sie die Spritze sofort in einen geeigneten Entsorgungsbehälter.

Wenn Sie eine größere Menge von Rebif angewendet haben, als Sie sollten

Wenden Sie sich im Falle einer Überdosis bitte sofort an Ihren Arzt.

Wenn Sie die Anwendung von Rebif vergessen haben

Falls Sie eine Dosis versäumt haben, fahren Sie bitte am Tag der nächsten geplanten Dosis mit den Injektionen fort. Wenden Sie nicht die doppelte Menge an, wenn Sie die vorherige Anwendung vergessen haben.

Wenn Sie die Anwendung von Rebif abbrechen

Die Wirkung von Rebif ist möglicherweise nicht sofort bemerkbar. Deswegen dürfen Sie die Behandlung mit Rebif nicht unterbrechen, sondern müssen die Anwendung regelmäßig fortsetzen, um die gewünschte Wirkung zu erzielen. Sollten Sie über den Nutzen der Behandlung unsicher sein, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt.

Sie dürfen die Behandlung nicht abbrechen, bevor Sie Ihren Arzt konsultiert haben.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Informieren Sie bitte unverzüglich Ihren Arzt und beenden Sie die Anwendung von Rebif, wenn bei Ihnen eine der folgenden schweren Nebenwirkungen auftritt:

- **Schwere allergische (Überempfindlichkeits-) Reaktionen.** Wenn Sie unmittelbar nach Anwendung von Rebif plötzliche Atemnot verspüren, die möglicherweise zusammen mit Schwellung des Gesichts, der Lippen, der Zunge oder des Rachens, mit Nesselausschlag, Juckreiz am ganzen Körper und einem Schwächegefühl oder Mattigkeit auftritt, wenden Sie sich bitte unverzüglich an Ihren Arzt oder begeben sich dringend in ärztliche Obhut. Diese Nebenwirkungen sind *selten* (können bei bis zu 1 von 1.000 Behandelten auftreten).
- Informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt, wenn bei Ihnen eines der folgenden Symptome auftritt, das möglicherweise auf ein **Leberproblem** hinweist: Gelbsucht (Gelbfärbung der Haut und der Augäpfel), ausgedehnter Juckreiz, Appetitverlust gepaart mit Übelkeit und Erbrechen und Neigung zu Blutergüssen. Schwere Leberprobleme können mit weiteren Symptomen einhergehen, z.B. Konzentrationsstörungen, Schläfrigkeit und Verwirrtheit.
- Eine **Depression** tritt bei Patienten, die wegen Multipler Sklerose behandelt werden, *häufig* (bei bis zu 1 von 10 Behandelten) auf. Wenn Sie **depressiv sind oder Selbstmordgedanken entwickeln**, berichten Sie dies sofort Ihrem Arzt.

Wenden Sie sich an Ihren Arzt, wenn Sie eine der folgenden Nebenwirkungen bemerken:

- **Grippeähnliche Symptome**, wie Kopfschmerzen, Fieber, Schüttelfrost, Muskel- und Gelenkschmerzen, Müdigkeit und Übelkeit, sind *sehr häufig* (können bei mehr als 1 von 10 Behandelten auftreten).
Diese Symptome sind gewöhnlich leicht, treten am Anfang der Behandlung häufiger auf und gehen mit Fortdauer der Behandlung zurück.
Um die Symptome zu lindern, kann Ihr Arzt Sie anweisen, ein fiebersenkendes Schmerzmittel vor einer Rebif-Dosis und sodann für 24 Stunden nach jeder Injektion einzunehmen.
- **Reaktionen an der Injektionsstelle**, einschließlich Hautrötung, Schwellung, Hautverfärbung, Entzündung, Schmerzen und Hautdegeneration, sind *sehr häufig*.
Das Auftreten von Reaktionen an der Injektionsstelle lässt gewöhnlich mit der Zeit nach.
Gelegentlich (bei bis zu 1 von 100 Behandelten) treten Gewebeerstörung (Nekrose), ein Abszess und Schwellung an der Injektionsstelle auf.
Beachten Sie die Empfehlungen im Abschnitt „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“, um das Risiko für das Auftreten von Reaktionen an der Injektionsstelle zu verringern.
Die Injektionsstelle kann sich infizieren (*gelegentlich*); die Haut kann anschwellen, empfindlich werden oder verhärten, und das gesamte Hautareal kann stark schmerzen. Fragen Sie Ihren Arzt um Rat, falls eines dieser Symptome bei Ihnen auftritt.
- Bestimmte **Labortestergebnisse** können sich verändern. Diese Veränderungen werden im Allgemeinen vom Patienten nicht wahrgenommen (keine Symptome), sind normalerweise reversibel und leicht und machen meist keine besondere Behandlung erforderlich.
Die Anzahl der roten Blutkörperchen, der weißen Blutkörperchen oder der Blutplättchen kann entweder unabhängig von einander (*sehr häufig*) oder gleichzeitig (*selten*) verringert sein.

Mögliche Symptome, die auf diese Veränderungen zurückzuführen sind, können Müdigkeit, eine reduzierte Infektabwehr, Blutergüsse oder unerklärliche Blutungen sein. Leberfunktionstests können gestört werden (*sehr häufig*). Auch Entzündungen der Leber wurden berichtet (*gelegentlich*). Wenn Sie Symptome bemerken, die auf eine Leberfunktionsstörung hinweisen, wie z.B. Appetitverlust in Kombination mit anderen Symptomen, wie Übelkeit, Erbrechen oder Gelbsucht, wenden Sie sich bitte unverzüglich an Ihren Arzt (siehe oben „Informieren Sie bitte unverzüglich Ihren Arzt“).

- Eine **Schilddrüsenfunktionsstörung** tritt *gelegentlich* auf. Die Schilddrüse kann entweder zu stark oder unzureichend arbeiten. Diese Veränderungen der Schilddrüsenfunktion werden meist nicht vom Patienten als Symptome wahrgenommen, Ihr Arzt kann jedoch, falls angezeigt, eine Testung empfehlen.
- Scheinbarer **MS-Rückfall** (*Häufigkeit unbekannt*): Es besteht die Möglichkeit, dass zu Beginn Ihrer Behandlung mit Rebif bei Ihnen Symptome auftreten, die denen eines Multiple Sklerose-Rückfalls ähneln. Zum Beispiel können sich Ihre Muskeln sehr empfindlich oder schwach anfühlen, was Sie daran hindert, sich zu bewegen, wie Sie wollen. In einigen Fällen treten solche Symptome zusammen mit Fieber oder grippeähnlichen Symptomen, wie oben beschrieben, auf. Wenn Sie solche Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt.

Andere mögliche Nebenwirkungen beinhalten:

Sehr häufig (können bei mehr als 1 von 10 Behandelten auftreten):

- Kopfschmerzen

Häufig (können bei bis zu 1 von 10 Behandelten auftreten):

- Schlafstörungen
- Durchfall, Übelkeit, Erbrechen
- Juckreiz, Hautausschlag
- Muskel- und Gelenkschmerzen
- Müdigkeit, Fieber, Schüttelfrost
- Haarausfall

Gelegentlich (können bei bis zu 1 von 100 Behandelten auftreten):

- Nesselsucht
- Epileptische Anfälle
- Leberentzündung (Hepatitis)
- Atemprobleme
- Blutgerinnsel, wie z. B. eine tiefe Venenthrombose
- Netzhautstörungen, wie Entzündungen oder Blutgerinnsel, die zu Sehstörungen führen (Beeinträchtigungen beim Sehen, Verlust des Sehvermögens)
- Vermehrtes Schwitzen

Selten (können bei bis zu 1 von 1.000 Behandelten auftreten):

- Suizidversuch
- Schwerwiegende Hautreaktionen – einige mit Schleimhautschädigung
- Blutgerinnsel in den kleinen Blutgefäßen, die Auswirkungen auf Ihre Nieren haben können (thrombotisch-thrombozytopenische Purpura oder hämolytisch-urämisches Syndrom). Die Symptome können vermehrte Blutergüsse, Blutungen, Fieber, extremes Schwächegefühl, Kopfschmerzen, Schwindelgefühl oder Benommenheit umfassen. Ihr Arzt wird möglicherweise Veränderungen in Ihrem Blut und Ihrer Nierenfunktion feststellen.
- Arzneimittelinduzierter Lupus erythematodes: eine Nebenwirkung, die nach Langzeitbehandlung mit Rebif auftreten kann. Symptome können sich äußern als Muskelschmerzen, Gelenkschmerzen und -schwellung sowie Hautausschlag. Es können sich auch andere Anzeichen wie Fieber, Gewichtsverlust und Müdigkeit entwickeln. Üblicherweise

klingen die Symptome innerhalb von einer oder zwei Wochen nach Beendigung der Behandlung wieder ab.

- Nierenprobleme einschließlich Narbenbildung, was zu einer Verringerung der Nierenfunktion führen kann.

Wenn Sie einige oder alle der folgenden Symptome an sich bemerken:

- schaumiger Urin
- Müdigkeit
- Schwellungen, vor allem im Bereich der Knöchel und Augenlider, sowie Gewichtszunahme, informieren Sie bitte Ihren Arzt, da es sich hierbei um Anzeichen eines möglichen Nierenproblems handeln könnte.

Die folgenden Nebenwirkungen wurden im Zusammenhang mit der Gabe von Interferon-beta berichtet (Häufigkeit nicht bekannt)

- Schwindel
- Nervosität
- Appetitverlust
- Erweiterung der Blutgefäße und Herzklopfen
- Unregelmäßigkeiten und/oder Veränderungen der Menstruationsblutung
- Pulmonale arterielle Hypertonie – eine Krankheit, bei der eine schwerwiegende Verengung der Blutgefäße in den Lungen vorliegt, die zu hohem Blutdruck in den Blutgefäßen führt, die das Blut vom Herz zu den Lungen transportieren. Pulmonale arterielle Hypertonie wurde zu verschiedenen Zeitpunkten während der Behandlung beobachtet, unter anderem bis zu einige Jahre nach Beginn der Behandlung mit Rebif.
- Entzündung des Fettgewebes unter der Haut (Pannikulitis), wodurch sich die Haut hart anfühlen kann und sich möglicherweise schmerzhafte rote Knoten oder Flecken bilden.

Beenden Sie oder verändern Sie die Arzneimittelanwendung nicht ohne Anweisung Ihres Arztes.

Kinder und Jugendliche

Die Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen ähneln den bei Erwachsenen beobachteten Nebenwirkungen.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Rebif aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett nach „Verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden.

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C).

Nicht einfrieren. (Um ein versehentliches Einfrieren zu verhindern, lagern Sie die Packung nicht in der Nähe des Gefrierfaches.)

Zur Anwendung unterwegs können Sie Rebif aus dem Kühlschrank entnehmen und bei maximal 25°C über einen einmaligen Zeitraum bis zu 14 Tagen aufbewahren. Rebif muss danach wieder in den Kühlschrank zurückgelegt und vor Ablauf des Verfalldatums verbraucht werden.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht verwenden, wenn Sie Folgendes bemerken: Sichtbare Anzeichen von Zersetzung, z.B. wenn die Lösung nicht mehr klar ist oder Schwebeteilchen enthält.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Rebif enthält

- Der Wirkstoff ist: Interferon beta-1a.
 - Jede 8,8 Mikrogramm Fertigspritze enthält 8,8 Mikrogramm Interferon beta-1a entsprechend 2,4 Millionen internationaler Einheiten (I.E.).
 - Jede 22 Mikrogramm Fertigspritze enthält 22 Mikrogramm Interferon beta-1a entsprechend 6 Millionen internationaler Einheiten (I.E.).
- Die sonstigen Bestandteile sind: Mannitol, Poloxamer 188, L-Methionin, Benzylalkohol, Natriumacetat, Essigsäure, Natriumhydroxid und Wasser für Injektionszwecke.

Wie Rebif aussieht und Inhalt der Packung

Rebif 8,8 Mikrogramm ist als Injektionslösung in einer Fertigspritze mit feststehender Nadel erhältlich und kann selbst verabreicht werden. Die Fertigspritze ist gebrauchsfertig und enthält 0,2 ml Injektionslösung.

Rebif 22 Mikrogramm ist als Injektionslösung in einer Fertigspritze mit feststehender Nadel erhältlich und kann selbst verabreicht werden. Die Fertigspritze ist gebrauchsfertig und enthält 0,5 ml Injektionslösung.

Die Rebif-Lösung ist klar bis opaleszent.

Rebif 8,8 Mikrogramm und Rebif 22 Mikrogramm sind in einer Starterpackung erhältlich, die für die ersten 4 Behandlungswochen vorgesehen ist; während dieser Zeit wird eine allmähliche Steigerung der Rebif-Dosis empfohlen.

Diese Monatsstarterpackung enthält sechs Fertigspritzen Rebif 8,8 Mikrogramm und sechs Fertigspritzen Rebif 22 Mikrogramm.

Pharmazeutischer Unternehmer

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Niederlande

Hersteller

Merck Serono S.p.A.
Via delle Magnolie 15
70026 Modugno (Bari),
Italien

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Rebif 22 Mikrogramm/0,5 ml Injektionslösung in einer Patrone Interferon beta-1a

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Rebif und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Rebif beachten?
3. Wie ist Rebif anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Rebif aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Rebif und wofür wird es angewendet?

Rebif wird zu einer Klasse von Arzneimitteln gezählt, die man Interferone nennt. Das sind natürliche Substanzen, die Botschaften zwischen Zellen vermitteln. Interferone kommen im Körper vor und spielen eine wichtige Rolle im Immunsystem. Durch Mechanismen, die noch nicht genau bekannt sind, helfen Interferone, Schäden, die durch Multiple Sklerose im zentralen Nervensystem entstehen, zu begrenzen.

Rebif ist ein hochgereinigtes lösliches Protein, das dem im menschlichen Körper vorkommenden natürlichen Interferon beta sehr ähnlich ist.

Rebif wird zur Behandlung der Multiplen Sklerose angewendet. Es verringert nachweislich die Anzahl und Schwere von Schüben und verlangsamt das Fortschreiten der Behinderung.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Rebif beachten?

Rebif darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen natürliches oder rekombinantes Interferon beta oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind;
- wenn Sie schwere Depressionen haben.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Rebif anwenden.

- Rebif darf nur unter Aufsicht Ihres Arztes angewendet werden.
- Lesen Sie vor der Behandlung mit Rebif bitte sorgfältig den Abschnitt "Wie ist Rebif anzuwenden?" und befolgen Sie genau die dort gegebenen Anweisungen. Dadurch kann das Auftreten von Gewebeschädigungen an der Injektionsstelle (Nekrosen), die bei Rebif-Patienten beobachtet wurden, reduziert werden. Wenn bei Ihnen lokale Reaktionen an der Haut auftreten, die Sie beunruhigen, konsultieren Sie bitte Ihren Arzt.

- Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Rebif anwenden, wenn Sie eine Allergie oder Überempfindlichkeit gegen andere Arzneimittel haben.
- Während der Behandlung können Blutgerinnsel in den kleinen Blutgefäßen auftreten. Diese Blutgerinnsel können Auswirkungen auf Ihre Nieren haben. Dies kann mehrere Wochen bis mehrere Jahre nach Beginn der Behandlung mit Rebif auftreten. Ihr Arzt wird Ihren Blutdruck, Ihr Blut (Anzahl der Blutplättchen) und Ihre Nierenfunktion überwachen.

Informieren Sie bitte Ihren Arzt, wenn Sie an einer Erkrankung

- des Knochenmarks,
- der Nieren,
- der Leber,
- des Herzens,
- oder der Schilddrüse leiden,
- sowie wenn Sie Depressionen
- oder in der Vergangenheit epileptische Anfälle hatten.

In diesen Fällen muss Ihr Arzt die Behandlung und jede etwaige Verschlechterung dieser Leiden engmaschig überwachen.

Anwendung von Rebif zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel anwenden, kürzlich andere Arzneimittel angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel anzuwenden. Bitte informieren Sie insbesondere Ihren Arzt, wenn Sie Antiepileptika oder Antidepressiva einnehmen.

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat. Es werden keine schädlichen Auswirkungen auf das gestillte Neugeborene/Kind erwartet. Rebif kann während der Stillzeit angewendet werden.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Auswirkungen der Krankheit oder ihrer Behandlung können Ihre Fähigkeiten bei der Bedienung von Maschinen beeinflussen. Falls Sie davon betroffen sind, besprechen Sie dies bitte mit Ihrem Arzt.

Rebif enthält Natrium und Benzylalkohol

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

Dieses Arzneimittel enthält 2,5 mg Benzylalkohol pro Dosis. Benzylalkohol kann allergische Reaktionen hervorrufen.

Benzylalkohol wurde mit dem Risiko schwerwiegender Nebenwirkungen, einschließlich Atemproblemen (so genanntes „Gaspings-Syndrom“) bei Kleinkindern, in Verbindung gebracht.

Wenden Sie dieses Arzneimittel bei Kleinkindern (unter 3 Jahren) nicht länger als eine Woche an, außer auf Anraten Ihres Arztes oder Apothekers.

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie an einer Leber- oder Nierenerkrankung leiden, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker um Rat, da sich in Ihrem Körper große Mengen Benzylalkohol anreichern und Nebenwirkungen verursachen können (so genannte „metabolische Azidose“).

3. Wie ist Rebif anzuwenden?

Dieses Arzneimittel ist zur mehrmaligen Anwendung vorgesehen.

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Dosierung

Die übliche Dosis beträgt 44 Mikrogramm (12 Millionen I.E.) dreimal pro Woche. Ihr Arzt hat Ihnen eine niedrigere Dosierung von 22 Mikrogramm (6 Millionen I.E.) dreimal pro Woche verschrieben. Diese niedrigere Dosis wird empfohlen für Patienten, die die höhere Dosierung nicht vertragen können.

Rebif sollte dreimal pro Woche und, wenn möglich:

- immer an den gleichen drei Wochentagen (mit mindestens 48 Stunden Abstand, z. B. Montag, Mittwoch, Freitag) und
- zur gleichen Tageszeit (vorzugsweise abends) verabreicht werden.

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen (2 bis 17 Jahre alt)

Es wurden keine formellen klinischen Prüfungen mit Kindern oder Jugendlichen durchgeführt. Einige vorliegende klinische Daten deuten jedoch darauf hin, dass das Sicherheitsprofil bei Kindern und Jugendlichen, die Rebif 22 Mikrogramm oder Rebif 44 Mikrogramm dreimal wöchentlich erhalten, dem Sicherheitsprofil von Erwachsenen ähnelt.

Anwendung bei Kindern (unter 2 Jahren)

Rebif wird nicht für die Anwendung bei Kindern unter 2 Jahren empfohlen.

Art der Anwendung

- Rebif wird subkutan (unter die Haut) injiziert.
- Die erste(n) Injektion(en) muss/müssen unter der Aufsicht von entsprechend geschultem medizinischem Fachpersonal erfolgen. Nach einer entsprechenden Schulung können Sie selbst, ein Familienmitglied, Freund oder eine Pflegekraft Rebif Patronen mit Ihrem Applikator zu Hause anwenden.
- Die Patrone muss mit dem elektronischen RebiSmart-Injektionsapplikator angewendet werden.
- Eine vollständige Bedienungsanleitung wird mit dem Applikator geliefert. Bitte befolgen Sie diese genau.
- Eine Kurzanleitung zur Anwendung der Rebif-Patronen ist unten aufgeführt.

Vor der Anwendung

- Waschen Sie sich Ihre Hände gründlich mit Wasser und Seife.
- Entfernen Sie die Rebif-Patronen aus der Blisterpackung, indem Sie die Plastikfolie abziehen.
- Überprüfen Sie (sofort, nachdem Sie die Patrone aus dem Kühlschrank genommen haben), ob die Patrone nicht versehentlich in der Verpackung oder im Applikator eingefroren ist. Die Lösung darf nur angewendet werden, wenn sie klar bis opaleszent ist, keine Schwebstoffe enthält und keine sichtbaren Anzeichen von Zersetzung erkennbar sind.
- Für das Einlegen der Patrone in den Applikator und für die Durchführung der Injektion bitte die gemeinsam mit Ihrem Applikator gelieferte Bedienungsanleitung beachten.

Wo wird Rebif injiziert



- Wählen Sie eine Injektionsstelle. Ihr Arzt wird Sie über geeignete Injektionsstellen informieren (günstige Stellen sind z.B. die Oberschenkel oder der Unterbauch). Es ist zu empfehlen, dass Sie sich bei jeder Anwendung die Injektionsstelle notieren und die Injektionsstelle jedes Mal wechseln, damit an ein und derselben Stelle nicht zu häufig injiziert wird. So verringern Sie das Risiko von Gewebsschädigungen (Nekrosen).
BITTE BEACHTEN SIE: Wählen Sie für die Injektion keine Stellen, an denen Sie Schwellungen, feste Knoten oder Schmerzen spüren können. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Pflegepersonal über alle Auffälligkeiten, die Sie entdecken.

- Verwenden Sie vor der Injektion einen Alkoholtupfer, um die Haut an der Injektionsstelle zu reinigen. Lassen Sie die Haut trocknen. Wenn etwas Alkohol auf der Haut verbleibt, können Sie ein brennendes Gefühl verspüren.

Wie wird Rebif injiziert

- Ihr Arzt wird Ihnen erklären, wie Sie die korrekte Dosis von 22 Mikrogramm einstellen. Bitte lesen Sie auch die Anweisungen in der Bedienungsanleitung durch, die mit Ihrem Applikator geliefert wird (RebiSmart).

<i>RebiSmart</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Überprüfen Sie vor der Injektion immer, ob im Anzeigefeld des Geräts die verschriebene Dosis von 22 Mikrogramm angezeigt wird. • Setzen Sie den RebiSmart im rechten Winkel (90°) auf die Haut. • Drücken Sie den Injektionsknopf. Während der Injektion blinkt der Knopf. • Warten Sie, bis das Blinken aufhört. Das bedeutet, dass die Injektion beendet ist. • Nehmen Sie den RebiSmart von der Injektionsstelle.
------------------	--

Nach der Injektion von Rebif mit RebiSmart

- Entfernen Sie die Nadel aus dem Gerät und entsorgen Sie sie, wie in der Bedienungsanleitung Ihres Applikators beschrieben.
- Massieren Sie die Injektionsstelle sanft mit einem trockenen Wattebausch oder Baumwollgaze.
- Lagern Sie Ihren Applikator mit eingesetzter Rebif-Patrone entsprechend der Anleitung in Abschnitt 5 „Wie ist Rebif aufzubewahren?“.

Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt, Apotheker oder Ihr Pflegepersonal.

Wenn Sie eine größere Menge von Rebif angewendet haben, als Sie sollten

Wenden Sie sich im Falle einer Überdosis bitte sofort an Ihren Arzt.

Wenn Sie die Anwendung von Rebif vergessen haben

Falls Sie eine Dosis versäumt haben, fahren Sie bitte am Tag der nächsten geplanten Dosis mit den Injektionen fort. Wenden Sie nicht die doppelte Menge an, wenn Sie die vorherige Anwendung vergessen haben.

Wenn Sie die Anwendung von Rebif abbrechen

Die Wirkung von Rebif ist möglicherweise nicht sofort bemerkbar. Deswegen dürfen Sie die Behandlung mit Rebif nicht unterbrechen, sondern müssen die Anwendung regelmäßig fortsetzen, um die gewünschte Wirkung zu erzielen. Sollten Sie über den Nutzen der Behandlung unsicher sein, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt.

Sie dürfen die Behandlung nicht abbrechen, bevor Sie Ihren Arzt konsultiert haben.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Informieren Sie bitte unverzüglich Ihren Arzt und beenden Sie die Anwendung von Rebif, wenn bei Ihnen eine der folgenden schweren Nebenwirkungen auftritt:

- **Schwere allergische (Überempfindlichkeits-) Reaktionen.** Wenn Sie unmittelbar nach Anwendung von Rebif plötzliche Atemnot verspüren, die möglicherweise zusammen mit Schwellung des Gesichts, der Lippen, der Zunge oder des Rachens, mit Nesselausschlag, Juckreiz am ganzen Körper und einem Schwächegefühl oder Mattigkeit auftritt, wenden Sie sich bitte unverzüglich an Ihren Arzt oder begeben sich dringend in ärztliche Obhut. Diese Nebenwirkungen sind *selten* (können bei bis zu 1 von 1.000 Behandelten auftreten).
- Informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt, wenn bei Ihnen eines der folgenden Symptome auftritt, das möglicherweise auf ein **Leberproblem** hinweist: Gelbsucht (Gelbfärbung der Haut und der Augäpfel), ausgedehnter Juckreiz, Appetitverlust gepaart mit Übelkeit und Erbrechen und Neigung zu Blutergüssen. Schwere Leberprobleme können mit weiteren Symptomen einhergehen, z.B. Konzentrationsstörungen, Schläfrigkeit und Verwirrtheit.
- Eine **Depression** tritt bei Patienten, die wegen Multipler Sklerose behandelt werden, *häufig* (bei bis zu 1 von 10 Behandelten) auf. Wenn Sie **depressiv sind oder Selbstmordgedanken entwickeln**, berichten Sie dies sofort Ihrem Arzt.

Wenden Sie sich an Ihren Arzt, wenn Sie eine der folgenden Nebenwirkungen bemerken:

- **Grippeähnliche Symptome**, wie Kopfschmerzen, Fieber, Schüttelfrost, Muskel- und Gelenkschmerzen, Müdigkeit und Übelkeit, sind *sehr häufig* (können bei mehr als 1 von 10 Behandelten auftreten).
Diese Symptome sind gewöhnlich leicht, treten am Anfang der Behandlung häufiger auf und gehen mit Fortdauer der Behandlung zurück.
Um die Symptome zu lindern, kann Ihr Arzt Sie anweisen, ein fiebersenkendes Schmerzmittel vor einer Rebif-Dosis und sodann für 24 Stunden nach jeder Injektion einzunehmen.
- **Reaktionen an der Injektionsstelle**, einschließlich Hautrötung, Schwellung, Hautverfärbung, Entzündung, Schmerzen und Hautdegeneration, sind *sehr häufig*.
Das Auftreten von Reaktionen an der Injektionsstelle lässt gewöhnlich mit der Zeit nach. *Gelegentlich* (bei bis zu 1 von 100 Behandelten) treten Gewebeerstörung (Nekrose), ein Abszess und Schwellung an der Injektionsstelle auf.
Beachten Sie die Empfehlungen im Abschnitt „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“, um das Risiko für das Auftreten von Reaktionen an der Injektionsstelle zu verringern.
Die Injektionsstelle kann sich infizieren (*gelegentlich*); die Haut kann anschwellen, empfindlich werden oder verhärten, und das gesamte Hautareal kann stark schmerzen. Fragen Sie Ihren Arzt um Rat, falls eines dieser Symptome bei Ihnen auftritt.
- Bestimmte **Labortestergebnisse** können sich verändern. Diese Veränderungen werden im Allgemeinen vom Patienten nicht wahrgenommen (keine Symptome), sind normalerweise reversibel und leicht und machen meist keine besondere Behandlung erforderlich.
Die Anzahl der roten Blutkörperchen, der weißen Blutkörperchen oder der Blutplättchen kann entweder unabhängig von einander (*sehr häufig*) oder gleichzeitig (*selten*) verringert sein. Mögliche Symptome, die auf diese Veränderungen zurückzuführen sind, können Müdigkeit, eine reduzierte Infektabwehr, Blutergüsse oder unerklärliche Blutungen sein.
Leberfunktionstests können gestört werden (*sehr häufig*). Auch Entzündungen der Leber wurden berichtet (*gelegentlich*). Wenn Sie Symptome bemerken, die auf eine Leberfunktionsstörung hinweisen, wie z.B. Appetitverlust in Kombination mit anderen Symptomen, wie Übelkeit, Erbrechen oder Gelbsucht, wenden Sie sich bitte unverzüglich an Ihren Arzt (siehe oben „Informieren Sie bitte unverzüglich Ihren Arzt“).

- Eine **Schilddrüsenfunktionsstörung** tritt *gelegentlich* auf. Die Schilddrüse kann entweder zu stark oder unzureichend arbeiten. Diese Veränderungen der Schilddrüsenfunktion werden meist nicht vom Patienten als Symptome wahrgenommen, Ihr Arzt kann jedoch, falls angezeigt, eine Testung empfehlen.
- Scheinbarer **MS-Rückfall** (*Häufigkeit unbekannt*): Es besteht die Möglichkeit, dass zu Beginn Ihrer Behandlung mit Rebif bei Ihnen Symptome auftreten, die denen eines Multiple Sklerose-Rückfalls ähneln. Zum Beispiel können sich Ihre Muskeln sehr empfindlich oder schwach anfühlen, was Sie daran hindert, sich zu bewegen, wie Sie wollen. In einigen Fällen treten solche Symptome zusammen mit Fieber oder grippeähnlichen Symptomen, wie oben beschrieben, auf. Wenn Sie solche Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt.

Andere mögliche Nebenwirkungen beinhalten:

Sehr häufig (können bei mehr als 1 von 10 Behandelten auftreten):

- Kopfschmerzen

Häufig (können bei bis zu 1 von 10 Behandelten auftreten):

- Schlafstörungen
- Durchfall, Übelkeit, Erbrechen
- Juckreiz, Hautausschlag
- Muskel- und Gelenkschmerzen
- Müdigkeit, Fieber, Schüttelfrost
- Haarausfall

Gelegentlich (können bei bis zu 1 von 100 Behandelten auftreten):

- Nesselsucht
- Epileptische Anfälle
- Leberentzündung (Hepatitis)
- Atemprobleme
- Blutgerinnsel, wie z. B. eine tiefe Venenthrombose
- Netzhautstörungen, wie Entzündungen oder Blutgerinnsel, die zu Sehstörungen führen (Beeinträchtigungen beim Sehen, Verlust des Sehvermögens)
- Vermehrtes Schwitzen

Selten (können bei bis zu 1 von 1.000 Behandelten auftreten):

- Suizidversuch
- Schwerwiegende Hautreaktionen – einige mit Schleimhautschädigung
- Blutgerinnsel in den kleinen Blutgefäßen, die Auswirkungen auf Ihre Nieren haben können (thrombotisch-thrombozytopenische Purpura oder hämolytisch-urämisches Syndrom). Die Symptome können vermehrte Blutergüsse, Blutungen, Fieber, extremes Schwächegefühl, Kopfschmerzen, Schwindelgefühl oder Benommenheit umfassen. Ihr Arzt wird möglicherweise Veränderungen in Ihrem Blut und Ihrer Nierenfunktion feststellen.
- Arzneimittelinduzierter Lupus erythematosus: eine Nebenwirkung, die nach Langzeitbehandlung mit Rebif auftreten kann. Symptome können sich äußern als Muskelschmerzen, Gelenkschmerzen und -schwellung sowie Hautausschlag. Es können sich auch andere Anzeichen wie Fieber, Gewichtsverlust und Müdigkeit entwickeln. Üblicherweise klingen die Symptome innerhalb von einer oder zwei Wochen nach Beendigung der Behandlung wieder ab.
- Nierenprobleme einschließlich Narbenbildung, was zu einer Verringerung der Nierenfunktion führen kann.

Wenn Sie einige oder alle der folgenden Symptome an sich bemerken:

- schaumiger Urin
- Müdigkeit
- Schwellungen, vor allem im Bereich der Knöchel und Augenlider, sowie Gewichtszunahme,

informieren Sie bitte Ihren Arzt, da es sich hierbei um Anzeichen eines möglichen Nierenproblems handeln könnte.

Die folgenden Nebenwirkungen wurden im Zusammenhang mit der Gabe von Interferon-beta berichtet (Häufigkeit nicht bekannt)

- Schwindel
- Nervosität
- Appetitverlust
- Erweiterung der Blutgefäße und Herzklopfen
- Unregelmäßigkeiten und/oder Veränderungen der Menstruationsblutung
- Pulmonale arterielle Hypertonie – eine Krankheit, bei der eine schwerwiegende Verengung der Blutgefäße in den Lungen vorliegt, die zu hohem Blutdruck in den Blutgefäßen führt, die das Blut vom Herz zu den Lungen transportieren. Pulmonale arterielle Hypertonie wurde zu verschiedenen Zeitpunkten während der Behandlung beobachtet, unter anderem bis zu einige Jahre nach Beginn der Behandlung mit Rebif.
- Entzündung des Fettgewebes unter der Haut (Pannikulitis), wodurch sich die Haut hart anfühlen kann und sich möglicherweise schmerzhafte rote Knoten oder Flecken bilden.

Beenden Sie oder verändern Sie die Arzneimittelanwendung nicht ohne Anweisung Ihres Arztes.

Kinder und Jugendliche

Die Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen ähneln den bei Erwachsenen beobachteten Nebenwirkungen.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Rebif aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett nach „Verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden.

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C).

Nicht einfrieren. (Um ein versehentliches Einfrieren zu verhindern, lagern Sie die Packung nicht in der Nähe des Gefrierfaches.)

Nach der ersten Anwendung innerhalb von 28 Tagen zu verbrauchen.

Der Applikator (RebiSmart) mit eingesetzter Rebif-Fertig-Patrone muss im Kühlschrank (2°C - 8°C) in der mitgelieferten Aufbewahrungsbox gelagert werden.

Zur Anwendung unterwegs können Sie Rebif aus dem Kühlschrank entnehmen und bei maximal 25°C über einen einmaligen Zeitraum bis zu 14 Tagen aufbewahren. Rebif muss danach wieder in den Kühlschrank zurückgelegt und vor Ablauf des Verfalldatums verbraucht werden.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht verwenden, wenn Sie Folgendes bemerken: Sichtbare Anzeichen von Zersetzung, z.B. wenn die Lösung nicht mehr klar ist oder Schwebeteilchen enthält.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Rebif enthält

- Der Wirkstoff ist: Interferon beta-1a. Jede Patrone enthält 66 Mikrogramm Interferon beta-1a, entsprechend 18 Millionen internationaler Einheiten (I.E.).
- Die sonstigen Bestandteile sind: Mannitol, Poloxamer 188, L-Methionin, Benzylalkohol, Natriumacetat, Essigsäure, Natriumhydroxid und Wasser für Injektionszwecke.

Wie Rebif aussieht und Inhalt der Packung

Fertig-Patronen (Typ 1 Glas) mit einem Kolbenstopfen (Gummi) und einer Bördelkappe (Aluminium und Halobutyl-Gummi), die 1,5 ml-Lösung enthält. Packungen mit 4 oder 12 Patronen. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Die Patrone darf nur mit dem elektronischen RebiSmart-Injektionsapplikator verwendet werden. Der Applikator ist getrennt erhältlich.

Pharmazeutischer Unternehmer

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Niederlande

Hersteller

Merck Serono S.p.A.
Via delle Magnolie 15
70026 Modugno (Bari)
Italien

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Rebif 44 Mikrogramm/0,5 ml Injektionslösung in einer Patrone Interferon beta-1a

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Rebif und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Rebif beachten?
3. Wie ist Rebif anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Rebif aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Rebif und wofür wird es angewendet?

Rebif wird zu einer Klasse von Arzneimitteln gezählt, die man Interferone nennt. Das sind natürliche Substanzen, die Botschaften zwischen Zellen vermitteln. Interferone kommen im Körper vor und spielen eine wichtige Rolle im Immunsystem. Durch Mechanismen, die noch nicht genau bekannt sind, helfen Interferone, Schäden, die durch Multiple Sklerose im zentralen Nervensystem entstehen, zu begrenzen.

Rebif ist ein hochgereinigtes lösliches Protein, das dem im menschlichen Körper vorkommenden natürlichen Interferon beta sehr ähnlich ist.

Rebif wird zur Behandlung der Multiplen Sklerose angewendet. Es verringert nachweislich die Anzahl und Schwere von Schüben und verlangsamt das Fortschreiten der Behinderung. Das Arzneimittel ist außerdem für die Anwendung bei Patienten zugelassen, bei denen ein einzelnes klinisches Ereignis eingetreten ist, das wahrscheinlich ein erstes Zeichen einer Multiplen Sklerose darstellt.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Rebif beachten?

Rebif darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen natürliches oder rekombinantes Interferon beta oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind;
- wenn Sie schwere Depressionen haben.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Rebif anwenden.

- Rebif darf nur unter Aufsicht Ihres Arztes angewendet werden.
- Lesen Sie vor der Behandlung mit Rebif bitte sorgfältig den Abschnitt "Wie ist Rebif anzuwenden?" und befolgen Sie genau die dort gegebenen Anweisungen. Dadurch kann das Auftreten von Gewebeschädigungen an der Injektionsstelle (Nekrosen), die bei Rebif-Patienten

beobachtet wurden, reduziert werden. Wenn bei Ihnen lokale Reaktionen an der Haut auftreten, die Sie beunruhigen, konsultieren Sie bitte Ihren Arzt.

- Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Rebif anwenden, wenn Sie eine Allergie oder Überempfindlichkeit gegen andere Arzneimittel haben.
- Während der Behandlung können Blutgerinnsel in den kleinen Blutgefäßen auftreten. Diese Blutgerinnsel können Auswirkungen auf Ihre Nieren haben. Dies kann mehrere Wochen bis mehrere Jahre nach Beginn der Behandlung mit Rebif auftreten. Ihr Arzt wird Ihren Blutdruck, Ihr Blut (Anzahl der Blutplättchen) und Ihre Nierenfunktion überwachen.

Informieren Sie bitte Ihren Arzt, wenn Sie an einer Erkrankung

- des Knochenmarks,
- der Nieren,
- der Leber,
- des Herzens,
- oder der Schilddrüse leiden,
- sowie wenn Sie Depressionen
- oder in der Vergangenheit epileptische Anfälle hatten.

In diesen Fällen muss Ihr Arzt die Behandlung und jede etwaige Verschlechterung dieser Leiden engmaschig überwachen.

Anwendung von Rebif zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel anwenden, kürzlich andere Arzneimittel angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel anzuwenden. Bitte informieren Sie insbesondere Ihren Arzt, wenn Sie Antiepileptika oder Antidepressiva einnehmen.

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat. Es werden keine schädlichen Auswirkungen auf das gestillte Neugeborene/Kind erwartet. Rebif kann während der Stillzeit angewendet werden.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Auswirkungen der Krankheit oder ihrer Behandlung können Ihre Fähigkeiten bei der Bedienung von Maschinen beeinflussen. Falls Sie davon betroffen sind, besprechen Sie dies bitte mit Ihrem Arzt.

Rebif enthält Natrium und Benzylalkohol

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

Dieses Arzneimittel enthält 2,5 mg Benzylalkohol pro Dosis. Benzylalkohol kann allergische Reaktionen hervorrufen.

Benzylalkohol wurde mit dem Risiko schwerwiegender Nebenwirkungen, einschließlich Atemproblemen (so genanntes „Gaspings-Syndrom“) bei Kleinkindern, in Verbindung gebracht.

Wenden Sie dieses Arzneimittel bei Kleinkindern (unter 3 Jahren) nicht länger als eine Woche an, außer auf Anraten Ihres Arztes oder Apothekers.

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie an einer Leber- oder Nierenerkrankung leiden, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker um Rat, da sich in Ihrem Körper große Mengen Benzylalkohol anreichern und Nebenwirkungen verursachen können (so genannte „metabolische Azidose“).

3. Wie ist Rebif anzuwenden?

Dieses Arzneimittel ist zur mehrmaligen Anwendung vorgesehen.

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Dosierung

Patienten, bei denen ein einzelnes klinisches Ereignis eingetreten ist

Die übliche Dosis beträgt 44 Mikrogramm (12 Millionen I.E.) dreimal pro Woche.

Patienten mit Multipler Sklerose

Die übliche Dosis beträgt 44 Mikrogramm (12 Millionen I.E.) dreimal pro Woche.

Eine niedrigere Dosierung von 22 Mikrogramm (6 Millionen I.E.) dreimal pro Woche wird empfohlen für Patienten, die die höhere Dosierung nicht vertragen können.

Rebif sollte dreimal pro Woche und, wenn möglich:

- immer an den gleichen drei Wochentagen (mit mindestens 48 Stunden Abstand, z. B. Montag, Mittwoch, Freitag) und
- zur gleichen Tageszeit (vorzugsweise abends) verabreicht werden.

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen (2 bis 17 Jahre alt)

Es wurden keine formellen klinischen Prüfungen mit Kindern oder Jugendlichen durchgeführt. Einige vorliegende klinische Daten deuten jedoch darauf hin, dass das Sicherheitsprofil bei Kindern und Jugendlichen, die Rebif 22 Mikrogramm oder Rebif 44 Mikrogramm dreimal wöchentlich erhalten, dem Sicherheitsprofil von Erwachsenen ähnelt.

Anwendung bei Kindern (unter 2 Jahren)

Rebif wird nicht für die Anwendung bei Kindern unter 2 Jahren empfohlen.

Art der Anwendung

- Rebif wird subkutan (unter die Haut) injiziert.
- Die erste(n) Injektion(en) muss/müssen unter der Aufsicht von entsprechend geschultem medizinischem Fachpersonal erfolgen. Nach einer entsprechenden Schulung können Sie selbst, ein Familienmitglied, Freund oder eine Pflegekraft Rebif Patronen mit Ihrem Applikator zu Hause anwenden.
- Die Patrone muss mit dem elektronischen RebiSmart-Injektionsapplikator angewendet werden.
- Eine vollständige Bedienungsanleitung wird mit dem Applikator geliefert. Bitte befolgen Sie diese genau.
- Eine Kurzanleitung zur Anwendung der Rebif-Patronen ist unten aufgeführt.

Vor der Anwendung

- Waschen Sie sich Ihre Hände gründlich mit Wasser und Seife.
- Entfernen Sie die Rebif-Patrone aus der Blisterpackung, indem Sie die Plastikfolie abziehen.
- Überprüfen Sie (sofort, nachdem Sie die Patrone aus dem Kühlschrank genommen haben), ob die Patrone nicht versehentlich in der Verpackung oder im Applikator eingefroren ist. Die Lösung darf nur angewendet werden, wenn sie klar bis opaleszent ist, keine Schwebstoffe enthält und keine sichtbaren Anzeichen von Zersetzung erkennbar sind.
- Für das Einlegen der Patrone in den Applikator und für die Durchführung der Injektion bitte die gemeinsam mit Ihrem Applikator gelieferte Bedienungsanleitung beachten.

Wo wird Rebif injiziert



- Wählen Sie eine Injektionsstelle. Ihr Arzt wird Sie über geeignete Injektionsstellen informieren (günstige Stellen sind z.B. die Oberschenkel oder der Unterbauch). Es ist zu empfehlen, dass Sie sich bei jeder Anwendung die Injektionsstelle notieren und die Injektionsstelle jedes Mal wechseln, damit an ein und derselben Stelle nicht zu häufig injiziert wird. So verringern Sie das Risiko von Gewebsschädigungen (Nekrosen).
BITTE BEACHTEN SIE: Wählen Sie für die Injektion keine Stellen, an denen Sie Schwellungen, feste Knoten oder Schmerzen spüren können. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Pflegepersonal über alle Auffälligkeiten, die Sie entdecken.
- Verwenden Sie vor der Injektion einen Alkoholtupfer, um die Haut an der Injektionsstelle zu reinigen. Lassen Sie die Haut trocknen. Wenn etwas Alkohol auf der Haut verbleibt, können Sie ein brennendes Gefühl verspüren.

Wie wird Rebif injiziert

- Ihr Arzt wird Ihnen erklären, wie Sie die korrekte Dosis von 44 Mikrogramm einstellen. Bitte lesen Sie auch die Anweisungen in der Bedienungsanleitung durch, die mit Ihrem Applikator geliefert wird (RebiSmart).

<i>RebiSmart</i>	<ul style="list-style-type: none">• Überprüfen Sie vor der Injektion immer, ob im Anzeigefeld des Geräts die verschriebene Dosis von 44 Mikrogramm angezeigt wird.• Setzen Sie den RebiSmart im rechten Winkel (90°) auf die Haut.• Drücken Sie den Injektionsknopf. Während der Injektion blinkt der Knopf.• Warten Sie, bis das Blinken aufhört. Das bedeutet, dass die Injektion beendet ist.• Nehmen Sie den RebiSmart von der Injektionsstelle.
------------------	--

Nach der Injektion von Rebif mit RebiSmart

- Entfernen Sie die Nadel aus dem Gerät und entsorgen Sie sie, wie in der Bedienungsanleitung Ihres Applikators beschrieben.
- Massieren Sie die Injektionsstelle sanft mit einem trockenen Wattebausch oder Baumwollgaze.
- Lagern Sie Ihren Applikator mit eingesetzter Rebif-Patrone entsprechend der Anleitung in Abschnitt 5 „Wie ist Rebif aufzubewahren?“.

Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt, Apotheker oder Ihr Pflegepersonal.

Wenn Sie eine größere Menge von Rebif angewendet haben, als Sie sollten

Wenden Sie sich im Falle einer Überdosis bitte sofort an Ihren Arzt.

Wenn Sie die Anwendung von Rebif vergessen haben

Falls Sie eine Dosis versäumt haben, fahren Sie bitte am Tag der nächsten geplanten Dosis mit den Injektionen fort. Wenden Sie nicht die doppelte Menge an, wenn Sie die vorherige Anwendung vergessen haben.

Wenn Sie die Anwendung von Rebif abbrechen

Die Wirkung von Rebif ist möglicherweise nicht sofort bemerkbar. Deswegen dürfen Sie die Behandlung mit Rebif nicht unterbrechen, sondern müssen die Anwendung regelmäßig fortsetzen, um die gewünschte Wirkung zu erzielen. Sollten Sie über den Nutzen der Behandlung unsicher sein, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt.

Sie dürfen die Behandlung nicht abbrechen, bevor Sie Ihren Arzt konsultiert haben.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Informieren Sie bitte unverzüglich Ihren Arzt und beenden Sie die Anwendung von Rebif, wenn bei Ihnen eine der folgenden schweren Nebenwirkungen auftritt:

- **Schwere allergische (Überempfindlichkeits-) Reaktionen.** Wenn Sie unmittelbar nach Anwendung von Rebif plötzliche Atemnot verspüren, die möglicherweise zusammen mit Schwellung des Gesichts, der Lippen, der Zunge oder des Rachens, mit Nesselausschlag, Juckreiz am ganzen Körper und einem Schwächegefühl oder Mattigkeit auftritt, wenden Sie sich bitte unverzüglich an Ihren Arzt oder begeben sich dringend in ärztliche Obhut. Diese Nebenwirkungen sind *selten* (können bei bis zu 1 von 1.000 Behandelten auftreten).
- Informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt, wenn bei Ihnen eines der folgenden Symptome auftritt, das möglicherweise auf ein **Leberproblem** hinweist: Gelbsucht (Gelbfärbung der Haut und der Augäpfel), ausgedehnter Juckreiz, Appetitverlust gepaart mit Übelkeit und Erbrechen und Neigung zu Blutergüssen. Schwere Leberprobleme können mit weiteren Symptomen einhergehen, z.B. Konzentrationsstörungen, Schläfrigkeit und Verwirrtheit.
- Eine **Depression** tritt bei Patienten, die wegen Multipler Sklerose behandelt werden, *häufig* (bei bis zu 1 von 10 Behandelten) auf. Wenn Sie **depressiv sind oder Selbstmordgedanken entwickeln**, berichten Sie dies sofort Ihrem Arzt.

Wenden Sie sich an Ihren Arzt, wenn Sie eine der folgenden Nebenwirkungen bemerken:

- **Grippeähnliche Symptome**, wie Kopfschmerzen, Fieber, Schüttelfrost, Muskel- und Gelenkschmerzen, Müdigkeit und Übelkeit, sind *sehr häufig* (können bei mehr als 1 von 10 Behandelten auftreten).
Diese Symptome sind gewöhnlich leicht, treten am Anfang der Behandlung häufiger auf und gehen mit Fortdauer der Behandlung zurück.
Um die Symptome zu lindern, kann Ihr Arzt Sie anweisen, ein fiebersenkendes Schmerzmittel vor einer Rebif-Dosis und sodann für 24 Stunden nach jeder Injektion einzunehmen.
- **Reaktionen an der Injektionsstelle**, einschließlich Hautrötung, Schwellung, Hautverfärbung, Entzündung, Schmerzen und Hautdegeneration, sind *sehr häufig*.
Das Auftreten von Reaktionen an der Injektionsstelle lässt gewöhnlich mit der Zeit nach.
Gelegentlich (bei bis zu 1 von 100 Behandelten) treten Gewebeerstörung (Nekrose), ein Abszess und Schwellung an der Injektionsstelle auf.
Beachten Sie die Empfehlungen im Abschnitt „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“, um das Risiko für das Auftreten von Reaktionen an der Injektionsstelle zu verringern.
Die Injektionsstelle kann sich infizieren (*gelegentlich*); die Haut kann anschwellen, empfindlich werden oder verhärten, und das gesamte Hautareal kann stark schmerzen. Fragen Sie Ihren Arzt um Rat, falls eines dieser Symptome bei Ihnen auftritt.
- Bestimmte **Labortestergebnisse** können sich verändern. Diese Veränderungen werden im Allgemeinen vom Patienten nicht wahrgenommen (keine Symptome), sind normalerweise reversibel und leicht und machen meist keine besondere Behandlung erforderlich.
Die Anzahl der roten Blutkörperchen, der weißen Blutkörperchen oder der Blutplättchen kann entweder unabhängig von einander (*sehr häufig*) oder gleichzeitig (*selten*) verringert sein.

Mögliche Symptome, die auf diese Veränderungen zurückzuführen sind, können Müdigkeit, eine reduzierte Infektabwehr, Blutergüsse oder unerklärliche Blutungen sein. Leberfunktionstests können gestört werden (*sehr häufig*). Auch Entzündungen der Leber wurden berichtet (*gelegentlich*). Wenn Sie Symptome bemerken, die auf eine Leberfunktionsstörung hinweisen, wie z.B. Appetitverlust in Kombination mit anderen Symptomen, wie Übelkeit, Erbrechen oder Gelbsucht, wenden Sie sich bitte unverzüglich an Ihren Arzt (siehe oben „Informieren Sie bitte unverzüglich Ihren Arzt“).

- Eine **Schilddrüsenfunktionsstörung** tritt *gelegentlich* auf. Die Schilddrüse kann entweder zu stark oder unzureichend arbeiten. Diese Veränderungen der Schilddrüsenfunktion werden meist nicht vom Patienten als Symptome wahrgenommen, Ihr Arzt kann jedoch, falls angezeigt, eine Testung empfehlen.
- Scheinbarer **MS-Rückfall** (*Häufigkeit unbekannt*): Es besteht die Möglichkeit, dass zu Beginn Ihrer Behandlung mit Rebif bei Ihnen Symptome auftreten, die denen eines Multiple Sklerose-Rückfalls ähneln. Zum Beispiel können sich Ihre Muskeln sehr empfindlich oder schwach anfühlen, was Sie daran hindert, sich zu bewegen, wie Sie wollen. In einigen Fällen treten solche Symptome zusammen mit Fieber oder grippeähnlichen Symptomen, wie oben beschrieben, auf. Wenn Sie solche Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt.

Andere mögliche Nebenwirkungen beinhalten:

Sehr häufig (können bei mehr als 1 von 10 Behandelten auftreten):

- Kopfschmerzen

Häufig (können bei bis zu 1 von 10 Behandelten auftreten):

- Schlafstörungen
- Durchfall, Übelkeit, Erbrechen
- Juckreiz, Hautausschlag
- Muskel- und Gelenkschmerzen
- Müdigkeit, Fieber, Schüttelfrost
- Haarausfall

Gelegentlich (können bei bis zu 1 von 100 Behandelten auftreten):

- Nesselsucht
- Epileptische Anfälle
- Leberentzündung (Hepatitis)
- Atemprobleme
- Blutgerinnsel, wie z. B. eine tiefe Venenthrombose
- Netzhautstörungen, wie Entzündungen oder Blutgerinnsel, die zu Sehstörungen führen (Beeinträchtigungen beim Sehen, Verlust des Sehvermögens)
- Vermehrtes Schwitzen

Selten (können bei bis zu 1 von 1.000 Behandelten auftreten):

- Suizidversuch
- Schwerwiegende Hautreaktionen – einige mit Schleimhautschädigung
- Blutgerinnsel in den kleinen Blutgefäßen, die Auswirkungen auf Ihre Nieren haben können (thrombotisch-thrombozytopenische Purpura oder hämolytisch-urämisches Syndrom). Die Symptome können vermehrte Blutergüsse, Blutungen, Fieber, extremes Schwächegefühl, Kopfschmerzen, Schwindelgefühl oder Benommenheit umfassen. Ihr Arzt wird möglicherweise Veränderungen in Ihrem Blut und Ihrer Nierenfunktion feststellen.
- Arzneimittelinduzierter Lupus erythematodes: eine Nebenwirkung, die nach Langzeitbehandlung mit Rebif auftreten kann. Symptome können sich äußern als Muskelschmerzen, Gelenkschmerzen und -schwellung sowie Hautausschlag. Es können sich auch andere Anzeichen wie Fieber, Gewichtsverlust und Müdigkeit entwickeln. Üblicherweise

klingen die Symptome innerhalb von einer oder zwei Wochen nach Beendigung der Behandlung wieder ab.

- Nierenprobleme einschließlich Narbenbildung, was zu einer Verringerung der Nierenfunktion führen kann.

Wenn Sie einige oder alle der folgenden Symptome an sich bemerken:

- schaumiger Urin
- Müdigkeit
- Schwellungen, vor allem im Bereich der Knöchel und Augenlider, sowie Gewichtszunahme, informieren Sie bitte Ihren Arzt, da es sich hierbei um Anzeichen eines möglichen Nierenproblems handeln könnte.

Die folgenden Nebenwirkungen wurden im Zusammenhang mit der Gabe von Interferon-beta berichtet (Häufigkeit nicht bekannt)

- Schwindel
- Nervosität
- Appetitverlust
- Erweiterung der Blutgefäße und Herzklopfen
- Unregelmäßigkeiten und/oder Veränderungen der Menstruationsblutung
- Pulmonale arterielle Hypertonie – eine Krankheit, bei der eine schwerwiegende Verengung der Blutgefäße in den Lungen vorliegt, die zu hohem Blutdruck in den Blutgefäßen führt, die das Blut vom Herz zu den Lungen transportieren. Pulmonale arterielle Hypertonie wurde zu verschiedenen Zeitpunkten während der Behandlung beobachtet, unter anderem bis zu einige Jahre nach Beginn der Behandlung mit Rebif.
- Entzündung des Fettgewebes unter der Haut (Pannikulitis), wodurch sich die Haut hart anfühlen kann und sich möglicherweise schmerzhafte rote Knoten oder Flecken bilden.

Beenden Sie oder verändern Sie die Arzneimittelanwendung nicht ohne Anweisung Ihres Arztes.

Kinder und Jugendliche

Die Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen ähneln den bei Erwachsenen beobachteten Nebenwirkungen.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Rebif aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett nach „Verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden.

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C).

Nicht einfrieren. (Um ein versehentliches Einfrieren zu verhindern, lagern Sie die Packung nicht in der Nähe des Gefrierfaches.)

Nach der ersten Anwendung innerhalb von 28 Tagen zu verbrauchen.

Der Applikator (RebiSmart) mit eingesetzter Rebif-Fertig-Patrone muss im Kühlschrank (2°C - 8°C) in der mitgelieferten Aufbewahrungsbox gelagert werden.

Zur Anwendung unterwegs können Sie Rebif aus dem Kühlschrank entnehmen und bei maximal 25°C über einen einmaligen Zeitraum bis zu 14 Tagen aufbewahren. Rebif muss danach wieder in den Kühlschrank zurückgelegt und vor Ablauf des Verfalldatums verbraucht werden.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht verwenden, wenn Sie Folgendes bemerken: Sichtbare Anzeichen von Zersetzung, z.B. wenn die Lösung nicht mehr klar ist oder Schwebeteilchen enthält.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Rebif enthält

- Der Wirkstoff ist: Interferon beta-1a. Jede Patrone enthält 132 Mikrogramm Interferon beta-1a, entsprechend 36 Millionen internationaler Einheiten (I.E.).
- Die sonstigen Bestandteile sind: Mannitol, Poloxamer 188, L-Methionin, Benzylalkohol, Natriumacetat, Essigsäure, Natriumhydroxid und Wasser für Injektionszwecke.

Wie Rebif aussieht und Inhalt der Packung

Fertig-Patrone (Typ 1 Glas) mit einem Kolbenstopfen (Gummi) und einer Bördelkappe (Aluminium und Halobutyl-Gummi), die 1,5 ml-Lösung enthält. Packungen mit 4 oder 12 Patronen. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Die Patrone darf nur mit dem elektronischen RebiSmart-Injektionsapplikator verwendet werden. Der Applikator ist getrennt erhältlich.

Pharmazeutischer Unternehmer

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Niederlande

Hersteller

Merck Serono S.p.A.
Via delle Magnolie 15
70026 Modugno (Bari)
Italien

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Rebif 8,8 Mikrogramm/0,1 ml - Injektionslösung in einer Patrone

Rebif 22 Mikrogramm/0,25 ml- Injektionslösung in einer Patrone

Interferon beta-1a

Startpackung

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Rebif und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Rebif beachten?
3. Wie ist Rebif anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Rebif aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Rebif und wofür wird es angewendet?

Rebif wird zu einer Klasse von Arzneimitteln gezählt, die man Interferone nennt. Das sind natürliche Substanzen, die Botschaften zwischen Zellen vermitteln. Interferone kommen im Körper vor und spielen eine wichtige Rolle im Immunsystem. Durch Mechanismen, die noch nicht genau bekannt sind, helfen Interferone, Schäden, die durch Multiple Sklerose im zentralen Nervensystem entstehen, zu begrenzen.

Rebif ist ein hochgereinigtes lösliches Protein, das dem im menschlichen Körper vorkommenden natürlichen Interferon beta sehr ähnlich ist.

Rebif wird zur Behandlung der Multiplen Sklerose angewendet. Es verringert nachweislich die Anzahl und Schwere von Schüben und verlangsamt das Fortschreiten der Behinderung. Das Arzneimittel ist außerdem für die Anwendung bei Patienten zugelassen, bei denen ein einzelnes klinisches Ereignis eingetreten ist, das wahrscheinlich ein erstes Zeichen einer Multiplen Sklerose darstellt.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Rebif beachten?

Rebif darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen natürliches oder rekombinantes Interferon beta oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind;
- wenn Sie schwere Depressionen haben.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Rebif anwenden.

- Rebif darf nur unter Aufsicht Ihres Arztes angewendet werden.
- Lesen Sie vor der Behandlung mit Rebif bitte sorgfältig den Abschnitt "Wie ist Rebif anzuwenden?" und befolgen Sie genau die dort gegebenen Anweisungen. Dadurch kann das Auftreten von Gewebeschädigungen an der Injektionsstelle (Nekrosen), die bei Rebif-Patienten beobachtet wurden, reduziert werden. Wenn bei Ihnen lokale Reaktionen an der Haut auftreten, die Sie beunruhigen, konsultieren Sie bitte Ihren Arzt.
- Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Rebif anwenden, wenn Sie eine Allergie oder Überempfindlichkeit gegen andere Arzneimittel haben.
- Während der Behandlung können Blutgerinnsel in den kleinen Blutgefäßen auftreten. Diese Blutgerinnsel können Auswirkungen auf Ihre Nieren haben. Dies kann mehrere Wochen bis mehrere Jahre nach Beginn der Behandlung mit Rebif auftreten. Ihr Arzt wird Ihren Blutdruck, Ihr Blut (Anzahl der Blutplättchen) und Ihre Nierenfunktion überwachen.

Informieren Sie bitte Ihren Arzt, wenn Sie an einer Erkrankung

- des Knochenmarks,
- der Nieren,
- der Leber,
- des Herzens,
- oder der Schilddrüse leiden,
- sowie wenn Sie Depressionen
- oder in der Vergangenheit epileptische Anfälle hatten.

In diesen Fällen muss Ihr Arzt die Behandlung und jede etwaige Verschlechterung dieser Leiden engmaschig überwachen.

Anwendung von Rebif zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel anwenden, kürzlich andere Arzneimittel angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel anzuwenden. Bitte informieren Sie insbesondere Ihren Arzt, wenn Sie Antiepileptika oder Antidepressiva einnehmen.

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat. Es werden keine schädlichen Auswirkungen auf das gestillte Neugeborene/Kind erwartet. Rebif kann während der Stillzeit angewendet werden.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Auswirkungen der Krankheit oder ihrer Behandlung können Ihre Fähigkeiten bei der Bedienung von Maschinen beeinflussen. Falls Sie davon betroffen sind, besprechen Sie dies bitte mit Ihrem Arzt.

Rebif enthält Natrium und Benzylalkohol

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

Dieses Arzneimittel enthält 0,5 mg Benzylalkohol pro 0,1 ml Dosierung bzw. 1,25 mg Benzylalkohol pro 0,25 ml Dosierung. Benzylalkohol kann allergische Reaktionen hervorrufen.

Benzylalkohol wurde mit dem Risiko schwerwiegender Nebenwirkungen, einschließlich Atemproblemen (so genanntes „Gasping-Syndrom“) bei Kleinkindern, in Verbindung gebracht.

Wenden Sie dieses Arzneimittel bei Kleinkindern (unter 3 Jahren) nicht länger als eine Woche an, außer auf Anraten Ihres Arztes oder Apothekers.

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie an einer Leber- oder Nierenerkrankung leiden, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker um Rat, da sich in Ihrem Körper große Mengen Benzylalkohol anreichern und Nebenwirkungen verursachen können (so genannte „metabolische Azidose“).

3. Wie ist Rebif anzuwenden?

Dieses Arzneimittel ist zur mehrmaligen Anwendung vorgesehen.

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Behandlungsbeginn

Die Behandlung beginnt mit einem langsamen Anstieg der Dosis, der sogenannten „Dosistitration“, über einen Zeitraum von 4 Wochen, um einige der Nebenwirkungen zu reduzieren. Hierfür wird empfohlen, dass:

- während der ersten und zweiten Woche Rebif 8,8 Mikrogramm dreimal wöchentlich injiziert wird.
- während der dritten und vierten Woche Rebif 22 Mikrogramm dreimal wöchentlich injiziert wird.

Ab der fünften Woche, wenn Sie die Einleitungsphase abgeschlossen haben, müssen Sie das von Ihrem Arzt verschriebene normale Dosierungsschema befolgen.

Dosierung

Die übliche Dosis beträgt dreimal wöchentlich 44 Mikrogramm (12 Millionen I.E.).

Eine niedrigere Dosierung von 22 Mikrogramm (6 Millionen I.E.) dreimal pro Woche wird empfohlen für Patienten mit Multipler Sklerose, die die höhere Dosierung nicht vertragen können.

Rebif sollte dreimal pro Woche und, wenn möglich:

- immer an den gleichen drei Wochentagen (mit mindestens 48 Stunden Abstand, z. B. Montag, Mittwoch, Freitag) und
- zur gleichen Tageszeit (vorzugsweise abends) verabreicht werden.

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen (2 bis 17 Jahre alt)

Es wurden keine formellen klinischen Prüfungen mit Kindern oder Jugendlichen durchgeführt. Einige vorliegende klinische Daten deuten jedoch darauf hin, dass das Sicherheitsprofil bei Kindern und Jugendlichen, die Rebif 22 Mikrogramm oder Rebif 44 Mikrogramm dreimal wöchentlich erhalten, dem Sicherheitsprofil von Erwachsenen ähnelt.

Anwendung bei Kindern (unter 2 Jahren)

Rebif wird nicht für die Anwendung bei Kindern unter 2 Jahren empfohlen.

Art der Anwendung

- Rebif wird subkutan (unter die Haut) injiziert.
- Die erste(n) Injektion(en) muss/müssen unter der Aufsicht von entsprechend geschultem medizinischem Fachpersonal erfolgen. Nach einer entsprechenden Schulung können Sie selbst, ein Familienmitglied, Freund oder eine Pflegekraft Rebif Patronen mit Ihrem Applikator zu Hause anwenden.
- Die Startpackung enthält 2 identische Rebif Patronen und Sie können mit einer der beiden Patronen die Behandlung beginnen.
- Die Patrone muss mit dem elektronischen RebiSmart-Injektionsapplikator angewendet werden.
- Eine vollständige Bedienungsanleitung wird mit dem Applikator geliefert. Bitte befolgen Sie diese genau.
- Eine Kurzanleitung zur Anwendung der Rebif-Patronen ist unten aufgeführt.

Vor der Anwendung

- Waschen Sie sich Ihre Hände gründlich mit Wasser und Seife.
- Entfernen Sie die RebiF-Patrone aus der Blisterpackung, indem Sie die Plastikfolie abziehen.
- Überprüfen Sie (sofort, nachdem Sie die Patrone aus dem Kühlschrank genommen haben), ob die Patrone nicht versehentlich in der Verpackung oder im Applikator eingefroren ist. Die Lösung darf nur angewendet werden, wenn sie klar bis opaleszent ist, keine Schwebstoffe enthält und keine sichtbaren Anzeichen von Zersetzung erkennbar sind.
- Für das Einlegen der Patrone in den Applikator und für die Durchführung der Injektion bitte die gemeinsam mit Ihrem Applikator gelieferte Bedienungsanleitung beachten.

Wo wird RebiF injiziert



- Wählen Sie eine Injektionsstelle. Ihr Arzt wird Sie über geeignete Injektionsstellen informieren (günstige Stellen sind z.B. die Oberschenkel oder der Unterbauch). Es ist zu empfehlen, dass Sie sich bei jeder Anwendung die Injektionsstelle notieren und die Injektionsstelle jedes Mal wechseln, damit an ein und derselben Stelle nicht zu häufig injiziert wird. So verringern Sie das Risiko von Gewebsschädigungen (Nekrosen).
BITTE BEACHTEN SIE: Wählen Sie für die Injektion keine Stellen, an denen Sie Schwellungen, feste Knoten oder Schmerzen spüren können. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Pflegepersonal über alle Auffälligkeiten, die Sie entdecken.
- Verwenden Sie vor der Injektion einen Alkoholtupfer, um die Haut an der Injektionsstelle zu reinigen. Lassen Sie die Haut trocknen. Wenn etwas Alkohol auf der Haut verbleibt, können Sie ein brennendes Gefühl verspüren.

Wie wird RebiF injiziert

- Ihr Arzt wird Ihnen erklären, wie Sie die korrekte Dosis einstellen. Bitte lesen Sie auch die Anweisungen in der Bedienungsanleitung durch, die mit Ihrem Applikator geliefert wird (RebiSmart).

- | | |
|------------------|--|
| RebiSmart | <ul style="list-style-type: none">• RebiSmart ist so programmiert, dass er Sie durch die gesamte Initialphase führt und automatisch die Dosis im Verlauf der Initialphase erhöht. Er wird Ihnen auch mitteilen, wann Sie die Patrone austauschen müssen.• Sie oder Ihr Arzt müssen im RebiSmart-Menü die verschriebene Dosis einstellen, um sicherzustellen, dass die korrekte Dosis abgespeichert wird.• Um in das Menü „Injektionseinstellung“ zu gelangen, stellen Sie oder Ihr Arzt zuerst 44 Mikrogramm ein, wählen dann „Initialdosis“, wählen „Ein“ und bestätigen die Meldung „Initialdosis ein“, indem Sie „OK“ drücken. |
| | <ul style="list-style-type: none">• Der Applikator sorgt dafür:<ul style="list-style-type: none">– dass während der ersten und zweiten Woche dreimal wöchentlich RebiF 8,8 Mikrogramm injiziert werden;– dass während der dritten und vierten Woche dreimal wöchentlich RebiF 22 Mikrogramm injiziert werden;– dass ab der fünften Woche RebiSmart automatisch auf das normale Dosierungsschema umgestellt wird.• Setzen Sie den RebiSmart im rechten Winkel (90°) auf die Haut.• Drücken Sie den Injektionsknopf. Während der Injektion blinkt der Knopf.• Warten Sie, bis das Blinken aufhört. Das bedeutet, dass die Injektion beendet ist.• Nehmen Sie den RebiSmart von der Injektionsstelle. |

Nach der Injektion von Rebif mit RebiSmart

- Entfernen Sie die Nadel aus dem Gerät und entsorgen Sie sie, wie in der Bedienungsanleitung Ihres Applikators beschrieben.
- Massieren Sie die Injektionsstelle sanft mit einem trockenen Wattebausch oder Baumwollgaze.
- Lagern Sie Ihren Applikator mit eingesetzter Rebif-Patrone entsprechend der Anleitung in Abschnitt 5 „Wie ist Rebif aufzubewahren?“.

Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt, Apotheker oder Ihr Pflegepersonal.

Wenn Sie eine größere Menge von Rebif angewendet haben, als Sie sollten

Wenden Sie sich im Falle einer Überdosis bitte sofort an Ihren Arzt.

Wenn Sie die Anwendung von Rebif vergessen haben

Falls Sie eine Dosis versäumt haben, fahren Sie bitte am Tag der nächsten geplanten Dosis mit den Injektionen fort. Wenden Sie nicht die doppelte Menge an, wenn Sie die vorherige Anwendung vergessen haben.

Wenn Sie die Anwendung von Rebif abbrechen

Die Wirkung von Rebif ist möglicherweise nicht sofort bemerkbar. Deswegen dürfen Sie die Behandlung mit Rebif nicht unterbrechen, sondern müssen die Anwendung regelmäßig fortsetzen, um die gewünschte Wirkung zu erzielen. Sollten Sie über den Nutzen der Behandlung unsicher sein, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt.

Sie dürfen die Behandlung nicht abbrechen, bevor Sie Ihren Arzt konsultiert haben.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Informieren Sie bitte unverzüglich Ihren Arzt und beenden Sie die Anwendung von Rebif, wenn bei Ihnen eine der folgenden schweren Nebenwirkungen auftritt:

- **Schwere allergische (Überempfindlichkeits-) Reaktionen.** Wenn Sie unmittelbar nach Anwendung von Rebif plötzliche Atemnot verspüren, die möglicherweise zusammen mit Schwellung des Gesichts, der Lippen, der Zunge oder des Rachens, mit Nesselausschlag, Juckreiz am ganzen Körper und einem Schwächegefühl oder Mattigkeit auftritt, wenden Sie sich bitte unverzüglich an Ihren Arzt oder begeben sich dringend in ärztliche Obhut. Diese Nebenwirkungen sind *selten* (können bei bis zu 1 von 1.000 Behandelten auftreten).
- Informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt, wenn bei Ihnen eines der folgenden Symptome auftritt, das möglicherweise auf ein **Leberproblem** hinweist: Gelbsucht (Gelbfärbung der Haut und der Augäpfel), ausgedehnter Juckreiz, Appetitverlust gepaart mit Übelkeit und Erbrechen und Neigung zu Blutergüssen. Schwere Leberprobleme können mit weiteren Symptomen einhergehen, z.B. Konzentrationsstörungen, Schläfrigkeit und Verwirrtheit.
- Eine **Depression** tritt bei Patienten, die wegen Multipler Sklerose behandelt werden, *häufig* (bei bis zu 1 von 10 Behandelten) auf. Wenn Sie **depressiv sind oder Selbstmordgedanken entwickeln**, berichten Sie dies sofort Ihrem Arzt.

Wenden Sie sich an Ihren Arzt, wenn Sie eine der folgenden Nebenwirkungen bemerken:

- **Grippeähnliche Symptome**, wie Kopfschmerzen, Fieber, Schüttelfrost, Muskel- und Gelenkschmerzen, Müdigkeit und Übelkeit, sind *sehr häufig* (können bei mehr als 1 von 10 Behandelten auftreten).
Diese Symptome sind gewöhnlich leicht, treten am Anfang der Behandlung häufiger auf und gehen mit Fortdauer der Behandlung zurück.
Um die Symptome zu lindern, kann Ihr Arzt Sie anweisen, ein fiebersenkendes Schmerzmittel vor einer Rebif-Dosis und sodann für 24 Stunden nach jeder Injektion einzunehmen.
- **Reaktionen an der Injektionsstelle**, einschließlich Hautrötung, Schwellung, Hautverfärbung, Entzündung, Schmerzen und Hautdegeneration, sind *sehr häufig*.
Das Auftreten von Reaktionen an der Injektionsstelle lässt gewöhnlich mit der Zeit nach. *Gelegentlich* (bei bis zu 1 von 100 Behandelten) treten Gewebeerstörung (Nekrose), ein Abszess und Schwellung an der Injektionsstelle auf.
Beachten Sie die Empfehlungen im Abschnitt „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“, um das Risiko für das Auftreten von Reaktionen an der Injektionsstelle zu verringern.
Die Injektionsstelle kann sich infizieren (*gelegentlich*); die Haut kann anschwellen, empfindlich werden oder verhärten, und das gesamte Hautareal kann stark schmerzen. Fragen Sie Ihren Arzt um Rat, falls eines dieser Symptome bei Ihnen auftritt.
- Bestimmte **Labortestergebnisse** können sich verändern. Diese Veränderungen werden im Allgemeinen vom Patienten nicht wahrgenommen (keine Symptome), sind normalerweise reversibel und leicht und machen meist keine besondere Behandlung erforderlich.
Die Anzahl der roten Blutkörperchen, der weißen Blutkörperchen oder der Blutplättchen kann entweder unabhängig von einander (*sehr häufig*) oder gleichzeitig (*selten*) verringert sein.
Mögliche Symptome, die auf diese Veränderungen zurückzuführen sind, können Müdigkeit, eine reduzierte Infektabwehr, Blutergüsse oder unerklärliche Blutungen sein.
Leberfunktionstests können gestört werden (*sehr häufig*). Auch Entzündungen der Leber wurden berichtet (*gelegentlich*). Wenn Sie Symptome bemerken, die auf eine Leberfunktionsstörung hinweisen, wie z.B. Appetitverlust in Kombination mit anderen Symptomen, wie Übelkeit, Erbrechen oder Gelbsucht, wenden Sie sich bitte unverzüglich an Ihren Arzt (siehe oben „Informieren Sie bitte unverzüglich Ihren Arzt“).
- Eine **Schilddrüsenfunktionsstörung** tritt *gelegentlich* auf. Die Schilddrüse kann entweder zu stark oder unzureichend arbeiten. Diese Veränderungen der Schilddrüsenfunktion werden meist nicht vom Patienten als Symptome wahrgenommen, Ihr Arzt kann jedoch, falls angezeigt, eine Testung empfehlen.
- Scheinbarer **MS-Rückfall** (*Häufigkeit unbekannt*): Es besteht die Möglichkeit, dass zu Beginn Ihrer Behandlung mit Rebif bei Ihnen Symptome auftreten, die denen eines Multiple Sklerose-Rückfalls ähneln. Zum Beispiel können sich Ihre Muskeln sehr empfindlich oder schwach anfühlen, was Sie daran hindert, sich zu bewegen, wie Sie wollen. In einigen Fällen treten solche Symptome zusammen mit Fieber oder grippeähnlichen Symptomen, wie oben beschrieben, auf. Wenn Sie solche Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt.

Andere mögliche Nebenwirkungen beinhalten:

Sehr häufig (können bei mehr als 1 von 10 Behandelten auftreten):

- Kopfschmerzen

Häufig (können bei bis zu 1 von 10 Behandelten auftreten):

- Schlafstörungen
- Durchfall, Übelkeit, Erbrechen
- Juckreiz, Hautausschlag
- Muskel- und Gelenkschmerzen

- Müdigkeit, Fieber, Schüttelfrost
- Haarausfall

Gelegentlich (können bei bis zu 1 von 100 Behandelten auftreten):

- Nesselsucht
- Epileptische Anfälle
- Leberentzündung (Hepatitis)
- Atemprobleme
- Blutgerinnsel, wie z. B. eine tiefe Venenthrombose
- Netzhautstörungen, wie Entzündungen oder Blutgerinnsel, die zu Sehstörungen führen (Beeinträchtigungen beim Sehen, Verlust des Sehvermögens)
- Vermehrtes Schwitzen

Selten (können bei bis zu 1 von 1.000 Behandelten auftreten):

- Suizidversuch
- Schwerwiegende Hautreaktionen – einige mit Schleimhautschädigung
- Blutgerinnsel in den kleinen Blutgefäßen, die Auswirkungen auf Ihre Nieren haben können (thrombotisch-thrombozytopenische Purpura oder hämolytisch-urämisches Syndrom). Die Symptome können vermehrte Blutergüsse, Blutungen, Fieber, extremes Schwächegefühl, Kopfschmerzen, Schwindelgefühl oder Benommenheit umfassen. Ihr Arzt wird möglicherweise Veränderungen in Ihrem Blut und Ihrer Nierenfunktion feststellen.
- Arzneimittelinduzierter Lupus erythematodes: eine Nebenwirkung, die nach Langzeitbehandlung mit Rebif auftreten kann. Symptome können sich äußern als Muskelschmerzen, Gelenkschmerzen und -schwellung sowie Hautausschlag. Es können sich auch andere Anzeichen wie Fieber, Gewichtsverlust und Müdigkeit entwickeln. Üblicherweise klingen die Symptome innerhalb von einer oder zwei Wochen nach Beendigung der Behandlung wieder ab.
- Nierenprobleme einschließlich Narbenbildung, was zu einer Verringerung der Nierenfunktion führen kann.
Wenn Sie einige oder alle der folgenden Symptome an sich bemerken:
 - schaumiger Urin
 - Müdigkeit
 - Schwellungen, vor allem im Bereich der Knöchel und Augenlider, sowie Gewichtszunahme, informieren Sie bitte Ihren Arzt, da es sich hierbei um Anzeichen eines möglichen Nierenproblems handeln könnte.

Die folgenden Nebenwirkungen wurden im Zusammenhang mit der Gabe von Interferon-beta berichtet (Häufigkeit nicht bekannt)

- Schwindel
- Nervosität
- Appetitverlust
- Erweiterung der Blutgefäße und Herzklopfen
- Unregelmäßigkeiten und/oder Veränderungen der Menstruationsblutung
- Pulmonale arterielle Hypertonie – eine Krankheit, bei der eine schwerwiegende Verengung der Blutgefäße in den Lungen vorliegt, die zu hohem Blutdruck in den Blutgefäßen führt, die das Blut vom Herz zu den Lungen transportieren. Pulmonale arterielle Hypertonie wurde zu verschiedenen Zeitpunkten während der Behandlung beobachtet, unter anderem bis zu einige Jahre nach Beginn der Behandlung mit Rebif.
- Entzündung des Fettgewebes unter der Haut (Pannikulitis), wodurch sich die Haut hart anfühlen kann und sich möglicherweise schmerzhafte rote Knoten oder Flecken bilden.

Beenden Sie oder verändern Sie die Arzneimittelanwendung nicht ohne Anweisung Ihres Arztes.

Kinder und Jugendliche

Die Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen ähneln den bei Erwachsenen beobachteten Nebenwirkungen.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Rebif aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett nach „Verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden.

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C).

Nicht einfrieren. (Um ein versehentliches Einfrieren zu verhindern, lagern Sie die Packung nicht in der Nähe des Gefrierfaches.)

Nach der ersten Anwendung innerhalb von 28 Tagen zu verbrauchen.

Der Applikator (RebiSmart) mit eingesetzter Rebif-Fertig-Patrone muss im Kühlschrank (2°C - 8°C) in der mitgelieferten Aufbewahrungsbox gelagert werden.

Zur Anwendung unterwegs können Sie Rebif aus dem Kühlschrank entnehmen und bei maximal 25°C über einen einmaligen Zeitraum bis zu 14 Tagen aufbewahren. Rebif muss danach wieder in den Kühlschrank zurückgelegt und vor Ablauf des Verfalldatums verbraucht werden.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht verwenden, wenn Sie Folgendes bemerken: Sichtbare Anzeichen von Zersetzung, z.B. wenn die Lösung nicht mehr klar ist oder Schwebeteilchen enthält.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Rebif enthält

- Der Wirkstoff ist: Interferon beta-1a. Jede Patrone enthält 132 Mikrogramm Interferon beta-1a, entsprechend 36 Millionen internationaler Einheiten (I.E.).
- Die sonstigen Bestandteile sind: Mannitol, Poloxamer 188, L-Methionin, Benzylalkohol, Natriumacetat, Essigsäure, Natriumhydroxid und Wasser für Injektionszwecke.

Wie Rebif aussieht und Inhalt der Packung

Fertig-Patrone (Typ 1 Glas) mit einem Kolbenstopfen (Gummi) und einer Bördelkappe (Aluminium und Halobutyl-Gummi), die 1,5 ml-Lösung enthält. Packungen mit 2 Patronen.

Die Patrone darf nur mit dem elektronischen RebiSmart-Injektionsapplikator verwendet werden. Der Applikator ist getrennt erhältlich.

Pharmazeutischer Unternehmer

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Niederlande

Hersteller

Merck Serono S.p.A.
Via delle Magnolie 15
70026 Modugno (Bari)
Italien

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Rebif 22 Mikrogramm Injektionslösung im Fertigpen Interferon beta-1a

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Rebif und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Rebif beachten?
3. Wie ist Rebif anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Rebif aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Rebif und wofür wird es angewendet?

Rebif wird zu einer Klasse von Arzneimitteln gezählt, die man Interferone nennt. Das sind natürliche Substanzen, die Botschaften zwischen Zellen vermitteln. Interferone kommen im Körper vor und spielen eine wichtige Rolle im Immunsystem. Durch Mechanismen, die noch nicht genau bekannt sind, helfen Interferone, Schäden, die durch Multiple Sklerose im zentralen Nervensystem entstehen, zu begrenzen.

Rebif ist ein hochgereinigtes lösliches Protein, das dem im menschlichen Körper vorkommenden natürlichen Interferon beta sehr ähnlich ist.

Rebif wird zur Behandlung der Multiplen Sklerose angewendet. Es verringert nachweislich die Anzahl und Schwere von Schüben und verlangsamt das Fortschreiten der Behinderung.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Rebif beachten?

Rebif darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen natürliches oder rekombinantes Interferon beta oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind;
- wenn Sie schwere Depressionen haben.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Rebif anwenden.

- Rebif darf nur unter Aufsicht Ihres Arztes angewendet werden.
- Lesen Sie vor der Behandlung mit Rebif bitte sorgfältig die Gebrauchsanleitung des RebiDose, die in einer separaten Broschüre zur Verfügung gestellt wird und befolgen Sie diese. Dadurch kann das Auftreten von Gewebeschädigungen an der Injektionsstelle (Nekrosen), die bei Rebif-Patienten beobachtet wurden, reduziert werden. Wenn bei Ihnen lokale Reaktionen an der Haut auftreten, die Sie beunruhigen, konsultieren Sie bitte Ihren Arzt.

- Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Rebif anwenden, wenn Sie eine Allergie oder Überempfindlichkeit gegen andere Arzneimittel haben.
- Während der Behandlung können Blutgerinnsel in den kleinen Blutgefäßen auftreten. Diese Blutgerinnsel können Auswirkungen auf Ihre Nieren haben. Dies kann mehrere Wochen bis mehrere Jahre nach Beginn der Behandlung mit Rebif auftreten. Ihr Arzt wird Ihren Blutdruck, Ihr Blut (Anzahl der Blutplättchen) und Ihre Nierenfunktion überwachen.

Informieren Sie bitte Ihren Arzt, wenn Sie an einer Erkrankung

- des Knochenmarks,
- der Nieren,
- der Leber,
- des Herzens,
- oder der Schilddrüse leiden,
- sowie wenn Sie Depressionen
- oder in der Vergangenheit epileptische Anfälle hatten.

In diesen Fällen muss Ihr Arzt die Behandlung und jede etwaige Verschlechterung dieser Leiden engmaschig überwachen.

Anwendung von Rebif zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel anwenden, kürzlich andere Arzneimittel angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel anzuwenden. Bitte informieren Sie insbesondere Ihren Arzt, wenn Sie Antiepileptika oder Antidepressiva einnehmen.

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat. Es werden keine schädlichen Auswirkungen auf das gestillte Neugeborene/Kind erwartet. Rebif kann während der Stillzeit angewendet werden.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Auswirkungen der Krankheit oder ihrer Behandlung können Ihre Fähigkeiten bei der Bedienung von Maschinen beeinflussen. Falls Sie davon betroffen sind, besprechen Sie dies bitte mit Ihrem Arzt.

Rebif enthält Natrium und Benzylalkohol

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

Dieses Arzneimittel enthält 2,5 mg Benzylalkohol pro Dosis. Benzylalkohol kann allergische Reaktionen hervorrufen.

Benzylalkohol wurde mit dem Risiko schwerwiegender Nebenwirkungen, einschließlich Atemproblemen (so genanntes „Gasping-Syndrom“) bei Kleinkindern, in Verbindung gebracht.

Wenden Sie dieses Arzneimittel bei Kleinkindern (unter 3 Jahren) nicht länger als eine Woche an, außer auf Anraten Ihres Arztes oder Apothekers.

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie an einer Leber- oder Nierenerkrankung leiden, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker um Rat, da sich in Ihrem Körper große Mengen Benzylalkohol anreichern und Nebenwirkungen verursachen können (so genannte „metabolische Azidose“).

3. Wie ist Rebif anzuwenden?

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Dosierung

Die übliche Dosis beträgt 44 Mikrogramm (12 Millionen I.E.) dreimal pro Woche. Ihr Arzt hat Ihnen eine niedrigere Dosierung von 22 Mikrogramm (6 Millionen I.E.) dreimal pro Woche verschrieben. Diese niedrigere Dosis wird empfohlen für Patienten, die die höhere Dosierung nicht vertragen können.

Rebif sollte dreimal pro Woche und, wenn möglich:

- immer an den gleichen drei Wochentagen (mit mindestens 48 Stunden Abstand, z. B. Montag, Mittwoch, Freitag) und
- zur gleichen Tageszeit (vorzugsweise abends) verabreicht werden.

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen (2 bis 17 Jahre alt)

Es wurden keine formellen klinischen Prüfungen mit Kindern oder Jugendlichen durchgeführt. Einige vorliegende klinische Daten deuten jedoch darauf hin, dass das Sicherheitsprofil bei Kindern und Jugendlichen, die Rebif 22 Mikrogramm oder Rebif 44 Mikrogramm dreimal wöchentlich erhalten, dem Sicherheitsprofil von Erwachsenen ähnelt.

Anwendung bei Kindern (unter 2 Jahren)

Rebif wird nicht für die Anwendung bei Kindern unter 2 Jahren empfohlen.

Art der Anwendung

- Rebif wird mit Hilfe eines Fertigpens namens „RebiDose“ unter die Haut (subkutan) gespritzt.
- Verwenden Sie jeden RebiDose nur einmal.
- Die erste(n) Injektion(en) muss/müssen unter der Aufsicht von entsprechend geschultem medizinischem Fachpersonal erfolgen. Nach einer entsprechenden Schulung können Sie selbst, ein Familienmitglied, Freund oder eine Pflegekraft den Rebif Fertipen zu Hause anwenden.
- Wenn Sie so verfahren, lesen Sie bitte aufmerksam die „RebiDose-Gebrauchsanleitung“, die in der Broschüre mitgeliefert wird und befolgen Sie diese.

Die Lösung darf nur angewendet werden, wenn sie klar bis opaleszent ist, keine Schwebstoffe enthält und keine sichtbaren Anzeichen von Zersetzung erkennbar sind.

Wenn Sie eine größere Menge von Rebif angewendet haben, als Sie sollten

Wenden Sie sich im Falle einer Überdosis bitte sofort an Ihren Arzt.

Wenn Sie die Anwendung von Rebif vergessen haben

Falls Sie eine Dosis versäumt haben, fahren Sie bitte am Tag der nächsten geplanten Dosis mit den Injektionen fort. Wenden Sie nicht die doppelte Menge an, wenn Sie die vorherige Anwendung vergessen haben.

Wenn Sie die Anwendung von Rebif abbrechen

Die Wirkung von Rebif ist möglicherweise nicht sofort bemerkbar. Deswegen dürfen Sie die Behandlung mit Rebif nicht unterbrechen, sondern müssen die Anwendung regelmäßig fortsetzen, um die gewünschte Wirkung zu erzielen. Sollten Sie über den Nutzen der Behandlung unsicher sein, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt.

Sie dürfen die Behandlung nicht abbrechen, bevor Sie Ihren Arzt konsultiert haben.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Informieren Sie bitte unverzüglich Ihren Arzt und beenden Sie die Anwendung von Rebif, wenn bei Ihnen eine der folgenden schweren Nebenwirkungen auftritt:

- **Schwere allergische (Überempfindlichkeits-) Reaktionen.** Wenn Sie unmittelbar nach Anwendung von Rebif plötzliche Atemnot verspüren, die möglicherweise zusammen mit Schwellung des Gesichts, der Lippen, der Zunge oder des Rachens, mit Nesselausschlag, Juckreiz am ganzen Körper und einem Schwächegefühl oder Mattigkeit auftritt, wenden Sie sich bitte unverzüglich an Ihren Arzt oder begeben sich dringend in ärztliche Obhut. Diese Nebenwirkungen sind *selten* (können bei bis zu 1 von 1.000 Behandelten auftreten).
- Informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt, wenn bei Ihnen eines der folgenden Symptome auftritt, das möglicherweise auf ein **Leberproblem** hinweist: Gelbsucht (Gelbfärbung der Haut und der Augäpfel), ausgedehnter Juckreiz, Appetitverlust gepaart mit Übelkeit und Erbrechen und Neigung zu Blutergüssen. Schwere Leberprobleme können mit weiteren Symptomen einhergehen, z.B. Konzentrationsstörungen, Schläfrigkeit und Verwirrtheit.
- Eine **Depression** tritt bei Patienten, die wegen Multipler Sklerose behandelt werden, *häufig* (bei bis zu 1 von 10 Behandelten) auf. Wenn Sie **depressiv sind oder Selbstmordgedanken entwickeln**, berichten Sie dies sofort Ihrem Arzt.

Wenden Sie sich an Ihren Arzt, wenn Sie eine der folgenden Nebenwirkungen bemerken:

- **Grippeähnliche Symptome**, wie Kopfschmerzen, Fieber, Schüttelfrost, Muskel- und Gelenkschmerzen, Müdigkeit und Übelkeit, sind *sehr häufig* (können bei mehr als 1 von 10 Behandelten auftreten).
Diese Symptome sind gewöhnlich leicht, treten am Anfang der Behandlung häufiger auf und gehen mit Fortdauer der Behandlung zurück.
Um die Symptome zu lindern, kann Ihr Arzt Sie anweisen, ein fiebersenkendes Schmerzmittel vor einer Rebif-Dosis und sodann für 24 Stunden nach jeder Injektion einzunehmen.
- **Reaktionen an der Injektionsstelle**, einschließlich Hautrötung, Schwellung, Hautverfärbung, Entzündung, Schmerzen und Hautdegeneration, sind *sehr häufig*.
Das Auftreten von Reaktionen an der Injektionsstelle lässt gewöhnlich mit der Zeit nach. *Gelegentlich* (bei bis zu 1 von 100 Behandelten) treten Gewebeerstörung (Nekrose), ein Abszess und Schwellung an der Injektionsstelle auf.
Beachten Sie die Empfehlungen im Abschnitt „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“, um das Risiko für das Auftreten von Reaktionen an der Injektionsstelle zu verringern.
Die Injektionsstelle kann sich infizieren (*gelegentlich*); die Haut kann anschwellen, empfindlich werden oder verhärten, und das gesamte Hautareal kann stark schmerzen. Fragen Sie Ihren Arzt um Rat, falls eines dieser Symptome bei Ihnen auftritt.
- Bestimmte **Labortestergebnisse** können sich verändern. Diese Veränderungen werden im Allgemeinen vom Patienten nicht wahrgenommen (keine Symptome), sind normalerweise reversibel und leicht und machen meist keine besondere Behandlung erforderlich.
Die Anzahl der roten Blutkörperchen, der weißen Blutkörperchen oder der Blutplättchen kann entweder unabhängig von einander (*sehr häufig*) oder gleichzeitig (*selten*) verringert sein. Mögliche Symptome, die auf diese Veränderungen zurückzuführen sind, können Müdigkeit, eine reduzierte Infektabwehr, Blutergüsse oder unerklärliche Blutungen sein.
Leberfunktionstests können gestört werden (*sehr häufig*). Auch Entzündungen der Leber wurden berichtet (*gelegentlich*). Wenn Sie Symptome bemerken, die auf eine Leberfunktionsstörung hinweisen, wie z.B. Appetitverlust in Kombination mit anderen Symptomen, wie Übelkeit, Erbrechen oder Gelbsucht, wenden Sie sich bitte unverzüglich an Ihren Arzt (siehe oben „Informieren Sie bitte unverzüglich Ihren Arzt“).
- Eine **Schilddrüsenfunktionsstörung** tritt *gelegentlich* auf. Die Schilddrüse kann entweder zu stark oder unzureichend arbeiten. Diese Veränderungen der Schilddrüsenfunktion werden meist

nicht vom Patienten als Symptome wahrgenommen, Ihr Arzt kann jedoch, falls angezeigt, eine Testung empfehlen.

- Scheinbarer **MS-Rückfall** (*Häufigkeit unbekannt*): Es besteht die Möglichkeit, dass zu Beginn Ihrer Behandlung mit Rebif bei Ihnen Symptome auftreten, die denen eines Multiple Sklerose-Rückfalls ähneln. Zum Beispiel können sich Ihre Muskeln sehr empfindlich oder schwach anfühlen, was Sie daran hindert, sich zu bewegen, wie Sie wollen. In einigen Fällen treten solche Symptome zusammen mit Fieber oder grippeähnlichen Symptomen, wie oben beschrieben, auf. Wenn Sie solche Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt.

Andere mögliche Nebenwirkungen beinhalten:

Sehr häufig (können bei mehr als 1 von 10 Behandelten auftreten):

- Kopfschmerzen

Häufig (können bei bis zu 1 von 10 Behandelten auftreten):

- Schlafstörungen
- Durchfall, Übelkeit, Erbrechen
- Juckreiz, Hautausschlag
- Muskel- und Gelenkschmerzen
- Müdigkeit, Fieber, Schüttelfrost
- Haarausfall

Gelegentlich (können bei bis zu 1 von 100 Behandelten auftreten):

- Nesselsucht
- Epileptische Anfälle
- Leberentzündung (Hepatitis)
- Atemprobleme
- Blutgerinnsel, wie z. B. eine tiefe Venenthrombose
- Netzhautstörungen, wie Entzündungen oder Blutgerinnsel, die zu Sehstörungen führen (Beeinträchtigungen beim Sehen, Verlust des Sehvermögens)
- Vermehrtes Schwitzen

Selten (können bei bis zu 1 von 1.000 Behandelten auftreten):

- Suizidversuch
- Schwerwiegende Hautreaktionen – einige mit Schleimhautschädigung
- Blutgerinnsel in den kleinen Blutgefäßen, die Auswirkungen auf Ihre Nieren haben können (thrombotisch-thrombozytopenische Purpura oder hämolytisch-urämisches Syndrom). Die Symptome können vermehrte Blutergüsse, Blutungen, Fieber, extremes Schwächegefühl, Kopfschmerzen, Schwindelgefühl oder Benommenheit umfassen. Ihr Arzt wird möglicherweise Veränderungen in Ihrem Blut und Ihrer Nierenfunktion feststellen.
- Arzneimittelinduzierter Lupus erythematosus: eine Nebenwirkung, die nach Langzeitbehandlung mit Rebif auftreten kann. Symptome können sich äußern als Muskelschmerzen, Gelenkschmerzen und -schwellung sowie Hautausschlag. Es können sich auch andere Anzeichen wie Fieber, Gewichtsverlust und Müdigkeit entwickeln. Üblicherweise klingen die Symptome innerhalb von einer oder zwei Wochen nach Beendigung der Behandlung wieder ab.
- Nierenprobleme einschließlich Narbenbildung, was zu einer Verringerung der Nierenfunktion führen kann.

Wenn Sie einige oder alle der folgenden Symptome an sich bemerken:

- schaumiger Urin
- Müdigkeit
- Schwellungen, vor allem im Bereich der Knöchel und Augenlider, sowie Gewichtszunahme, informieren Sie bitte Ihren Arzt, da es sich hierbei um Anzeichen eines möglichen Nierenproblems handeln könnte.

Die folgenden Nebenwirkungen wurden im Zusammenhang mit der Gabe von Interferon-beta berichtet (Häufigkeit nicht bekannt)

- Schwindel
- Nervosität
- Appetitverlust
- Erweiterung der Blutgefäße und Herzklopfen
- Unregelmäßigkeiten und/oder Veränderungen der Menstruationsblutung
- Pulmonale arterielle Hypertonie – eine Krankheit, bei der eine schwerwiegende Verengung der Blutgefäße in den Lungen vorliegt, die zu hohem Blutdruck in den Blutgefäßen führt, die das Blut vom Herz zu den Lungen transportieren. Pulmonale arterielle Hypertonie wurde zu verschiedenen Zeitpunkten während der Behandlung beobachtet, unter anderem bis zu einige Jahre nach Beginn der Behandlung mit Rebif.
- Entzündung des Fettgewebes unter der Haut (Pannikulitis), wodurch sich die Haut hart anfühlen kann und sich möglicherweise schmerzhafte rote Knoten oder Flecken bilden.

Beenden Sie oder verändern Sie die Arzneimittelanwendung nicht ohne Anweisung Ihres Arztes.

Kinder und Jugendliche

Die Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen ähneln den bei Erwachsenen beobachteten Nebenwirkungen.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Rebif aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett nach „Verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden.

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C).

Nicht einfrieren. (Um ein versehentliches Einfrieren zu verhindern, lagern Sie die Packung nicht in der Nähe des Gefrierfaches.)

Zur Anwendung unterwegs können Sie Rebif aus dem Kühlschrank entnehmen und bei maximal 25°C über einen einmaligen Zeitraum bis zu 14 Tagen aufbewahren. Rebif muss danach wieder in den Kühlschrank zurückgelegt und vor Ablauf des Verfalldatums verbraucht werden.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht verwenden, wenn Sie Folgendes bemerken: Sichtbare Anzeichen von Zersetzung, z.B. wenn die Lösung nicht mehr klar ist oder Schwebeteilchen enthält.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Rebif enthält

- Der Wirkstoff ist: Interferon beta-1a. Jeder Fertipen enthält 22 Mikrogramm Interferon beta-1a, entsprechend 6 Millionen internationaler Einheiten (I.E.).
- Die sonstigen Bestandteile sind: Mannitol, Poloxamer 188, L-Methionin, Benzylalkohol, Natriumacetat, Essigsäure, Natriumhydroxid und Wasser für Injektionszwecke.

Wie Rebif aussieht und Inhalt der Packung

Rebif ist als Injektionslösung im Fertipen erhältlich und kann selbst verabreicht werden. Die Rebif-Lösung ist klar bis opaleszent. Der Fertipen ist gebrauchsfertig und enthält 0,5 ml Injektionslösung. Rebif ist in Packungen zu 1, 3 oder 12 Fertipens (RebiDose) erhältlich. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Niederlande

Hersteller

Merck Serono S.p.A.
Via delle Magnolie 15
70026 Modugno (Bari),
Italien

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

RebiDose-Gebrauchsanleitung

WIE DER REBIF FERTIGPEN (RebiDose) ANGEWENDET WIRD

- Dieser Abschnitt informiert Sie darüber, wie der RebiDose angewendet wird.
- Rebif wird unter die Haut (subkutan) gespritzt.
- Verwenden Sie jeden RebiDose nur einmal.
- Die erste(n) Injektion(en) muss/müssen unter der Aufsicht von entsprechend geschultem medizinischem Fachpersonal erfolgen. Nach einer entsprechenden Schulung können Sie selbst, ein Familienmitglied, Freund oder eine Pflegekraft RebiDose zu Hause anwenden. Wenn Sie Fragen zur Injektion haben, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt, Ihre Pflegekraft oder Ihren Apotheker.
- **Lesen Sie die folgenden Hinweise aufmerksam, bevor Sie den RebiDose verwenden.**

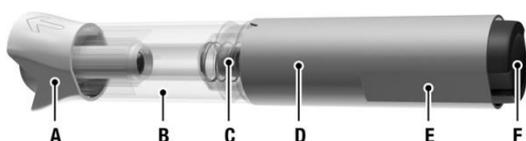
Erforderliche Utensilien

Um sich selbst eine Injektion zu verabreichen, benötigen Sie:

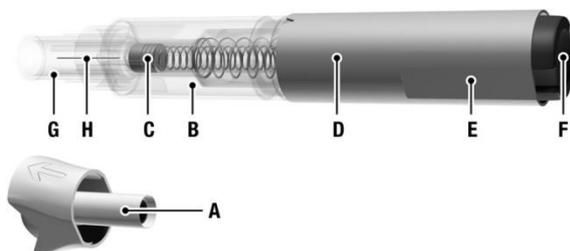
- Einen neuen RebiDose und
- Alkoholtupfer oder ähnliches.
- Einen trockenen Wattebausch oder Baumwollgaze.

Die Abbildung unten zeigt, wie der RebiDose aussieht.

Vor der Injektion



Nach der Injektion

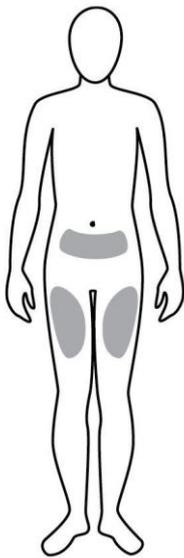


- A. Schnappdeckel
- B. Durchsichtiger Kontrollbereich
- C. Kolben
- D. Dosis-Etikett
- E. Hauptgehäuse
- F. Knopf
- G. Schutzvorrichtung
- H. Nadel

Vor der Injektion

- Waschen Sie sich Ihre Hände gründlich mit Wasser und Seife.
- Entfernen Sie den RebiDose aus der Blisterpackung, indem Sie die Plastikfolie abziehen.
- Überprüfen Sie das Aussehen von Rebif durch das durchsichtige Fenster. Es muss klar bis opaleszent sein, und es dürfen keine Schwebstoffe und keine sichtbaren Anzeichen von Zersetzung erkennbar sein. Wenn Schwebstoffe oder andere sichtbare Anzeichen von Zersetzung erkennbar sind, verwenden Sie Rebif nicht und verständigen Sie Ihren Arzt, Ihre Pflegekraft oder Ihren Apotheker.
- Kontrollieren Sie das Verfalldatum auf dem Etikett des RebiDose oder auf dem Umkarton (angegeben nach „Verw. bis“). Wenn das Verfalldatum überschritten ist, darf der RebiDose nicht mehr verwendet werden.

Wo RebiDose injiziert wird



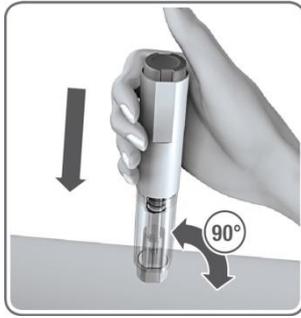
- Wählen Sie eine Injektionsstelle. Ihr Arzt wird Sie über geeignete Injektionsstellen informieren (günstige Stellen sind z.B. die Oberschenkel oder der Unterbauch).
- Notieren Sie sich bei jeder Anwendung die Injektionsstelle und wechseln Sie jedes Mal die Injektionsstelle, damit an ein und derselben Stelle nicht zu oft injiziert wird. So verringern Sie das Risiko von Gewebsschädigungen (Nekrosen).
- **BITTE BEACHTEN SIE:** Wählen Sie für die Injektion keine Stellen, an denen Sie Schwellungen, feste Knoten oder Schmerzen spüren können. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Pflegepersonal über alle Auffälligkeiten, die Sie entdecken.

Wie RebiDose injiziert wird

- Entfernen Sie den Schnappdeckel **erst**, wenn Sie für die Verabreichung der Injektion bereit sind.
- Verwenden Sie vor der Injektion einen Alkoholtupfer, um die Haut an der Injektionsstelle zu reinigen. Lassen Sie die Haut trocknen. Wenn etwas Alkohol auf der Haut verbleibt, können Sie ein brennendes Gefühl verspüren.



- Halten Sie den RebiDose am Hauptgehäuse fest und entfernen mit der anderen Hand den Schnappdeckel.



- Halten Sie den RebiDose im rechten Winkel (90°) zur Injektionsstelle. Drücken Sie den Pen gegen Ihre Haut, bis Sie Widerstand spüren. Dadurch wird der Knopf entsperrt.



- Pressen Sie den Pen mit ausreichendem Druck auf die Haut und drücken Sie mit dem Daumen auf den Knopf. Sie hören ein Klickgeräusch, das den Beginn der Injektion anzeigt und der Kolben setzt sich in Bewegung. Drücken Sie RebiDose für mindestens 10 Sekunden auf die Haut, damit das gesamte Arzneimittel injiziert wird. Wenn die Injektion begonnen hat, brauchen Sie den Knopf nicht länger mit dem Daumen nach unten zu drücken.



- Entfernen Sie RebiDose von der Injektionsstelle. Die Nadel wird automatisch von einer Schutzvorrichtung umschlossen, die einrastet und Sie vor der Nadel schützt.

Nach der Injektion



- Schauen Sie durch das durchsichtige Fenster und vergewissern Sie sich, dass der Kolben, wie in der Abbildung gezeigt, nach unten gewandert ist.
- Vergewissern Sie sich, dass keine Flüssigkeit mehr zu sehen ist. Sollte noch Flüssigkeit sichtbar sein, wurde das Arzneimittel nicht vollständig injiziert. Wenden Sie sich in diesem Fall an Ihren Arzt oder Ihre Pflegekraft.

- Massieren Sie die Injektionsstelle sanft mit einem trockenen Wattebausch oder Baumwollgaze.
- **Setzen** Sie den Schnappdeckel der Nadel **nicht** wieder auf den schon benutzten RebiDose auf, da die Nadel jetzt durch die Schutzvorrichtung bedeckt ist. **Stecken Sie Ihre Finger nicht in die Öffnung der Schutzvorrichtung**, RebiDose ist nur zur einmaligen Anwendung vorgesehen und darf **niemals** wiederverwendet werden.
- Sobald Sie die Injektion beendet haben, entsorgen Sie sofort den RebiDose. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie man den RebiDose sicher entsorgt.

Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt, Ihre Pflegekraft oder Ihren Apotheker.

Diese „Gebrauchsanleitung“ wurde zuletzt überarbeitet im

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Rebif 44 Mikrogramm Injektionslösung im Fertipen Interferon beta-1a

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Rebif und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Rebif beachten?
3. Wie ist Rebif anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Rebif aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Rebif und wofür wird es angewendet?

Rebif wird zu einer Klasse von Arzneimitteln gezählt, die man Interferone nennt. Das sind natürliche Substanzen, die Botschaften zwischen Zellen vermitteln. Interferone kommen im Körper vor und spielen eine wichtige Rolle im Immunsystem. Durch Mechanismen, die noch nicht genau bekannt sind, helfen Interferone, Schäden, die durch Multiple Sklerose im zentralen Nervensystem entstehen, zu begrenzen.

Rebif ist ein hochgereinigtes lösliches Protein, das dem im menschlichen Körper vorkommenden natürlichen Interferon beta sehr ähnlich ist.

Rebif wird zur Behandlung der Multiplen Sklerose angewendet. Es verringert nachweislich die Anzahl und Schwere von Schüben und verlangsamt das Fortschreiten der Behinderung. Das Arzneimittel ist außerdem für die Anwendung bei Patienten zugelassen, bei denen ein einzelnes klinisches Ereignis eingetreten ist, das wahrscheinlich ein erstes Zeichen einer Multiplen Sklerose darstellt.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Rebif beachten?

Rebif darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen natürliches oder rekombinantes Interferon beta oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind;
- wenn Sie schwere Depressionen haben.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Rebif anwenden.

- Rebif darf nur unter Aufsicht Ihres Arztes angewendet werden.
- Lesen Sie vor der Behandlung mit Rebif bitte sorgfältig die Gebrauchsanleitung des RebiDose, die in einer separaten Broschüre zur Verfügung gestellt wird und befolgen Sie diese. Dadurch kann das Auftreten von Gewebeschädigungen an der Injektionsstelle (Nekrosen), die bei Rebif-

Patienten beobachtet wurden, reduziert werden. Wenn bei Ihnen lokale Reaktionen an der Haut auftreten, die Sie beunruhigen, konsultieren Sie bitte Ihren Arzt.

- Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Rebif anwenden, wenn Sie eine Allergie oder Überempfindlichkeit gegen andere Arzneimittel haben.
- Während der Behandlung können Blutgerinnsel in den kleinen Blutgefäßen auftreten. Diese Blutgerinnsel können Auswirkungen auf Ihre Nieren haben. Dies kann mehrere Wochen bis mehrere Jahre nach Beginn der Behandlung mit Rebif auftreten. Ihr Arzt wird Ihren Blutdruck, Ihr Blut (Anzahl der Blutplättchen) und Ihre Nierenfunktion überwachen.

Informieren Sie bitte Ihren Arzt, wenn Sie an einer Erkrankung

- des Knochenmarks,
- der Nieren,
- der Leber,
- des Herzens,
- oder der Schilddrüse leiden,
- sowie wenn Sie Depressionen
- oder in der Vergangenheit epileptische Anfälle hatten.

In diesen Fällen muss Ihr Arzt die Behandlung und jede etwaige Verschlechterung dieser Leiden engmaschig überwachen.

Anwendung von Rebif zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel anwenden, kürzlich andere Arzneimittel angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel anzuwenden. Bitte informieren Sie insbesondere Ihren Arzt, wenn Sie Antiepileptika oder Antidepressiva einnehmen.

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat. Es werden keine schädlichen Auswirkungen auf das gestillte Neugeborene/Kind erwartet. Rebif kann während der Stillzeit angewendet werden.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Auswirkungen der Krankheit oder ihrer Behandlung können Ihre Fähigkeiten bei der Bedienung von Maschinen beeinflussen. Falls Sie davon betroffen sind, besprechen Sie dies bitte mit Ihrem Arzt.

Rebif enthält Natrium und Benzylalkohol

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

Dieses Arzneimittel enthält 2,5 mg Benzylalkohol pro Dosis. Benzylalkohol kann allergische Reaktionen hervorrufen.

Benzylalkohol wurde mit dem Risiko schwerwiegender Nebenwirkungen, einschließlich Atemproblemen (so genanntes „Gaspings-Syndrom“) bei Kleinkindern, in Verbindung gebracht.

Wenden Sie dieses Arzneimittel bei Kleinkindern (unter 3 Jahren) nicht länger als eine Woche an, außer auf Anraten Ihres Arztes oder Apothekers.

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie an einer Leber- oder Nierenerkrankung leiden, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker um Rat, da sich in Ihrem Körper große Mengen Benzylalkohol anreichern und Nebenwirkungen verursachen können (so genannte „metabolische Azidose“).

3. Wie ist Rebif anzuwenden?

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Dosierung

Patienten, bei denen ein einzelnes klinisches Ereignis eingetreten ist

Die übliche Dosis beträgt 44 Mikrogramm (12 Millionen I.E.) dreimal pro Woche.

Patienten mit Multipler Sklerose

Die übliche Dosis beträgt 44 Mikrogramm (12 Millionen I.E.) dreimal pro Woche.

Eine niedrigere Dosierung von 22 Mikrogramm (6 Millionen I.E.) dreimal pro Woche wird empfohlen für Patienten, die die höhere Dosierung nicht vertragen können.

Rebif sollte dreimal pro Woche und, wenn möglich:

- immer an den gleichen drei Wochentagen (mit mindestens 48 Stunden Abstand, z. B. Montag, Mittwoch, Freitag) und
- zur gleichen Tageszeit (vorzugsweise abends) verabreicht werden.

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen (2 bis 17 Jahre alt)

Es wurden keine formellen klinischen Prüfungen mit Kindern oder Jugendlichen durchgeführt. Einige vorliegende klinische Daten deuten jedoch darauf hin, dass das Sicherheitsprofil bei Kindern und Jugendlichen, die Rebif 22 Mikrogramm oder Rebif 44 Mikrogramm dreimal wöchentlich erhalten, dem Sicherheitsprofil von Erwachsenen ähnelt.

Anwendung bei Kindern (unter 2 Jahren)

Rebif wird nicht für die Anwendung bei Kindern unter 2 Jahren empfohlen.

Art der Anwendung

- Rebif wird mit Hilfe eines Fertigpens namens „RebiDose“ unter die Haut (subkutan) gespritzt.
- Verwenden Sie jeden RebiDose nur einmal.
- Die erste(n) Injektion(en) muss/müssen unter der Aufsicht von entsprechend geschultem medizinischem Fachpersonal erfolgen. Nach einer entsprechenden Schulung können Sie selbst, ein Familienmitglied, Freund oder eine Pflegekraft den Rebif Fertipen zu Hause anwenden.
- Wenn Sie so verfahren, lesen Sie bitte aufmerksam die „RebiDose-Gebrauchsanleitung“, die in der Broschüre mitgeliefert wird und befolgen Sie diese.

Die Lösung darf nur angewendet werden, wenn sie klar bis opaleszent ist, keine Schwebstoffe enthält und keine sichtbaren Anzeichen von Zersetzung erkennbar sind.

Wenn Sie eine größere Menge von Rebif angewendet haben, als Sie sollten

Wenden Sie sich im Falle einer Überdosis bitte sofort an Ihren Arzt.

Wenn Sie die Anwendung von Rebif vergessen haben

Falls Sie eine Dosis versäumt haben, fahren Sie bitte am Tag der nächsten geplanten Dosis mit den Injektionen fort. Wenden Sie nicht die doppelte Menge an, wenn Sie die vorherige Anwendung vergessen haben.

Wenn Sie die Anwendung von Rebif abbrechen

Die Wirkung von Rebif ist möglicherweise nicht sofort bemerkbar. Deswegen dürfen Sie die Behandlung mit Rebif nicht unterbrechen, sondern müssen die Anwendung regelmäßig fortsetzen, um die gewünschte Wirkung zu erzielen. Sollten Sie über den Nutzen der Behandlung unsicher sein, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt.

Sie dürfen die Behandlung nicht abbrechen, bevor Sie Ihren Arzt konsultiert haben.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Informieren Sie bitte unverzüglich Ihren Arzt und beenden Sie die Anwendung von Rebif, wenn bei Ihnen eine der folgenden schweren Nebenwirkungen auftritt:

- **Schwere allergische (Überempfindlichkeits-) Reaktionen.** Wenn Sie unmittelbar nach Anwendung von Rebif plötzliche Atemnot verspüren, die möglicherweise zusammen mit Schwellung des Gesichts, der Lippen, der Zunge oder des Rachens, mit Nesselausschlag, Juckreiz am ganzen Körper und einem Schwächegefühl oder Mattigkeit auftritt, wenden Sie sich bitte unverzüglich an Ihren Arzt oder begeben sich dringend in ärztliche Obhut. Diese Nebenwirkungen sind *selten* (können bei bis zu 1 von 1.000 Behandelten auftreten).
- Informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt, wenn bei Ihnen eines der folgenden Symptome auftritt, das möglicherweise auf ein **Leberproblem** hinweist: Gelbsucht (Gelbfärbung der Haut und der Augäpfel), ausgedehnter Juckreiz, Appetitverlust gepaart mit Übelkeit und Erbrechen und Neigung zu Blutergüssen. Schwere Leberprobleme können mit weiteren Symptomen einhergehen, z.B. Konzentrationsstörungen, Schläfrigkeit und Verwirrtheit.
- Eine **Depression** tritt bei Patienten, die wegen Multipler Sklerose behandelt werden, *häufig* (bei bis zu 1 von 10 Behandelten) auf. Wenn Sie **depressiv sind oder Selbstmordgedanken entwickeln**, berichten Sie dies sofort Ihrem Arzt.

Wenden Sie sich an Ihren Arzt, wenn Sie eine der folgenden Nebenwirkungen bemerken:

- **Grippeähnliche Symptome**, wie Kopfschmerzen, Fieber, Schüttelfrost, Muskel- und Gelenkschmerzen, Müdigkeit und Übelkeit, sind *sehr häufig* (können bei mehr als 1 von 10 Behandelten auftreten).
Diese Symptome sind gewöhnlich leicht, treten am Anfang der Behandlung häufiger auf und gehen mit Fortdauer der Behandlung zurück.
Um die Symptome zu lindern, kann Ihr Arzt Sie anweisen, ein fiebersenkendes Schmerzmittel vor einer Rebif-Dosis und sodann für 24 Stunden nach jeder Injektion einzunehmen.
- **Reaktionen an der Injektionsstelle**, einschließlich Hautrötung, Schwellung, Hautverfärbung, Entzündung, Schmerzen und Hautdegeneration, sind *sehr häufig*.
Das Auftreten von Reaktionen an der Injektionsstelle lässt gewöhnlich mit der Zeit nach. *Gelegentlich* (bei bis zu 1 von 100 Behandelten) treten Gewebeerstörung (Nekrose), ein Abszess und Schwellung an der Injektionsstelle auf.
Beachten Sie die Empfehlungen im Abschnitt „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“, um das Risiko für das Auftreten von Reaktionen an der Injektionsstelle zu verringern.
Die Injektionsstelle kann sich infizieren (*gelegentlich*); die Haut kann anschwellen, empfindlich werden oder verhärten, und das gesamte Hautareal kann stark schmerzen. Fragen Sie Ihren Arzt um Rat, falls eines dieser Symptome bei Ihnen auftritt.
- Bestimmte **Labortestergebnisse** können sich verändern. Diese Veränderungen werden im Allgemeinen vom Patienten nicht wahrgenommen (keine Symptome), sind normalerweise reversibel und leicht und machen meist keine besondere Behandlung erforderlich.
Die Anzahl der roten Blutkörperchen, der weißen Blutkörperchen oder der Blutplättchen kann entweder unabhängig von einander (*sehr häufig*) oder gleichzeitig (*selten*) verringert sein. Mögliche Symptome, die auf diese Veränderungen zurückzuführen sind, können Müdigkeit, eine reduzierte Infektabwehr, Blutergüsse oder unerklärliche Blutungen sein.
Leberfunktionstests können gestört werden (*sehr häufig*). Auch Entzündungen der Leber wurden berichtet (*gelegentlich*). Wenn Sie Symptome bemerken, die auf eine Leberfunktionsstörung hinweisen, wie z.B. Appetitverlust in Kombination mit anderen Symptomen, wie Übelkeit,

Erbrechen oder Gelbsucht, wenden Sie sich bitte unverzüglich an Ihren Arzt (siehe oben „Informieren Sie bitte unverzüglich Ihren Arzt“).

- Eine **Schilddrüsenfunktionsstörung** tritt *gelegentlich* auf. Die Schilddrüse kann entweder zu stark oder unzureichend arbeiten. Diese Veränderungen der Schilddrüsenfunktion werden meist nicht vom Patienten als Symptome wahrgenommen, Ihr Arzt kann jedoch, falls angezeigt, eine Testung empfehlen.
- Scheinbarer **MS-Rückfall** (*Häufigkeit unbekannt*): Es besteht die Möglichkeit, dass zu Beginn Ihrer Behandlung mit Rebif bei Ihnen Symptome auftreten, die denen eines Multiple Sklerose-Rückfalls ähneln. Zum Beispiel können sich Ihre Muskeln sehr empfindlich oder schwach anfühlen, was Sie daran hindert, sich zu bewegen, wie Sie wollen. In einigen Fällen treten solche Symptome zusammen mit Fieber oder grippeähnlichen Symptomen, wie oben beschrieben, auf. Wenn Sie solche Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt.

Andere mögliche Nebenwirkungen beinhalten:

Sehr häufig (können bei mehr als 1 von 10 Behandelten auftreten):

- Kopfschmerzen

Häufig (können bei bis zu 1 von 10 Behandelten auftreten):

- Schlafstörungen
- Durchfall, Übelkeit, Erbrechen
- Juckreiz, Hautausschlag
- Muskel- und Gelenkschmerzen
- Müdigkeit, Fieber, Schüttelfrost
- Haarausfall

Gelegentlich (können bei bis zu 1 von 100 Behandelten auftreten):

- Nesselsucht
- Epileptische Anfälle
- Leberentzündung (Hepatitis)
- Atemprobleme
- Blutgerinnsel, wie z. B. eine tiefe Venenthrombose
- Netzhautstörungen, wie Entzündungen oder Blutgerinnsel, die zu Sehstörungen führen (Beeinträchtigungen beim Sehen, Verlust des Sehvermögens)
- Vermehrtes Schwitzen

Selten (können bei bis zu 1 von 1.000 Behandelten auftreten):

- Suizidversuch
- Schwerwiegende Hautreaktionen – einige mit Schleimhautschädigung
- Blutgerinnsel in den kleinen Blutgefäßen, die Auswirkungen auf Ihre Nieren haben können (thrombotisch-thrombozytopenische Purpura oder hämolytisch-urämisches Syndrom). Die Symptome können vermehrte Blutergüsse, Blutungen, Fieber, extremes Schwächegefühl, Kopfschmerzen, Schwindelgefühl oder Benommenheit umfassen. Ihr Arzt wird möglicherweise Veränderungen in Ihrem Blut und Ihrer Nierenfunktion feststellen.
- Arzneimittelinduzierter Lupus erythematoses: eine Nebenwirkung, die nach Langzeitbehandlung mit Rebif auftreten kann. Symptome können sich äußern als Muskelschmerzen, Gelenkschmerzen und -schwellung sowie Hautausschlag. Es können sich auch andere Anzeichen wie Fieber, Gewichtsverlust und Müdigkeit entwickeln. Üblicherweise klingen die Symptome innerhalb von einer oder zwei Wochen nach Beendigung der Behandlung wieder ab.

- Nierenprobleme einschließlich Narbenbildung, was zu einer Verringerung der Nierenfunktion führen kann.
Wenn Sie einige oder alle der folgenden Symptome an sich bemerken:
 - schaumiger Urin
 - Müdigkeit
 - Schwellungen, vor allem im Bereich der Knöchel und Augenlider, sowie Gewichtszunahme, informieren Sie bitte Ihren Arzt, da es sich hierbei um Anzeichen eines möglichen Nierenproblems handeln könnte.

Die folgenden Nebenwirkungen wurden im Zusammenhang mit der Gabe von Interferon-beta berichtet (Häufigkeit nicht bekannt)

- Schwindel
- Nervosität
- Appetitverlust
- Erweiterung der Blutgefäße und Herzklopfen
- Unregelmäßigkeiten und/oder Veränderungen der Menstruationsblutung
- Pulmonale arterielle Hypertonie – eine Krankheit, bei der eine schwerwiegende Verengung der Blutgefäße in den Lungen vorliegt, die zu hohem Blutdruck in den Blutgefäßen führt, die das Blut vom Herz zu den Lungen transportieren. Pulmonale arterielle Hypertonie wurde zu verschiedenen Zeitpunkten während der Behandlung beobachtet, unter anderem bis zu einige Jahre nach Beginn der Behandlung mit Rebif.
- Entzündung des Fettgewebes unter der Haut (Pannikulitis), wodurch sich die Haut hart anfühlen kann und sich möglicherweise schmerzhafte rote Knoten oder Flecken bilden.

Beenden Sie oder verändern Sie die Arzneimittelanwendung nicht ohne Anweisung Ihres Arztes.

Kinder und Jugendliche

Die Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen ähneln den bei Erwachsenen beobachteten Nebenwirkungen.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Rebif aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett nach „Verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden.

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C).

Nicht einfrieren. (Um ein versehentliches Einfrieren zu verhindern, lagern Sie die Packung nicht in der Nähe des Gefrierfaches.)

Zur Anwendung unterwegs können Sie Rebif aus dem Kühlschrank entnehmen und bei maximal 25°C über einen einmaligen Zeitraum bis zu 14 Tagen aufbewahren. Rebif muss danach wieder in den Kühlschrank zurückgelegt und vor Ablauf des Verfalldatums verbraucht werden.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht verwenden, wenn Sie Folgendes bemerken: Sichtbare Anzeichen von Zersetzung, z.B. wenn die Lösung nicht mehr klar ist oder Schwebeteilchen enthält.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Rebif enthält

- Der Wirkstoff ist: Interferon beta-1a. Jeder Fertipen enthält 44 Mikrogramm Interferon beta-1a, entsprechend 12 Millionen internationaler Einheiten (I.E.).
- Die sonstigen Bestandteile sind: Mannitol, Poloxamer 188, L-Methionin, Benzylalkohol, Natriumacetat, Essigsäure, Natriumhydroxid und Wasser für Injektionszwecke.

Wie Rebif aussieht und Inhalt der Packung

Rebif ist als Injektionslösung im Fertipen erhältlich und kann selbst verabreicht werden. Die Rebif-Lösung ist klar bis opaleszent. Der Fertipen ist gebrauchsfertig und enthält 0,5 ml Injektionslösung. Rebif ist in Packungen zu 1, 3 oder 12 Fertipens (RebiDose) erhältlich. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Niederlande

Hersteller

Merck Serono S.p.A.
Via delle Magnolie 15
70026 Modugno (Bari),
Italien

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

RebiDose-Gebrauchsanleitung

WIE DER REBIF FERTIGPEN (RebiDose) ANGEWENDET WIRD

- Dieser Abschnitt informiert Sie darüber, wie der RebiDose angewendet wird.
- Rebif wird unter die Haut (subkutan) gespritzt.
- Verwenden Sie jeden RebiDose nur einmal.
- Die erste(n) Injektion(en) muss/müssen unter der Aufsicht von entsprechend geschultem medizinischem Fachpersonal erfolgen. Nach einer entsprechenden Schulung können Sie selbst, ein Familienmitglied, Freund oder eine Pflegekraft RebiDose zu Hause anwenden. Wenn Sie Fragen zur Injektion haben, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt, Ihre Pflegekraft oder Ihren Apotheker.
- **Lesen Sie die folgenden Hinweise aufmerksam, bevor Sie den RebiDose verwenden.**

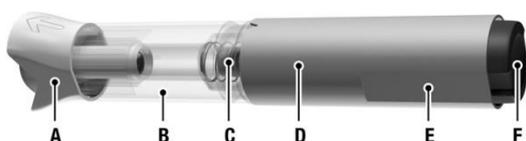
Erforderliche Utensilien

Um sich selbst eine Injektion zu verabreichen, benötigen Sie:

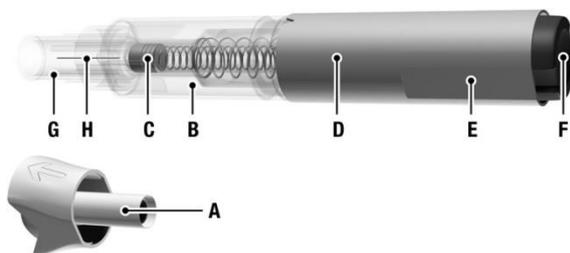
- Einen neuen RebiDose und
- Alkoholtupfer oder ähnliches.
- Einen trockenen Wattebausch oder Baumwollgaze.

Die Abbildung unten zeigt, wie der RebiDose aussieht.

Vor der Injektion



Nach der Injektion

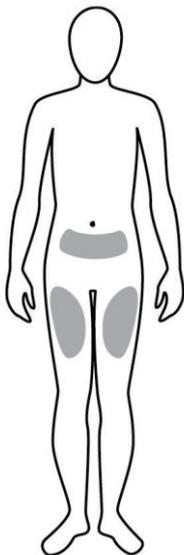


- A. Schnappdeckel
- B. Durchsichtiger Kontrollbereich
- C. Kolben
- D. Dosis-Etikett
- E. Hauptgehäuse
- F. Knopf
- G. Schutzvorrichtung
- H. Nadel

Vor der Injektion

- Waschen Sie sich Ihre Hände gründlich mit Wasser und Seife.
- Entfernen Sie den RebiDose aus der Blisterpackung, indem Sie die Plastikfolie abziehen.
- Überprüfen Sie das Aussehen von Rebif durch das durchsichtige Fenster. Es muss klar bis opaleszent sein, und es dürfen keine Schwebstoffe und keine sichtbaren Anzeichen von Zersetzung erkennbar sein. Wenn Schwebstoffe oder andere sichtbare Anzeichen von Zersetzung erkennbar sind, verwenden Sie Rebif nicht und verständigen Sie Ihren Arzt, Ihre Pflegekraft oder Ihren Apotheker.
- Kontrollieren Sie das Verfalldatum auf dem Etikett des RebiDose oder auf dem Umkarton (angegeben nach „Verw. bis“). Wenn das Verfalldatum überschritten ist, darf der RebiDose nicht mehr verwendet werden.

Wo RebiDose injiziert wird



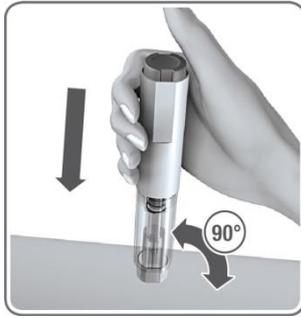
- Wählen Sie eine Injektionsstelle. Ihr Arzt wird Sie über geeignete Injektionsstellen informieren (günstige Stellen sind z.B. die Oberschenkel oder der Unterbauch).
- Notieren Sie sich bei jeder Anwendung die Injektionsstelle und wechseln Sie jedes Mal die Injektionsstelle, damit an ein und derselben Stelle nicht zu oft injiziert wird. So verringern Sie das Risiko von Gewebsschädigungen (Nekrosen).
- **BITTE BEACHTEN SIE:** Wählen Sie für die Injektion keine Stellen, an denen Sie Schwellungen, feste Knoten oder Schmerzen spüren können. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Pflegepersonal über alle Auffälligkeiten, die Sie entdecken.

Wie RebiDose injiziert wird

- Entfernen Sie den Schnappdeckel **erst**, wenn Sie für die Verabreichung der Injektion bereit sind.
- Verwenden Sie vor der Injektion einen Alkoholtupfer, um die Haut an der Injektionsstelle zu reinigen. Lassen Sie die Haut trocknen. Wenn etwas Alkohol auf der Haut verbleibt, können Sie ein brennendes Gefühl verspüren.



- Halten Sie den RebiDose am Hauptgehäuse fest und entfernen mit der anderen Hand den Schnappdeckel.



- Halten Sie den RebiDose im rechten Winkel (90°) zur Injektionsstelle. Drücken Sie den Pen gegen Ihre Haut, bis Sie Widerstand spüren. Dadurch wird der Knopf entsperrt.



- Pressen Sie den Pen mit ausreichendem Druck auf die Haut und drücken Sie mit dem Daumen auf den Knopf. Sie hören ein Klickgeräusch, das den Beginn der Injektion anzeigt und der Kolben setzt sich in Bewegung. Drücken Sie RebiDose für mindestens 10 Sekunden auf die Haut, damit das gesamte Arzneimittel injiziert wird. Wenn die Injektion begonnen hat, brauchen Sie den Knopf nicht länger mit dem Daumen nach unten zu drücken.



- Entfernen Sie RebiDose von der Injektionsstelle. Die Nadel wird automatisch von einer Schutzvorrichtung umschlossen, die einrastet und Sie vor der Nadel schützt.

Nach der Injektion



- Schauen Sie durch das durchsichtige Fenster und vergewissern Sie sich, dass der Kolben, wie in der Abbildung gezeigt, nach unten gewandert ist.
- Vergewissern Sie sich, dass keine Flüssigkeit mehr zu sehen ist. Sollte noch Flüssigkeit sichtbar sein, wurde das Arzneimittel nicht vollständig injiziert. Wenden Sie sich in diesem Fall an Ihren Arzt oder Ihre Pflegekraft.

- Massieren Sie die Injektionsstelle sanft mit einem trockenen Wattebausch oder Baumwollgaze.
- **Setzen** Sie den Schnappdeckel der Nadel **nicht** wieder auf den schon benutzten RebiDose auf, da die Nadel jetzt durch die Schutzvorrichtung bedeckt ist. **Stecken Sie Ihre Finger nicht in die Öffnung der Schutzvorrichtung**, RebiDose ist nur zur einmaligen Anwendung vorgesehen und darf **niemals** wiederverwendet werden.
- Sobald Sie die Injektion beendet haben, entsorgen Sie sofort den RebiDose. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie man den RebiDose sicher entsorgt.

Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt, Ihre Pflegekraft oder Ihren Apotheker.

Diese „Gebrauchsanleitung“ wurde zuletzt überarbeitet im

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Rebif 8,8 Mikrogramm - Injektionslösung im Fertigpen

Rebif 22 Mikrogramm - Injektionslösung im Fertigpen

Interferon beta-1a

Startpackung

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Rebif und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Rebif beachten?
3. Wie ist Rebif anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Rebif aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Rebif und wofür wird es angewendet?

Rebif wird zu einer Klasse von Arzneimitteln gezählt, die man Interferone nennt. Das sind natürliche Substanzen, die Botschaften zwischen Zellen vermitteln. Interferone kommen im Körper vor und spielen eine wichtige Rolle im Immunsystem. Durch Mechanismen, die noch nicht genau bekannt sind, helfen Interferone, Schäden, die durch Multiple Sklerose im zentralen Nervensystem entstehen, zu begrenzen.

Rebif ist ein hochgereinigtes lösliches Protein, das dem im menschlichen Körper vorkommenden natürlichen Interferon beta sehr ähnlich ist.

Rebif wird zur Behandlung der Multiplen Sklerose angewendet. Es verringert nachweislich die Anzahl und Schwere von Schüben und verlangsamt das Fortschreiten der Behinderung. Das Arzneimittel ist außerdem für die Anwendung bei Patienten zugelassen, bei denen ein einzelnes klinisches Ereignis eingetreten ist, das wahrscheinlich ein erstes Zeichen einer Multiplen Sklerose darstellt.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Rebif beachten?

Rebif darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen natürliches oder rekombinantes Interferon beta oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind;
- wenn Sie schwere Depressionen haben.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Rebif anwenden.

- Rebif darf nur unter Aufsicht Ihres Arztes angewendet werden.
- Lesen Sie vor der Behandlung mit Rebif bitte sorgfältig die Gebrauchsanleitung des RebiDose, die in einer separaten Broschüre zur Verfügung gestellt wird und befolgen Sie diese. Dadurch kann das Auftreten von Gewebeschädigungen an der Injektionsstelle (Nekrosen), die bei Rebif-Patienten beobachtet wurden, reduziert werden. Wenn bei Ihnen lokale Reaktionen an der Haut auftreten, die Sie beunruhigen, konsultieren Sie bitte Ihren Arzt.
- Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Rebif anwenden, wenn Sie eine Allergie oder Überempfindlichkeit gegen andere Arzneimittel haben.
- Während der Behandlung können Blutgerinnsel in den kleinen Blutgefäßen auftreten. Diese Blutgerinnsel können Auswirkungen auf Ihre Nieren haben. Dies kann mehrere Wochen bis mehrere Jahre nach Beginn der Behandlung mit Rebif auftreten. Ihr Arzt wird Ihren Blutdruck, Ihr Blut (Anzahl der Blutplättchen) und Ihre Nierenfunktion überwachen.

Informieren Sie bitte Ihren Arzt, wenn Sie an einer Erkrankung

- des Knochenmarks,
- der Nieren,
- der Leber,
- des Herzens,
- oder der Schilddrüse leiden,
- sowie wenn Sie Depressionen
- oder in der Vergangenheit epileptische Anfälle hatten.

In diesen Fällen muss Ihr Arzt die Behandlung und jede etwaige Verschlechterung dieser Leiden engmaschig überwachen.

Anwendung von Rebif zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel anwenden, kürzlich andere Arzneimittel angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel anzuwenden. Bitte informieren Sie insbesondere Ihren Arzt, wenn Sie Antiepileptika oder Antidepressiva einnehmen.

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat. Es werden keine schädlichen Auswirkungen auf das gestillte Neugeborene/Kind erwartet. Rebif kann während der Stillzeit angewendet werden.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Auswirkungen der Krankheit oder ihrer Behandlung können Ihre Fähigkeiten bei der Bedienung von Maschinen beeinflussen. Falls Sie davon betroffen sind, besprechen Sie dies bitte mit Ihrem Arzt.

Rebif enthält Natrium und Benzylalkohol

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

Dieses Arzneimittel enthält 1,0 mg Benzylalkohol pro 0,2 ml Dosierung bzw. 2,5 mg Benzylalkohol pro 0,5 ml Dosierung. Benzylalkohol kann allergische Reaktionen hervorrufen.

Benzylalkohol wurde mit dem Risiko schwerwiegender Nebenwirkungen, einschließlich Atemproblemen (so genanntes „Gasping-Syndrom“) bei Kleinkindern, in Verbindung gebracht.

Wenden Sie dieses Arzneimittel bei Kleinkindern (unter 3 Jahren) nicht länger als eine Woche an, außer auf Anraten Ihres Arztes oder Apothekers.

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie an einer Leber- oder Nierenerkrankung leiden, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker um Rat, da sich in Ihrem Körper große Mengen Benzylalkohol anreichern und Nebenwirkungen verursachen können (so genannte „metabolische Azidose“).

3. Wie ist Rebif anzuwenden?

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Behandlungsbeginn

Die Behandlung beginnt mit einem langsamen Anstieg der Dosis, der sogenannten „Dosistitration“, über einen Zeitraum von 4 Wochen, um einige der Nebenwirkungen zu reduzieren. Hierfür wird folgendes Dosierungsschema empfohlen:

- Während der ersten und zweiten Woche ist dreimal wöchentlich Rebif 8,8 Mikrogramm zu injizieren.
- Während der dritten und vierten Woche ist dreimal wöchentlich Rebif 22 Mikrogramm zu injizieren.

Ab der fünften Woche, wenn Sie Ihre Einleitungsphase abgeschlossen haben, müssen Sie das von Ihrem Arzt verschriebene normale Dosierungsschema befolgen.

Dosierung

Die übliche Dosis beträgt dreimal wöchentlich 44 Mikrogramm (12 Millionen I.E.).

Eine niedrigere Dosierung von 22 Mikrogramm (6 Millionen I.E.) dreimal pro Woche wird empfohlen für Patienten mit Multipler Sklerose, die die höhere Dosierung nicht vertragen können.

Rebif sollte dreimal pro Woche und, wenn möglich:

- immer an den gleichen drei Wochentagen (mit mindestens 48 Stunden Abstand, z. B. Montag, Mittwoch, Freitag) und
- zur gleichen Tageszeit (vorzugsweise abends) verabreicht werden.

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen (2 bis 17 Jahre alt)

Es wurden keine formellen klinischen Prüfungen mit Kindern oder Jugendlichen durchgeführt. Einige vorliegende klinische Daten deuten jedoch darauf hin, dass das Sicherheitsprofil bei Kindern und Jugendlichen, die Rebif 22 Mikrogramm oder Rebif 44 Mikrogramm dreimal wöchentlich erhalten, dem Sicherheitsprofil von Erwachsenen ähnelt.

Anwendung bei Kindern (unter 2 Jahren)

Rebif wird nicht für die Anwendung bei Kindern unter 2 Jahren empfohlen.

Art der Anwendung

- Rebif wird mit Hilfe eines Fertigpens namens „RebiDose“ unter die Haut (subkutan) gespritzt.
- Verwenden Sie jeden RebiDose nur einmal.
- Die erste(n) Injektion(en) muss/müssen unter der Aufsicht von entsprechend geschultem medizinischem Fachpersonal erfolgen. Nach einer entsprechenden Schulung können Sie selbst, ein Familienmitglied, Freund oder eine Pflegekraft den Rebif Fertipen zu Hause anwenden.
- Wenn Sie so verfahren, lesen Sie bitte aufmerksam die „RebiDose-Gebrauchsanleitung“, die in der Broschüre mitgeliefert wird und befolgen Sie diese.

Die Lösung darf nur angewendet werden, wenn sie klar bis opaleszent ist, keine Schwebstoffe enthält und keine sichtbaren Anzeichen von Zersetzung erkennbar sind.

Wenn Sie eine größere Menge von Rebif angewendet haben, als Sie sollten

Wenden Sie sich im Falle einer Überdosis bitte sofort an Ihren Arzt.

Wenn Sie die Anwendung von Rebif vergessen haben

Falls Sie eine Dosis versäumt haben, fahren Sie bitte am Tag der nächsten geplanten Dosis mit den Injektionen fort. Wenden Sie nicht die doppelte Menge an, wenn Sie die vorherige Anwendung vergessen haben.

Wenn Sie die Anwendung von Rebif abbrechen

Die Wirkung von Rebif ist möglicherweise nicht sofort bemerkbar. Deswegen dürfen Sie die Behandlung mit Rebif nicht unterbrechen, sondern müssen die Anwendung regelmäßig fortsetzen, um die gewünschte Wirkung zu erzielen. Sollten Sie über den Nutzen der Behandlung unsicher sein, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt.

Sie dürfen die Behandlung nicht abbrechen, bevor Sie Ihren Arzt konsultiert haben.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Informieren Sie bitte unverzüglich Ihren Arzt und beenden Sie die Anwendung von Rebif, wenn bei Ihnen eine der folgenden schweren Nebenwirkungen auftritt:

- **Schwere allergische (Überempfindlichkeits-) Reaktionen.** Wenn Sie unmittelbar nach Anwendung von Rebif plötzliche Atemnot verspüren, die möglicherweise zusammen mit Schwellung des Gesichts, der Lippen, der Zunge oder des Rachens, mit Nesselausschlag, Juckreiz am ganzen Körper und einem Schwächegefühl oder Mattigkeit auftritt, wenden Sie sich bitte unverzüglich an Ihren Arzt oder begeben sich dringend in ärztliche Obhut. Diese Nebenwirkungen sind *selten* (können bei bis zu 1 von 1.000 Behandelten auftreten).
- Informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt, wenn bei Ihnen eines der folgenden Symptome auftritt, das möglicherweise auf ein **Leberproblem** hinweist: Gelbsucht (Gelbfärbung der Haut und der Augäpfel), ausgedehnter Juckreiz, Appetitverlust gepaart mit Übelkeit und Erbrechen und Neigung zu Blutergüssen. Schwere Leberprobleme können mit weiteren Symptomen einhergehen, z.B. Konzentrationsstörungen, Schläfrigkeit und Verwirrtheit.
- Eine **Depression** tritt bei Patienten, die wegen Multipler Sklerose behandelt werden, *häufig* (bei bis zu 1 von 10 Behandelten) auf. Wenn Sie **depressiv sind oder Selbstmordgedanken entwickeln**, berichten Sie dies sofort Ihrem Arzt.

Wenden Sie sich an Ihren Arzt, wenn Sie eine der folgenden Nebenwirkungen bemerken:

- **Grippeähnliche Symptome**, wie Kopfschmerzen, Fieber, Schüttelfrost, Muskel- und Gelenkschmerzen, Müdigkeit und Übelkeit, sind *sehr häufig* (können bei mehr als 1 von 10 Behandelten auftreten).
Diese Symptome sind gewöhnlich leicht, treten am Anfang der Behandlung häufiger auf und gehen mit Fortdauer der Behandlung zurück.
Um die Symptome zu lindern, kann Ihr Arzt Sie anweisen, ein fiebersenkendes Schmerzmittel vor einer Rebif-Dosis und sodann für 24 Stunden nach jeder Injektion einzunehmen.
- **Reaktionen an der Injektionsstelle**, einschließlich Hautrötung, Schwellung, Hautverfärbung, Entzündung, Schmerzen und Hautdegeneration, sind *sehr häufig*.
Das Auftreten von Reaktionen an der Injektionsstelle lässt gewöhnlich mit der Zeit nach.
Gelegentlich (bei bis zu 1 von 100 Behandelten) treten Gewebeerstörung (Nekrose), ein Abszess und Schwellung an der Injektionsstelle auf.

Beachten Sie die Empfehlungen im Abschnitt „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“, um das Risiko für das Auftreten von Reaktionen an der Injektionsstelle zu verringern. Die Injektionsstelle kann sich infizieren (*gelegentlich*); die Haut kann anschwellen, empfindlich werden oder verhärten, und das gesamte Hautareal kann stark schmerzen. Fragen Sie Ihren Arzt um Rat, falls eines dieser Symptome bei Ihnen auftritt.

- Bestimmte **Labortestergebnisse** können sich verändern. Diese Veränderungen werden im Allgemeinen vom Patienten nicht wahrgenommen (keine Symptome), sind normalerweise reversibel und leicht und machen meist keine besondere Behandlung erforderlich. Die Anzahl der roten Blutkörperchen, der weißen Blutkörperchen oder der Blutplättchen kann entweder unabhängig von einander (*sehr häufig*) oder gleichzeitig (*selten*) verringert sein. Mögliche Symptome, die auf diese Veränderungen zurückzuführen sind, können Müdigkeit, eine reduzierte Infektabwehr, Blutergüsse oder unerklärliche Blutungen sein. Leberfunktionstests können gestört werden (*sehr häufig*). Auch Entzündungen der Leber wurden berichtet (*gelegentlich*). Wenn Sie Symptome bemerken, die auf eine Leberfunktionsstörung hinweisen, wie z.B. Appetitverlust in Kombination mit anderen Symptomen, wie Übelkeit, Erbrechen oder Gelbsucht, wenden Sie sich bitte unverzüglich an Ihren Arzt (siehe oben „Informieren Sie bitte unverzüglich Ihren Arzt“).
- Eine **Schilddrüsenfunktionsstörung** tritt *gelegentlich* auf. Die Schilddrüse kann entweder zu stark oder unzureichend arbeiten. Diese Veränderungen der Schilddrüsenfunktion werden meist nicht vom Patienten als Symptome wahrgenommen, Ihr Arzt kann jedoch, falls angezeigt, eine Testung empfehlen.
- Scheinbarer **MS-Rückfall** (*Häufigkeit unbekannt*): Es besteht die Möglichkeit, dass zu Beginn Ihrer Behandlung mit Rebif bei Ihnen Symptome auftreten, die denen eines Multiple Sklerose-Rückfalls ähneln. Zum Beispiel können sich Ihre Muskeln sehr empfindlich oder schwach anfühlen, was Sie daran hindert, sich zu bewegen, wie Sie wollen. In einigen Fällen treten solche Symptome zusammen mit Fieber oder grippeähnlichen Symptomen, wie oben beschrieben, auf. Wenn Sie solche Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt.

Andere mögliche Nebenwirkungen beinhalten:

Sehr häufig (können bei mehr als 1 von 10 Behandelten auftreten):

- Kopfschmerzen

Häufig (können bei bis zu 1 von 10 Behandelten auftreten):

- Schlafstörungen
- Durchfall, Übelkeit, Erbrechen
- Juckreiz, Hautausschlag
- Muskel- und Gelenkschmerzen
- Müdigkeit, Fieber, Schüttelfrost
- Haarausfall

Gelegentlich (können bei bis zu 1 von 100 Behandelten auftreten):

- Nesselsucht
- Epileptische Anfälle
- Leberentzündung (Hepatitis)
- Atemprobleme
- Blutgerinnsel, wie z. B. eine tiefe Venenthrombose
- Netzhautstörungen, wie Entzündungen oder Blutgerinnsel, die zu Sehstörungen führen (Beeinträchtigungen beim Sehen, Verlust des Sehvermögens)
- Vermehrtes Schwitzen

Selten (können bei bis zu 1 von 1.000 Behandelten auftreten):

- Suizidversuch
- Schwerwiegende Hautreaktionen – einige mit Schleimhautschädigung
- Blutgerinnsel in den kleinen Blutgefäßen, die Auswirkungen auf Ihre Nieren haben können (thrombotisch-thrombozytopenische Purpura oder hämolytisch-urämisches Syndrom). Die Symptome können vermehrte Blutergüsse, Blutungen, Fieber, extremes Schwächegefühl, Kopfschmerzen, Schwindelgefühl oder Benommenheit umfassen. Ihr Arzt wird möglicherweise Veränderungen in Ihrem Blut und Ihrer Nierenfunktion feststellen.
- Arzneimittelinduzierter Lupus erythematodes: eine Nebenwirkung, die nach Langzeitbehandlung mit Rebif auftreten kann. Symptome können sich äußern als Muskelschmerzen, Gelenkschmerzen und -schwellung sowie Hautausschlag. Es können sich auch andere Anzeichen wie Fieber, Gewichtsverlust und Müdigkeit entwickeln. Üblicherweise klingen die Symptome innerhalb von einer oder zwei Wochen nach Beendigung der Behandlung wieder ab.
- Nierenprobleme einschließlich Narbenbildung, was zu einer Verringerung der Nierenfunktion führen kann.
Wenn Sie einige oder alle der folgenden Symptome an sich bemerken:
 - schaumiger Urin
 - Müdigkeit
 - Schwellungen, vor allem im Bereich der Knöchel und Augenlider, sowie Gewichtszunahme, informieren Sie bitte Ihren Arzt, da es sich hierbei um Anzeichen eines möglichen Nierenproblems handeln könnte.

Die folgenden Nebenwirkungen wurden im Zusammenhang mit der Gabe von Interferon-beta berichtet (Häufigkeit nicht bekannt)

- Schwindel
- Nervosität
- Appetitverlust
- Erweiterung der Blutgefäße und Herzklopfen
- Unregelmäßigkeiten und/oder Veränderungen der Menstruationsblutung
- Pulmonale arterielle Hypertonie – eine Krankheit, bei der eine schwerwiegende Verengung der Blutgefäße in den Lungen vorliegt, die zu hohem Blutdruck in den Blutgefäßen führt, die das Blut vom Herz zu den Lungen transportieren. Pulmonale arterielle Hypertonie wurde zu verschiedenen Zeitpunkten während der Behandlung beobachtet, unter anderem bis zu einige Jahre nach Beginn der Behandlung mit Rebif.
- Entzündung des Fettgewebes unter der Haut (Pannikulitis), wodurch sich die Haut hart anfühlen kann und sich möglicherweise schmerzhafte rote Knoten oder Flecken bilden.

Beenden Sie oder verändern Sie die Arzneimittelanwendung nicht ohne Anweisung Ihres Arztes.

Kinder und Jugendliche

Die Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen ähneln den bei Erwachsenen beobachteten Nebenwirkungen.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Rebif aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett nach „Verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden.

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C).

Nicht einfrieren. (Um ein versehentliches Einfrieren zu verhindern, lagern Sie die Packung nicht in der Nähe des Gefrierfaches.)

Zur Anwendung unterwegs können Sie Rebif aus dem Kühlschrank entnehmen und bei maximal 25°C über einen einmaligen Zeitraum bis zu 14 Tagen aufbewahren. Rebif muss danach wieder in den Kühlschrank zurückgelegt und vor Ablauf des Verfalldatums verbraucht werden.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht verwenden, wenn Sie Folgendes bemerken: Sichtbare Anzeichen von Zersetzung, z.B. wenn die Lösung nicht mehr klar ist oder Schwebeteilchen enthält.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Rebif enthält

- Der Wirkstoff ist: Interferon beta-1a.
 - Jeder 8,8 Mikrogramm Fertigpen enthält 8,8 Mikrogramm Interferon beta-1a, entsprechend 2,4 Millionen internationaler Einheiten (I.E.)
 - Jeder 22 Mikrogramm Fertigpen enthält 22 Mikrogramm Interferon beta-1a, entsprechend 6 Millionen internationaler Einheiten (I.E.)
- Die sonstigen Bestandteile sind: Mannitol, Poloxamer 188, L-Methionin, Benzylalkohol, Natriumacetat, Essigsäure, Natriumhydroxid und Wasser für Injektionszwecke.

Wie Rebif aussieht und Inhalt der Packung

Rebif 8,8 Mikrogramm ist als Injektionslösung im Fertigpen erhältlich und kann selbst verabreicht werden. Der Fertigpen ist gebrauchsfertig und enthält 0,2 ml Injektionslösung.

Rebif 22 Mikrogramm ist als Injektionslösung im Fertigpen erhältlich und kann selbst verabreicht werden. Der Fertigpen ist gebrauchsfertig und enthält 0,5 ml Injektionslösung.

Die Rebif-Lösung ist klar bis opaleszent.

Rebif 8,8 Mikrogramm und Rebif 22 Mikrogramm sind in einer Starterpackung erhältlich, die für die ersten 4 Behandlungswochen vorgesehen ist; während dieser Zeit wird eine allmähliche Steigerung der Rebif-Dosis empfohlen.

Diese Monatsstarterpackung enthält sechs Fertigpens Rebif 8,8 Mikrogramm und sechs Fertigpens Rebif 22 Mikrogramm.

Pharmazeutischer Unternehmer

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102
1082 MA Amsterdam
Niederlande

Hersteller

Merck Serono S.p.A.
Via delle Magnolie 15
70026 Modugno (Bari),
Italien

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

RebiDose-Gebrauchsanleitung

WIE DER REBIF FERTIGPEN (RebiDose) ANGEWENDET WIRD

- Dieser Abschnitt informiert Sie darüber, wie der RebiDose angewendet wird.
- Rebif wird unter die Haut (subkutan) gespritzt.
- Verwenden Sie jeden RebiDose nur einmal.
- Die erste(n) Injektion(en) muss/müssen unter der Aufsicht von entsprechend geschultem medizinischem Fachpersonal erfolgen. Nach einer entsprechenden Schulung können Sie selbst, ein Familienmitglied, Freund oder eine Pflegekraft RebiDose zu Hause anwenden. Wenn Sie Fragen zur Injektion haben, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt, Ihre Pflegekraft oder Ihren Apotheker.
- **Lesen Sie die folgenden Hinweise aufmerksam, bevor Sie den RebiDose verwenden.**

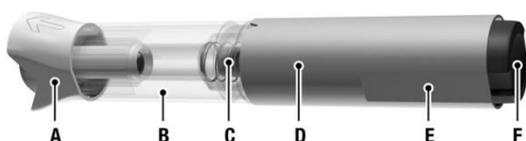
Erforderliche Utensilien

Um sich selbst eine Injektion zu verabreichen, benötigen Sie:

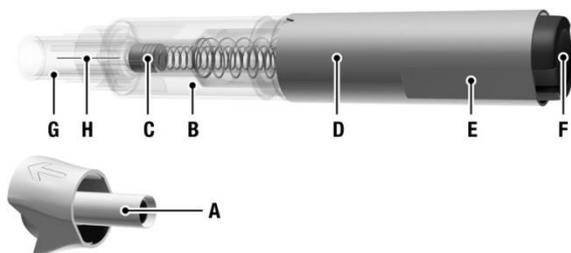
- Einen neuen RebiDose und
- Alkoholtupfer oder ähnliches.
- Einen trockenen Wattebausch oder Baumwollgaze.

Die Abbildung unten zeigt, wie der RebiDose aussieht.

Vor der Injektion



Nach der Injektion

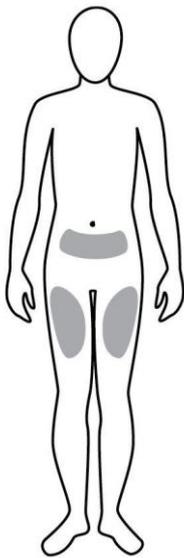


- A. Schnappdeckel
- B. Durchsichtiger Kontrollbereich
- C. Kolben
- D. Dosis-Etikett
- E. Hauptgehäuse
- F. Knopf
- G. Schutzvorrichtung
- H. Nadel

Vor der Injektion

- Waschen Sie sich Ihre Hände gründlich mit Wasser und Seife.
- Entfernen Sie den RebiDose aus der Blisterpackung, indem Sie die Plastikfolie abziehen.
- Überprüfen Sie das Aussehen von Rebif durch das durchsichtige Fenster. Es muss klar bis opaleszent sein, und es dürfen keine Schwebstoffe und keine sichtbaren Anzeichen von Zersetzung erkennbar sein. Wenn Schwebstoffe oder andere sichtbare Anzeichen von Zersetzung erkennbar sind, verwenden Sie Rebif nicht und verständigen Sie Ihren Arzt, Ihre Pflegekraft oder Ihren Apotheker.
- Kontrollieren Sie das Verfalldatum auf dem Etikett des RebiDose oder auf dem Umkarton (angegeben nach „Verw. bis“). Wenn das Verfalldatum überschritten ist, darf der RebiDose nicht mehr verwendet werden.

Wo RebiDose injiziert wird



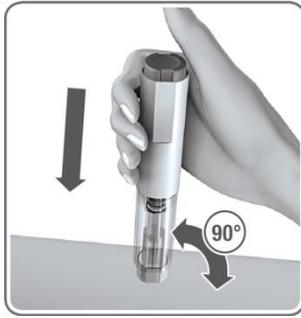
- Wählen Sie eine Injektionsstelle. Ihr Arzt wird Sie über geeignete Injektionsstellen informieren (günstige Stellen sind z.B. die Oberschenkel oder der Unterbauch).
- Notieren Sie sich bei jeder Anwendung die Injektionsstelle und wechseln Sie jedes Mal die Injektionsstelle, damit an ein und derselben Stelle nicht zu oft injiziert wird. So verringern Sie das Risiko von Gewebsschädigungen (Nekrosen).
- **BITTE BEACHTEN SIE:** Wählen Sie für die Injektion keine Stellen, an denen Sie Schwellungen, feste Knoten oder Schmerzen spüren können. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Pflegepersonal über alle Auffälligkeiten, die Sie entdecken.

Wie RebiDose injiziert wird

- Entfernen Sie den Schnappdeckel **erst**, wenn Sie für die Verabreichung der Injektion bereit sind.
- Verwenden Sie vor der Injektion einen Alkoholtupfer, um die Haut an der Injektionsstelle zu reinigen. Lassen Sie die Haut trocknen. Wenn etwas Alkohol auf der Haut verbleibt, können Sie ein brennendes Gefühl verspüren.



- Halten Sie den RebiDose am Hauptgehäuse fest und entfernen mit der anderen Hand den Schnappdeckel.



- Halten Sie den RebiDose im rechten Winkel (90°) zur Injektionsstelle. Drücken Sie den Pen gegen Ihre Haut, bis Sie Widerstand spüren. Dadurch wird der Knopf entsperrt.



- Pressen Sie den Pen mit ausreichendem Druck auf die Haut und drücken Sie mit dem Daumen auf den Knopf. Sie hören ein Klickgeräusch, das den Beginn der Injektion anzeigt und der Kolben setzt sich in Bewegung. Drücken Sie RebiDose für mindestens 10 Sekunden auf die Haut, damit das gesamte Arzneimittel injiziert wird. Wenn die Injektion begonnen hat, brauchen Sie den Knopf nicht länger mit dem Daumen nach unten zu drücken.



- Entfernen Sie RebiDose von der Injektionsstelle. Die Nadel wird automatisch von einer Schutzvorrichtung umschlossen, die einrastet und Sie vor der Nadel schützt.

Nach der Injektion



- Schauen Sie durch das durchsichtige Fenster und vergewissern Sie sich, dass der Kolben, wie in der Abbildung gezeigt, nach unten gewandert ist.
- Vergewissern Sie sich, dass keine Flüssigkeit mehr zu sehen ist. Sollte noch Flüssigkeit sichtbar sein, wurde das Arzneimittel nicht vollständig injiziert. Wenden Sie sich in diesem Fall an Ihren Arzt oder Ihre Pflegekraft.

- Massieren Sie die Injektionsstelle sanft mit einem trockenen Wattebausch oder Baumwollgaze.
- **Setzen** Sie den Schnappdeckel der Nadel **nicht** wieder auf den schon benutzten RebiDose auf, da die Nadel jetzt durch die Schutzvorrichtung bedeckt ist. **Stecken Sie Ihre Finger nicht in die Öffnung der Schutzvorrichtung**, RebiDose ist nur zur einmaligen Anwendung vorgesehen und darf **niemals** wiederverwendet werden.
- Sobald Sie die Injektion beendet haben, entsorgen Sie sofort den RebiDose. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie man den RebiDose sicher entsorgt.

Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt, Ihre Pflegekraft oder Ihren Apotheker.

Diese „Gebrauchsanleitung“ wurde zuletzt überarbeitet im