

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Rebif 22 mikrogram - injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver fyldt injektionssprøjte (0,5 ml) indeholder 22 mikrogram (6 MIE*) interferon beta-1a **.

* Millioner Internationale Enheder målt ved cytopatisk effekt (CPE) bioassay imod den "in-house" interferon beta-1a standard, som er kalibreret mod den gældende internationale NIH-standard (GB-23-902-531).

** Produceret i ovarieceller fra kinesisk hamster (CHO-K1) ved rekombinant DNA-teknologi.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på: Indeholder 2,5 mg benzylalkohol pr. dosis på 0,5 ml.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte.

Klar til opaliserende opløsning med pH 3,5 til 4,5 og osmolaritet på 250 til 450 mOsm/l.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Rebif er indiceret til behandling af patienter med attackvis multipel sklerose.

I kliniske studier var dette karakteriseret ved to eller flere akutte attacker i de foregående to år (se pkt. 5.1).

Der er ikke påvist virkninger på patienter med sekundær progressiv multipel sklerose uden attackaktivitet. Se pkt. 5.1.

4.2 Dosering og administration

Behandlingen bør igangsættes under vejledning af en læge med erfaring i behandling af sygdommen.

Rebif findes i tre styrker: 8,8 mikrogram, 22 mikrogram og 44 mikrogram. Til patienter, der skal starte behandling med Rebif, findes der en pakning med Rebif 8,8 mikrogram og Rebif 22 mikrogram, der svarer til patientens behov i den første måned af behandlingen.

Dosering

Den anbefalede dosis af Rebif er 44 mikrogram, som gives tre gange ugentligt ved subkutan injektion. En lavere dosis på 22 mikrogram, 3 gange ugentligt ved subkutan injektion, anbefales til patienter som ikke kan tolerere den højere dosis ifølge behandlende læge.

Ved opstart af Rebif-behandling skal dosis øges gradvist med henblik på udvikling af takyfylaksi, og dermed en reduktion af bivirkningerne. Opstartspakningen for Rebif svarer til patientens behov i løbet af den første måneds behandling.

Pædiatrisk population

Der er ikke udført formelle kliniske eller farmakokinetiske studier hos børn eller unge. Et pædiatrisk retrospektivt kohortestudie indsamlede imidlertid sikkerhedsdata for Rebif fra lægejournaler fra børn

(n=52) og unge (n=255). Resultaterne af dette studie tyder på, at sikkerhedsprofilen hos børn (2 til 11 år) og unge (12 til 17 år), der behandles med Rebif 22 mikrogram eller 44 mikrogram subkutan tre gange ugentligt, svarer til sikkerhedsprofilen hos voksne.

Rebifs sikkerhed og virkning hos børn under 2 år er endnu ikke klarlagt. Rebif bør ikke anvendes til denne aldersgruppe.

Administration

Rebif indgives som subkutan injektion. Før hver injektion og yderligere 24 timer efter hver injektion anbefales det at tage et smertestillende middel med antipyretisk effekt for at mindske de influenzalignende symptomer, der forbindes med behandling med Rebif.

På nuværende tidspunkt vides det ikke, hvor lang behandlingsperioden bør være. Der er kun vist sikkerhed og virkning af Rebif i en behandlingsperiode på 4 år. Det anbefales, at patienten bør evalueres mindst hvert andet år i de første 4 år efter påbegyndt behandling med Rebif. Derefter tager den behandlende læge en individuel beslutning om langtidsbehandling.

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for naturligt eller rekombinant interferon-beta eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
- Aktuell alvorlig depression og/eller selvmordstanker (se pkt. 4.4 og 4.8).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts handelsnavn og batchnummer tydeligt registreres.

Generelle anbefalinger

Patienterne bør informeres om de hyppigst forekommende bivirkninger i forbindelse med interferon beta-behandling, omfattende influenzalignende symptomer (se pkt. 4.8). Disse symptomer synes at forekomme hyppigst i begyndelsen af behandlingsperioden og at aftage i hyppighed og styrke ved fortsat behandling.

Trombotisk mikroangiopati (TMA)

Tilfælde af trombotisk mikroangiopati, der har manifesteret sig som trombotisk trombocytopenisk purpura (TTP) eller hæmolytisk uræmisk syndrom (HUS), herunder dødelige tilfælde, er indrapporteret i forbindelse med interferon-beta-præparater. Bivirkningen er indrapporteret på forskellige tidspunkter under behandlingen og kan forekomme fra flere uger til flere år efter start af interferon-beta-behandling. Blandt tidlige kliniske symptomer er trombocytopeni, nydebuteret hypertension, feber, symptomer fra centralnervesystemet (f.eks. konfusion og parese) og nedsat nyrefunktion. Laboratoriefund, der kan tyde på TMA, inkluderer nedsat trombocytal, forhøjet serumlaktatdehydrogenase (LDH) på grund af hæmolyse og schistocytter (erytrocytfragmentering) i et blodudstrykningspræparat. Hvis der derfor observeres kliniske symptomer på TMA, anbefales yderligere kontrol af trombocytal, serum-LDH, blodudstrykningspræparat og nyrefunktion. Hvis TMA diagnosticeres, er øjeblikkelig behandling nødvendig (udskiftning af plasma skal overvejes), og omgående seponering af Rebif anbefales.

Depression og selvmordstanker

Rebif skal administreres med forsigtighed til patienter med tidligere eller nuværende depressiv tilstand, specielt dem, som tidligere har haft selvmordstanker (se pkt. 4.3). Forøget frekvens af

depression og selvmordstanker er kendt hos multipel sklerose-patienter og i forbindelse med anvendelse af interferoner. Patienter, der behandles med Rebif, skal rådgives til øjeblikkeligt at oplyse deres læge omkring enhver form for symptom på depression og/eller selvmordstanker. Patienter, som har tendens til at udvikle depressioner, skal følges nøje gennem deres Rebif-behandling og behandles omstændeligt. Behandlingsophør med Rebif bør overvejes (se pkt. 4.3 og 4.8).

Krampeanfald

Rebif skal administreres med forsigtighed hos patienter, der tidligere har haft krampeanfald, og til dem, der behandles med antiepileptika, specielt hvis deres epilepsi ikke er fuldstændigt kontrolleret med antiepileptika (se pkt. 4.5 og 4.8).

Hjertesygdom

Patienter med hjertesygdomme såsom angina, kongestionshjertesvigt eller arrhythmia skal følges tæt, hvis deres kliniske tilstand bliver forværret ved behandling med interferon beta-1a. Influenzalignende symptomer i forbindelse med injektion af interferon beta 1a kan virke stressende på patienter med hjertesygdomme.

Nekrose på injektionsstedet

Der er rapporteret nekrose på injektionsstedet hos patienter, der anvender Rebif (se pkt. 4.8). For at minimere risikoen for nekrose på injektionsstedet anbefales patienter at:

- bruge en aseptisk injektionsteknik,
- skifte injektionssted ved hver dosering.

Proceduren mht. patientens injektionsteknik bør revideres jævnligt, specielt hvis der forekommer reaktioner på injektionsstedet.

Hvis patienten oplever irritation af huden såsom hævelse eller væskende injektionsmærker, skal patienten kontakte sin læge, før han/hun fortsætter med injektion af Rebif. Hvis patienten har adskillige læsioner, skal Rebif-behandlingen ophøre, indtil der har fundet opheling sted. Patienter med enkelte læsioner kan fortsætte behandlingen, forudsat at nekrosen ikke er for alvorlig.

Leverpåvirkning

I kliniske forsøg med Rebif var en asymptomatisk forhøjelse af hepatisk aminotransferase (især alanin-aminotransferase (ALAT)) almindelig, og 1-3% af patienterne fik forhøjelser af hepatisk aminotransferase fem gange over den øvre normalgrænse. Ved mangel på kliniske symptomer skal serum-ALAT-niveauet monitoreres før terapistart, efter 1, 3 og 6 måneder og derefter periodevist. Hvis ALAT stiger til mere end fem gange den øvre normalgrænse, bør det overvejes at reducere dosis af Rebif og herefter trappe langsomt op, når enzymniveauet er normaliseret. Rebif bør startes med forsigtighed hos patienter, som har haft signifikant leversygdom, patienter med kliniske tegn på aktiv leversygdom, ved alkoholmisbrug eller ved forhøjet serum-ALAT (>2,5 gange den øvre normalgrænse). Behandlingen med Rebif bør stoppes, hvis der forekommer gulsot eller andre kliniske symptomer på leverpåvirkning.

Rebif har ligesom andre beta interferoner potentialet til at fremkalde alvorlige leverskader inklusive akut hepatisk svigt (se pkt. 4.8). Hovedparten af tilfældene med alvorlig leverskade forekom i løbet af de første seks behandlingsmåneder. Mekanismen for de sjældne symptomatiske leverfunktionsforstyrrelser er ikke kendt. Der er ikke blevet identificeret specifikke risikofaktorer.

Nyrer og urinveje

Nefrotisk syndrom

Der er blevet rapporteret tilfælde af nefrotisk syndrom med forskellige underliggende nefropatier, herunder *collapsing fokal segmental glomerulosklerosis* (FSGS), *minimal change disease* (MCD), membranproliferativ glomerulonefritis (MPGN) og membranøs glomerulopati (MGN) under behandling med interferon-beta-præparater. Der blev rapporteret hændelser på forskellige tidspunkter i behandlingsforløbet, og de kan opstå efter flere års behandling med interferon-beta. Periodisk overvågning for tidlige tegn eller symptomer, f.eks. ødem, proteinuri og nedsat nyrefunktion anbefales, især hos patienter med en øget risiko for nyresygdom. Prompte behandling af nefrotisk syndrom er påkrævet, og seponering af Rebif bør overvejes.

Unormale laboratoriedata

Brugen af interferoner er forbundet med abnormiteter i laboratoriedata. Derfor, i tillæg til de laboratorietests, der normalt er påkrævet for at følge patienter med multipel sklerose, anbefales det at supplere med kontrol af leverenzymers og komplet tælling af blodceller, differentialtælling og blodpladetælling med regelmæssige intervaller (1, 3 og 6 måneder) efter behandlingsstart med Rebif og derefter periodevist ved mangel på kliniske symptomer.

Thyreoidea-sygdomme

Patienter som bliver behandlet med Rebif kan nogle gange udvikle nye eller forværrede thyreoidea-anomaliteter. Det anbefales at teste thyreoideafunktionen, før behandlingen påbegyndes, og hvis denne er unormal, bør den kontrolleres hver 6.-12. måned, efter at behandlingen er påbegyndt. Hvis thyreoideafunktionen er normal ved behandlingens start, er det ikke nødvendigt med rutinemæssig kontrol, men den bør kontrolleres, hvis der forekommer kliniske tegn på thyreoideapåvirkning (se pkt. 4.8).

Alvorlig nyre- og leversvigt og alvorlig knoglemarvssuppression

Forsigtighed og tæt opfølgning tilrådes, når interferon beta-1a gives til patienter med alvorlig nyre- og leversvigt og til patienter med alvorlig knoglemarvssuppression.

Neutraliserende antistoffer

Der kan udvikles serumneutraliserende antistoffer mod interferon beta-1a. Den nøjagtige forekomst af antistoffer er endnu usikker. Kliniske data antyder, at efter 24 til 48 måneders behandling med Rebif 22 mikrogram udvikler ca. 24% af patienterne vedvarende serumantistoffer mod interferon beta-1a. Forekomsten af antistoffer har vist sig at svække det farmakodynamiske respons på interferon beta-1a (beta-2 mikroglobulin og neopterin). Selv om den kliniske betydning af inducerede antistoffer ikke er fuldt belyst, er udvikling af neutraliserende antistoffer forbundet med reduceret virkning af kliniske og MRI-variabler. Hvis en patient responderer dårligt på behandling med Rebif og har neutraliserende antistoffer, bør den behandlende læge revurdere risk/benefit-forholdet ved fortsat Rebif-behandling. Brugen af forskellige assays til måling af serumantistoffer samt forskellige definitioner af grænsen for positive prøver begrænser muligheden for at sammenligne antigenicitet mellem forskellige produkter.

Andre former for multipel sklerose

Der foreligger kun sparsomme data om sikkerhed og virkning for MS-patienter uden bevaret gangfunktion. Rebif er endnu ikke undersøgt hos patienter med primær progressiv multipel sklerose og bør ikke anvendes til disse patienter.

Hjælpestoffer

Natriumindhold

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

Benzylalkohol

Dette lægemiddel indeholder benzylalkohol. Benzylalkohol kan medføre allergiske reaktioner.

Overvåg patienter under 3 år for vejrtrækningssymptomer.

Rådgiv patienter, som er gravide eller ammer, om den mulige risiko fra hjælpestoffet benzylalkohol, som kan ophobes med tiden og medføre metabolisk acidose. Anvendes med forsigtighed hos patienter med nedsat lever- eller nyrefunktion på grund af den mulige risiko fra hjælpestoffet benzylalkohol, som kan ophobes med tiden og forårsage metabolisk acidose.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført interaktionsstudier med interferon beta-1a hos mennesker.

Der er i forbindelse med interferoner rapporteret nedsat aktivitet af hepatisk cytokrom P450-afhængige enzymer hos mennesker og dyr. Der bør udvises forsigtighed, når der gives Rebif i forbindelse med medicinske produkter, der har et snævert terapeutisk indeks og i høj grad er afhængig af det hepatiske cytokrom P450-system for clearance, f.eks. antiepileptika og nogle typer antidepressiva.

Rebifs interaktion med kortikosteroider eller adrenokortikotropt hormon (ACTH) er ikke studeret systematisk. Kliniske studier indikerer, at multipel sklerose-patienter kan modtage Rebif og kortikosteroider eller ACTH under et recidiv.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

En stor datamængde (flere end 1.000 graviditetsudfald) fra registre og erfaring efter markedsføring indikerer ingen øget risiko for større medfødte misdannelser efter eksponering for interferon beta før konception eller eksponering i løbet af graviditetens første trimester. Eksponeringens varighed i løbet af det første trimester er imidlertid usikker, da data blev indsamlet, mens anvendelsen af interferon beta var kontraindiceret under graviditeten, og behandlingen blev sandsynligvis afbrudt, efter graviditeten blev opdaget og/eller bekræftet. Erfaringen med eksponering i løbet af graviditetens andet og tredje trimester er meget begrænset.

På grundlag af data fra dyr (se pkt. 5.3) er der en mulig øget risiko for spontan abort. Risikoen for spontan abort hos gravide kvinder, som er blevet eksponeret for interferon beta, kan ikke evalueres tilstrækkeligt på grundlag af aktuelt tilgængelige data, men indtil nu tyder data ikke på en øget risiko.

Hvis det er klinisk nødvendigt, kan Rebif overvejes under graviditeten.

Amning

Den begrænsede tilgængelige information om interferon beta-1as udskillelse i modermælk i tillæg med interferon betas kemiske/fysiologiske karakteristika antyder, at niveauerne af interferon beta-1a, der udskilles i human mælk, er ubetydelige. Der forventes ingen skadelige virkninger på de ammede nyfødte/spædbørn.

Rebif kan anvendes under amning.

Fertilitet

Rebifs virkning på fertilitet er ikke blevet undersøgt.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Centralnervesystemsrelaterede bivirkninger, der er forbundet med brugen af interferon beta (f.eks. svimmelhed) kan påvirke patientens evne til at føre motorkøretøj og betjene maskiner (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofil

De hyppigste bivirkninger ved Rebif-behandling er influenzalignende symptomer. Influenzalignende symptomer har en tendens til at være mest udtalt i starten af behandlingen, og frekvensen aftager ved fortsat behandling.

Ca. 70% af patienterne, som behandles med Rebif, kan forvente at opleve det typiske influenzalignende interferon-symptom inden for de første seks måneder efter start af behandlingen.

Ca. 30% af patienterne vil ligeledes opleve reaktioner ved injektionsstedet, overvejende mild inflammation eller erythem. Asymptomatisk forhøjelse af laboratorieparametrene for leverfunktion og formindskelse af leukocyttal er også almindelig.

Flertallet af bivirkninger, der er observeret med interferon beta-1a, er normalt lette og reversible og responderer godt på dosisreduktion. I tilfælde af alvorlige eller vedvarende bivirkninger må dosis af Rebif midlertidigt sættes ned eller midlertidigt afbrydes efter lægens skøn.

Liste over bivirkninger

De anførte bivirkninger er blevet identificeret fra såvel kliniske studier som rapporter efter markedsføring (*en stjerne [*] indikerer bivirkninger, der blev identificeret under overvågning efter markedsføring*). Følgende definitioner gælder for den frekvensterminologi, der bruges herefter: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$), hyppighed ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Blod og lymfesystem

Meget almindelig:

Neutropeni, lymfopeni, leukopeni, trombocytopeni, anæmi

Sjælden:

Trombotisk mikroangiopati, herunder trombotisk trombocytopenisk purpura/hæmolytisk uræmisk syndrom* (klasserelateret bivirkning ved interferon-beta-præparater; se pkt. 4.4), pancytopeni*

Det endokrine system

Ikke almindelig:

Thyreoidea-dysfunktion, oftest i form af hypo- eller hypertyreoidisme

Immunsystemet

Sjælden:

Anafylaktiske reaktioner*

Lever og galdeveje

Meget almindelig:

Asymptomatisk forhøjelse af aminotransferaser

Almindelig:

Svært forhøjede aminotransferaser

Ikke almindelig:

Hepatitis med eller uden gulsot*

Sjælden:

Leversvigt* (se pkt. 4.4), autoimmun hepatitis*

Psykiske forstyrrelser

Almindelig:

Depression, søvnløshed

Sjælden:

Selvmodsforsøg*

Nervesystemet

Meget almindelig:	Hovedpine
Ikke almindelig:	Krampeanfald*
Hyppeghed ikke kendt:	Forbigående neurologiske symptomer (dvs. hypæstesi, muskelspasmer, paræstesi, gangproblemer, muskelstivhed), der kan ligne eksacerbation af multipel sklerose*

Øjne

Ikke almindelig:	Retinale vaskulære sygdomme (dvs. retinopati, udnede eksudater (<i>cotten wool spots</i>), obstruktion af retinal arterie eller vene)*
------------------	--

Vaskulære sygdomme

Ikke almindelig:	Tromboemboliske hændelser*
------------------	----------------------------

Luftveje, thorax og mediastinum

Ikke almindelig:	Dyspnø*
Hyppeghed ikke kendt:	Pulmonal arteriel hypertension* (vedrørende klassebetegnelse for interferonlægemidler: se pulmonal arteriel hypertension nedenfor)

Mave-tarm-kanalen

Almindelig:	Diarré, opkastning, kvalme
-------------	----------------------------

Hud og subkutane væv

Almindelig:	Kløe, hududslæt, erytematøst udslæt, makulopapuløst udslæt, alopeci*
Ikke almindelig:	Urticaria*
Sjælden:	Angioødem*, erytema multiforme*, erytema multiforme-lignende hudreaktion*, Stevens-Johnsons syndrom*

Knogler, led, muskler og bindevæv

Almindelig:	Muskelsmerte, ledsmerter
Sjælden:	Lægemiddelinduceret lupus erythematosus*

Nyrer og urinveje

Sjælden:	Nefrotisk syndrom*, glomerulosklerose* (se pkt. 4.4)
----------	--

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet

Meget almindelig:	Inflammation ved injektionsstedet, reaktion ved injektionsstedet, influenzalignende symptomer
Almindelig:	Smerter ved injektionsstedet, træthed, stivhed, feber
Ikke almindelig:	Nekrose på injektionsstedet, hævelse på injektionsstedet, absces på injektionsstedet, infektioner på injektionsstedet*, øget svedtendens*
Sjælden:	Cellulitis på injektionsstedet*
Hyppeghed ikke kendt:	Panniculitis (opstod på injektionsstedet)

Pædiatrisk population

Der er ikke udført formelle kliniske eller farmakokinetiske studier hos børn eller unge. Begrænsede sikkerhedsdata tyder på, at sikkerhedsprofilen hos børn og unge (2 til 17 år), der behandles med Rebif 22 mikrogram eller 44 mikrogram tre gange ugentligt, svarer til sikkerhedsprofilen hos voksne.

Klasseeffekt

Administration af interferoner har været forbundet med anoreksi, svimmelhed, angst, arytmier, vasodilatation og palpitationer, menoragi og metroragi. Der kan forekomme en øget dannelse af autoantistoffer ved behandling med interferon-beta.

Pulmonal arteriel hypertension

Der er indberettet tilfælde af pulmonal arteriel hypertension (PAH) med lægemidler indeholdende interferon beta. Hændelserne blev indberettet på forskellige tidspunkter, herunder op til flere år efter påbegyndelse af behandlingen med interferon beta.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

I tilfælde af overdosering bør patienten indlægges til observation og passende understøttende behandling institueres.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Immunostimulanter, Interferoner, ATC-kode: L03-AB07.

Interferoner er en gruppe endogene glykoproteiner, der er udrustet med immunmodulerende, antivirale og antiproliferative egenskaber.

Rebif (interferon beta-1a) har den samme aminosyresekvens som endogent, humant interferon beta. Det produceres i mammary celler (ovarieceller fra kinesisk hamster) og er derfor glykosyleret som det naturlige protein.

Uanset administrationsvejen er der tydelige farmakodynamiske ændringer forbundet med administrationen af Rebif. Efter en enkelt dosis stiger den intracellulære aktivitet og serumaktiviteten af 2-5A synthetase og serumkoncentrationen af beta-2-mikroglobulin og neopterin inden for 24 timer og begynder at aftage inden for 2 dage. Intramuskulær og subkutan administration resulterer i fuldt sammenligneligt respons. Efter gentagen subkutan administration med den samme dosis 4 gange med 48 timers mellemrum forbliver de biologiske responser forhøjet uden nogen tegn på toleransudvikling.

Biologiske responsmarkører (f.eks. 2',5'-OAS-aktivitet, neopterin og beta-2-mikroglobulin) induceres efter subkutane doser af interferon beta-1a administreret til raske frivillige forsøgspersoner. Tiden til maksimumkoncentration efter en enkelt subkutan injektion var 24 til 48 timer for neopterin, beta-2-mikroglobulin og 2',5'-OAS, 12 timer for MX1 og 24 timer for OAS1- og OAS2-genekspression. Maksimumkoncentrationer på samme niveau og efter samme tidsrum blev observeret efter første og sjette administration for de fleste af disse markører.

Den nøjagtige virkningsmekanisme for Rebif i behandlingen af multipel sklerose er stadig under udforskning.

Recidiverende-remitterende multipel sklerose

Sikkerheden og virkningen af Rebif er blevet evalueret hos patienter med recidiverende-remitterende multipel sklerose ved dosering fra 11 til 44 mikrogram (3-12 millioner IE), administreret subkutant 3 gange ugentligt. Rebif 22 mikrogram har vist sig at nedsætte hyppigheden (ca. 30% over 2 år) og sværhedsgraden af kliniske attacker hos patienter med mindst 2 attacke i de foregående to år og med en EDSS på 0-5,0 ved start. Andelen af patienter med forværret førlighed reduceres fra 39% (placebo) til 30% (Rebif 22 mikrogram). Forværret førlighed defineres som mindst 1 points øgning på EDSS-skalaen og bekræftes efter 3 måneder. Over 4 år blev den gennemsnitlige eksacerbationsrate reduceret

22% hos patienter, der blev behandlet med Rebif 22 mikrogram, og 29% hos patienter, der blev behandlet med Rebif 44 mikrogram, sammenlignet med en gruppe patienter, der blev behandlet med placebo i to år og derefter med enten Rebif 22 eller Rebif 44 mikrogram i to år.

Sekundær progressiv MS

I et 3-årigt studie hos patienter med sekundær progressiv MS (EDSS 3-6,5) med bekræftet klinisk progression i de forudgående to år, og som ikke havde oplevet angreb i de forudgående 8 uger, havde Rebif ingen signifikant effekt på forværring af førlighed, men antallet af angreb blev reduceret med ca. 30%. Hvis man delte patientgruppen i to undergrupper (med og uden angreb i 2-års perioden før studiestart), fandt man ingen effekt på førligheden hos patienter uden angreb, men hos patienter med angreb blev andelen med forværret førlighed i slutningen af studiet reduceret fra 70% (placebo) til 57% (Rebif 22 mikrogram og 44 mikrogram kombineret). Disse resultater, der blev opnået a posteriori i en undergruppe af patienter, skal tolkes med forsigtighed.

Primær progressiv MS

Rebif er endnu ikke afprøvet på patienter med primær progressiv MS og bør ikke anvendes til disse patienter.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Efter intravenøs injektion hos raske frivillige forsøgspersoner udviser interferon beta-1a et brat multi-eksponentielt fald, med et serumniveau, der er proportionalt med dosis. Subkutane og intramuskulære injektioner af Rebif resulterer i ækvivalent eksponering af interferon beta.

Fordeling

Efter gentagne subkutane injektioner af 22 og 44 mikrogram Rebif blev maksimumkoncentration typisk observeret efter 8 timer, men dette varierede meget.

Elimination

Efter gentagne subkutane doser hos raske frivillige blev de primære farmakokinetiske parametre ($AUC_{0-\infty}$ og C_{max}) forøget proportionalt med dosis fra 22 mikrogram til 44 mikrogram. Den estimerede tilsyneladende halveringstid er på 50 til 60 timer, hvilket stemmer overens med den observerede akkumulering efter flere doser.

Metabolisme

Interferon beta-1a metaboliseres og udskilles hovedsageligt gennem lever og nyrer.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser og genotoksicitet.

Rebif er ikke blevet undersøgt for carcinogent potentiale.

Et studie af fostertoksicitet hos aber viste intet bevis på reproduktive forstyrrelser. En øget risiko for abort er blevet rapporteret i dyreforsøg af andre alfa- og beta-interferoner. Der er ingen tilgængelige informationer om virkningen af interferon beta-1a på den mandlige fertilitet.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Mannitol
Poloxamer 188
L-methionin
Benzylalkohol
Natriumacetat
Eddikesyre til justering af pH
Natriumhydroxid til justering af pH
Vand til injektionsvæsker.

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

18 måneder.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2°C - 8°C) så langt fra fryserummet som muligt. Må ikke nedfryses. Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

Ved ambulant anvendelse kan patienten tage Rebif ud af køleskabet og opbevare den ved temperaturer ikke over 25°C i en enkelt periode på op til 14 dage. Rebif skal derefter lægges tilbage i køleskabet og anvendes inden udløbsdatoen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

1 ml type 1 glas injektionssprøjte med kanyler af rustfri stål indeholder 0,5 ml opløsning.

Rebif 22 mikrogram forefindes i pakker af 1, 3, 12 eller 36 injektionssprøjter.
Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Injektionsvæsken i fyldt injektionssprøjte er klar til brug. Injektionssprøjter kan også anvendes med en egnet antoinjektor.

Kun til engangsbrug. Kun en klar til opaliserende opløsning uden partikler og uden synlige tegn på nedbrydning må anvendes.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 4. maj 1998
Dato for seneste fornyelse: 4. maj 2008

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Rebif 44 mikrogram injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver fyldt injektionssprøjte (0,5 ml) indeholder 44 mikrogram (12 MIE*) interferon beta-1a**.

* Millioner Internationale Enheder målt ved cytopatisk effekt (CPE) bioassay imod den "in-house" interferon beta-1a standard som er kalibreret mod den gældende internationale NIH-standard (GB-23-902-531).

** Produceret i ovarieceller fra kinesisk hamster (CHO-K1) ved rekombinant DNA-teknologi.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på: Indeholder 2,5 mg benzylalkohol pr. dosis på 0,5 ml.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte.

Klar til opaliserende opløsning med pH 3,5 til 4,5 og osmolaritet på 250 til 450 mOsm/l.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Rebif er indiceret til behandling af

- patienter med en enkelt demyeliniserende hændelse med en aktiv inflammatorisk proces, hvis alternative diagnoser er blevet udelukket, og hvis patienten vurderes at have en høj risiko for at udvikle klinisk definitiv multipel sklerose (se pkt. 5.1)
- patienter med attackvis multipel sklerose. I kliniske studier var dette karakteriseret ved to eller flere akutte attacke i de foregående to år (se pkt. 5.1)

Der er ikke påvist virkninger på patienter med sekundær progressiv multipel sklerose uden attackaktivitet. Se pkt. 5.1.

4.2 Dosering og administration

Behandlingen bør igangsættes under vejledning af en læge med erfaring i behandling af sygdommen.

Rebif findes i tre styrker: 8,8 mikrogram, 22 mikrogram og 44 mikrogram. Til patienter, der skal starte behandling med Rebif, findes der en pakning med Rebif 8,8 mikrogram og Rebif 22 mikrogram, der svarer til patientens behov i den første måned af behandlingen.

Dosering

Ved opstart af Rebif-behandling anbefales det, at patienterne starter med en dosis på 8,8 mikrogram subkutant med henblik på udvikling af takyfylaksi, således at bivirkningerne reduceres, og at dosis øges over en 4-ugers periode til den tilsigtede dosis, i henhold til nedenstående skema:

	Anbefalet titrering (% af slut dosis)	Titreringsdosis for Rebif 44 mikrogram tre gange ugentligt (tiw)
Uge 1-2	20%	8,8 mikrogram tiw
Uge 3-4	50%	22 mikrogram tiw
Uge 5+	100%	44 mikrogram tiw

Første demyeliniserende hændelse

Doseringen for patienter, der har oplevet en første demyeliniserende hændelse, er 44 mikrogram Rebif tre gange ugentligt som subkutan injektion.

Recidiverende multipel sklerose

Den anbefalede dosis af Rebif er 44 mikrogram, som gives tre gange ugentligt ved subkutan injektion. En lavere dosis på 22 mikrogram tre gange ugentligt ved subkutan injektion, anbefales til patienter som ikke kan tolerere den højere dosis ifølge behandlende læge.

Pædiatrisk population

Der er ikke udført formelle kliniske eller farmakokinetiske studier hos børn eller unge. Et pædiatrisk retrospektivt kohortestudie indsamlede imidlertid sikkerhedsdata for Rebif fra lægejournaler fra børn (n=52) og unge (n=255). Resultaterne af dette studie tyder på, at sikkerhedsprofilen hos børn (2 til 11 år) og unge (12 til 17 år), der behandles med Rebif 22 mikrogram eller 44 mikrogram subkutan tre gange ugentligt, svarer til sikkerhedsprofilen hos voksne.

Rebifs sikkerhed og virkning hos børn under 2 år er endnu ikke klarlagt. Rebif bør ikke anvendes til denne aldersgruppe.

Administration

Rebif indgives som subkutan injektion. Før hver injektion og yderligere 24 timer efter hver injektion anbefales det at tage et smertestillende middel med antipyretisk effekt for at mindske de influenzalignende symptomer, der forbindes med behandling med Rebif.

På nuværende tidspunkt vides det ikke, hvor lang behandlingsperioden bør være. Der er kun vist sikkerhed og virkning af Rebif i en behandlingsperiode på 4 år. Det anbefales, at patienten bør evalueres mindst hvert andet år i de første 4 år efter påbegyndt behandling med Rebif. Derefter tager den behandlende læge en individuel beslutning om langtidsbehandling.

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for naturligt eller rekombinant interferon-beta eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
- Aktuell alvorlig depression og/eller selvmordstanker (se pkt. 4.4 og 4.8).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts handelsnavn og batchnummer tydeligt registreres.

Generelle anbefalinger

Patienterne bør informeres om de hyppigst forekommende bivirkninger i forbindelse med interferon beta-behandling, omfattende influenzalignende symptomer (se pkt. 4.8). Disse symptomer synes at forekomme hyppigst i begyndelsen af behandlingsperioden og at aftage i hyppighed og styrke ved fortsat behandling.

Trombotisk mikroangiopati (TMA)

Tilfælde af trombotisk mikroangiopati, der har manifesteret sig som trombotisk trombocytopenisk purpura (TTP) eller hæmolytisk uræmisk syndrom (HUS), herunder dødelige tilfælde, er indrapporteret i forbindelse med interferon-beta-præparater. Bivirkningen er indrapporteret på forskellige tidspunkter under behandlingen og kan forekomme fra flere uger til flere år efter start af interferon-beta-behandling. Blandt tidlige kliniske symptomer er trombocytopeni, nydebuteret hypertension, feber, symptomer fra centralnervesystemet (f.eks. konfusion og parese) og nedsat nyrefunktion. Laboratoriefund, der kan tyde på TMA, inkluderer nedsat trombocytal, forhøjet serumlaktatdehydrogenase (LDH) på grund af hæmolyse og schistocytter (erytrocytfragmentering) i et blodudstrygningspræparat. Hvis der derfor observeres kliniske symptomer på TMA, anbefales yderligere kontrol af trombocytal, serum-LDH, blodudstrygningspræparat og nyrefunktion. Hvis TMA diagnosticeres, er øjeblikkelig behandling nødvendig (udskiftning af plasma skal overvejes), og omgående seponering af Rebif anbefales.

Depression og selvmordstanker

Rebif skal administreres med forsigtighed til patienter med tidligere eller nuværende depressiv tilstand, specielt dem, som tidligere har haft selvmordstanker (se pkt. 4.3). Forøget frekvens af depression og selvmordstanker er kendt hos multipel sklerose-patienter og i forbindelse med anvendelse af interferoner. Patienter, der behandles med Rebif, skal rådgives til øjeblikkeligt at oplyse deres læge omkring enhver form for symptom på depression og/eller selvmordstanker. Patienter, som har tendens til at udvikle depressioner, skal følges nøje gennem deres Rebif-behandling og behandles omstændeligt. Behandlingsophør med Rebif bør overvejes (se pkt. 4.3 og 4.8).

Krampeanfald

Rebif skal administreres med forsigtighed hos patienter, der tidligere har haft krampeanfald, og til dem, der behandles med antiepileptika, specielt hvis deres epilepsi ikke er fuldstændigt kontrolleret med antiepileptika (se pkt. 4.5 og 4.8).

Hjertesygdom

Patienter med hjertesygdomme såsom angina, kongestionshertesvigt eller arrhythmia skal følges tæt, hvis deres kliniske tilstand bliver forværret ved behandling med interferon beta-1a. Influenzalignende symptomer i forbindelse med injektion af interferon beta 1a kan virke stressende på patienter med hjertesygdomme.

Nekrose på injektionsstedet

Der er rapporteret nekrose på injektionsstedet hos patienter, der anvender Rebif (se pkt. 4.8). For at minimere risikoen for nekrose på injektionsstedet anbefales patienter at:

- bruge en aseptisk injektionsteknik,
- skifte injektionssted ved hver dosering.

Proceduren mht. patientens injektionsteknik bør revideres jævnligt, specielt hvis der forekommer reaktioner på injektionsstedet.

Hvis patienten oplever irritation af huden såsom hævelse eller væskende injektionsmærker, skal patienten kontakte sin læge, før han/hun fortsætter med injektion af Rebif. Hvis patienten har adskillige læsioner, skal Rebif-behandlingen ophøre, indtil der har fundet opheling sted. Patienter med enkelte læsioner kan fortsætte behandlingen, forudsat at nekrosen ikke er for alvorlig.

Leverpåvirkning

I kliniske forsøg med Rebif var en asymptomatisk forhøjelse af hepatisk aminotransferase (især alanin-aminotransferase (ALAT)) almindelig, og 1-3% af patienterne fik forhøjelser af hepatisk aminotransferase fem gange over den øvre normalgrænse. Ved mangel på kliniske symptomer skal serum-ALAT-niveauet monitoreres før terapistart, efter 1, 3 og 6 måneder og derefter periodevist. Hvis ALAT stiger til mere end fem gange den øvre normalgrænse, bør det overvejes at reducere dosis af Rebif og herefter trække langsomt op, når enzymniveauet er normaliseret. Rebif bør startes med forsigtighed hos patienter, som har haft signifikant leversygdom, patienter med kliniske tegn på aktiv leversygdom, ved alkoholmisbrug eller ved forhøjet serum-ALAT (>2,5 gange den øvre normalgrænse). Behandlingen med Rebif bør stoppes, hvis der forekommer gulsot eller andre kliniske symptomer på leverpåvirkning.

Rebif har ligesom andre beta interferoner potentialet til at fremkalde alvorlige leverskader inklusive akut hepatisk svigt (se pkt. 4.8). Hovedparten af tilfældene med alvorlig leverskade forekom i løbet af de første seks behandlingsmåneder. Mekanismen for de sjældne symptomatiske leverfunktionsforstyrrelser er ikke kendt. Der er ikke blevet identificeret specifikke risikofaktorer.

Nyrer og urinveje

Nefrotisk syndrom

Der er blevet rapporteret tilfælde af nefrotisk syndrom med forskellige underliggende nefropatier, herunder *collapsing fokal segmental glomerulosklerose* (FSGS), *minimal change disease* (MCD), membranproliferativ glomerulonefritis (MPGN) og membranøs glomerulopati (MGN) under behandling med interferon-beta-præparater. Der blev rapporteret hændelser på forskellige tidspunkter i behandlingsforløbet, og de kan opstå efter flere års behandling med interferon-beta. Periodisk overvågning for tidlige tegn eller symptomer, f.eks. ødem, proteinuri og nedsat nyrefunktion anbefales, især hos patienter med en øget risiko for nyresygdom. Prompte behandling af nefrotisk syndrom er påkrævet, og seponering af Rebif bør overvejes.

Unormale laboratoriedata

Brugen af interferoner er forbundet med abnormiteter i laboratoriedata. Den samlede incidens af disse er lidt højere for Rebif 44 end for Rebif 22 mikrogram. Derfor, i tillæg til de laboratorietests, der normalt er påkrævet for at følge patienter med multipel sklerose, anbefales det at supplere med kontrol af leverenzymmer og komplet tælling af blodceller, differentieltælling og blodpladetælling med regelmæssige intervaller (1, 3 og 6 måneder) efter behandlingsstart med Rebif, og derefter periodevist ved mangel på symptomer. Disse bør udføres oftere ved opstart af Rebif 44 mikrogram.

Thyreoidea-sygdomme

Patienter som bliver behandlet med Rebif kan nogle gange udvikle nye eller forværrede thyreoidea-anomaliteter. Det anbefales at teste thyreoideafunktionen, før behandlingen påbegyndes, og hvis denne er unormal, bør den kontrolleres hver 6.-12. måned, efter at behandlingen er påbegyndt. Hvis thyreoideafunktionen er normal ved behandlingens start, er det ikke nødvendigt med rutinemæssig kontrol, men den bør kontrolleres, hvis der forekommer kliniske tegn på thyreoideapåvirkning (se pkt. 4.8).

Alvorlig nyre- og leversvigt og alvorlig knoglemarvssuppression

Forsigtighed og tæt opfølgning tilrådes, når interferon beta-1a gives til patienter med alvorlig nyre- og leversvigt og til patienter med alvorlig knoglemarvssuppression.

Neutraliserende antistoffer

Der kan udvikles serumneutraliserende antistoffer mod interferon beta-1a. Den nøjagtige forekomst af antistoffer er endnu usikker. Kliniske data antyder, at efter 24 til 48 måneders behandling udvikler ca. 13-14% af patienterne behandlet med Rebif 44 mikrogram, vedvarende serumantistoffer interferon beta-1a. Forekomsten af antistoffer har vist sig at svække det farmakodynamiske respons på interferon beta-1a (beta-2 mikroglobulin og neopterin). Selv om den kliniske betydning af inducerede antistoffer ikke er fuldt belyst, er udvikling af neutraliserende antistoffer forbundet med reduceret virkning af kliniske og MRI-variabler. Hvis en patient responderer dårligt på behandling med Rebif og har neutraliserende antistoffer, bør den behandlende læge revurdere risk/benefit-forholdet ved fortsat Rebif-behandling.

Brugen af forskellige assays til måling af serumantistoffer samt forskellige definitioner af grænsen for positive prøver begrænser muligheden for at sammenligne antigenicitet mellem forskellige produkter.

Andre former for multipel sklerose

Der foreligger kun sparsomme data om sikkerhed og virkning for MS-patienter uden bevaret gangfunktion. Rebif er endnu ikke undersøgt hos patienter med primær progressiv multipel sklerose og bør ikke anvendes til disse patienter.

Hjælpestoffer

Natriumindhold

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

Benzylalkohol

Dette lægemiddel indeholder benzylalkohol. Benzylalkohol kan medføre allergiske reaktioner.

Overvåg patienter under 3 år for vejrtrækningssymptomer.

Rådgiv patienter, som er gravide eller ammer, om den mulige risiko fra hjælpestoffet benzylalkohol, som kan ophobes med tiden og medføre metabolisk acidose. Anvendes med forsigtighed hos patienter med nedsat lever- eller nyrefunktion på grund af den mulige risiko fra hjælpestoffet benzylalkohol, som kan ophobes med tiden og forårsage metabolisk acidose.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført interaktionsstudier med interferon beta-1a hos mennesker.

Der er i forbindelse med interferoner rapporteret nedsat aktivitet af hepatisk cytokrom P450-afhængige enzymer hos mennesker og dyr. Der bør udvises forsigtighed, når der gives Rebif i forbindelse med medicinske produkter, der har et snævert terapeutisk indeks og i høj grad er afhængig af det hepatiske cytokrom P450-system for clearance, f.eks. antiepileptika og nogle typer antidepressiva.

Rebifs interaktion med kortikosteroider eller adrenokortikotrop hormoner (ACTH) er ikke studeret systematisk. Kliniske studier indikerer, at multipel sklerose-patienter kan modtage Rebif og kortikosteroider eller ACTH under et recidiv.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

En stor datamængde (flere end 1.000 graviditetsudfald) fra registre og erfaring efter markedsføring indikerer ingen øget risiko for større medfødte misdannelser efter eksponering for interferon beta før konception eller eksponering i løbet af graviditetens første trimester. Eksponeringens varighed i løbet af det første trimester er imidlertid usikker, da data blev indsamlet, mens anvendelsen af interferon beta var kontraindiceret under graviditeten, og behandlingen blev sandsynligvis afbrudt, efter graviditeten blev opdaget og/eller bekræftet. Erfaringen med eksponering i løbet af graviditetens andet og tredje trimester er meget begrænset.

På grundlag af data fra dyr (se pkt. 5.3) er der en mulig øget risiko for spontan abort. Risikoen for spontan abort hos gravide kvinder, som er blevet eksponeret for interferon beta, kan ikke evalueres tilstrækkeligt på grundlag af aktuelt tilgængelige data, men indtil nu tyder data ikke på en øget risiko.

Hvis det er klinisk nødvendigt, kan Rebif overvejes under graviditeten.

Amning

Den begrænsede tilgængelige information om interferon beta-1as udskillelse i modermælk i tillæg med interferon betas kemiske/fysiologiske karakteristika antyder, at niveauerne af interferon beta-1a, der udskilles i human mælk, er ubetydelige. Der forventes ingen skadelige virkninger på de ammede nyfødte/spædbørn.

Rebif kan anvendes under amning.

Fertilitet

Rebifs virkning på fertilitet er ikke blevet undersøgt.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Centralnervesystemsrelaterede bivirkninger, der er forbundet med brugen af interferon beta (f.eks. svimmelhed) kan påvirke patientens evne til at føre motorkøretøj og betjene maskiner (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofil

De hyppigste bivirkninger ved Rebif-behandling er influenzalignende symptomer. Influenzalignende symptomer har en tendens til at være mest udtalt i starten af behandlingen, og frekvensen aftager ved fortsat behandling.

Ca. 70% af patienterne, som behandles med Rebif, kan forvente at opleve det typiske influenzalignende interferon-symptom inden for de første seks måneder efter start af behandlingen.

Ca. 30% af patienterne vil ligeledes opleve reaktioner ved injektionsstedet, overvejende mild inflammation eller erythem. Asymptomatisk forhøjelse af laboratorieparametrene for leverfunktion og formindskelse af leukocytal er også almindelig.

Flertallet af bivirkninger, der er observeret med interferon beta-1a, er normalt lette og reversible og responderer godt på dosisreduktion. I tilfælde af alvorlige eller vedvarende bivirkninger må dosis af Rebif midlertidigt sættes ned eller midlertidigt afbrydes efter lægens skøn.

Liste over bivirkninger

De anførte bivirkninger er blevet identificeret fra såvel kliniske studier som rapporter efter markedsføring (*en stjerne [*] indikerer bivirkninger, der blev identificeret under overvågning efter markedsføring*). Følgende definitioner gælder for den frekvensterminologi, der bruges herefter: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$), hyppighed ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Blod og lymfesystem

Meget almindelig:	Neutropeni, lymfopeni, leukopeni, trombocytopeni, anæmi
Sjælden:	Trombotisk mikroangiopati, herunder trombotisk trombocytopenisk purpura/hæmolytisk uræmisk syndrom* (klasserelateret bivirkning ved interferon-beta-præparater; se pkt. 4.4), pancytopeni*

Det endokrine system

Ikke almindelig:	Thyreoida-dysfunktion, oftest i form af hypo- eller hypertyreoidisme
------------------	--

Immunsystemet

Sjælden:	Anafylaktiske reaktioner*
----------	---------------------------

Lever og galdeveje

Meget almindelig:	Asymptomatisk forhøjelse af aminotransferaser
Almindelig:	Svært forhøjede aminotransferaser
Ikke almindelig:	Hepatitis med eller uden gulsot*
Sjælden:	Leversvigt* (se pkt. 4.4), autoimmun hepatitis*

Psyriske forstyrrelser

Almindelig:	Depression, søvnløshed
Sjælden:	Selvmodsforsøg*

Nervesystemet

Meget almindelig:	Hovedpine
Ikke almindelig:	Krampeanfald*
Hyppighed ikke kendt:	Forbigående neurologiske symptomer (dvs. hypæstesi, muskelspasmer, paræstesi, gangproblemer, muskelstivhed), der kan ligne eksacerbation af multipel sklerose*

Øjne

Ikke almindelig:	Retinale vaskulære sygdomme (dvs. retinopati, udnede eksudater (<i>cotten wool spots</i>), obstruktion af retinal arterie eller vene)*
------------------	--

Vaskulære sygdomme

Ikke almindelig:	Tromboemboliske hændelser*
------------------	----------------------------

Luftveje, thorax og mediastinum

Ikke almindelig:	Dyspnø*
Hyppighed ikke kendt:	Pulmonal arteriel hypertension* (vedrørende klassebetegnelse for interferonlægemidler: se pulmonal arteriel hypertension nedenfor)

Mave-tarm-kanalen

Almindelig:	Diarré, opkastning, kvalme
-------------	----------------------------

Hud og subkutane væv

Almindelig:	Kløe, hududslæt, erytematøst udslæt, makulopapuløst udslæt, alopeci*
Ikke almindelig:	Urticaria*

Sjælden: Angioødem*, erytema multiforme*, erytema multiforme-lignende hudreaktion*, Stevens-Johnsons syndrom*

Knogler, led, muskler og bindevæv

Almindelig: Muskelsmerte, ledsmerter
Sjælden: Lægemiddelinduceret lupus erythematosus*

Nyrer og urinveje

Sjælden: Nefrotisk syndrom*, glomerulosklerose* (se pkt. 4.4)

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet

Meget almindelig: Inflammation ved injektionsstedet, reaktion ved injektionsstedet, influenzalignende symptomer
Almindelig: Smerter ved injektionsstedet, træthed, stivhed, feber
Ikke almindelig: Nekrose på injektionsstedet, hævelse på injektionsstedet, absces på injektionsstedet, infektioner på injektionsstedet*, øget svedtendens*
Sjælden: Cellulitis på injektionsstedet*
Hyppighed ikke kendt: Panniculitis (opstod på injektionsstedet)

Pædiatrisk population

Der er ikke udført formelle kliniske eller farmakokinetiske studier hos børn eller unge. Begrænsede sikkerhedsdata tyder på, at sikkerhedsprofilen hos børn og unge (2 til 17 år), der behandles med Rebif 22 mikrogram eller 44 mikrogram tre gange ugentligt, svarer til sikkerhedsprofilen hos voksne.

Klasseeffekt

Administration af interferoner har været forbundet med anoreksi, svimmelhed, angst, arytmier, vasodilatation og palpitationer, menoragi og metroragi.
Der kan forekomme en øget dannelse af autoantistoffer ved behandling med interferon-beta.

Pulmonal arteriel hypertension

Der er indberettet tilfælde af pulmonal arteriel hypertension (PAH) med lægemidler indeholdende interferon beta. Hændelserne blev indberettet på forskellige tidspunkter, herunder op til flere år efter påbegyndelse af behandlingen med interferon beta.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem](#) anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

I tilfælde af overdosering bør patienten indlægges til observation og passende understøttende behandling institueres.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Immunostimulanter, Interferoner, ATC-kode: L03-AB07.

Interferoner er en gruppe endogene glykoproteiner, der er udrustet med immunmodulerende, antivirale og antiproliferative egenskaber.

Rebif (interferon beta-1a) har den samme aminosyresekvens som endogent, humant interferon beta. Det produceres i mammaie celler (ovarieceller fra kinesisk hamster) og er derfor glykosyleret som det naturlige protein.

Uanset administrationsvejen er der tydelige farmakodynamiske ændringer forbundet med administrationen af Rebif. Efter en enkelt dosis stiger den intracellulære aktivitet og serumaktiviteten af 2-5A synthetase og serumkoncentrationen af beta-2-mikroglobulin og neopterin inden for 24 timer og begynder at aftage inden for 2 dage. Intramuskulær og subkutan administration resulterer i fuldt sammenligneligt respons. Efter gentagen subkutan administration med den samme dosis 4 gange med 48 timers mellemrum forbliver de biologiske responser forhøjet uden nogen tegn på toleransudvikling.

Biologiske responsmarkører (f.eks. 2',5'-OAS-aktivitet, neopterin og beta-2-mikroglobulin) induceres efter subkutane doser af interferon beta-1a administreret til raske frivillige forsøgspersoner. Tiden til maksimumkoncentration efter en enkelt subkutan injektion var 24 til 48 timer for neopterin, beta-2-mikroglobulin og 2'5'OAS, 12 timer for MX1 og 24 timer for OAS1- og OAS2-genekspression. Maksimumkoncentrationer på samme niveau og efter samme tidsrum blev observeret efter første og sjette administration for de fleste af disse markører.

Den nøjagtige virkningsmekanisme for Rebif i behandlingen af multipel sklerose er stadig under udforskning.

En enkelt klinisk hændelse, der tyder på multipel sklerose

Et 2-års kontrolleret klinisk studie med Rebif blev udført hos patienter med en enkelt klinisk hændelse, der tyder på demyelinisering på grund af multipel sklerose. Patienterne, der indgik i studiet, havde mindst to klinisk stumme læsioner på den T2-vægtede MR-scanning med en størrelse på mindst 3 mm, og hvoraf mindst en er ovoid eller periventrikulær eller infratentoriel. Andre sygdomme end multipel sklerose, der bedre kunne forklare patientens tegn og symptomer, skulle udelukkes.

Patienterne blev randomiseret dobbeltblindt til enten Rebif 44 mikrogram givet tre gange ugentligt, Rebif 44 mikrogram en gang ugentligt eller placebo. Hvis der forekom en anden klinisk demyeliniserende hændelse, der bekræftede definitiv multipel sklerose, skiftede patienterne til den anbefalede dosering med Rebif 44 mikrogram tre gange ugentligt som "open-label", mens blindingen fra den indledende randomisering blev bibeholdt.

Resultaterne for virkning, når Rebif 44 mikrogram blev givet tre gange ugentligt, sammenlignet med placebo fra dette studie er følgende:

Parameter Statistik	Behandling		Behandlingssammenligning			
	Placebo (n=171)	Rebif 44 µg tiw (n=171)	Rebif 44 µg tiw versus placebo	Risiko-reduktion	Cox' proportionale risikoratio [95 % CI]	Log-Rank p-værdi
McDonald-konversion (2005)						
Antal hændelser	144	106	51%	0,49 [0,38;0,64]	<0,001	
KM-estimat	85,8%	62,5%				
CDMS-konversion						
Antal hændelser	60	33	52%	0,48 [0,31;0,73]	<0,001	
KM-estimat	37,5%	20,6%				
Gennemsnitligt antal CUA-læsioner pr. person pr. scanning i løbet af den dobbeltblinde periode						
Mindste kvadraters gennemsnit (SE)	2,59 (0,30)	0,50 (0,06)	81%	0,19 [0,14;0,26]*	<0,001	
tiw: tre gange ugentligt, CI: konfidensinterval, CUA: kombineret unik aktiv						
* Mindste kvadraters gennemsnit forhold [95 % CI]						

På dette tidspunkt er der ingen veletableret definition på en højrisikopatient, selvom en mere konservativ indgangsvinkel er at acceptere mindst ni T2 hyperintense læsioner på den første scanning, og mindst en ny T2- eller en ny Gd-opladende læsion på en opfølgende scanning, der tages mindst 1 måned efter den første scanning. I alle tilfælde skal behandling kun overvejes for patienter, der klassificeres som højrisikopatienter.

Recidiverende-remitterende multipel sklerose

Sikkerheden og virkningen af Rebif er blevet evalueret hos patienter med recidiverende-remitterende multipel sklerose ved dosering fra 11 til 44 mikrogram (3-12 millioner IE), administreret subkutant 3 gange ugentligt. Rebif 44 mikrogram har vist sig at nedsætte hyppigheden (ca. 30% over 2 år) og sværhedsgraden af kliniske angreb hos patienter med mindst 2 angreb i de foregående to år og med en EDSS på 0-5,0 ved start. Andelen af patienter med forværret førlighed reduceres fra 39% (placebo) til 27% (Rebif 44 mikrogram). Forværret førlighed defineres som mindst 1 points øgning på EDSS-skalaen og bekræftes efter 3 måneder. Over 4 år blev den gennemsnitlige eksacerbationsrate reduceret 22% hos patienter, der blev behandlet med Rebif 22 mikrogram, og 29% hos patienter, der blev behandlet med Rebif 44 mikrogram, sammenlignet med en gruppe patienter, der blev behandlet med placebo i to år og derefter med enten Rebif 22 eller Rebif 44 mikrogram i to år.

Sekundær progressiv MS

I et 3-årigt studie hos patienter med sekundær progressiv MS (EDSS 3-6,5) med bekræftet klinisk progression i de forudgående to år, og som ikke havde oplevet angreb i de forudgående 8 uger, havde Rebif ingen signifikant effekt på forværring af førlighed, men antallet af angreb blev reduceret med ca. 30%. Hvis man delte patientgruppen i to undergrupper (med og uden angreb i 2-års perioden før studiestart), fandt man ingen effekt på førligheden hos patienter uden angreb, men hos patienter med angreb blev andelen med forværret førlighed i slutningen af studiet reduceret fra 70% (placebo) til 57% (Rebif 22 mikrogram og 44 mikrogram kombineret). Disse resultater, der blev opnået a posteriori i en undergruppe af patienter, skal tolkes med forsigtighed.

Primær progressiv MS

Rebif er endnu ikke afprøvet på patienter med primær progressiv MS og bør ikke anvendes til disse patienter.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Efter intravenøs injektion hos raske frivillige forsøgspersoner udviser interferon beta-1a et brat multi-eksponentialt fald, med et serumniveau, der er proportionalt med dosis. Subkutane og intramuskulære injektioner af Rebif resulterer i ækvivalent eksponering af interferon beta.

Fordeling

Efter gentagne subkutane injektioner af 22 og 44 mikrogram Rebif blev maksimumkoncentration typisk observeret efter 8 timer, men dette varierede meget.

Elimination

Efter gentagne subkutane doser hos raske frivillige blev de primære farmakokinetiske parametre (AUC_{0-24} og C_{max}) forøget proportionalt med dosis fra 22 mikrogram til 44 mikrogram. Den estimerede tilsyneladende halveringstid er på 50 til 60 timer, hvilket stemmer overens med den observerede akkumulering efter flere doser.

Metabolisme

Interferon beta-1a metaboliseres og udskilles hovedsageligt gennem lever og nyrer.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser og genotoksicitet.

Rebif er ikke blevet undersøgt for carcinogent potentiale.

Et studie af fostertoksicitet hos aber viste intet bevis på reproduktive forstyrrelser. En øget risiko for abort er blevet rapporteret i dyreforsøg af andre alfa- og beta-interferoner. Der er ingen tilgængelige informationer om virkningen af interferon beta-1a på den mandlige fertilitet.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Mannitol
Poloxamer 188
L-methionin
Benzylalkohol
Natriumacetat
Eddikesyre til justering af pH
Natriumhydroxid til justering af pH
Vand til injektionsvæsker.

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

18 måneder.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2°C - 8°C) så langt fra fryserummet som muligt. Må ikke nedfryses. Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

Ved ambulant anvendelse kan patienten tage Rebif ud af køleskabet og opbevare den ved temperaturer ikke over 25°C i en enkelt periode på op til 14 dage. Rebif skal derefter lægges tilbage i køleskabet og anvendes inden udløbsdatoen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

1 ml type 1 glas injektionssprøjte med kanyler af rustfri stål indeholder 0,5 ml injektionsvæske.

Rebif 44 mikrogram forefindes som pakker af 1, 3, 12 eller 36 injektionssprøjter.
Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Injektionsvæsken i fyldt injektionssprøjte er klar til brug. Injektionssprøjter kan også anvendes med en egnet antoinjektor.

Kun til engangsbrug. Kun en klar til opaliserende opløsning uden partikler og uden synlige tegn på nedbrydning må anvendes.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 4. maj 1998
Dato for seneste fornyelse: 4. maj 2008

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Rebif 8,8 mikrogram - injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
Rebif 22 mikrogram - injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver fyldt injektionssprøjte (0,2 ml) indeholder 8,8 mikrogram (2,4 MIE*) interferon beta-1a **.

* Millioner Internationale Enheder målt ved cytopatisk effekt (CPE) bioassay imod den "in-house" interferon beta-1a standard som er kalibreret mod den gældende internationale NIH-standard (GB-23-902-531).

** Produceret i ovarieceller fra kinesisk hamster (CHO-K1) ved rekombinant DNA-teknologi.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på: Indeholder 1,0 mg benzylalkohol pr. dosis på 0,2 ml.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

Hver fyldt injektionssprøjte (0,5 ml) indeholder 22 mikrogram (6 MIE*) interferon beta-1a **.

* Millioner Internationale Enheder målt ved cytopatisk effekt (CPE) bioassay imod den "in-house" interferon beta-1a standard som er kalibreret mod den gældende internationale NIH standard (GB-23-902-531).

** Produceret i ovarieceller fra kinesisk hamster (CHO-K1) ved rekombinant DNA-teknologi.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på: Indeholder 2,5 mg benzylalkohol pr. dosis på 0,5 ml.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte.

Klar til opaliserende opløsning med pH 3,5 til 4,5 og osmolaritet på 250 til 450 mOsm/l.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Rebif er indiceret til behandling af

- patienter med en enkelt demyeliniserende hændelse med en aktiv inflammatorisk proces, hvis alternative diagnoser er blevet udelukket, og hvis patienten vurderes at have en høj risiko for at udvikle klinisk definitiv multipel sklerose (se pkt. 5.1)
- patienter med attakvis multipel sklerose. I kliniske studier var dette karakteriseret ved to eller flere akutte angreb i de foregående to år (se pkt. 5.1)

Der er ikke påvist virkninger på patienter med sekundær progressiv multipel sklerose uden angrebsaktivitet. Se pkt. 5.1.

4.2 Dosering og administration

Behandlingen bør igangsættes under vejledning af en læge med erfaring i behandling af sygdommen.

Dosering

Opstartspakningen for Rebif svarer til patientens behov i løbet af den første måned. Ved opstart af Rebif-behandling anbefales det, at patienterne starter med en dosis på 8,8 mikrogram subkutan med henblik på udvikling af takyfylaksi, således at bivirkningerne reduceres, og at dosis øges over en 4-ugers periode til den tilsigtede dosis, i henhold til nedenstående skema:

	Anbefalet titrering (% af slut dosis)	Titreringsdosis for Rebif 44 mikrogram tre gange ugentligt (tiw)
Uge 1-2	20%	8,8 mikrogram tiw
Uge 3-4	50%	22 mikrogram tiw
Uge 5+	100%	44 mikrogram tiw

Pædiatrisk population

Der er ikke udført formelle kliniske eller farmakokinetiske studier hos børn eller unge. Et pædiatrisk retrospektivt kohortestudie indsamlede imidlertid sikkerhedsdata for Rebif fra lægejournaler fra børn (n=52) og unge (n=255). Resultaterne af dette studie tyder på, at sikkerhedsprofilen hos børn (2 til 11 år) og unge (12 til 17 år), der behandles med Rebif 22 mikrogram eller 44 mikrogram subkutan tre gange ugentligt, svarer til sikkerhedsprofilen hos voksne.

Rebifs sikkerhed og virkning hos børn under 2 år er endnu ikke klarlagt. Rebif bør ikke anvendes til denne aldersgruppe.

Administration

Rebif indgives som subkutan injektion. Før hver injektion og yderligere 24 timer efter hver injektion anbefales det at tage et smertestillende middel med antipyretisk effekt for at mindske de influenzalignende symptomer, der forbindes med behandling med Rebif.

På nuværende tidspunkt vides det ikke, hvor lang behandlingsperioden bør være. Der er kun vist sikkerhed og virkning af Rebif i en behandlingsperiode på 4 år. Det anbefales, at patienten bør evalueres mindst hvert andet år i de første 4 år efter påbegyndt behandling med Rebif. Derefter tager den behandlende læge en individuel beslutning om langtidsbehandling.

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for naturligt eller rekombinant interferon-beta eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
- Aktuell alvorlig depression og/eller selvmordstanker (se pkt. 4.4 og 4.8).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts handelsnavn og batchnummer tydeligt registreres.

Generelle anbefalinger

Patienterne bør informeres om de hyppigst forekommende bivirkninger i forbindelse med interferon beta-behandling, omfattende influenzalignende symptomer (se pkt. 4.8). Disse symptomer synes at forekomme hyppigst i begyndelsen af behandlingsperioden og at aftage i hyppighed og styrke ved fortsat behandling.

Trombotisk mikroangiopati (TMA)

Tilfælde af trombotisk mikroangiopati, der har manifesteret sig som trombotisk trombocytopenisk purpura (TTP) eller hæmolytisk uræmisk syndrom (HUS), herunder dødelige tilfælde, er indrapporteret i forbindelse med interferon-beta-præparater. Bivirkningen er indrapporteret på forskellige tidspunkter under behandlingen og kan forekomme fra flere uger til flere år efter start af interferon-beta-behandling. Blandt tidlige kliniske symptomer er trombocytopeni, nydebuteret hypertension, feber, symptomer fra centralnervesystemet (f.eks. konfusion og parese) og nedsat nyrefunktion. Laboratoriefund, der kan tyde på TMA, inkluderer nedsat trombocytal, forhøjet serumlaktatdehydrogenase (LDH) på grund af hæmolyse og schistocytter (erythrocytfragmentering) i et blodudstrykningspræparat. Hvis der derfor observeres kliniske symptomer på TMA, anbefales yderligere kontrol af trombocytal, serum-LDH, blodudstrykningspræparat og nyrefunktion. Hvis TMA diagnosticeres, er øjeblikkelig behandling nødvendig (udskiftning af plasma skal overvejes), og omgående seponering af Rebif anbefales.

Depression og selvmordstanker

Rebif skal administreres med forsigtighed til patienter med tidligere eller nuværende depressiv tilstand, specielt dem, som tidligere har haft selvmordstanker (se pkt. 4.3). Forøget frekvens af depression og selvmordstanker er kendt hos multipel sklerose-patienter og i forbindelse med anvendelse af interferoner. Patienter, der behandles med Rebif, skal rådgives til øjeblikkeligt at oplyse deres læge omkring enhver form for symptom på depression og/eller selvmordstanker. Patienter, som har tendens til at udvikle depressioner, skal følges nøje gennem deres Rebif-behandling og behandles omstændeligt. Behandlingsophør med Rebif bør overvejes (se pkt. 4.3 og 4.8).

Krampeanfald

Rebif skal administreres med forsigtighed hos patienter, der tidligere har haft krampeanfald, og til dem, der behandles med antiepileptika, specielt hvis deres epilepsi ikke er fuldstændigt kontrolleret med antiepileptika (se pkt. 4.5 og 4.8).

Hjertesygdom

Patienter med hjertesygdomme såsom angina, kongestionshertesvigt eller arrhythmia skal følges tæt, hvis deres kliniske tilstand bliver forværret ved behandling med interferon beta-1a. Influenzalignende symptomer i forbindelse med injektion af interferon beta 1a kan virke stressende på patienter med hjertesygdomme.

Nekrose på injektionsstedet

Der er rapporteret nekrose på injektionsstedet hos patienter, der anvender Rebif (se pkt. 4.8). For at minimere risikoen for nekrose på injektionsstedet anbefales patienter at:

- bruge en aseptisk injektionsteknik,
- skifte injektionssted ved hver dosering.

Proceduren mht. patientens injektionsteknik bør revideres jævnligt, specielt hvis der forekommer reaktioner på injektionsstedet.

Hvis patienten oplever irritation af huden såsom hævelse eller væskende injektionsmærker, skal patienten kontakte sin læge, før han/hun fortsætter med injektion af Rebif. Hvis patienten har adskillige læsioner, skal Rebif-behandlingen ophøre, indtil der har fundet opheling sted. Patienter med enkelte læsioner kan fortsætte behandlingen, forudsat at nekrosen ikke er for alvorlig.

Leverpåvirkning

I kliniske forsøg med Rebif var en asymptomatisk forhøjelse af hepatisk aminotransferase (især alanin-aminotransferase (ALAT)) almindelig, og 1-3% af patienterne fik forhøjelser af hepatisk

aminotransferase fem gange over den øvre normalgrænse. Ved mangel på kliniske symptomer skal serum- ALAT)-niveauet monitoreres før terapistart, efter 1, 3 og 6 måneder og derefter periodevist. Hvis ALAT) stiger til mere end fem gange den øvre normalgrænse, bør det overvejes at reducere dosis af Rebif og herefter trappe langsomt op, når enzymniveauet er normaliseret. Rebif bør startes med forsigtighed hos patienter, som har haft signifikant leversygdom, patienter med kliniske tegn på aktiv leversygdom, ved alkoholmisbrug eller ved forhøjet serum- ALAT) (>2,5 gange den øvre normalgrænse). Behandlingen med Rebif bør stoppes, hvis der forekommer gulsot eller andre kliniske symptomer på leverpåvirkning.

Rebif har ligesom andre beta interferoner potentialet til at fremkalde alvorlige leverskader inklusive akut hepatisk svigt (se pkt. 4.8). Hovedparten af tilfældene med alvorlig leverskade forekom i løbet af de første seks behandlingsmåneder. Mekanismen for de sjældne symptomatiske leverfunktionsforstyrrelser er ikke kendt. Der er ikke blevet indentificeret specifikke risikofaktorer.

Nyrer og urinveje

Nefrotisk syndrom

Der er blevet rapporteret tilfælde af nefrotisk syndrom med forskellige underliggende nefropatier, herunder *collapsing fokal segmental glomerulosklerosis (FSGS)*, *minimal change disease (MCD)*, membranproliferativ glomerulonefritis (MPGN) og membranøs glomerulopati (MGN) under behandling med interferon-beta-præparater. Der blev rapporteret hændelser på forskellige tidspunkter i behandlingsforløbet, og de kan opstå efter flere års behandling med interferon-beta. Periodisk overvågning for tidlige tegn eller symptomer, f.eks. ødem, proteinuri og nedsat nyrefunktion anbefales, især hos patienter med en øget risiko for nyresygdom. Prompte behandling af nefrotisk syndrom er påkrævet, og seponering af Rebif bør overvejes.

Unormale laboratoriedata

Brugen af interferoner er forbundet med abnormiteter i laboratoriedata. Derfor, i tillæg til de laboratorietests, der normalt er påkrævet for at følge patienter med multipel sklerose, anbefales det at supplere med kontrol af leverenzymmer og komplet tælling af blodceller, differentialtælling og blodpladetælling med regelmæssige intervaller (1, 3 og 6 måneder) efter behandlingsstart med Rebif og derefter periodevist ved mangel på kliniske symptomer.

Thyreoidea-sygdomme

Patienter som bliver behandlet med Rebif kan nogle gange udvikle nye eller forværrede thyreoidea-anomaliteter. Det anbefales at teste thyreoideafunktionen, før behandlingen påbegyndes, og hvis denne er unormal, bør den kontrolleres hver 6.-12. måned, efter at behandlingen er påbegyndt. Hvis thyreoideafunktionen er normal ved behandlingens start, er det ikke nødvendigt med rutinemæssig kontrol, men den bør kontrolleres, hvis der forekommer kliniske tegn på thyreoideapåvirkning (se pkt. 4.8).

Alvorlig nyre- og leversvigt og alvorlig knoglemarvssuppression

Forsigtighed og tæt opfølgning tilrådes, når interferon beta-1a gives til patienter med alvorlig nyre- og leversvigt og til patienter med alvorlig knoglemarvssuppression.

Neutraliserende antistoffer

Der kan udvikles serumneutraliserende antistoffer mod interferon beta-1a. Den nøjagtige forekomst af antistoffer er endnu usikker. Kliniske data antyder, at efter 24 til 48 måneders behandling med Rebif 22 mikrogram udvikler ca. 24% af patienterne vedvarende serumantistoffer mod interferon beta-1a. Forekomsten af antistoffer har vist sig at svække det farmakodynamiske respons på interferon beta-1a (beta-2 mikroglobulin og neopterin). Selv om den kliniske betydning af inducerede antistoffer ikke er fuldt belyst, er udvikling af neutraliserende antistoffer forbundet med reduceret virkning af kliniske og

MRI-variabler. Hvis en patient responderer dårligt på behandling med Rebif og har neutraliserende antistoffer, bør den behandlende læge revurdere risk/benefit-forholdet ved fortsat Rebif-behandling.

Brugen af forskellige assays til måling af serumantistoffer samt forskellige definitioner af grænsen for positive prøver begrænser muligheden for at sammenligne antigenicitet mellem forskellige produkter.

Andre former for multipel sklerose

Der foreligger kun sparsomme data om sikkerhed og virkning for MS-patienter uden bevaret gangfunktion. Rebif er endnu ikke undersøgt hos patienter med primær progressiv multipel sklerose og bør ikke anvendes til disse patienter.

Hjælpestoffer

Natriumindhold

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

Benzylalkohol

Dette lægemiddel indeholder benzylalkohol. Benzylalkohol kan medføre allergiske reaktioner.

Overvåg patienter under 3 år for vejrtrækningssymptomer.

Rådgiv patienter, som er gravide eller ammer, om den mulige risiko fra hjælpestoffet benzylalkohol, som kan ophobes med tiden og medføre metabolisk acidose. Anvendes med forsigtighed hos patienter med nedsat lever- eller nyrefunktion på grund af den mulige risiko fra hjælpestoffet benzylalkohol, som kan ophobes med tiden og forårsage metabolisk acidose.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført interaktionsstudier med interferon beta-1a hos mennesker.

Der er i forbindelse med interferoner rapporteret nedsat aktivitet af hepatisk cytokrom P450-afhængige enzymer hos mennesker og dyr. Der bør udvises forsigtighed, når der gives Rebif i forbindelse med medicinske produkter, der har et snævert terapeutisk indeks og i høj grad er afhængig af det hepatiske cytokrom P450-system for clearance, f.eks. antiepileptika og nogle typer antidepressiva.

Rebifs interaktion med kortikosteroider eller adrenokortikotrop hormon (ACTH) er ikke studeret systematisk. Kliniske studier indikerer, at multipel sklerose-patienter kan modtage Rebif og kortikosteroider eller ACTH under et recidiv.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

En stor datamængde (flere end 1.000 graviditetsudfald) fra registre og erfaring efter markedsføring indikerer ingen øget risiko for større medfødte misdannelser efter eksponering for interferon beta før konception eller eksponering i løbet af graviditetens første trimester. Eksponeringens varighed i løbet af det første trimester er imidlertid usikker, da data blev indsamlet, mens anvendelsen af interferon beta var kontraindiceret under graviditeten, og behandlingen blev sandsynligvis afbrudt, efter graviditeten blev opdaget og/eller bekræftet. Erfaringen med eksponering i løbet af graviditetens andet og tredje trimester er meget begrænset.

På grundlag af data fra dyr (se pkt. 5.3) er der en mulig øget risiko for spontan abort. Risikoen for spontan abort hos gravide kvinder, som er blevet eksponeret for interferon beta, kan ikke evalueres tilstrækkeligt på grundlag af aktuelt tilgængelige data, men indtil nu tyder data ikke på en øget risiko.

Hvis det er klinisk nødvendigt, kan Rebif overvejes under graviditeten.

Amning

Den begrænsede tilgængelige information om interferon beta-1as udskillelse i modermælk i tillæg med interferon betas kemiske/fysiologiske karakteristika antyder, at niveauerne af interferon beta-1a, der udskilles i human mælk, er ubetydelige. Der forventes ingen skadelige virkninger på de ammede nyfødte/spædbørn.

Rebif kan anvendes under amning.

Fertilitet

Rebifs virkning på fertilitet er ikke blevet undersøgt.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Centralnervesystemsrelaterede bivirkninger, der er forbundet med brugen af interferon beta (f.eks. svimmelhed) kan påvirke patientens evne til at føre motorkøretøj og betjene maskiner (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofil

De hyppigste bivirkninger ved Rebif-behandling er influenzalignende symptomer. Influenzalignende symptomer har en tendens til at være mest udtalt i starten af behandlingen, og frekvensen aftager ved fortsat behandling.

Ca. 70% af patienterne, som behandles med Rebif, kan forvente at opleve det typiske influenzalignende interferon-symptom inden for de første seks måneder efter start af behandlingen.

Ca. 30% af patienterne vil ligeledes opleve reaktioner ved injektionsstedet, overvejende mild inflammation eller erythem. Asymptomatisk forhøjelse af laboratorieparametrene for leverfunktion og formindskelse af leukocyttal er også almindelig.

Flertallet af bivirkninger, der er observeret med interferon beta-1a, er normalt lette og reversible og responderer godt på dosisreduktion. I tilfælde af alvorlige eller vedvarende bivirkninger må dosis af Rebif midlertidigt sættes ned eller midlertidigt afbrydes efter lægens skøn.

Liste over bivirkninger

De anførte bivirkninger er blevet identificeret fra såvel kliniske studier som rapporter efter markedsføring (*en stjerne [*] indikerer bivirkninger, der blev identificeret under overvågning efter markedsføring*). Følgende definitioner gælder for den frekvensterminologi, der bruges herefter: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjældn ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjældn ($< 1/10.000$), hyppighed ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Blod og lymfesystem

Meget almindelig:

Neutropeni, lymfopeni, leukopeni, trombocytopeni, anæmi

Sjældn:

Trombotisk mikroangiopati, herunder trombotisk trombocytopenisk purpura/hæmolytisk uræmisk syndrom* (klasserelateret bivirkning ved interferon-beta-præparater; se pkt. 4.4), pancytopeni*

Det endokrine system

Ikke almindelig: Thyreoidea-dysfunktion, oftest i form af hypo- eller hypertyreoidisme

Immunsystemet

Sjælden: Anafylaktiske reaktioner*

Lever og galdeveje

Meget almindelig: Asymptomatisk forhøjelse af aminotransferaser

Almindelig: Svært forhøjede aminotransferaser

Ikke almindelig: Hepatitis med eller uden gulsot*

Sjælden: Leversvigt* (se pkt. 4.4), autoimmun hepatitis*

Psyriske forstyrrelser

Almindelig: Depression, søvnløshed

Sjælden: Selvmordsforsøg*

Nervesystemet

Meget almindelig: Hovedpine

Ikke almindelig: Krampeanfald*

Hyppighed ikke kendt: Forbigående neurologiske symptomer (dvs. hypæstesi, muskelspasmer, paræstesi, gangproblemer, muskelstivhed), der kan ligne eksacerbation af multipel sklerose*

Øjne

Ikke almindelig: Retinale vaskulære sygdomme (dvs. retinopati, udnede eksudater (*cotten wool spots*), obstruktion af retinal arterie eller vene)*

Vaskulære sygdomme

Ikke almindelig: Tromboemboliske hændelser*

Luftveje, thorax og mediastinum

Ikke almindelig: Dyspnø*

Hyppighed ikke kendt: Pulmonal arteriel hypertension* (vedrørende klassebetegnelse for interferonlægemidler: se pulmonal arteriel hypertension nedenfor)

Mave-tarm-kanalen

Almindelig: Diarré, opkastning, kvalme

Hud og subkutane væv

Almindelig: Kløe, hududslæt, erytematøst udslæt, makulopapuløst udslæt, alopeci*

Ikke almindelig: Urticaria*

Sjælden: Angioødem*, erytema multiforme*, erytema multiforme-lignende hudreaktion*, Stevens-Johnsons syndrom*

Knogler, led, muskler og bindevæv

Almindelig: Muskelsmerte, ledsmerter

Sjælden: Lægemiddelinduceret lupus erythematosus*

Nyrer og urinveje

Sjælden: Nefrotisk syndrom*, glomerulosklerose* (se pkt. 4.4)

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet

Meget almindelig: Inflammation ved injektionsstedet, reaktion ved injektionsstedet, influenzalignende symptomer

Almindelig: Smerter ved injektionsstedet, træthed, stivhed, feber

Ikke almindelig: Nekrose på injektionsstedet, hævelse på injektionsstedet, absces på injektionsstedet, infektioner på injektionsstedet*, øget svedtendens*

Sjælden: Cellulitis på injektionsstedet*
Hyppighed ikke kendt: Panniculitis (opstod på injektionsstedet)

Pædiatrisk population

Der er ikke udført formelle kliniske eller farmakokinetiske studier hos børn eller unge. Begrænsede sikkerhedsdata tyder på, at sikkerhedsprofilen hos børn og unge (2 til 17 år), der behandles med Rebif 22 mikrogram eller 44 mikrogram tre gange ugentligt, svarer til sikkerhedsprofilen hos voksne.

Klasseeffekt

Administration af interferoner har været forbundet med anoreksi, svimmelhed, angst, arytmier, vasodilatation og palpitationer, menoragi og metroragi.
Der kan forekomme en øget dannelse af autoantistoffer ved behandling med interferon-beta.

Pulmonal arteriel hypertension

Der er indberettet tilfælde af pulmonal arteriel hypertension (PAH) med lægemidler indeholdende interferon beta. Hændelserne blev indberettet på forskellige tidspunkter, herunder op til flere år efter påbegyndelse af behandlingen med interferon beta.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

I tilfælde af overdosering bør patienten indlægges til observation og passende understøttende behandling institueres.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Immunostimulanter, Interferoner, ATC-kode: L03-AB07.

Interferoner er en gruppe endogene glykoproteiner, der er udrustet med immunmodulerende, antivirale og antiproliferative egenskaber.

Rebif (interferon beta-1a) har den samme aminosyresekvens som endogent, humant interferon beta. Det produceres i mammary celler (ovarieceller fra kinesisk hamster) og er derfor glykosyleret som det naturlige protein.

Uanset administrationsvejen er der tydelige farmakodynamiske ændringer forbundet med administrationen af Rebif. Efter en enkelt dosis stiger den intracellulære aktivitet og serumaktiviteten af 2-5A synthetase og serumkoncentrationen af beta-2-mikroglobulin og neopterin inden for 24 timer og begynder at aftage inden for 2 dage. Intramuskulær og subkutan administration resulterer i fuldt sammenligneligt respons. Efter gentagen subkutan administration med den samme dosis 4 gange med 48 timers mellemrum forbliver de biologiske responser forhøjet uden nogen tegn på toleransudvikling.

Biologiske responsmarkører (f.eks. 2',5'-OAS-aktivitet, neopterin og beta-2-mikroglobulin) induceres efter subkutane doser af interferon beta-1a administreret til raske frivillige forsøgspersoner. Tiden til maksimumkoncentration efter en enkelt subkutan injektion var 24 til 48 timer for neopterin, beta-2-mikroglobulin og 2',5'-OAS, 12 timer for MX1 og 24 timer for OAS1- og OAS2-genekspression. Maksimumkoncentrationer på samme niveau og efter samme tidsrum blev observeret efter første og sjette administration for de fleste af disse markører.

Den nøjagtige virkningsmekanisme for Rebif i behandlingen af multipel sklerose er stadig under udforskning.

En enkelt klinisk hændelse, der tyder på multipel sklerose

Et 2-års kontrolleret klinisk studie med Rebif blev udført hos patienter med en enkelt klinisk hændelse, der tyder på demyelinisering på grund af multipel sklerose. Patienterne, der indgik i studiet, havde mindst to klinisk stumme læsioner på den T2-vægtede MR-scanning med en størrelse på mindst 3 mm, og hvoraf mindst en er ovoid eller periventrikulær eller infratentoriel. Andre sygdomme end multipel sklerose, der bedre kunne forklare patientens tegn og symptomer, skulle udelukkes.

Patienterne blev randomiseret dobbeltblindt til enten Rebif 44 mikrogram givet tre gange ugentligt, Rebif 44 mikrogram en gang ugentligt eller placebo. Hvis der forekom en anden klinisk demyeliniserende hændelse, der bekræftede definitiv multipel sklerose, skiftede patienterne til den anbefalede dosering med Rebif 44 mikrogram tre gange ugentligt som *"open-label"*, mens blindingen fra den indledende randomisering blev bibeholdt.

Resultaterne for virkning, når Rebif 44 mikrogram blev givet tre gange ugentligt, sammenlignet med placebo fra dette studie er følgende:

Parameter Statistik	Behandling		Behandlingssammenligning			
	Placebo (n=171)	Rebif 44 µg tiw (n=171)	Rebif 44 µg tiw versus placebo	Risiko-reduktion	Cox' proportionale risikoratio [95 % CI]	Log-Rank p-værdi
McDonald-konversion (2005)						
Antal hændelser	144	106	51%	0,49 [0,38;0,64]	<0,001	
KM-estimat	85,8%	62,5%				
CDMS-konversion						
Antal hændelser	60	33	52%	0,48 [0,31;0,73]	<0,001	
KM-estimat	37,5%	20,6%				
Gennemsnitligt antal CUA-læsioner pr. person pr. scanning i løbet af den dobbeltblinde periode						
Mindste kvadraters gennemsnit (SE)	2,59 (0,30)	0,50 (0,06)	81%	0,19 [0,14;0,26]*	<0,001	
tiw: tre gange ugentligt, CI: konfidensinterval, CUA: kombineret unik aktiv						
* Mindste kvadraters gennemsnit forhold [95 % CI]						

På dette tidspunkt er der ingen veletableret definition på en højrisikopatient, selvom en mere konservativ indgangsvinkel er at acceptere mindst ni T2 hyperintense læsioner på den første scanning, og mindst en ny T2- eller en ny Gd-opladende læsion på en opfølgende scanning, der tages mindst 1 måned efter den første scanning. I alle tilfælde skal behandling kun overvejes for patienter, der klassificeres som højrisikopatienter.

Recidiverende-remitterende multipel sklerose

Sikkerheden og virkningen af Rebif er blevet evalueret hos patienter med recidiverende-remitterende multipel sklerose ved dosering fra 11 til 44 mikrogram (3-12 millioner IE), administreret subkutant 3 gange ugentligt. Rebif 22 mikrogram har vist sig at nedsætte hyppigheden (ca. 30% over 2 år) og sværhedsgraden af kliniske angreb hos patienter med mindst 2 angreb i de foregående to år og med

en EDSS på 0-5,0 ved start. Andelen af patienter med forværret førlighed reduceres fra 39% (placebo) til 30% (Rebif 22 mikrogram). Forværret førlighed defineres som mindst 1 points øgning på EDSS-skalaen og bekræftes efter 3 måneder. Over 4 år blev den gennemsnitlige eksacerbationsrate reduceret 22% hos patienter, der blev behandlet med Rebif 22 mikrogram, og 29% hos patienter, der blev behandlet med Rebif 44 mikrogram, sammenlignet med en gruppe patienter, der blev behandlet med placebo i to år og derefter med enten Rebif 22 eller Rebif 44 mikrogram i to år.

Sekundær progressiv MS

I et 3-årigt studie hos patienter med sekundær progressiv MS (EDSS 3-6,5) med bekræftet klinisk progression i de forudgående to år, og som ikke havde oplevet attacke i de forudgående 8 uger, havde Rebif ingen signifikant effekt på forværring af førlighed, men antallet af attacker blev reduceret med ca. 30%. Hvis man delte patientgruppen i to undergrupper (med og uden attacke i 2-års perioden før studiestart), fandt man ingen effekt på førligheden hos patienter uden attacke, men hos patienter med attacke blev andelen med forværret førlighed i slutningen af studiet reduceret fra 70% (placebo) til 57% (Rebif 22 mikrogram og 44 mikrogram kombineret). Disse resultater, der blev opnået a posteriori i en undergruppe af patienter, skal tolkes med forsigtighed.

Primær progressiv MS

Rebif er endnu ikke afprøvet på patienter med primær progressiv MS og bør ikke anvendes til disse patienter.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Efter intravenøs injektion hos raske frivillige forsøgspersoner udviser interferon beta-1a et brat multi-eksponentialt fald, med et serumniveau, der er proportionalt med dosis. Subkutane og intramuskulære injektioner af Rebif resulterer i ækvivalent eksponering af interferon beta.

Fordeling

Efter gentagne subkutane injektioner af 22 og 44 mikrogram Rebif blev maksimumkoncentration typisk observeret efter 8 timer, men dette varierede meget.

Elimination

Efter gentagne subkutane doser hos raske frivillige blev de primære farmakokinetiske parametre (AUC_{tau} og C_{max}) forøget proportionalt med dosis fra 22 mikrogram til 44 mikrogram. Den estimerede tilsyneladende halveringstid er på 50 til 60 timer, hvilket stemmer overens med den observerede akkumulering efter flere doser.

Metabolisme

Interferon beta-1a metaboliseres og udskilles hovedsageligt gennem lever og nyrer.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser og genotoksicitet.

Rebif er ikke blevet undersøgt for carcinogent potentiale.

Et studie af fostertoksicitet hos aber viste intet bevis på reproduktive forstyrrelser. En øget risiko for abort er blevet rapporteret i dyreforsøg af andre alfa- og beta-interferoner. Der er ingen tilgængelige informationer om virkningen af interferon beta-1a på den mandlige fertilitet.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Mannitol
Poloxamer 188
L-methionin
Benzylalkohol
Natriumacetat
Eddikesyre til justering af pH
Natriumhydroxid til justering af pH
Vand til injektionsvæsker.

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

18 måneder.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2°C - 8°C) så langt fra fryserummet som muligt. Må ikke nedfryses. Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

Ved ambulant anvendelse kan patienten tage Rebif ud af køleskabet og opbevare den ved temperaturer ikke over 25°C i en enkelt periode på op til 14 dage. Rebif skal derefter lægges tilbage i køleskabet og anvendes inden udløbsdatoen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

For patienter, der starter behandling med Rebif, er Rebif 8,8 mikrogram og Rebif 22 mikrogram tilgængelig i en opstartspakning. Pakningen indeholder 6 enkelte doser på 0,2 ml Rebif 8,8 mikrogram injektionsvæske, opløsning, i en 1 ml type 1 glas injektionssprøjte med kanyle af rustfri stål og 6 enkelte doser på 0,5 ml Rebif 22 mikrogram injektionsvæske, opløsning, i en 1 ml type 1 glas injektionssprøjte med kanyle af rustfri stål.

Denne pakning svarer til en patients behov i den første måned af behandlingen.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Injektionsvæsken i fyldt injektionssprøjte er klar til brug. Injektionssprøjter kan også anvendes med en egnet antoinjektor.

Kun til engangsbrug. Kun en klar til opaliserende opløsning uden partikler og uden synlige tegn på nedbrydning må anvendes.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/98/063/007

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 4. maj 1998

Dato for seneste fornyelse: 4. maj 2008

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Rebif 22 mikrogram/0,5 ml - injektionsvæske, opløsning i cylinderampul

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver fyldte cylinderampul indeholder 66 mikrogram (18 MIE*) interferon beta-1a** i 1,5 ml opløsning, svarende til 44 mikrogram/ml.

* Millioner Internationale Enheder målt ved cytopatisk effekt (CPE) bioassay imod den "in-house" interferon beta-1a standard, som er kalibreret mod den gældende internationale NIH-standard (GB-23-902-531).

** Produceret i ovarieceller fra kinesisk hamster (CHO-K1) ved rekombinant DNA-teknologi.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på: Indeholder 2,5 mg benzylalkohol pr. dosis på 0,5 ml.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, opløsning i cylinderampul.

Klar til opaliserende opløsning med pH 3,7 til 4,1 og osmolaritet på 250 til 450 mOsm/l.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Rebif er indiceret til behandling af patienter med attackvis multipel sklerose.

I kliniske studier var dette karakteriseret ved to eller flere akutte attacker i de foregående to år (se pkt. 5.1).

Der er ikke påvist virkninger på patienter med sekundær progressiv multipel sklerose uden attackaktivitet. Se pkt. 5.1.

4.2 Dosering og administration

Behandlingen bør igangsættes under vejledning af en læge med erfaring i behandling af sygdommen.

Dosering

Den anbefalede dosis af Rebif er 44 mikrogram, som gives tre gange ugentligt ved subkutan injektion. En lavere dosis på 22 mikrogram, 3 gange ugentligt ved subkutan injektion, anbefales til patienter som ikke kan tolerere den højere dosis ifølge behandlende læge.

Ved opstart af Rebif-behandling skal dosis øges gradvist med henblik på udvikling af taktyfylaksi, og dermed en reduktion af bivirkningerne. Opstartspakningen for Rebif svarer til patientens behov i løbet af den første måneds behandling.

Pædiatrisk population

Der er ikke udført formelle kliniske eller farmakokinetiske studier hos børn eller unge. Et pædiatrisk retrospektivt kohortestudie indsamlede imidlertid sikkerhedsdata for Rebif fra lægejournaler fra børn (n=52) og unge (n=255). Resultaterne af dette studie tyder på, at sikkerhedsprofilen hos børn (2 til 11 år) og unge (12 til 17 år), der behandles med Rebif 22 mikrogram eller 44 mikrogram subkutan tre gange ugentligt, svarer til sikkerhedsprofilen hos voksne.

Rebifs sikkerhed og virkning hos børn under 2 år er endnu ikke klarlagt. Rebif bør ikke anvendes til denne aldersgruppe.

Administration

Rebif subkutan injektionsvæske, opløsning i en cylinderampul er beregnet til flergangsbrug med RebiSmart elektronisk injektionsapparat efter tilstrækkelig undervisning af patienten og/eller dennes plejeperson.

Administration skal ske i henhold til indlægssedlens anvisninger og den respektive brugsvejledning, der leveres med RebiSmart.

Før hver injektion og yderligere 24 timer efter hver injektion anbefales det at tage et smertestillende middel med antipyretisk effekt for at mindske de influenzalignende symptomer, der forbindes med behandling med Rebif.

På nuværende tidspunkt vides det ikke, hvor lang behandlingsperioden bør være. Der er kun vist sikkerhed og virkning af Rebif i en behandlingsperiode på 4 år. Det anbefales, at patienten bør evalueres mindst hvert andet år i de første 4 år efter påbegyndt behandling med Rebif. Derefter tager den behandlende læge en individuel beslutning om langtidsbehandling.

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for naturligt eller rekombinant interferon-beta eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
- Aktuell alvorlig depression og/eller selvmordstanker (se pkt. 4.4 og 4.8).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts handelsnavn og batchnummer tydeligt registreres.

Generelle anbefalinger

Patienterne bør informeres om de hyppigst forekommende bivirkninger i forbindelse med interferon beta-behandling, omfattende influenzalignende symptomer (se pkt. 4.8). Disse symptomer synes at forekomme hyppigst i begyndelsen af behandlingsperioden og at aftage i hyppighed og styrke ved fortsat behandling.

Trombotisk mikroangiopati (TMA)

Tilfælde af trombotisk mikroangiopati, der har manifesteret sig som trombotisk trombocytopenisk purpura (TTP) eller hæmolytisk uræmisk syndrom (HUS), herunder dødelige tilfælde, er indrapporteret i forbindelse med interferon-beta-præparater. Bivirkningen er indrapporteret på forskellige tidspunkter under behandlingen og kan forekomme fra flere uger til flere år efter start af interferon-beta-behandling. Blandt tidlige kliniske symptomer er trombocytopeni, nydebuteret hypertension, feber, symptomer fra centralnervesystemet (f.eks. konfusion og parese) og nedsat nyrefunktion. Laboratoriefund, der kan tyde på TMA, inkluderer nedsat trombocytal, forhøjet serumlaktatdehydrogenase (LDH) på grund af hæmolyse og schistocytter (erytrocytfragmentering) i et blodudstrykningspræparat. Hvis der derfor observeres kliniske symptomer på TMA, anbefales yderligere kontrol af trombocytal, serum-LDH, blodudstrykningspræparat og nyrefunktion. Hvis TMA diagnosticeres, er øjeblikkelig behandling nødvendig (udskiftning af plasma skal overvejes), og omgående seponering af Rebif anbefales.

Depression og selvmordstanker

Rebif skal administreres med forsigtighed til patienter med tidligere eller nuværende depressiv tilstand, specielt dem, som tidligere har haft selvmordstanker (se pkt. 4.3). Forøget frekvens af depression og selvmordstanker er kendt hos multipel sklerose-patienter og i forbindelse med anvendelse af interferoner. Patienter, der behandles med Rebif, skal rådgives til øjeblikkeligt at oplyse deres læge omkring enhver form for symptom på depression og/eller selvmordstanker. Patienter, som har tendens til at udvikle depressioner, skal følges nøje gennem deres Rebif-behandling og behandles omstændeligt. Behandlingsophør med Rebif bør overvejes (se pkt. 4.3 og 4.8).

Krampeanfald

Rebif skal administreres med forsigtighed hos patienter, der tidligere har haft krampeanfald, og til dem, der behandles med antiepileptika, specielt hvis deres epilepsi ikke er fuldstændigt kontrolleret med antiepileptika (se pkt. 4.5 og 4.8).

Hjertesygdom

Patienter med hjertesygdomme såsom angina, kongestionshjertesvigt eller arrhythmia skal følges tæt, hvis deres kliniske tilstand bliver forværret ved behandling med interferon beta-1a. Influenzalignende symptomer i forbindelse med injektion af interferon beta-1a kan virke stressende på patienter med hjertesygdomme.

Nekrose på injektionsstedet

Der er rapporteret nekrose på injektionsstedet hos patienter, der anvender Rebif (se pkt. 4.8). For at minimere risikoen for nekrose på injektionsstedet anbefales patienter at:

- bruge en aseptisk injektionsteknik
- skifte injektionssted ved hver dosering

Proceduren mht. patientens injektionsteknik bør revideres jævnligt, specielt hvis der forekommer reaktioner på injektionsstedet.

Hvis patienten oplever irritation af huden såsom hævelse eller væskende injektionsmærker, skal patienten kontakte sin læge, før han/hun fortsætter med injektion af Rebif. Hvis patienten har adskillige læsioner, skal Rebif-behandlingen ophøre, indtil der har fundet ophealing sted. Patienter med enkelte læsioner kan fortsætte behandlingen, forudsat at nekrosen ikke er for alvorlig.

Leverpåvirkning

I kliniske forsøg med Rebif var en asymptomatisk forhøjelse af hepatisk aminotransferase (især alanin-aminotransferase (ALAT)) almindelig, og 1-3% af patienterne fik forhøjelser af hepatisk aminotransferase fem gange over den øvre normalgrænse. Ved mangel på kliniske symptomer skal serum-ALAT-niveauet monitoreres før terapistart, efter 1, 3 og 6 måneder og derefter periodevist. Hvis ALAT stiger til mere end fem gange den øvre normalgrænse, bør det overvejes at reducere dosis af Rebif og herefter trappe langsomt op, når enzymniveauet er normaliseret. Rebif bør startes med forsigtighed hos patienter, som har haft signifikant leversygdom, patienter med kliniske tegn på aktiv leversygdom, ved alkoholmisbrug eller ved forhøjet serum-ALAT (>2,5 gange den øvre normalgrænse). Behandlingen med Rebif bør stoppes, hvis der forekommer gulsot eller andre kliniske symptomer på leverpåvirkning.

Rebif har ligesom andre beta interferoner potentialet til at fremkalde alvorlige leverskader inklusive akut hepatisk svigt (se pkt. 4.8). Hovedparten af tilfældene med alvorlig leverskade forekom i løbet af de første seks behandlingsmåneder. Mekanismen for de sjældne symptomatiske leverfunktionsforstyrrelser er ikke kendt. Der er ikke blevet identificeret specifikke risikofaktorer.

Nyrer og urinveje

Nefrotisk syndrom

Der er blevet rapporteret tilfælde af nefrotisk syndrom med forskellige underliggende nefropatier, herunder *collapsing fokal segmental glomerulosklerosis* (FSGS), *minimal change disease* (MCD), membranproliferativ glomerulonefritis (MPGN) og membranøs glomerulopati (MGN) under behandling med interferon-beta-præparater. Der blev rapporteret hændelser på forskellige tidspunkter i behandlingsforløbet, og de kan opstå efter flere års behandling med interferon-beta. Periodisk overvågning for tidlige tegn eller symptomer, f.eks. ødem, proteinuri og nedsat nyrefunktion anbefales, især hos patienter med en øget risiko for nyresygdom. Prompte behandling af nefrotisk syndrom er påkrævet, og seponering af Rebif bør overvejes.

Unormale laboratoriedata

Brugen af interferoner er forbundet med abnormiteter i laboratoriedata. Derfor, i tillæg til de laboratorietests, der normalt er påkrævet for at følge patienter med multipel sklerose, anbefales det at supplere med kontrol af leverenzymers og komplet tælling af blodceller, differentialetælling og blodpladetælling med regelmæssige intervaller (1, 3 og 6 måneder) efter behandlingsstart med Rebif og derefter periodevist ved mangel på kliniske symptomer.

Thyreoidea-sygdomme

Patienter som bliver behandlet med Rebif kan nogle gange udvikle nye eller forværrede thyreoidea-anomaliteter. Det anbefales at teste thyreoideafunktionen, før behandlingen påbegyndes, og hvis denne er unormal, bør den kontrolleres hver 6.-12. måned, efter at behandlingen er påbegyndt. Hvis thyreoideafunktionen er normal ved behandlingens start, er det ikke nødvendigt med rutinemæssig kontrol, men den bør kontrolleres, hvis der forekommer kliniske tegn på thyreoideapåvirkning (se pkt. 4.8).

Alvorlig nyre- og leversvigt og alvorlig knoglemarvssuppression

Forsigtighed og tæt opfølgning tilrådes, når interferon beta-1a gives til patienter med alvorlig nyre- og leversvigt og til patienter med alvorlig knoglemarvssuppression.

Neutraliserende antistoffer

Der kan udvikles serumneutraliserende antistoffer mod interferon beta-1a. Den nøjagtige forekomst af antistoffer er endnu usikker. Kliniske data antyder, at efter 24 til 48 måneders behandling med Rebif 22 mikrogram udvikler ca. 24% af patienterne vedvarende serumantistoffer mod interferon beta-1a. Forekomsten af antistoffer har vist sig at svække det farmakodynamiske respons på interferon beta-1a (beta-2 mikroglobulin og neopterin). Selv om den kliniske betydning af inducerede antistoffer ikke er fuldt belyst, er udvikling af neutraliserende antistoffer forbundet med reduceret virkning af kliniske og MRI-variabler. Hvis en patient responderer dårligt på behandling med Rebif og har neutraliserende antistoffer, bør den behandlende læge revurdere risk/benefit-forholdet ved fortsat Rebif-behandling.

Brugen af forskellige assays til måling af serumantistoffer samt forskellige definitioner af grænsen for positive prøver begrænser muligheden for at sammenligne antigenicitet mellem forskellige produkter.

Andre former for multipel sklerose

Der foreligger kun sparsomme data om sikkerhed og virkning for MS-patienter uden bevaret gangfunktion. Rebif er endnu ikke undersøgt hos patienter med primær progressiv multipel sklerose og bør ikke anvendes til disse patienter.

Hjælpestoffer

Natriumindhold

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

Benzylalkohol

Dette lægemiddel indeholder benzylalkohol. Benzylalkohol kan medføre allergiske reaktioner.

Overvåg patienter under 3 år for vejrtrækningssymptomer.

Rådgiv patienter, som er gravide eller ammer, om den mulige risiko fra hjælpestoffet benzylalkohol, som kan ophobes med tiden og medføre metabolisk acidose. Anvendes med forsigtighed hos patienter med nedsat lever- eller nyrefunktion på grund af den mulige risiko fra hjælpestoffet benzylalkohol, som kan ophobes med tiden og forårsage metabolisk acidose.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført interaktionsstudier med interferon beta-1a hos mennesker.

Der er i forbindelse med interferoner rapporteret nedsat aktivitet af hepatisk cytokrom P450-afhængige enzymer hos mennesker og dyr. Der bør udvises forsigtighed, når der gives Rebif i forbindelse med medicinske produkter, der har et snævert terapeutisk indeks og i høj grad er afhængig af det hepatiske cytokrom P450-system for clearance, f.eks. antiepileptika og nogle typer antidepressiva.

Rebifs interaktion med kortikosteroider eller adrenokortikotrop hormoner (ACTH) er ikke studeret systematisk. Kliniske studier indikerer, at multipel sklerose-patienter kan modtage Rebif og kortikosteroider eller ACTH under et recidiv.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

En stor datamængde (flere end 1.000 graviditetsudfald) fra registre og erfaring efter markedsføring indikerer ingen øget risiko for større medfødte misdannelser efter eksponering for interferon beta før konception eller eksponering i løbet af graviditetens første trimester. Eksponeringens varighed i løbet af det første trimester er imidlertid usikker, da data blev indsamlet, mens anvendelsen af interferon beta var kontraindiceret under graviditeten, og behandlingen blev sandsynligvis afbrudt, efter graviditeten blev opdaget og/eller bekræftet. Erfaringen med eksponering i løbet af graviditetens andet og tredje trimester er meget begrænset.

På grundlag af data fra dyr (se pkt. 5.3) er der en mulig øget risiko for spontan abort. Risikoen for spontan abort hos gravide kvinder, som er blevet eksponeret for interferon beta, kan ikke evalueres tilstrækkeligt på grundlag af aktuelt tilgængelige data, men indtil nu tyder data ikke på en øget risiko.

Hvis det er klinisk nødvendigt, kan Rebif overvejes under graviditeten.

Amning

Den begrænsede tilgængelige information om interferon beta-1as udskillelse i modermælk i tillæg med interferon betas kemiske/fysiologiske karakteristika antyder, at niveauerne af interferon beta-1a, der udskilles i human mælk, er ubetydelige. Der forventes ingen skadelige virkninger på de ammede nyfødte/spædbørn.

Rebif kan anvendes under amning.

Fertilitet

Rebifs virkning på fertilitet er ikke blevet undersøgt.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Centralnervesystemsrelaterede bivirkninger, der er forbundet med brugen af interferon beta (f.eks. svimmelhed) kan påvirke patientens evne til at føre motorkøretøj og betjene maskiner (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofil

De hyppigste bivirkninger ved Rebif-behandling er influenzalignende symptomer. Influenzalignende symptomer har en tendens til at være mest udtalt i starten af behandlingen, og frekvensen aftager ved fortsat behandling.

Ca. 70% af patienterne, som behandles med Rebif, kan forvente at opleve det typiske influenzalignende interferon-symptom inden for de første seks måneder efter start af behandlingen.

Ca. 30% af patienterne vil ligeledes opleve reaktioner ved injektionsstedet, overvejende mild inflammation eller erythem. Asymptomatisk forhøjelse af laboratorieparametrene for leverfunktion og formindskelse af leukocyttal er også almindelig.

Flertallet af bivirkninger, der er observeret med interferon beta-1a, er normalt lette og reversible og responderer godt på dosisreduktion. I tilfælde af alvorlige eller vedvarende bivirkninger må dosis af Rebif midlertidigt sættes ned eller midlertidigt afbrydes efter lægens skøn.

Liste over bivirkninger

De anførte bivirkninger er blevet identificeret fra såvel kliniske studier som rapporter efter markedsføring (*en stjerne [*] indikerer bivirkninger, der blev identificeret under overvågning efter markedsføring*). Følgende definitioner gælder for den frekvensterminologi, der bruges herefter: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$), hyppighed ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Blod og lymfesystem

Meget almindelig:

Neutropeni, lymfopeni, leukopeni, trombocytopeni, anæmi

Sjælden:

Trombotisk mikroangiopati, herunder trombotisk trombocytopenisk purpura/hæmolytisk uræmisk syndrom* (klasserelateret bivirkning ved interferon-beta-præparater; se pkt. 4.4), pancytopeni*

Det endokrine system

Ikke almindelig:

Thyreoida-dysfunktion, oftest i form af hypo- eller hypertyreoidisme

Immunsystemet

Sjælden:

Anafylaktiske reaktioner*

Lever og galdeveje

Meget almindelig:

Asymptomatisk forhøjelse af aminotransferaser

Almindelig:

Svært forhøjede aminotransferaser

Ikke almindelig:

Hepatitis med eller uden gulsot*

Sjælden:

Leversvigt* (se pkt. 4.4), autoimmun hepatitis*

Psykiske forstyrrelser

Almindelig:

Depression, søvnløshed

Sjælden:

Selvmodsforsøg*

Nervesystemet

Meget almindelig:	Hovedpine
Ikke almindelig:	Krampeanfald*
Hyppeghed ikke kendt:	Forbigående neurologiske symptomer (dvs. hypæstesi, muskelspasmer, paræstesi, gangproblemer, muskelstivhed), der kan ligne eksacerbation af multipel sklerose*

Øjne

Ikke almindelig:	Retinale vaskulære sygdomme (dvs. retinopati, udnede eksudater (<i>cotton wool spots</i>), obstruktion af retinal arterie eller vene)*
------------------	--

Vaskulære sygdomme

Ikke almindelig:	Tromboemboliske hændelser*
------------------	----------------------------

Luftveje, thorax og mediastinum

Ikke almindelig:	Dyspnø*
Hyppeghed ikke kendt:	Pulmonal arteriel hypertension* (vedrørende klassebetegnelse for interferonlægemidler: se pulmonal arteriel hypertension nedenfor)

Mave-tarm-kanalen

Almindelig:	Diarré, opkastning, kvalme
-------------	----------------------------

Hud og subkutane væv

Almindelig:	Kløe, hududslæt, erytematøst udslæt, makulopapuløst udslæt, alopeci*
Ikke almindelig:	Urticaria*
Sjælden:	Angioødem*, erytema multiforme*, erytema multiforme-lignende hudreaktion*, Stevens-Johnsons syndrom*

Knogler, led, muskler og bindevæv

Almindelig:	Muskelsmerte, ledsmerter
Sjælden:	Lægemiddelinduceret lupus erythematosus*

Nyrer og urinveje

Sjælden:	Nefrotisk syndrom*, glomerulosklerose* (se pkt. 4.4)
----------	--

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet

Meget almindelig:	Inflammation ved injektionsstedet, reaktion ved injektionsstedet, influenzalignende symptomer
Almindelig:	Smerter ved injektionsstedet, træthed, stivhed, feber
Ikke almindelig:	Nekrose på injektionsstedet, hævelse på injektionsstedet, absces på injektionsstedet, infektioner på injektionsstedet*, øget svedtendens*
Sjælden:	Cellulitis på injektionsstedet*
Hyppeghed ikke kendt:	Panniculitis (opstod på injektionsstedet)

Pædiatrisk population

Der er ikke udført formelle kliniske eller farmakokinetiske studier hos børn eller unge. Begrænsede sikkerhedsdata tyder på, at sikkerhedsprofilen hos børn og unge (2 til 17 år), der behandles med Rebif 22 mikrogram eller 44 mikrogram tre gange ugentligt, svarer til sikkerhedsprofilen hos voksne.

Klasseeffekt

Administration af interferoner har været forbundet med anoreksi, svimmelhed, angst, arytmier, vasodilatation og palpitationer, menoragi og metroragi. Der kan forekomme en øget dannelse af autoantistoffer ved behandling med interferon-beta.

Pulmonal arteriel hypertension

Der er indberettet tilfælde af pulmonal arteriel hypertension (PAH) med lægemidler indeholdende interferon beta. Hændelserne blev indberettet på forskellige tidspunkter, herunder op til flere år efter påbegyndelse af behandlingen med interferon beta.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

I tilfælde af overdosering bør patienten indlægges til observation og passende understøttende behandling institueres.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Immunostimulanter, Interferoner, ATC-kode: L03-AB07.

Interferoner er en gruppe endogene glykoproteiner, der er udrustet med immunmodulerende, antivirale og antiproliferative egenskaber.

Rebif (interferon beta-1a) har den samme aminosyresekvens som endogent, humant interferon beta. Det produceres i mammary celler (ovarieceller fra kinesisk hamster) og er derfor glykosyleret som det naturlige protein.

Uanset administrationsvejen er der tydelige farmakodynamiske ændringer forbundet med administrationen af Rebif. Efter en enkelt dosis stiger den intracellulære aktivitet og serumaktiviteten af 2-5A synthetase og serumkoncentrationen af beta-2-mikroglobulin og neopterin inden for 24 timer og begynder at aftage inden for 2 dage. Intramuskulær og subkutan administration resulterer i fuldt sammenligneligt respons. Efter gentagen subkutan administration med den samme dosis 4 gange med 48 timers mellemrum forbliver de biologiske responser forhøjet uden nogen tegn på toleransudvikling.

Biologiske responsmarkører (f.eks. 2',5'-OAS-aktivitet, neopterin og beta-2-mikroglobulin) induceres efter subkutane doser af interferon beta-1a administreret til raske frivillige forsøgspersoner. Tiden til maksimumkoncentration efter en enkelt subkutan injektion var 24 til 48 timer for neopterin, beta-2-mikroglobulin og 2',5'-OAS, 12 timer for MX1 og 24 timer for OAS1- og OAS2-geneexpression. Maksimumkoncentrationer på samme niveau og efter samme tidsrum blev observeret efter første og sjette administration for de fleste af disse markører.

Den nøjagtige virkningsmekanisme for Rebif i behandlingen af multipel sklerose er stadig under udforskning.

Recidiverende-remitterende multipel sklerose

Sikkerheden og virkningen af Rebif er blevet evalueret hos patienter med recidiverende-remitterende multipel sklerose ved dosering fra 11 til 44 mikrogram (3-12 millioner IE), administreret subkutant 3 gange ugentligt. Rebif 22 mikrogram har vist sig at nedsætte hyppigheden (ca. 30% over 2 år) og sværhedsgraden af kliniske angreb hos patienter med mindst 2 angreb i de foregående to år og med en EDSS på 0-5,0 ved start. Andelen af patienter med forværret førlighed reduceres fra 39% (placebo) til 30% (Rebif 22 mikrogram). Forværret førlighed defineres som mindst 1 points øgning på EDSS-skalaen og bekræftes efter 3 måneder. Over 4 år blev den gennemsnitlige eksacerbationsrate reduceret

22% hos patienter, der blev behandlet med Rebif 22 mikrogram, og 29% hos patienter, der blev behandlet med Rebif 44 mikrogram, sammenlignet med en gruppe patienter, der blev behandlet med placebo i to år og derefter med enten Rebif 22 eller Rebif 44 mikrogram i to år.

Sekundær progressiv MS

I et 3-årigt studie hos patienter med sekundær progressiv MS (EDSS 3-6,5) med bekræftet klinisk progression i de forudgående to år, og som ikke havde oplevet angreb i de forudgående 8 uger, havde Rebif ingen signifikant effekt på forværring af førlighed, men antallet af angreb blev reduceret med ca. 30%. Hvis man delte patientgruppen i to undergrupper (med og uden angreb i 2-års perioden før studiestart), fandt man ingen effekt på førligheden hos patienter uden angreb, men hos patienter med angreb blev andelen med forværret førlighed i slutningen af studiet reduceret fra 70% (placebo) til 57% (Rebif 22 mikrogram og 44 mikrogram kombineret). Disse resultater, der blev opnået a posteriori i en undergruppe af patienter, skal tolkes med forsigtighed.

Primær progressiv MS

Rebif er endnu ikke afprøvet på patienter med primær progressiv MS og bør ikke anvendes til disse patienter.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Efter intravenøs injektion hos raske frivillige forsøgspersoner udviser interferon beta-1a et brat multi-eksponentialt fald, med et serumniveau, der er proportionalt med dosis. Subkutane og intramuskulære injektioner af Rebif resulterer i ækvivalent eksponering af interferon beta.

Fordeling

Efter gentagne subkutane injektioner af 22 og 44 mikrogram Rebif blev maksimumkoncentration typisk observeret efter 8 timer, men dette varierede meget.

Elimination

Efter gentagne subkutane doser hos raske frivillige blev de primære farmakokinetiske parametre ($AUC_{0-\infty}$ og C_{max}) forøget proportionalt med dosis fra 22 mikrogram til 44 mikrogram. Den estimerede tilsyneladende halveringstid er på 50 til 60 timer, hvilket stemmer overens med den observerede akkumulering efter flere doser.

Metabolisme

Interferon beta-1a metaboliseres og udskilles hovedsageligt gennem lever og nyrer.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser og genotoksicitet.

Rebif er ikke blevet undersøgt for carcinogent potentiale.

Et studie af fostertoksicitet hos aber viste intet bevis på reproduktive forstyrrelser. En øget risiko for abort er blevet rapporteret i dyreforsøg af andre alfa- og beta-interferoner. Der er ingen tilgængelige informationer om virkningen af interferon beta-1a på den mandlige fertilitet.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Mannitol
Poloxamer 188
L-methionin
Benzylalkohol
Natriumacetat
Eddikesyre til justering af pH
Natriumhydroxid til justering af pH
Vand til injektionsvæsker.

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

18 måneder.
Efter den første injektion skal produktet anvendes inden for 28 dage.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2°C - 8°C) så langt fra fryserummet som muligt. Må ikke nedfryses. Opbevar cylinderampullen i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.
Når apparatet (RebiSmart) indeholder en fyldt cylinderampul med Rebif, skal det opbevares i køleskab (2°C - 8°C) i apparatets opbevaringsæske.
Ved ambulant anvendelse kan patienten tage Rebif ud af køleskabet og opbevare den ved temperaturer ikke over 25°C i en enkelt periode på op til 14 dage. Rebif skal derefter lægges tilbage i køleskabet og anvendes inden udløbsdatoen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Cylinderampuller (type 1 glas), med en stempelprop (gummi) og en indfalset prop (aluminium og halobutylgummi), indeholdende 1,5 ml injektionsvæske, opløsning.

Pakningsstørrelse: 4 eller 12 cylinderampuller.
Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Injektionsvæsken i fyldt cylinderampul er klar til brug med RebiSmart elektronisk injektionsapparat. Se pkt. 6.4 angående opbevaring af apparatet med cylinderampullen.

Til flergangsbrug. Kun en klar til opaliserende opløsning uden partikler og uden synlige tegn på nedbrydning må anvendes.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/98/063/008

EU/1/98/063/018

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 4. maj 1998

Dato for seneste fornyelse: 4. maj 2008

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Rebif 44 mikrogram/0,5 ml injektionsvæske, opløsning i cylinderampul

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver fyldte cylinderampul indeholder 132 mikrogram (36 MIE*) interferon beta-1a** i 1,5 ml opløsning, svarende til 88 mikrogram/ml.

* Millioner Internationale Enheder målt ved cytopatisk effekt (CPE) bioassay imod den "in-house" interferon beta-1a standard som er kalibreret mod den gældende internationale NIH-standard (GB-23-902-531).

** Produceret i ovarieceller fra kinesisk hamster (CHO-K1) ved rekombinant DNA-teknologi.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på: Indeholder 2,5 mg benzylalkohol pr. dosis på 0,5 ml.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, opløsning i cylinderampul.

Klar til opaliserende opløsning med pH 3,7 til 4,1 og osmolaritet på 250 til 450 mOsm/l.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Rebif er indiceret til behandling af

- patienter med en enkelt demyeliniserende hændelse med en aktiv inflammatorisk proces, hvis alternative diagnoser er blevet udelukket, og hvis patienten vurderes at have en høj risiko for at udvikle klinisk definitiv multipel sklerose (se pkt. 5.1)
- patienter med attakvis multipel sklerose. I kliniske studier, var dette karakteriseret ved to eller flere akutte angreb i de foregående to år (se pkt. 5.1)

Der er ikke påvist virkninger på patienter med sekundær progressiv multipel sklerose uden angrebsaktivitet. Se pkt. 5.1.

4.2 Dosering og administration

Behandlingen bør igangsættes under vejledning af en læge med erfaring i behandling af sygdommen.

Til patienter, der skal starte behandling med Rebif, findes der en pakning med Rebif 8,8 mikrogram og Rebif 22 mikrogram, der svarer til patientens behov i den første måned af behandlingen.

Dosering

Ved opstart af Rebif-behandling anbefales det, at patienterne starter med en dosis på 8,8 mikrogram subkutan, med henblik på udvikling af takyfylaksi, således at bivirkningerne reduceres, og at dosis øges over en 4-ugers periode til den tilsigtede dosis, i henhold til nedenstående skema:

	Anbefalet titrering (% af slut dosis)	Titreringsdosis for Rebif 44 mikrogram tre gange ugentligt (tiw)
Uge 1-2	20%	8,8 mikrogram tiw
Uge 3-4	50%	22 mikrogram tiw
Uge 5+	100%	44 mikrogram tiw

Første demyeliniserende hændelse

Doseringen for patienter, der har oplevet en første demyeliniserende hændelse, er 44 mikrogram Rebif tre gange ugentligt som subkutan injektion.

Recidiverende multipel sklerose

Den anbefalede dosis af Rebif er 44 mikrogram, som gives tre gange ugentligt ved subkutan injektion. En lavere dosis på 22 mikrogram tre gange ugentligt ved subkutan injektion anbefales til patienter som ikke kan tolerere den højere dosis ifølge behandlende læge.

Pædiatrisk population

Der er ikke udført formelle kliniske eller farmakokinetiske studier hos børn eller unge. Et pædiatrisk retrospektivt kohortestudie indsamlede imidlertid sikkerhedsdata for Rebif fra lægejournaler fra børn (n=52) og unge (n=255). Resultaterne af dette studie tyder på, at sikkerhedsprofilen hos børn (2 til 11 år) og unge (12 til 17 år), der behandles med Rebif 22 mikrogram eller 44 mikrogram subkutan tre gange ugentligt, svarer til sikkerhedsprofilen hos voksne.

Rebifs sikkerhed og virkning hos børn under 2 år er endnu ikke klarlagt. Rebif bør ikke anvendes til denne aldersgruppe.

Administration

Rebif subkutan injektionsvæske, opløsning i en cylinderampul er beregnet til flergangsbrug med RebiSmart elektronisk injektionsapparat efter tilstrækkelig undervisning af patienten og/eller dennes plejeperson.

Administration skal ske i henhold til indlægssedlens anvisninger og den respektive brugsvejledning, der leveres med RebiSmart.

Før hver injektion og yderligere 24 timer efter hver injektion anbefales det at tage et smertestillende middel med antipyretisk effekt for at mindske de influenzalignende symptomer, der forbindes med behandling med Rebif.

På nuværende tidspunkt vides det ikke, hvor lang behandlingsperioden bør være. Der er kun vist sikkerhed og virkning af Rebif i en behandlingsperiode på 4 år. Det anbefales, at patienten bør evalueres mindst hvert andet år i de første 4 år efter påbegyndt behandling med Rebif. Derefter tager den behandlende læge en individuel beslutning om langtidsbehandling.

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for naturligt eller rekombinant interferon-beta eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
- Aktuell alvorlig depression og/eller selvmordstanker (se pkt. 4.4 og 4.8).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts handelsnavn og batchnummer tydeligt registreres.

Generelle anbefalinger

Patienterne bør informeres om de hyppigst forekommende bivirkninger i forbindelse med interferon beta-behandling, omfattende influenzalignende symptomer (se pkt. 4.8). Disse symptomer synes at forekomme hyppigst i begyndelsen af behandlingsperioden og at aftage i hyppighed og styrke ved fortsat behandling.

Trombotisk mikroangiopati (TMA)

Tilfælde af trombotisk mikroangiopati, der har manifesteret sig som trombotisk trombocytopenisk purpura (TTP) eller hæmolytisk uræmisk syndrom (HUS), herunder dødelige tilfælde, er indrapporteret i forbindelse med interferon-beta-præparater. Bivirkningen er indrapporteret på forskellige tidspunkter under behandlingen og kan forekomme fra flere uger til flere år efter start af interferon-beta-behandling. Blandt tidlige kliniske symptomer er trombocytopeni, nydebuteret hypertension, feber, symptomer fra centralnervesystemet (f.eks. konfusion og parese) og nedsat nyrefunktion. Laboratoriefund, der kan tyde på TMA, inkluderer nedsat trombocytal, forhøjet serumlaktatdehydrogenase (LDH) på grund af hæmolyse og schistocytter (erytrocytfragmentering) i et blodudstrygningspræparat. Hvis der derfor observeres kliniske symptomer på TMA, anbefales yderligere kontrol af trombocytal, serum-LDH, blodudstrygningspræparat og nyrefunktion. Hvis TMA diagnosticeres, er øjeblikkelig behandling nødvendig (udskiftning af plasma skal overvejes), og omgående seponering af Rebif anbefales.

Depression og selvmordstanker

Rebif skal administreres med forsigtighed til patienter med tidligere eller nuværende depressiv tilstand, specielt dem, som tidligere har haft selvmordstanker (se pkt. 4.3). Forøget frekvens af depression og selvmordstanker er kendt hos multipel sklerose-patienter og i forbindelse med anvendelse af interferoner. Patienter, der behandles med Rebif, skal rådgives til øjeblikkeligt at oplyse deres læge omkring enhver form for symptom på depression og/eller selvmordstanker. Patienter, som har tendens til at udvikle depressioner, skal følges nøje gennem deres Rebif-behandling og behandles omstændeligt. Behandlingsophør med Rebif bør overvejes (se pkt. 4.3 og 4.8).

Krampeanfald

Rebif skal administreres med forsigtighed hos patienter, der tidligere har haft krampeanfald, og til dem, der behandles med antiepileptika, specielt hvis deres epilepsi ikke er fuldstændigt kontrolleret med antiepileptika (se pkt. 4.5 og 4.8).

Hjertesygdom

Patienter med hjertesygdomme såsom angina, kongestionshjertesvigt eller arrhythmia skal følges tæt, hvis deres kliniske tilstand bliver forværret ved behandling med interferon beta-1a. Influenzalignende symptomer i forbindelse med injektion af interferon beta-1a kan virke stressende på patienter med hjertesygdomme.

Nekrose på injektionsstedet

Der er rapporteret nekrose på injektionsstedet hos patienter, der anvender Rebif (se pkt. 4.8). For at minimere risikoen for nekrose på injektionsstedet anbefales patienter at:

- bruge en aseptisk injektionsteknik
- skifte injektionssted ved hver dosering

Proceduren mht. patientens injektionsteknik bør revideres jævnligt, specielt hvis der forekommer reaktioner på injektionsstedet.

Hvis patienten oplever irritation af huden såsom hævelse eller væskende injektionsmærker, skal patienten kontakte sin læge, før han/hun fortsætter med injektion af Rebif. Hvis patienten har adskillige læsioner, skal Rebif-behandlingen ophøre, indtil der har fundet opheling sted. Patienter med enkelte læsioner kan fortsætte behandlingen, forudsat at nekrosen ikke er for alvorlig.

Leverpåvirkning

I kliniske forsøg med Rebif var en asymptomatisk forhøjelse af hepatisk aminotransferase (især alanin-aminotransferase (ALAT)) almindelig, og 1-3% af patienterne fik forhøjelser af hepatisk aminotransferase fem gange over den øvre normalgrænse. Ved mangel på kliniske symptomer skal serum-ALAT-niveauet monitoreres før terapistart, efter 1, 3 og 6 måneder og derefter periodevist. Hvis ALAT stiger til mere end fem gange den øvre normalgrænse, bør det overvejes at reducere dosis af Rebif og herefter trappe langsomt op, når enzymniveauet er normaliseret. Rebif bør startes med forsigtighed hos patienter, som har haft signifikant leversygdom, patienter med kliniske tegn på aktiv leversygdom, ved alkoholmisbrug eller ved forhøjet serum-ALAT (>2,5 gange den øvre normalgrænse). Behandlingen med Rebif bør stoppes, hvis der forekommer gulsot eller andre kliniske symptomer på leverpåvirkning.

Rebif har ligesom andre beta interferoner potentialet til at fremkalde alvorlige leverskader inklusive akut hepatisk svigt (se pkt. 4.8). Hovedparten af tilfældene med alvorlig leverskade forekom i løbet af de første seks behandlingsmåneder. Mekanismen for de sjældne symptomatiske leverfunktionsforstyrrelser er ikke kendt. Der er ikke blevet identificeret specifikke risikofaktorer.

Nyrer og urinveje

Nefrotisk syndrom

Der er blevet rapporteret tilfælde af nefrotisk syndrom med forskellige underliggende nefropatier, herunder *collapsing fokal segmental glomerulosklerosis* (FSGS), *minimal change disease* (MCD), membranproliferativ glomerulonefritis (MPGN) og membranøs glomerulopati (MGN) under behandling med interferon-beta-præparater. Der blev rapporteret hændelser på forskellige tidspunkter i behandlingsforløbet, og de kan opstå efter flere års behandling med interferon-beta. Periodisk overvågning for tidlige tegn eller symptomer, f.eks. ødem, proteinuri og nedsat nyrefunktion anbefales, især hos patienter med en øget risiko for nyresygdom. Prompte behandling af nefrotisk syndrom er påkrævet, og seponering af Rebif bør overvejes.

Unormale laboratoriedata

Brugen af interferoner er forbundet med abnormiteter i laboratoriedata. Den samlede incidens af disse er lidt højere for Rebif 44 end for Rebif 22 mikrogram. Derfor, i tillæg til de laboratorietests, der normalt er påkrævet for at følge patienter med multipel sklerose, anbefales det at supplere med kontrol af leverenzymmer og komplet tælling af blodceller, differentieltælling og blodpladetælling med regelmæssige intervaller (1, 3 og 6 måneder) efter behandlingsstart med Rebif, og derefter periodevist ved mangel på symptomer. Disse bør udføres oftere ved opstart af Rebif 44 mikrogram.

Thyreoidea-sygdomme

Patienter som bliver behandlet med Rebif kan nogle gange udvikle nye eller forværrede thyreoidea-anomaliteter. Det anbefales at teste thyreoideafunktionen, før behandlingen påbegyndes, og hvis denne er unormal, bør den kontrolleres hver 6.-12. måned, efter at behandlingen er påbegyndt. Hvis thyreoideafunktionen er normal ved behandlingens start, er det ikke nødvendigt med rutinemæssig kontrol, men den bør kontrolleres, hvis der forekommer kliniske tegn på thyreoideapåvirkning (se pkt. 4.8).

Alvorlig nyre- og leversvigt og alvorlig knoglemarvssuppression

Forsigtighed og tæt opfølgning tilrådes, når interferon beta-1a gives til patienter med alvorlig nyre- og leversvigt og til patienter med alvorlig knoglemarvssuppression.

Neutraliserende antistoffer

Der kan udvikles serumneutraliserende antistoffer mod interferon beta-1a. Den nøjagtige forekomst af antistoffer er endnu usikker. Kliniske data antyder, at efter 24 til 48 måneders behandling udvikler ca. 13-14% af patienterne behandlet med Rebif 44 mikrogram, vedvarende serumantistoffer mod interferon beta-1a. Forekomsten af antistoffer har vist sig at svække det farmakodynamiske respons på interferon beta-1a (beta-2 mikroglobulin og neopterin). Selv om den kliniske betydning af inducerede antistoffer ikke er fuldt belyst, er udvikling af neutraliserende antistoffer forbundet med reduceret virkning af kliniske og MRI-variabler. Hvis en patient responderer dårligt på behandling med Rebif og har neutraliserende antistoffer, bør den behandlende læge revurdere risk/benefit-forholdet ved fortsat Rebif-behandling.

Brugen af forskellige assays til måling af serumantistoffer samt forskellige definitioner af grænsen for positive prøver begrænser muligheden for at sammenligne antigenicitet mellem forskellige produkter.

Andre former for multipel sklerose

Der foreligger kun sparsomme data om sikkerhed og virkning for MS-patienter uden bevaret gangfunktion. Rebif er endnu ikke undersøgt hos patienter med primær progressiv multipel sklerose og bør ikke anvendes til disse patienter.

Hjælpestoffer

Natriumindhold

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

Benzylalkohol

Dette lægemiddel indeholder benzylalkohol. Benzylalkohol kan medføre allergiske reaktioner.

Overvåg patienter under 3 år for vejrtrækningssymptomer.

Rådgiv patienter, som er gravide eller ammer, om den mulige risiko fra hjælpestoffet benzylalkohol, som kan ophobes med tiden og medføre metabolisk acidose. Anvendes med forsigtighed hos patienter med nedsat lever- eller nyrefunktion på grund af den mulige risiko fra hjælpestoffet benzylalkohol, som kan ophobes med tiden og forårsage metabolisk acidose.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført interaktionsstudier med interferon beta-1a hos mennesker.

Der er i forbindelse med interferoner rapporteret nedsat aktivitet af hepatisk cytokrom P450-afhængige enzymer hos mennesker og dyr. Der bør udvises forsigtighed, når der gives Rebif i forbindelse med medicinske produkter, der har et snævert terapeutisk indeks og i høj grad er afhængig af det hepatiske cytokrom P450-system for clearance, f.eks. antiepileptika og nogle typer antidepressiva.

Rebifs interaktion med kortikosteroider eller adrenokortikotropt hormon (ACTH) er ikke studeret systematisk. Kliniske studier indikerer, at multipel sklerose-patienter kan modtage Rebif og kortikosteroider eller ACTH under et recidiv.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

En stor datamængde (flere end 1.000 graviditetsudfald) fra registre og erfaring efter markedsføring indikerer ingen øget risiko for større medfødte misdannelser efter eksponering for interferon beta før konception eller eksponering i løbet af graviditetens første trimester. Eksponeringens varighed i løbet af det første trimester er imidlertid usikker, da data blev indsamlet, mens anvendelsen af interferon beta var kontraindiceret under graviditeten, og behandlingen blev sandsynligvis afbrudt, efter graviditeten blev opdaget og/eller bekræftet. Erfaringen med eksponering i løbet af graviditetens andet og tredje trimester er meget begrænset.

På grundlag af data fra dyr (se pkt. 5.3) er der en mulig øget risiko for spontan abort. Risikoen for spontan abort hos gravide kvinder, som er blevet eksponeret for interferon beta, kan ikke evalueres tilstrækkeligt på grundlag af aktuelt tilgængelige data, men indtil nu tyder data ikke på en øget risiko.

Hvis det er klinisk nødvendigt, kan Rebif overvejes under graviditeten.

Amning

Den begrænsede tilgængelige information om interferon beta-1as udskillelse i modermælk i tillæg med interferon betas kemiske/fysiologiske karakteristika antyder, at niveauerne af interferon beta-1a, der udskilles i human mælk, er ubetydelige. Der forventes ingen skadelige virkninger på de ammede nyfødte/spædbørn.

Rebif kan anvendes under amning.

Fertilitet

Rebifs virkning på fertilitet er ikke blevet undersøgt.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Centralnervesystemsrelaterede bivirkninger, der er forbundet med brugen af interferon beta (f.eks. svimmelhed) kan påvirke patientens evne til at føre motorkøretøj og betjene maskiner (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofil

De hyppigste bivirkninger ved Rebif-behandling er influenzalignende symptomer. Influenzalignende symptomer har en tendens til at være mest udtalt i starten af behandlingen, og frekvensen aftager ved fortsat behandling.

Ca. 70% af patienterne, som behandles med Rebif, kan forvente at opleve det typiske influenzalignende interferon-symptom inden for de første seks måneder efter start af behandlingen.

Ca. 30% af patienterne vil ligeledes opleve reaktioner ved injektionsstedet, overvejende mild inflammation eller erythem. Asymptomatisk forhøjelse af laboratorieparametrene for leverfunktion og formindskelse af leukocytal er også almindelig.

Flertallet af bivirkninger, der er observeret med interferon beta-1a, er normalt lette og reversible og responderer godt på dosisreduktion. I tilfælde af alvorlige eller vedvarende bivirkninger må dosis af Rebif midlertidigt sættes ned eller midlertidigt afbrydes efter lægens skøn.

Liste over bivirkninger

De anførte bivirkninger er blevet identificeret fra såvel kliniske studier som rapporter efter markedsføring (*en stjerne [*] indikerer bivirkninger, der blev identificeret under overvågning efter markedsføring*). Følgende definitioner gælder for den frekvensterminologi, der bruges herefter: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$), hyppighed ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Blod og lymfesystem

Meget almindelig:	Neutropeni, lymfopeni, leukopeni, trombocytopeni, anæmi
Sjælden:	Trombotisk mikroangiopati, herunder trombotisk trombocytopenisk purpura/hæmolytisk uræmisk syndrom* (klasserelateret bivirkning ved interferon-beta-præparater; se pkt. 4.4), pancytopeni*

Det endokrine system

Ikke almindelig:	Thyreoida-dysfunktion, oftest i form af hypo- eller hypertyreoidisme
------------------	--

Immunsystemet

Sjælden:	Anafylaktiske reaktioner*
----------	---------------------------

Lever og galdeveje

Meget almindelig:	Asymptomatisk forhøjelse af aminotransferaser
Almindelig:	Svært forhøjede aminotransferaser
Ikke almindelig:	Hepatitis med eller uden gulsot*
Sjælden:	Leversvigt* (se pkt. 4.4), autoimmun hepatitis*

Psykiske forstyrrelser

Almindelig:	Depression, søvnløshed
Sjælden:	Selvmodsforsøg*

Nervesystemet

Meget almindelig:	Hovedpine
Ikke almindelig:	Krampeanfald*
Hyppighed ikke kendt:	Forbigående neurologiske symptomer (dvs. hypæstesi, muskelspasmer, paræstesi, gangproblemer, muskelstivhed), der kan ligne eksacerbation af multipel sklerose*

Øjne

Ikke almindelig:	Retinale vaskulære sygdomme (dvs. retinopati, udnede eksudater (<i>cotten wool spots</i>), obstruktion af retinal arterie eller vene)*
------------------	--

Vaskulære sygdomme

Ikke almindelig:	Tromboemboliske hændelser*
------------------	----------------------------

Luftveje, thorax og mediastinum

Ikke almindelig:	Dyspnø*
Hyppighed ikke kendt:	Pulmonal arteriel hypertension* (vedrørende klassebetegnelse for interferonlægemidler: se pulmonal arteriel hypertension nedenfor)

Mave-tarm-kanalen

Almindelig:	Diarré, opkastning, kvalme
-------------	----------------------------

Hud og subkutane væv

Almindelig:	Kløe, hududslæt, erytematøst udslæt, makulopapuløst udslæt, alopeci*
Ikke almindelig:	Urticaria*

Sjælden: Angioødem*, erytema multiforme*, erytema multiforme-lignende hudreaktion*, Stevens-Johnsons syndrom*

Knogler, led, muskler og bindevæv

Almindelig: Muskelsmerte, ledsmerter
Sjælden: Lægemiddelinduceret lupus erythematosus*

Nyrer og urinveje

Sjælden: Nefrotisk syndrom*, glomerulosklerose* (se pkt. 4.4)

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet

Meget almindelig: Inflammation ved injektionsstedet, reaktion ved injektionsstedet, influenzalignende symptomer
Almindelig: Smerter ved injektionsstedet, træthed, stivhed, feber
Ikke almindelig: Nekrose på injektionsstedet, hævelse på injektionsstedet, absces på injektionsstedet, infektioner på injektionsstedet*, øget svedtendens*
Sjælden: Cellulitis på injektionsstedet*
Hyppighed ikke kendt: Panniculitis (opstod på injektionsstedet)

Pædiatrisk population

Der er ikke udført formelle kliniske eller farmakokinetiske studier hos børn eller unge. Begrænsede sikkerhedsdata tyder på, at sikkerhedsprofilen hos børn og unge (2 til 17 år), der behandles med Rebif 22 mikrogram eller 44 mikrogram tre gange ugentligt, svarer til sikkerhedsprofilen hos voksne.

Klasseeffekt

Administration af interferoner har været forbundet med anoreksi, svimmelhed, angst, arytmier, vasodilatation og palpitationer, menoragi og metroragi.
Der kan forekomme en øget dannelse af autoantistoffer ved behandling med interferon-beta.

Pulmonal arteriel hypertension

Der er indberettet tilfælde af pulmonal arteriel hypertension (PAH) med lægemidler indeholdende interferon beta. Hændelserne blev indberettet på forskellige tidspunkter, herunder op til flere år efter påbegyndelse af behandlingen med interferon beta.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem](#) anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

I tilfælde af overdosering bør patienten indlægges til observation og passende understøttende behandling institueres.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Immunostimulanter, Interferoner, ATC-kode: L03-AB07.

Interferoner er en gruppe endogene glykoproteiner, der er udrustet med immunmodulerende, antivirale og antiproliferative egenskaber.

Rebif (interferon beta-1a) har den samme aminosyresekvens som endogent, humant interferon beta. Det produceres i mammae celler (ovarieceller fra kinesisk hamster) og er derfor glykosyleret som det naturlige protein.

Uanset administrationsvejen er der tydelige farmakodynamiske ændringer forbundet med administrationen af Rebif. Efter en enkelt dosis stiger den intracellulære aktivitet og serumaktiviteten af 2-5A synthetase og serumkoncentrationen af beta-2-mikroglobulin og neopterin inden for 24 timer og begynder at aftage inden for 2 dage. Intramuskulær og subkutan administration resulterer i fuldt sammenligneligt respons. Efter gentagen subkutan administration med den samme dosis 4 gange med 48 timers mellemrum forbliver de biologiske responser forhøjet uden nogen tegn på toleransudvikling.

Biologiske responsmarkører (f.eks. 2',5'-OAS-aktivitet, neopterin og beta-2-mikroglobulin) induceres efter subkutane doser af interferon beta-1a administreret til raske frivillige forsøgspersoner. Tiden til maksimumkoncentration efter en enkelt subkutan injektion var 24 til 48 timer for neopterin, beta-2-mikroglobulin og 2'5'OAS, 12 timer for MX1 og 24 timer for OAS1- og OAS2-genekspression. Maksimumkoncentrationer på samme niveau og efter samme tidsrum blev observeret efter første og sjette administration for de fleste af disse markører.

Den nøjagtige virkningsmekanisme for Rebif i behandlingen af multipel sklerose er stadig under udforskning.

En enkelt klinisk hændelse, der tyder på multipel sklerose

Et 2-års kontrolleret klinisk studie med Rebif blev udført hos patienter med en enkelt klinisk hændelse, der tyder på demyelinisering på grund af multipel sklerose. Patienterne, der indgik i studiet, havde mindst to klinisk stumme læsioner på den T2-vægtede MR-scanning med en størrelse på mindst 3 mm, og hvoraf mindst en er ovoid eller periventrikulær eller infratentoriel. Andre sygdomme end multipel sklerose, der bedre kunne forklare patientens tegn og symptomer, skulle udelukkes.

Patienterne blev randomiseret dobbeltblindt til enten Rebif 44 mikrogram givet tre gange ugentligt, Rebif 44 mikrogram en gang ugentligt eller placebo. Hvis der forekom en anden klinisk demyeliniserende hændelse, der bekræftede definitiv multipel sklerose, skiftede patienterne til den anbefalede dosering med Rebif 44 mikrogram tre gange ugentligt som "open-label", mens blindingen fra den indledende randomisering blev bibeholdt.

Resultaterne for virkning, når Rebif 44 mikrogram blev givet tre gange ugentligt, sammenlignet med placebo fra dette studie er følgende:

Parameter Statistik	Behandling		Behandlingssammenligning			
	Placebo (n=171)	Rebif 44 µg tiw (n=171)	Rebif 44 µg tiw versus placebo	Risiko-reduktion	Cox' proportionale risikoratio [95 % CI]	Log-Rank p-værdi
McDonald-konversion (2005)						
Antal hændelser	144	106	51%	0,49 [0,38;0,64]	<0,001	
KM-estimat	85,8%	62,5%				
CDMS-konversion						
Antal hændelser	60	33	52%	0,48 [0,31;0,73]	<0,001	
KM-estimat	37,5%	20,6%				
Gennemsnitligt antal CUA-læsioner pr. person pr. scanning i løbet af den dobbeltblinde periode						
Mindste kvadraters gennemsnit (SE)	2,59 (0,30)	0,50 (0,06)	81%	0,19 [0,14;0,26]*	<0,001	
tiw: tre gange ugentligt, CI: konfidensinterval, CUA: kombineret unik aktiv						
* Mindste kvadraters gennemsnit forhold [95 % CI]						

På dette tidspunkt er der ingen veletableret definition på en højrisikopatient, selvom en mere konservativ indgangsvinkel er at acceptere mindst ni T2 hyperintense læsioner på den første scanning, og mindst en ny T2- eller en ny Gd-opladende læsion på en opfølgende scanning, der tages mindst 1 måned efter den første scanning. I alle tilfælde skal behandling kun overvejes for patienter, der klassificeres som højrisikopatienter.

Recidiverende-remitterende multipel sklerose

Sikkerheden og virkningen af Rebif er blevet evalueret hos patienter med recidiverende-remitterende multipel sklerose ved dosering fra 11 til 44 mikrogram (3-12 millioner IE), administreret subkutant 3 gange ugentligt. Rebif 44 mikrogram har vist sig at nedsætte hyppigheden (ca. 30% over 2 år) og sværhedsgraden af kliniske angreb hos patienter med mindst 2 angreb i de foregående to år og med en EDSS på 0-5,0 ved start. Andelen af patienter med forværret førlighed reduceres fra 39% (placebo) til 27% (Rebif 44 mikrogram). Forværret førlighed defineres som mindst 1 points øgning på EDSS-skalaen og bekræftes efter 3 måneder. Over 4 år blev den gennemsnitlige eksacerbationsrate reduceret 22% hos patienter, der blev behandlet med Rebif 22 mikrogram, og 29% hos patienter, der blev behandlet med Rebif 44 mikrogram, sammenlignet med en gruppe patienter, der blev behandlet med placebo i to år og derefter med enten Rebif 22 eller Rebif 44 mikrogram i to år.

Sekundær progressiv MS

I et 3-årigt studie hos patienter med sekundær progressiv MS (EDSS 3-6,5) med bekræftet klinisk progression i de forudgående to år, og som ikke havde oplevet angreb i de forudgående 8 uger, havde Rebif ingen signifikant effekt på forværring af førlighed, men antallet af angreb blev reduceret med ca. 30%. Hvis man delte patientgruppen i to undergrupper (med og uden angreb i 2-års perioden før studiestart), fandt man ingen effekt på førligheden hos patienter uden angreb, men hos patienter med angreb blev andelen med forværret førlighed i slutningen af studiet reduceret fra 70% (placebo) til 57% (Rebif 22 mikrogram og 44 mikrogram kombineret). Disse resultater, der blev opnået a posteriori i en undergruppe af patienter, skal tolkes med forsigtighed.

Primær progressiv MS

Rebif er endnu ikke afprøvet på patienter med primær progressiv MS og bør ikke anvendes til disse patienter.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Efter intravenøs injektion hos raske frivillige forsøgspersoner udviser interferon beta-1a et brat multi-eksponentialt fald, med et serumniveau, der er proportionalt med dosis. Subkutane og intramuskulære injektioner af Rebif resulterer i ækvivalent eksponering af interferon beta.

Fordeling

Efter gentagne subkutane injektioner af 22 og 44 mikrogram Rebif blev maksimumkoncentration typisk observeret efter 8 timer, men dette varierede meget.

Elimination

Efter gentagne subkutane doser hos raske frivillige blev de primære farmakokinetiske parametre (AUC_{0-24} og C_{max}) forøget proportionalt med dosis fra 22 mikrogram til 44 mikrogram. Den estimerede tilsyneladende halveringstid er på 50 til 60 timer, hvilket stemmer overens med den observerede akkumulering efter flere doser.

Metabolisme

Interferon beta-1a metaboliseres og udskilles hovedsageligt gennem lever og nyrer.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser og genotoksicitet.

Rebif er ikke blevet undersøgt for carcinogent potentiale.

Et studie af fostertoksicitet hos aber viste intet bevis på reproduktive forstyrrelser. En øget risiko for abort er blevet rapporteret i dyreforsøg af andre alfa- og beta-interferoner. Der er ingen tilgængelige informationer om virkningen af interferon beta-1a på den mandlige fertilitet.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Mannitol
Poloxamer 188
L-methionin
Benzylalkohol
Natriumacetat
Eddikesyre til justering af pH
Natriumhydroxid til justering af pH
Vand til injektionsvæsker.

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

18 måneder.

Efter den første injektion skal produktet anvendes inden for 28 dage.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2°C - 8°C) så langt fra fryserummet som muligt. Må ikke nedfryses. Opbevar cylinderampullen i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

Når apparatet (RebiSmart) indeholder en fyldt cylinderampul med Rebif, skal det opbevares i køleskab (2°C - 8°C) i apparatets opbevaringsæske.

Ved ambulant anvendelse kan patienten tage Rebif ud af køleskabet og opbevare den ved temperaturer ikke over 25°C i en enkelt periode på op til 14 dage. Rebif skal derefter lægges tilbage i køleskabet og anvendes inden udløbsdatoen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Cylinderampuller (type 1 glas), med en stempelprop (gummi) og en indfalset prop (aluminium og halobutylgummi), indeholdende 1,5 ml injektionsvæske, opløsning.

Pakningsstørrelse: 4 eller 12 cylinderampuller.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Injektionsvæsken i fyldt cylinderampul er klar til brug med RebiSmart elektronisk injektionsapparat. Se pkt. 6.4 angående opbevaring af apparatet med cylinderampullen.

Til flergangsbrug. Kun en klar til opaliserende opløsning uden partikler og uden synlige tegn på nedbrydning må anvendes.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/98/063/009

EU/1/98/063/019

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 4. maj 1998

Dato for seneste fornyelse: 4. maj 2008

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Rebif 8,8 mikrogram/0,1 ml - injektionsvæske, opløsning i cylinderampul

Rebif 22 mikrogram/0,25 ml - injektionsvæske, opløsning i cylinderampul

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver fyldte cylinderampul indeholder 132 mikrogram (36 MIE*) interferon beta-1a** i 1,5 ml opløsning, svarende til 88 mikrogram/ml.

* Millioner Internationale Enheder målt ved cytopatisk effekt (CPE) bioassay imod den "in-house" interferon beta-1a standard som er kalibreret mod den gældende internationale NIH-standard (GB-23-902-531).

** Produceret i ovarieceller fra kinesisk hamster (CHO-K1) ved rekombinant DNA-teknologi.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på: Indeholder 0,5 mg benzylalkohol pr. dosis på 0,1 ml og 1,25 mg benzylalkohol pr. dosis på 0,25 ml.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, opløsning i cylinderampul.

Klar til opaliserende opløsning med pH 3,7 til 4,1 og osmolaritet på 250 til 450 mOsm/l.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Rebif er indiceret til behandling af

- patienter med en enkelt demyeliniserende hændelse med en aktiv inflammatorisk proces, hvis alternative diagnoser er blevet udelukket, og hvis patienten vurderes at have en høj risiko for at udvikle klinisk definitiv multipel sklerose (se pkt. 5.1)
- patienter med attakvis multipel sklerose. I kliniske studier, var dette karakteriseret ved to eller flere akutte angreb i de foregående to år (se pkt. 5.1)

Der er ikke påvist virkninger på patienter med sekundær progressiv multipel sklerose uden angrebsaktivitet. Se pkt. 5.1.

4.2 Dosering og administration

Behandlingen bør igangsættes under vejledning af en læge med erfaring i behandling af sygdommen.

Dosering

Opstartspakningen for Rebif svarer til patientens behov i løbet af den første måned. Ved opstart af Rebif-behandling anbefales det, at patienterne starter med en dosis på 8,8 mikrogram subkutan, med henblik på udvikling af takyfylaksi, således at bivirkninger reduceres og dosis øges over en 4-ugers periode til den tilsigtede dosis, i henhold til nedenstående skema:

	Anbefalet titrering (% af slut dosis)	Titreringsdosis for Rebif 44 mikrogram tre gange ugentligt (tiw)
Uge 1-2	20%	8,8 mikrogram tiw
Uge 3-4	50%	22 mikrogram tiw
Uge 5+	100%	44 mikrogram tiw

Pædiatrisk population

Der er ikke udført formelle kliniske eller farmakokinetiske studier hos børn eller unge. Et pædiatrisk retrospektivt kohortestudie indsamlede imidlertid sikkerhedsdata for Rebif fra lægejournaler fra børn (n=52) og unge (n=255). Resultaterne af dette studie tyder på, at sikkerhedsprofilen hos børn (2 til 11 år) og unge (12 til 17 år), der behandles med Rebif 22 mikrogram eller 44 mikrogram subkutan tre gange ugentligt, svarer til sikkerhedsprofilen hos voksne.

Rebifs sikkerhed og virkning hos børn under 2 år er endnu ikke klarlagt. Rebif bør ikke anvendes til denne aldersgruppe.

Administration

Rebif subkutan injektionsvæske, opløsning i en cylinderampul er beregnet til flergangsbrug med RebiSmart elektronisk injektionsapparat efter tilstrækkelig undervisning af patienten og/eller dennes plejeperson.

Administration skal ske i henhold til indlægssedlens anvisninger og den respektive brugsvejledning, der leveres med RebiSmart.

Før hver injektion og yderligere 24 timer efter hver injektion anbefales det at tage et smertestillende middel med antipyretisk effekt for at mindske de influenzalignende symptomer, der forbindes med behandling med Rebif.

På nuværende tidspunkt vides det ikke, hvor lang behandlingsperioden bør være. Der er kun vist sikkerhed og virkning af Rebif i en behandlingsperiode på 4 år. Det anbefales, at patienten bør evalueres mindst hvert andet år i de første 4 år efter påbegyndt behandling med Rebif. Derefter tager den behandlende læge en individuel beslutning om langtidsbehandling.

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for naturligt eller rekombinant interferon-beta eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
- Aktuell alvorlig depression og/eller selvmordstanker (se pkt. 4.4 og 4.8).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts handelsnavn og batchnummer tydeligt registreres.

Generelle anbefalinger

Patienterne bør informeres om de hyppigst forekommende bivirkninger i forbindelse med interferon beta-behandling, omfattende influenzalignende symptomer (se pkt. 4.8). Disse symptomer synes at forekomme hyppigst i begyndelsen af behandlingsperioden og at aftage i hyppighed og styrke ved fortsat behandling.

Trombotisk mikroangiopati (TMA)

Tilfælde af trombotisk mikroangiopati, der har manifesteret sig som trombotisk trombocytopenisk purpura (TTP) eller hæmolytisk uræmisk syndrom (HUS), herunder dødelige tilfælde, er indrapporteret i forbindelse med interferon-beta-præparater. Bivirkningen er indrapporteret på forskellige tidspunkter under behandlingen og kan forekomme fra flere uger til flere år efter start af interferon-beta-behandling. Blandt tidlige kliniske symptomer er trombocytopeni, nydebuteret hypertension, feber, symptomer fra centralnervesystemet (f.eks. konfusion og parese) og nedsat nyrefunktion. Laboratoriefund, der kan tyde på TMA, inkluderer nedsat trombocytal, forhøjet serumlaktatdehydrogenase (LDH) på grund af hæmolyse og schistocytter (erythrocytfragmentering) i et blodudstrykningspræparat. Hvis der derfor observeres kliniske symptomer på TMA, anbefales yderligere kontrol af trombocytal, serum-LDH, blodudstrykningspræparat og nyrefunktion. Hvis TMA diagnosticeres, er øjeblikkelig behandling nødvendig (udskiftning af plasma skal overvejes), og omgående seponering af Rebif anbefales.

Depression og selvmordstanker

Rebif skal administreres med forsigtighed til patienter med tidligere eller nuværende depressiv tilstand, specielt dem, som tidligere har haft selvmordstanker (se pkt. 4.3). Forøget frekvens af depression og selvmordstanker er kendt hos multipel sklerose-patienter og i forbindelse med anvendelse af interferoner. Patienter, der behandles med Rebif, skal rådgives til øjeblikkeligt at oplyse deres læge omkring enhver form for symptom på depression og/eller selvmordstanker. Patienter, som har tendens til at udvikle depressioner, skal følges nøje gennem deres Rebif-behandling og behandles omstændeligt. Behandlingsophør med Rebif bør overvejes (se pkt. 4.3 og 4.8).

Krampeanfald

Rebif skal administreres med forsigtighed hos patienter, der tidligere har haft krampeanfald, og til dem, der behandles med antiepileptika, specielt hvis deres epilepsi ikke er fuldstændigt kontrolleret med antiepileptika (se pkt. 4.5 og 4.8).

Hjertesygdom

Patienter med hjertesygdomme såsom angina, kongestionshertesvigt eller arrytmi skal følges tæt, hvis deres kliniske tilstand bliver forværret ved behandling med interferon beta-1a. Influenzalignende symptomer i forbindelse med injektion af interferon beta-1a kan virke stressende på patienter med hjertesygdomme.

Nekrose på injektionsstedet

Der er rapporteret nekrose på injektionsstedet hos patienter, der anvender Rebif (se pkt. 4.8). For at minimere risikoen for nekrose på injektionsstedet anbefales patienter at:

- bruge en aseptisk injektionsteknik
- skifte injektionssted ved hver dosering

Proceduren mht. patientens injektionsteknik bør revideres jævnligt, specielt hvis der forekommer reaktioner på injektionsstedet.

Hvis patienten oplever irritation af huden såsom hævelse eller væskende injektionsmærker, skal patienten kontakte sin læge, før han/hun fortsætter med injektion af Rebif. Hvis patienten har adskillige læsioner, skal Rebif-behandlingen ophøre, indtil der har fundet opheling sted. Patienter med enkelte læsioner kan fortsætte behandlingen, forudsat at nekrosen ikke er for alvorlig.

Leverpåvirkning

I kliniske forsøg med Rebif var en asymptomatisk forhøjelse af hepatisk aminotransferase (især alanin-aminotransferase (ALAT)) almindelig, og 1-3% af patienterne fik forhøjelser af hepatisk

aminotransferase fem gange over den øvre normalgrænse. Ved mangel på kliniske symptomer skal serum-ALAT-niveauet monitoreres før terapistart, efter 1, 3 og 6 måneder og derefter periodevist. Hvis ALAT stiger til mere end fem gange den øvre normalgrænse, bør det overvejes at reducere dosis af Rebif og herefter trappe langsomt op, når enzymniveauet er normaliseret. Rebif bør startes med forsigtighed hos patienter, som har haft signifikant leversygdom, patienter med kliniske tegn på aktiv leversygdom, ved alkoholmisbrug eller ved forhøjet serum-ALAT (>2,5 gange den øvre normalgrænse). Behandlingen med Rebif bør stoppes, hvis der forekommer gulsot eller andre kliniske symptomer på leverpåvirkning.

Rebif har ligesom andre beta interferoner potentialet til at fremkalde alvorlige leverskader inklusive akut hepatisk svigt (se pkt. 4.8). Hovedparten af tilfældene med alvorlig leverskade forekom i løbet af de første seks behandlingsmåneder. Mekanismen for de sjældne symptomatiske leverfunktionsforstyrrelser er ikke kendt. Der er ikke blevet identificeret specifikke risikofaktorer.

Nyrer og urinveje

Nefrotisk syndrom

Der er blevet rapporteret tilfælde af nefrotisk syndrom med forskellige underliggende nefropatier, herunder *collapsing fokal segmental glomerulosklerosis* (FSGS), *minimal change disease* (MCD), membranproliferativ glomerulonefritis (MPGN) og membranøs glomerulopati (MGN) under behandling med interferon-beta-præparater. Der blev rapporteret hændelser på forskellige tidspunkter i behandlingsforløbet, og de kan opstå efter flere års behandling med interferon-beta. Periodisk overvågning for tidlige tegn eller symptomer, f.eks. ødem, proteinuri og nedsat nyrefunktion anbefales, især hos patienter med en øget risiko for nyresygdom. Prompte behandling af nefrotisk syndrom er påkrævet, og seponering af Rebif bør overvejes.

Unormale laboratoriedata

Brugen af interferoner er forbundet med abnormiteter i laboratoriedata. Derfor, i tillæg til de laboratorietests, der normalt er påkrævet for at følge patienter med multipel sklerose, anbefales det at supplere med kontrol af leverenzymmer og komplet tælling af blodceller, differentialtælling og blodpladetælling med regelmæssige intervaller (1, 3 og 6 måneder) efter behandlingsstart med Rebif og derefter periodevist ved mangel på kliniske symptomer.

Thyreoidea-sygdomme

Patienter som bliver behandlet med Rebif kan nogle gange udvikle nye eller forværrede thyreoidea-anomaliteter. Det anbefales at teste thyreoideafunktionen, før behandlingen påbegyndes, og hvis denne er unormal, bør den kontrolleres hver 6.-12. måned, efter at behandlingen er påbegyndt. Hvis thyreoideafunktionen er normal ved behandlingens start, er det ikke nødvendigt med rutinemæssig kontrol, men den bør kontrolleres, hvis der forekommer kliniske tegn på thyreoideapåvirkning (se pkt. 4.8).

Alvorlig nyre- og leversvigt og alvorlig knoglemarvssuppression

Forsigtighed og tæt opfølgning tilrådes, når interferon beta-1a gives til patienter med alvorlig nyre- og leversvigt og til patienter med alvorlig knoglemarvssuppression.

Neutraliserende antistoffer

Der kan udvikles serumneutraliserende antistoffer mod interferon beta-1a. Den nøjagtige forekomst af antistoffer er endnu usikker. Kliniske data antyder, at efter 24 til 48 måneders behandling med Rebif 22 mikrogram udvikler ca. 24% af patienterne vedvarende serumantistoffer mod interferon beta-1a. Forekomsten af antistoffer har vist sig at svække det farmakodynamiske respons på interferon beta-1a (beta-2 mikroglobulin og neopterin). Selv om den kliniske betydning af inducerede antistoffer ikke er fuldt belyst, er udvikling af neutraliserende antistoffer forbundet med reduceret virkning af kliniske og

MRI-variabler. Hvis en patient responderer dårligt på behandling med Rebif og har neutraliserende antistoffer, bør den behandlende læge revurdere risk/benefit-forholdet ved fortsat Rebif-behandling.

Brugen af forskellige assays til måling af serumantistoffer samt forskellige definitioner af grænsen for positive prøver begrænser muligheden for at sammenligne antigenicitet mellem forskellige produkter.

Andre former for multipel sklerose

Der foreligger kun sparsomme data om sikkerhed og virkning for MS-patienter uden bevaret gangfunktion. Rebif er endnu ikke undersøgt hos patienter med primær progressiv multipel sklerose og bør ikke anvendes til disse patienter.

Hjælpestoffer

Natriumindhold

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

Benzylalkohol

Dette lægemiddel indeholder benzylalkohol. Benzylalkohol kan medføre allergiske reaktioner.

Overvåg patienter under 3 år for vejrtrækningssymptomer.

Rådgiv patienter, som er gravide eller ammer, om den mulige risiko fra hjælpestoffet benzylalkohol, som kan ophobes med tiden og medføre metabolisk acidose. Anvendes med forsigtighed hos patienter med nedsat lever- eller nyrefunktion på grund af den mulige risiko fra hjælpestoffet benzylalkohol, som kan ophobes med tiden og forårsage metabolisk acidose.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført interaktionsstudier med interferon beta-1a hos mennesker.

Der er i forbindelse med interferoner rapporteret nedsat aktivitet af hepatisk cytokrom P450-afhængige enzymer hos mennesker og dyr. Der bør udvises forsigtighed, når der gives Rebif i forbindelse med medicinske produkter, der har et snævert terapeutisk indeks og i høj grad er afhængig af det hepatiske cytokrom P450-system for clearance, f.eks. antiepileptika og nogle typer antidepressiva.

Rebifs interaktion med kortikosteroider eller adrenokortikotropt hormon (ACTH) er ikke studeret systematisk. Kliniske studier indikerer, at multipel sklerose-patienter kan modtage Rebif og kortikosteroider eller ACTH under et recidiv.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

En stor datamængde (flere end 1.000 graviditetsudfald) fra registre og erfaring efter markedsføring indikerer ingen øget risiko for større medfødte misdannelser efter eksponering for interferon beta før konception eller eksponering i løbet af graviditetens første trimester. Eksponeringens varighed i løbet af det første trimester er imidlertid usikker, da data blev indsamlet, mens anvendelsen af interferon beta var kontraindiceret under graviditeten, og behandlingen blev sandsynligvis afbrudt, efter graviditeten blev opdaget og/eller bekræftet. Erfaringen med eksponering i løbet af graviditetens andet og tredje trimester er meget begrænset.

På grundlag af data fra dyr (se pkt. 5.3) er der en mulig øget risiko for spontan abort. Risikoen for spontan abort hos gravide kvinder, som er blevet eksponeret for interferon beta, kan ikke evalueres tilstrækkeligt på grundlag af aktuelt tilgængelige data, men indtil nu tyder data ikke på en øget risiko.

Hvis det er klinisk nødvendigt, kan Rebif overvejes under graviditeten.

Amning

Den begrænsede tilgængelige information om interferon beta-1as udskillelse i modermælk i tillæg med interferon betas kemiske/fysiologiske karakteristika antyder, at niveauerne af interferon beta-1a, der udskilles i human mælk, er ubetydelige. Der forventes ingen skadelige virkninger på de ammede nyfødte/spædbørn.

Rebif kan anvendes under amning.

Fertilitet

Rebifs virkning på fertilitet er ikke blevet undersøgt.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Centralnervesystemsrelaterede bivirkninger, der er forbundet med brugen af interferon beta (f.eks. svimmelhed) kan påvirke patientens evne til at føre motorkøretøj og betjene maskiner (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofil

De hyppigste bivirkninger ved Rebif-behandling er influenzalignende symptomer. Influenzalignende symptomer har en tendens til at være mest udtalt i starten af behandlingen, og frekvensen aftager ved fortsat behandling.

Ca. 70% af patienterne, som behandles med Rebif, kan forvente at opleve det typiske influenzalignende interferon-symptom inden for de første seks måneder efter start af behandlingen.

Ca. 30% af patienterne vil ligeledes opleve reaktioner ved injektionsstedet, overvejende mild inflammation eller erythem. Asymptomatisk forhøjelse af laboratorieparametrene for leverfunktion og formindskelse af leukocyttal er også almindelig.

Flertallet af bivirkninger, der er observeret med interferon beta-1a, er normalt lette og reversible og responderer godt på dosisreduktion. I tilfælde af alvorlige eller vedvarende bivirkninger må dosis af Rebif midlertidigt sættes ned eller midlertidigt afbrydes efter lægens skøn.

Liste over bivirkninger

De anførte bivirkninger er blevet identificeret fra såvel kliniske studier som rapporter efter markedsføring (*en stjerne [*] indikerer bivirkninger, der blev identificeret under overvågning efter markedsføring*). Følgende definitioner gælder for den frekvensterminologi, der bruges herefter: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$), hyppighed ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Blod og lymfesystem

Meget almindelig:

Neutropeni, lymfopeni, leukopeni, trombocytopeni, anæmi

Sjælden:

Trombotisk mikroangiopati, herunder trombotisk trombocytopenisk purpura/hæmolytisk uræmisk syndrom* (klasserelateret bivirkning ved interferon-beta-præparater; se pkt. 4.4), pancytopeni*

Det endokrine system

Ikke almindelig: Thyreoidea-dysfunktion, oftest i form af hypo- eller hypertyreoidisme

Immunsystemet

Sjælden: Anafylaktiske reaktioner*

Lever og galdeveje

Meget almindelig: Asymptomatisk forhøjelse af aminotransferaser

Almindelig: Svært forhøjede aminotransferaser

Ikke almindelig: Hepatitis med eller uden gulsot*

Sjælden: Leversvigt* (se pkt. 4.4), autoimmun hepatitis*

Psyriske forstyrrelser

Almindelig: Depression, søvnløshed

Sjælden: Selvmordsforsøg*

Nervesystemet

Meget almindelig: Hovedpine

Ikke almindelig: Krampeanfald*

Hyppighed ikke kendt: Forbigående neurologiske symptomer (dvs. hypæstesi, muskelspasmer, paræstesi, gangproblemer, muskelstivhed), der kan ligne eksacerbation af multipel sklerose*

Øjne

Ikke almindelig: Retinale vaskulære sygdomme (dvs. retinopati, udnede eksudater (*cotten wool spots*), obstruktion af retinal arterie eller vene)*

Vaskulære sygdomme

Ikke almindelig: Tromboemboliske hændelser*

Luftveje, thorax og mediastinum

Ikke almindelig: Dyspnø*

Hyppighed ikke kendt: Pulmonal arteriel hypertension* (vedrørende klassebetegnelse for interferonlægemidler: se pulmonal arteriel hypertension nedenfor)

Mave-tarm-kanalen

Almindelig: Diarré, opkastning, kvalme

Hud og subkutane væv

Almindelig: Kløe, hududslæt, erytematøst udslæt, makulopapuløst udslæt, alopeci*

Ikke almindelig: Urticaria*

Sjælden: Angioødem*, erytema multiforme*, erytema multiforme-lignende hudreaktion*, Stevens-Johnsons syndrom*

Knogler, led, muskler og bindevæv

Almindelig: Muskelsmerte, ledsmerter

Sjælden: Lægemiddelinduceret lupus erythematosus*

Nyrer og urinveje

Sjælden: Nefrotisk syndrom*, glomerulosklerose* (se pkt. 4.4)

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet

Meget almindelig: Inflammation ved injektionsstedet, reaktion ved injektionsstedet, influenzalignende symptomer

Almindelig: Smerter ved injektionsstedet, træthed, stivhed, feber

Ikke almindelig: Nekrose på injektionsstedet, hævelse på injektionsstedet, absces på injektionsstedet, infektioner på injektionsstedet*, øget svedtendens*

Sjælden: Cellulitis på injektionsstedet*
Hyppighed ikke kendt: Panniculitis (opstod på injektionsstedet)

Pædiatrisk population

Der er ikke udført formelle kliniske eller farmakokinetiske studier hos børn eller unge. Begrænsede sikkerhedsdata tyder på, at sikkerhedsprofilen hos børn og unge (2 til 17 år), der behandles med Rebif 22 mikrogram eller 44 mikrogram tre gange ugentligt, svarer til sikkerhedsprofilen hos voksne.

Klasseeffekt

Administration af interferoner har været forbundet med anoreksi, svimmelhed, angst, arytmier, vasodilatation og palpitationer, menoragi og metroragi.
Der kan forekomme en øget dannelse af autoantistoffer ved behandling med interferon-beta.

Pulmonal arteriel hypertension

Der er indberettet tilfælde af pulmonal arteriel hypertension (PAH) med lægemidler indeholdende interferon beta. Hændelserne blev indberettet på forskellige tidspunkter, herunder op til flere år efter påbegyndelse af behandlingen med interferon beta.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

I tilfælde af overdosering bør patienten indlægges til observation og passende understøttende behandling institueres.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Immunostimulanter, Interferoner, ATC-kode: L03-AB07.

Interferoner er en gruppe endogene glykoproteiner, der er udrustet med immunmodulerende, antivirale og antiproliferative egenskaber.

Rebif (interferon beta-1a) har den samme aminosyresekvens som endogent, humant interferon beta. Det produceres i mæmmale celler (ovarieceller fra kinesisk hamster) og er derfor glykosyleret som det naturlige protein.

Uanset administrationsvejen er der tydelige farmakodynamiske ændringer forbundet med administrationen af Rebif. Efter en enkelt dosis stiger den intracellulære aktivitet og serumaktiviteten af 2'-5A synthetase og serumkoncentrationen af beta-2-mikroglobulin og neopterin inden for 24 timer og begynder at aftage inden for 2 dage. Intramuskulær og subkutan administration resulterer i fuldt sammenligneligt respons. Efter gentagen subkutan administration med den samme dosis 4 gange med 48 timers mellemrum forbliver de biologiske responser forhøjet uden nogen tegn på toleransudvikling.

Biologiske responsmarkører (f.eks. 2',5'-OAS-aktivitet, neopterin og beta-2-mikroglobulin) induceres efter subkutane doser af interferon beta-1a administreret til raske frivillige forsøgspersoner. Tiden til maksimumkoncentration efter en enkelt subkutan injektion var 24 til 48 timer for neopterin, beta-2-mikroglobulin og 2',5'-OAS, 12 timer for MX1 og 24 timer for OAS1- og

OAS2-genekspression. Maksimumkoncentrationer på samme niveau og efter samme tidsrum blev observeret efter første og sjette administration for de fleste af disse markører.

Den nøjagtige virkningsmekanisme for Rebif i behandlingen af multipel sklerose er stadig under udforskning.

En enkelt klinisk hændelse, der tyder på multipel sklerose

Et 2-års kontrolleret klinisk studie med Rebif blev udført hos patienter med en enkelt klinisk hændelse, der tyder på demyelinisering på grund af multipel sklerose. Patienterne, der indgik i studiet, havde mindst to klinisk stumme læsioner på den T2-vægtede MR-scanning med en størrelse på mindst 3 mm, og hvoraf mindst en er ovoid eller periventrikulær eller infratentoriel. Andre sygdomme end multipel sklerose, der bedre kunne forklare patientens tegn og symptomer, skulle udelukkes.

Patienterne blev randomiseret dobbeltblindt til enten Rebif 44 mikrogram givet tre gange ugentligt, Rebif 44 mikrogram en gang ugentligt eller placebo. Hvis der forekom en anden klinisk demyeliniserende hændelse, der bekræftede definitiv multipel sklerose, skiftede patienterne til den anbefalede dosering med Rebif 44 mikrogram tre gange ugentligt som "open-label", mens blindingen fra den indledende randomisering blev bibeholdt.

Resultaterne for virkning, når Rebif 44 mikrogram blev givet tre gange ugentligt, sammenlignet med placebo fra dette studie er følgende:

Parameter Statistik	Behandling		Behandlingssammenligning			
	Placebo (n=171)	Rebif 44 µg tiw (n=171)	Rebif 44 µg tiw versus placebo	Risiko-reduktion	Cox' proportionale risikoratio [95 % CI]	Log-Rank p-værdi
McDonald-konversion (2005)						
Antal hændelser	144	106	51%	0,49 [0,38;0,64]	<0,001	
KM-estimat	85,8%	62,5%				
CDMS-konversion						
Antal hændelser	60	33	52%	0,48 [0,31;0,73]	<0,001	
KM-estimat	37,5%	20,6%				
Gennemsnitligt antal CUA-læsioner pr. person pr. scanning i løbet af den dobbeltblinde periode						
Mindste kvadraters gennemsnit (SE)	2,59 (0,30)	0,50 (0,06)	81%	0,19 [0,14;0,26]*	<0,001	
tiw: tre gange ugentligt, CI: konfidensinterval, CUA: kombineret unik aktiv						
* Mindste kvadraters gennemsnit forhold [95 % CI]						

På dette tidspunkt er der ingen veletableret definition på en højrisikopatient, selvom en mere konservativ indgangsvinkel er at acceptere mindst ni T2 hyperintense læsioner på den første scanning, og mindst en ny T2- eller en ny Gd-opladende læsion på en opfølgende scanning, der tages mindst 1 måned efter den første scanning. I alle tilfælde skal behandling kun overvejes for patienter, der klassificeres som højrisikopatienter.

Recidiverende-remitterende multipel sklerose

Sikkerheden og virkningen af Rebif er blevet evalueret hos patienter med recidiverende-remitterende multipel sklerose ved dosering fra 11 til 44 mikrogram (3-12 millioner IE), administreret subkutant 3 gange ugentligt. Rebif 22 mikrogram har vist sig at nedsætte hyppigheden (ca. 30% over 2 år) og sværhedsgraden af kliniske angreb hos patienter med mindst 2 angreb i de foregående to år og med en EDSS på 0-5,0 ved start. Andelen af patienter med forværret førtilstand reduceres fra 39% (placebo) til 30% (Rebif 22 mikrogram). Forværret førtilstand defineres som mindst 1 points øgning på EDSS-skalaen og bekræftes efter 3 måneder. Over 4 år blev den gennemsnitlige eksacerbationsrate reduceret 22% hos patienter, der blev behandlet med Rebif 22 mikrogram, og 29% hos patienter, der blev

behandlet med Rebif 44 mikrogram, sammenlignet med en gruppe patienter, der blev behandlet med placebo i to år og derefter med enten Rebif 22 eller Rebif 44 mikrogram i to år.

Sekundær progressiv MS

I et 3-årigt studie hos patienter med sekundær progressiv MS (EDSS 3-6,5) med bekræftet klinisk progression i de forudgående to år, og som ikke havde oplevet angreb i de forudgående 8 uger, havde Rebif ingen signifikant effekt på forværring af førlighed, men antallet af angreb blev reduceret med ca. 30%. Hvis man delte patientgruppen i to undergrupper (med og uden angreb i 2-års perioden før studiestart), fandt man ingen effekt på førligheden hos patienter uden angreb, men hos patienter med angreb blev andelen med forværret førlighed i slutningen af studiet reduceret fra 70% (placebo) til 57% (Rebif 22 mikrogram og 44 mikrogram kombineret). Disse resultater, der blev opnået a posteriori i en undergruppe af patienter, skal tolkes med forsigtighed.

Primær progressiv MS

Rebif er endnu ikke afprøvet på patienter med primær progressiv MS og bør ikke anvendes til disse patienter.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Efter intravenøs injektion hos raske frivillige forsøgspersoner udviser interferon beta-1a et brat multi-eksponentielt fald, med et serumniveau, der er proportionalt med dosis. Subkutane og intramuskulære injektioner af Rebif resulterer i ækvivalent eksponering af interferon beta.

Fordeling

Efter gentagne subkutane injektioner af 22 og 44 mikrogram Rebif blev maksimumkoncentration typisk observeret efter 8 timer, men dette varierede meget.

Elimination

Efter gentagne subkutane doser hos raske frivillige blev de primære farmakokinetiske parametre (AUC_{tau} og C_{max}) forøget proportionalt med dosis fra 22 mikrogram til 44 mikrogram. Den estimerede tilsyneladende halveringstid er på 50 til 60 timer, hvilket stemmer overens med den observerede akkumulering efter flere doser.

Metabolisme

Interferon beta-1a metaboliseres og udskilles hovedsageligt gennem lever og nyrer.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser og genotoksicitet.

Rebif er ikke blevet undersøgt for carcinogent potentiale.

Et studie af fostertoksicitet hos aber viste intet bevis på reproduktive forstyrrelser. En øget risiko for abort er blevet rapporteret i dyreforsøg af andre alfa- og beta-interferoner. Der er ingen tilgængelige informationer om virkningen af interferon beta-1a på den mandlige fertilitet.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Mannitol
Poloxamer 188

L-methionin
Benzylalkohol
Natriumacetat
Eddikesyre til justering af pH
Natriumhydroxid til justering af pH
Vand til injektionsvæsker.

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

18 måneder.

Efter den første injektion skal produktet anvendes inden for 28 dage.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2°C - 8°C) så langt fra fryserummet som muligt. Må ikke nedfryses. Opbevar cylinderampullen i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

Når apparatet (RebiSmart) indeholder en fyldt cylinderampul med Rebif, skal det opbevares i køleskab (2°C - 8°C) i apparatets opbevaringsæske.

Ved ambulant anvendelse kan patienten tage Rebif ud af køleskabet og opbevare den ved temperaturer ikke over 25°C i en enkelt periode på op til 14 dage. Rebif skal derefter lægges tilbage i køleskabet og anvendes inden udløbsdatoen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Cylinderampuller (type 1 glas), med en stempelprop (gummi) og en indfalset prop (aluminium og halobutylgummi), indeholdende 1,5 ml injektionsvæske, opløsning.

Pakningsstørrelse: 2 cylinderampuller.

Denne pakning svarer til en patients behov i den første måned behandlingen.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Injektionsvæsken i fyldt cylinderampul er klar til brug med RebiSmart elektronisk injektionsapparat. Se pkt. 6.4 angående opbevaring af apparatet med cylinderampullen.

Til flergangsbrug. Kun en klar til opaliserende opløsning uden partikler og uden synlige tegn på nedbrydning må anvendes.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/98/063/010

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 4. maj 1998

Dato for seneste fornyelse: 4. maj 2008

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Rebif 22 mikrogram - injektionsvæske, opløsning i fyldt pen

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver fyldt pen indeholder 22 mikrogram (6 MIE*) interferon beta-1a ** i 0,5 ml opløsning.

* Millioner Internationale Enheder målt ved cytopatisk effekt (CPE) bioassay imod den "in-house" interferon beta-1a standard, som er kalibreret mod den gældende internationale NIH-standard (GB-23-902-531).

** Produceret i ovarieceller fra kinesisk hamster (CHO-K1) ved rekombinant DNA-teknologi.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på: Indeholder 2,5 mg benzylalkohol pr. dosis på 0,5 ml.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, opløsning i fyldt pen.

Klar til opaliserende opløsning med pH 3,5 til 4,5 og osmolaritet på 250 til 450 mOsm/l.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Rebif er indiceret til behandling af patienter med attackvis multipel sklerose.

I kliniske studier var dette karakteriseret ved to eller flere akutte attacker i de foregående to år (se pkt. 5.1).

Der er ikke påvist virkninger på patienter med sekundær progressiv multipel sklerose uden attackaktivitet. Se pkt. 5.1.

4.2 Dosering og administration

Behandlingen bør igangsættes under vejledning af en læge med erfaring i behandling af sygdommen.

Rebif findes i tre styrker: 8,8 mikrogram, 22 mikrogram og 44 mikrogram. Til patienter, der skal starte behandling med Rebif, findes der en pakning med Rebif 8,8 mikrogram og Rebif 22 mikrogram, der svarer til patientens behov i den første måned af behandlingen.

Dosering

Den anbefalede dosis af Rebif er 44 mikrogram, som gives tre gange ugentligt ved subkutan injektion. En lavere dosis på 22 mikrogram, 3 gange ugentligt ved subkutan injektion, anbefales til patienter som ikke kan tolerere den højere dosis ifølge behandlende læge.

Ved opstart af Rebif-behandling skal dosis øges gradvist med henblik på udvikling af takyfylaksi, og dermed en reduktion af bivirkningerne. Opstartspakningen for Rebif svarer til patientens behov i løbet af den første måneds behandling.

Pædiatrisk population

Der er ikke udført formelle kliniske eller farmakokinetiske studier hos børn eller unge. Et pædiatrisk retrospektivt kohortestudie indsamlede imidlertid sikkerhedsdata for Rebif fra lægejournaler fra børn

(n=52) og unge (n=255). Resultaterne af dette studie tyder på, at sikkerhedsprofilen hos børn (2 til 11 år) og unge (12 til 17 år), der behandles med Rebif 22 mikrogram eller 44 mikrogram subkutan tre gange ugentligt, svarer til sikkerhedsprofilen hos voksne.

Rebifs sikkerhed og virkning hos børn under 2 år er endnu ikke klarlagt. Rebif bør ikke anvendes til denne aldersgruppe.

Administration

RebiDose er en fyldt pen klar til brug til subkutan injektion. Den er beregnet til engangsbrug og bør kun anvendes efter tilstrækkelig undervisning af patienten og/eller dennes plejeperson.

Administration af Rebif med RebiDose skal ske i henhold til indlægssedlens anvisninger.

Før hver injektion og yderligere 24 timer efter hver injektion anbefales det at tage et smertestillende middel med antipyretisk effekt for at mindske de influenzalignende symptomer, der forbindes med behandling med Rebif.

På nuværende tidspunkt vides det ikke, hvor lang behandlingsperioden bør være. Der er kun vist sikkerhed og virkning af Rebif i en behandlingsperiode på 4 år. Det anbefales, at patienten bør evalueres mindst hvert andet år i de første 4 år efter påbegyndt behandling med Rebif. Derefter tager den behandlende læge en individuel beslutning om langtidsbehandling.

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for naturligt eller rekombinant interferon-beta eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
- Aktuell alvorlig depression og/eller selvmordstanker (se pkt. 4.4 og 4.8).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts handelsnavn og batchnummer tydeligt registreres.

Generelle anbefalinger

Patienterne bør informeres om de hyppigst forekommende bivirkninger i forbindelse med interferon beta-behandling, omfattende influenzalignende symptomer (se pkt. 4.8). Disse symptomer synes at forekomme hyppigst i begyndelsen af behandlingsperioden og at aftage i hyppighed og styrke ved fortsat behandling.

Trombotisk mikroangiopati (TMA)

Tilfælde af trombotisk mikroangiopati, der har manifesteret sig som trombotisk trombocytopenisk purpura (TTP) eller hæmolytisk uræmisk syndrom (HUS), herunder dødelige tilfælde, er indrapporteret i forbindelse med interferon-beta-præparater. Bivirkningen er indrapporteret på forskellige tidspunkter under behandlingen og kan forekomme fra flere uger til flere år efter start af interferon-beta-behandling. Blandt tidlige kliniske symptomer er trombocytopeni, nydebuteret hypertension, feber, symptomer fra centralnervesystemet (f.eks. konfusion og parese) og nedsat nyrefunktion. Laboratoriefund, der kan tyde på TMA, inkluderer nedsat trombocytaltal, forhøjet serumlaktatdehydrogenase (LDH) på grund af hæmolyse og schistocytter (erytrocytfragmentering) i et blodudstrykningspræparat. Hvis der derfor observeres kliniske symptomer på TMA, anbefales yderligere kontrol af trombocytaltal, serum-LDH, blodudstrykningspræparat og nyrefunktion. Hvis TMA diagnosticeres, er øjeblikkelig behandling nødvendig (udskiftning af plasma skal overvejes), og omgående seponering af Rebif anbefales.

Depression og selvmordstanker

Rebif skal administreres med forsigtighed til patienter med tidligere eller nuværende depressiv tilstand, specielt dem, som tidligere har haft selvmordstanker (se pkt. 4.3). Forøget frekvens af depression og selvmordstanker er kendt hos multipel sklerose-patienter og i forbindelse med anvendelse af interferoner. Patienter, der behandles med Rebif, skal rådgives til øjeblikkeligt at oplyse deres læge omkring enhver form for symptom på depression og/eller selvmordstanker. Patienter, som har tendens til at udvikle depressioner, skal følges nøje gennem deres Rebif-behandling og behandles omstændeligt. Behandlingsophør med Rebif bør overvejes (se pkt. 4.3 og 4.8).

Krampeanfald

Rebif skal administreres med forsigtighed hos patienter, der tidligere har haft krampeanfald, og til dem, der behandles med antiepileptika, specielt hvis deres epilepsi ikke er fuldstændigt kontrolleret med antiepileptika (se pkt. 4.5 og 4.8).

Hjertesygdom

Patienter med hjertesygdomme såsom angina, kongestionshjertesvigt eller arrhythmia skal følges tæt, hvis deres kliniske tilstand bliver forværret ved behandling med interferon beta-1a. Influenzalignende symptomer i forbindelse med injektion af interferon beta 1a kan virke stressende på patienter med hjertesygdomme.

Nekrose på injektionsstedet

Der er rapporteret nekrose på injektionsstedet hos patienter, der anvender Rebif (se pkt. 4.8). For at minimere risikoen for nekrose på injektionsstedet anbefales patienter at:

- bruge en aseptisk injektionsteknik,
- skifte injektionssted ved hver dosering.

Proceduren mht. patientens injektionsteknik bør revideres jævnligt, specielt hvis der forekommer reaktioner på injektionsstedet.

Hvis patienten oplever irritation af huden såsom hævelse eller væskende injektionsmærker, skal patienten kontakte sin læge, før han/hun fortsætter med injektion af Rebif. Hvis patienten har adskillige læsioner, skal Rebif-behandlingen ophøre, indtil der har fundet ophealing sted. Patienter med enkelte læsioner kan fortsætte behandlingen, forudsat at nekrosen ikke er for alvorlig.

Leverpåvirkning

I kliniske forsøg med Rebif var en asymptomatisk forhøjelse af hepatisk aminotransferase (især alanin-aminotransferase (ALAT)) almindelig, og 1-3% af patienterne fik forhøjelser af hepatisk aminotransferase fem gange over den øvre normalgrænse. Ved mangel på kliniske symptomer skal serum-ALAT-niveauet monitoreres før terapistart, efter 1, 3 og 6 måneder og derefter periodevist. Hvis ALAT stiger til mere end fem gange den øvre normalgrænse, bør det overvejes at reducere dosis af Rebif og herefter trappe langsomt op, når enzymniveauet er normaliseret. Rebif bør startes med forsigtighed hos patienter, som har haft signifikant leversygdom, patienter med kliniske tegn på aktiv leversygdom, ved alkoholmisbrug eller ved forhøjet serum-ALAT ($>2,5$ gange den øvre normalgrænse). Behandlingen med Rebif bør stoppes, hvis der forekommer gulsot eller andre kliniske symptomer på leverpåvirkning.

Rebif har ligesom andre beta interferoner potentialet til at fremkalde alvorlige leverskader inklusive akut hepatisk svigt (se pkt. 4.8). Hovedparten af tilfældene med alvorlig leverskade forekom i løbet af de første seks behandlingsmåneder. Mekanismen for de sjældne symptomatiske leverfunktionsforstyrrelser er ikke kendt. Der er ikke blevet identificeret specifikke risikofaktorer.

Nyrer og urinveje

Nefrotisk syndrom

Der er blevet rapporteret tilfælde af nefrotisk syndrom med forskellige underliggende nefropatier, herunder *collapsing fokal segmental glomerulosklerosis* (FSGS), *minimal change disease* (MCD), membranproliferativ glomerulonefritis (MPGN) og membranøs glomerulopati (MGN) under behandling med interferon-beta-præparater. Der blev rapporteret hændelser på forskellige tidspunkter i behandlingsforløbet, og de kan opstå efter flere års behandling med interferon-beta. Periodisk overvågning for tidlige tegn eller symptomer, f.eks. ødem, proteinuri og nedsat nyrefunktion anbefales, især hos patienter med en øget risiko for nyresygdom. Prompte behandling af nefrotisk syndrom er påkrævet, og seponering af Rebif bør overvejes.

Unormale laboratoriedata

Brugen af interferoner er forbundet med abnormiteter i laboratoriedata. Derfor, i tillæg til de laboratorietests, der normalt er påkrævet for at følge patienter med multipel sklerose, anbefales det at supplere med kontrol af leverenzymers og komplet tælling af blodceller, differentialetælling og blodpladetælling med regelmæssige intervaller (1, 3 og 6 måneder) efter behandlingsstart med Rebif og derefter periodevist ved mangel på kliniske symptomer.

Thyreoidea-sygdomme

Patienter som bliver behandlet med Rebif kan nogle gange udvikle nye eller forværrede thyreoidea-anomaliteter.. Det anbefales at teste thyreoideafunktionen, før behandlingen påbegyndes, og hvis denne er unormal, bør den kontrolleres hver 6.-12. måned, efter at behandlingen er påbegyndt. Hvis thyreoideafunktionen er normal ved behandlingens start, er det ikke nødvendigt med rutinemæssig kontrol, men den bør kontrolleres, hvis der forekommer kliniske tegn på thyreoideapåvirkning (se pkt. 4.8).

Alvorlig nyre- og leversvigt og alvorlig knoglemarvssuppression

Forsigtighed og tæt opfølgning tilrådes, når interferon beta-1a gives til patienter med alvorlig nyre- og leversvigt og til patienter med alvorlig knoglemarvssuppression.

Neutraliserende antistoffer

Der kan udvikles serumneutraliserende antistoffer mod interferon beta-1a. Den nøjagtige forekomst af antistoffer er endnu usikker. Kliniske data antyder, at efter 24 til 48 måneders behandling med Rebif 22 mikrogram udvikler ca. 24% af patienterne vedvarende serumantistoffer mod interferon beta-1a. Forekomsten af antistoffer har vist sig at svække det farmakodynamiske respons på interferon beta-1a (beta-2 mikroglobulin og neopterin). Selv om den kliniske betydning af inducerede antistoffer ikke er fuldt belyst, er udvikling af neutraliserende antistoffer forbundet med reduceret virkning af kliniske og MRI-variabler. Hvis en patient responderer dårligt på behandling med Rebif og har neutraliserende antistoffer, bør den behandlende læge revurdere risk/benefit-forholdet ved fortsat Rebif-behandling.

Brugen af forskellige assays til måling af serumantistoffer samt forskellige definitioner af grænsen for positive prøver begrænser muligheden for at sammenligne antigenicitet mellem forskellige produkter.

Andre former for multipel sklerose

Der foreligger kun sparsomme data om sikkerhed og virkning for MS-patienter uden bevaret gangfunktion. Rebif er endnu ikke undersøgt hos patienter med primær progressiv multipel sklerose og bør ikke anvendes til disse patienter.

Hjælpestoffer

Natriumindhold

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

Benzylalkohol

Dette lægemiddel indeholder benzylalkohol. Benzylalkohol kan medføre allergiske reaktioner.

Overvåg patienter under 3 år for vejrtrækningssymptomer.

Rådgiv patienter, som er gravide eller ammer, om den mulige risiko fra hjælpestoffet benzylalkohol, som kan ophobes med tiden og medføre metabolisk acidose. Anvendes med forsigtighed hos patienter med nedsat lever- eller nyrefunktion på grund af den mulige risiko fra hjælpestoffet benzylalkohol, som kan ophobes med tiden og forårsage metabolisk acidose.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført interaktionsstudier med interferon beta-1a hos mennesker.

Der er i forbindelse med interferoner rapporteret nedsat aktivitet af hepatisk cytokrom P450-afhængige enzymer hos mennesker og dyr. Der bør udvises forsigtighed, når der gives Rebif i forbindelse med medicinske produkter, der har et snævert terapeutisk indeks og i høj grad er afhængig af det hepatiske cytokrom P450-system for clearance, f.eks. antiepileptika og nogle typer antidepressiva.

Rebifs interaktion med kortikosteroider eller adrenokortikotropt hormon (ACTH) er ikke studeret systematisk. Kliniske studier indikerer, at multipel sklerose-patienter kan modtage Rebif og kortikosteroider eller ACTH under et recidiv.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

En stor datamængde (flere end 1.000 graviditetsudfald) fra registre og erfaring efter markedsføring indikerer ingen øget risiko for større medfødte misdannelser efter eksponering for interferon beta før konception eller eksponering i løbet af graviditetens første trimester. Eksponeringens varighed i løbet af det første trimester er imidlertid usikker, da data blev indsamlet, mens anvendelsen af interferon beta var kontraindiceret under graviditeten, og behandlingen blev sandsynligvis afbrudt, efter graviditeten blev opdaget og/eller bekræftet. Erfaringen med eksponering i løbet af graviditetens andet og tredje trimester er meget begrænset.

På grundlag af data fra dyr (se pkt. 5.3) er der en mulig øget risiko for spontan abort. Risikoen for spontan abort hos gravide kvinder, som er blevet eksponeret for interferon beta, kan ikke evalueres tilstrækkeligt på grundlag af aktuelt tilgængelige data, men indtil nu tyder data ikke på en øget risiko.

Hvis det er klinisk nødvendigt, kan Rebif overvejes under graviditeten.

Amning

Den begrænsede tilgængelige information om interferon beta-1as udskillelse i modermælk i tillæg med interferon betas kemiske/fysiologiske karakteristika antyder, at niveauerne af interferon beta-1a, der udskilles i human mælk, er ubetydelige. Der forventes ingen skadelige virkninger på de ammede nyfødte/spædbørn.

Rebif kan anvendes under amning.

Fertilitet

Rebifs virkning på fertilitet er ikke blevet undersøgt.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Centralnervesystemsrelaterede bivirkninger, der er forbundet med brugen af interferon beta (f.eks. svimmelhed) kan influere patientens evne til at føre motorkøretøj og betjene maskiner (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofil

De hyppigste bivirkninger ved Rebif-behandling er influenzalignende symptomer. Influenzalignende symptomer har en tendens til at være mest udtalt i starten af behandlingen, og frekvensen aftager ved fortsat behandling.

Ca. 70% af patienterne, som behandles med Rebif, kan forvente at opleve det typiske influenzalignende interferon-symptom inden for de første seks måneder efter start af behandlingen.

Ca. 30% af patienterne vil ligeledes opleve reaktioner ved injektionsstedet, overvejende mild inflammation eller erythem. Asymptomatisk forhøjelse af laboratorieparametrene for leverfunktion og formindskelse af leukocyttal er også almindelig.

Flertallet af bivirkninger, der er observeret med interferon beta-1a, er normalt lette og reversible og responderer godt på dosisreduktion. I tilfælde af alvorlige eller vedvarende bivirkninger må dosis af Rebif midlertidigt sættes ned eller midlertidigt afbrydes efter lægens skøn.

Liste over bivirkninger

De anførte bivirkninger er blevet identificeret fra såvel kliniske studier som rapporter efter markedsføring (*en stjerne [*] indikerer bivirkninger, der blev identificeret under overvågning efter markedsføring*). Følgende definitioner gælder for den frekvensterminologi, der bruges herefter: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$), hyppighed ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Blod og lymfesystem

Meget almindelig:

Neutropeni, lymfopeni, leukopeni, trombocytopeni, anæmi

Sjælden:

Trombotisk mikroangiopati, herunder trombotisk trombocytopenisk purpura/hæmolytisk uræmisk syndrom* (klasserelateret bivirkning ved interferon-beta-præparater; se pkt. 4.4), pancytopeni*

Det endokrine system

Ikke almindelig:

Thyreoida-dysfunktion, oftest i form af hypo- eller hypertyreoidisme

Immunsystemet

Sjælden:

Anafylaktiske reaktioner*

Lever og galdeveje

Meget almindelig:

Asymptomatisk forhøjelse af aminotransferaser

Almindelig:

Svært forhøjede aminotransferaser

Ikke almindelig:

Hepatitis med eller uden gulsot*

Sjælden:

Leversvigt* (se pkt. 4.4), autoimmun hepatitis*

Psykiske forstyrrelser

Almindelig:

Depression, søvnløshed

Sjælden:

Selvmodsforsøg*

Nervesystemet

Meget almindelig:	Hovedpine
Ikke almindelig:	Krampeanfald*
Hyppeghed ikke kendt:	Forbigående neurologiske symptomer (dvs. hypæstesi, muskelspasmer, paræstesi, gangproblemer, muskelstivhed), der kan ligne eksacerbation af multipel sklerose*

Øjne

Ikke almindelig:	Retinale vaskulære sygdomme (dvs. retinopati, udnede eksudater (<i>cotton wool spots</i>), obstruktion af retinal arterie eller vene)*
------------------	--

Vaskulære sygdomme

Ikke almindelig:	Tromboemboliske hændelser*
------------------	----------------------------

Luftveje, thorax og mediastinum

Ikke almindelig:	Dyspnø*
Hyppeghed ikke kendt:	Pulmonal arteriel hypertension* (vedrørende klassebetegnelse for interferonlægemidler: se pulmonal arteriel hypertension nedenfor)

Mave-tarm-kanalen

Almindelig:	Diarré, opkastning, kvalme
-------------	----------------------------

Hud og subkutane væv

Almindelig:	Kløe, hududslæt, erytematøst udslæt, makulopapuløst udslæt, alopeci*
Ikke almindelig:	Urticaria*
Sjælden:	Angioødem*, erytema multiforme*, erytema multiforme-lignende hudreaktion*, Stevens-Johnsons syndrom*

Knogler, led, muskler og bindevæv

Almindelig:	Muskelsmerte, ledsmerter
Sjælden:	Lægemiddelinduceret lupus erythematosus*

Nyrer og urinveje

Sjælden:	Nefrotisk syndrom*, glomerulosklerose* (se pkt. 4.4)
----------	--

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet

Meget almindelig:	Inflammation ved injektionsstedet, reaktion ved injektionsstedet, influenzalignende symptomer
Almindelig:	Smerter ved injektionsstedet, træthed, stivhed, feber
Ikke almindelig:	Nekrose på injektionsstedet, hævelse på injektionsstedet, absces på injektionsstedet, infektioner på injektionsstedet*, øget svedtendens*
Sjælden:	Cellulitis på injektionsstedet*
Hyppeghed ikke kendt:	Panniculitis (opstod på injektionsstedet)

Pædiatrisk population

Der er ikke udført formelle kliniske eller farmakokinetiske studier hos børn eller unge. Begrænsede sikkerhedsdata tyder på, at sikkerhedsprofilen hos børn og unge (2 til 17 år), der behandles med Rebif 22 mikrogram eller 44 mikrogram tre gange ugentligt, svarer til sikkerhedsprofilen hos voksne.

Klasseeffekt

Administration af interferoner har været forbundet med anoreksi, svimmelhed, angst, arytmier, vasodilatation og palpitationer, menoragi og metroragi. Der kan forekomme en øget dannelse af autoantistoffer ved behandling med interferon-beta.

Pulmonal arteriel hypertension

Der er indberettet tilfælde af pulmonal arteriel hypertension (PAH) med lægemidler indeholdende interferon beta. Hændelserne blev indberettet på forskellige tidspunkter, herunder op til flere år efter påbegyndelse af behandlingen med interferon beta.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

I tilfælde af overdosering bør patienten indlægges til observation og passende understøttende behandling institueres.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Immunostimulanter, Interferoner, ATC-kode: L03-AB07.

Interferoner er en gruppe endogene glykoproteiner, der er udrustet med immunmodulerende, antivirale og antiproliferative egenskaber.

Rebif (interferon beta-1a) har den samme aminosyresekvens som endogent, humant interferon beta. Det produceres i mammary celler (ovarieceller fra kinesisk hamster) og er derfor glykosyleret som det naturlige protein.

Uanset administrationsvejen er der tydelige farmakodynamiske ændringer forbundet med administrationen af Rebif. Efter en enkelt dosis stiger den intracellulære aktivitet og serumaktiviteten af 2-5A synthetase og serumkoncentrationen af beta-2-mikroglobulin og neopterin inden for 24 timer og begynder at aftage inden for 2 dage. Intramuskulær og subkutan administration resulterer i fuldt sammenligneligt respons. Efter gentagen subkutan administration med den samme dosis 4 gange med 48 timers mellemrum forbliver de biologiske responser forhøjet uden nogen tegn på toleransudvikling.

Biologiske responsmarkører (f.eks. 2',5'-OAS-aktivitet, neopterin og beta-2-mikroglobulin) induceres efter subkutane doser af interferon beta-1a administreret til raske frivillige forsøgspersoner. Tiden til maksimumkoncentration efter en enkelt subkutan injektion var 24 til 48 timer for neopterin, beta-2-mikroglobulin og 2'5'OAS, 12 timer for MX1 og 24 timer for OAS1- og OAS2-genekspression. Maksimumkoncentrationer på samme niveau og efter samme tidsrum blev observeret efter første og sjette administration for de fleste af disse markører.

Den nøjagtige virkningsmekanisme for Rebif i behandlingen af multipel sklerose er stadig under udforskning.

Recidiverende-remitterende multipel sklerose

Sikkerheden og virkningen af Rebif er blevet evalueret hos patienter med recidiverende-remitterende multipel sklerose ved dosering fra 11 til 44 mikrogram (3-12 millioner IE), administreret subkutant 3 gange ugentligt. Rebif 22 mikrogram har vist sig at nedsætte hyppigheden (ca. 30% over 2 år) og sværhedsgraden af kliniske attacker hos patienter med mindst 2 attacke i de foregående to år og med en EDSS på 0-5,0 ved start. Andelen af patienter med forværret førlighed reduceres fra 39% (placebo) til 30% (Rebif 22 mikrogram). Forværret førlighed defineres som mindst 1 points øgning på EDSS-skalaen og bekræftes efter 3 måneder. Over 4 år blev den gennemsnitlige eksacerbationsrate reduceret

22% hos patienter, der blev behandlet med Rebif 22 mikrogram, og 29% hos patienter, der blev behandlet med Rebif 44 mikrogram, sammenlignet med en gruppe patienter, der blev behandlet med placebo i to år og derefter med enten Rebif 22 eller Rebif 44 mikrogram i to år.

Sekundær progressiv MS

I et 3-årigt studie hos patienter med sekundær progressiv MS (EDSS 3-6,5) med bekræftet klinisk progression i de forudgående to år, og som ikke havde oplevet angreb i de forudgående 8 uger, havde Rebif ingen signifikant effekt på forværring af førlighed, men antallet af angreb blev reduceret med ca. 30%. Hvis man delte patientgruppen i to undergrupper (med og uden angreb i 2-års perioden før studiestart), fandt man ingen effekt på førligheden hos patienter uden angreb, men hos patienter med angreb blev andelen med forværret førlighed i slutningen af studiet reduceret fra 70% (placebo) til 57% (Rebif 22 mikrogram og 44 mikrogram kombineret). Disse resultater, der blev opnået a posteriori i en undergruppe af patienter, skal tolkes med forsigtighed.

Primær progressiv MS

Rebif er endnu ikke afprøvet på patienter med primær progressiv MS og bør ikke anvendes til disse patienter.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Efter intravenøs injektion hos raske frivillige forsøgspersoner udviser interferon beta-1a et brat multi-eksponentielt fald, med et serumniveau, der er proportionalt med dosis. Subkutane og intramuskulære injektioner af Rebif resulterer i ækvivalent eksponering af interferon beta.

Fordeling

Efter gentagne subkutane injektioner af 22 og 44 mikrogram Rebif blev maksimumkoncentration typisk observeret efter 8 timer, men dette varierede meget.

Elimination

Efter gentagne subkutane doser hos raske frivillige blev de primære farmakokinetiske parametre (AUC_{tau} og C_{max}) forøget proportionalt med dosis fra 22 mikrogram til 44 mikrogram. Den estimerede tilsyneladende halveringstid er på 50 til 60 timer, hvilket stemmer overens med den observerede akkumulering efter flere doser.

Metabolisme

Interferon beta-1a metaboliseres og udskilles hovedsageligt gennem lever og nyrer.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser og genotoksicitet.

Rebif er ikke blevet undersøgt for carcinogent potentiale.

Et studie af fostertoksicitet hos aber viste intet bevis på reproduktive forstyrrelser. En øget risiko for abort er blevet rapporteret i dyreforsøg af andre alfa- og beta-interferoner. Der er ingen tilgængelige informationer om virkningen af interferon beta-1a på den mandlige fertilitet.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Mannitol
Poloxamer 188
L-methionin
Benzylalkohol
Natriumacetat
Eddikesyre til justering af pH
Natriumhydroxid til justering af pH
Vand til injektionsvæsker.

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

18 måneder.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2°C - 8°C) så langt fra fryserummet som muligt. Må ikke nedfryses. Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

Ved ambulant anvendelse kan patienten tage Rebif ud af køleskabet og opbevare den ved temperaturer ikke over 25°C i en enkelt periode på op til 14 dage. Rebif skal derefter lægges tilbage i køleskabet og anvendes inden udløbsdatoen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

1 ml type 1 glas injektionssprøjte med kanyler af rustfri stål indeholdende 0,5 ml opløsning. Injektionssprøjten er forseglet i en engangsinjektionspen kaldet RebiDose.

Pakningsstørrelser med 1, 3 eller 12 fyldte penne.
Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Injektionsvæske i fyldt pen er klar til brug. Pakningen indeholder en indlægsseddel med udførlige anvisninger vedrørende brug og håndtering.

Kun til engangsbrug. Kun en klar til opaliserende opløsning uden partikler og uden synlige tegn på nedbrydning må anvendes.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/98/063/011

EU/1/98/063/012

EU/1/98/063/013

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 4. maj 1998

Dato for seneste fornyelse: 4. maj 2008

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Rebif 44 mikrogram injektionsvæske, opløsning i fyldt pen

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver fyldt pen indeholder 44 mikrogram (12 MIE*) interferon beta-1a** i 0,5 ml opløsning.

* Millioner Internationale Enheder målt ved cytopatisk effekt (CPE) bioassay imod den "in-house" interferon beta-1a standard som er kalibreret mod den gældende internationale NIH-standard (GB-23-902-531).

** Produceret i ovarieceller fra kinesisk hamster (CHO-K1) ved rekombinant DNA-teknologi.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på: Indeholder 2,5 mg benzylalkohol pr. dosis på 0,5 ml.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, opløsning i fyldt pen.

Klar til opaliserende opløsning med pH 3,5 til 4,5 og osmolaritet på 250 til 450 mOsm/l.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Rebif er indiceret til behandling af

- patienter med en enkelt demyeliniserende hændelse med en aktiv inflammatorisk proces, hvis alternative diagnoser er blevet udelukket, og hvis patienten vurderes at have en høj risiko for at udvikle klinisk definitiv multipel sklerose (se pkt. 5.1)
- patienter med attackvis multipel sklerose. I kliniske studier, var dette karakteriseret ved to eller flere akutte attacke i de foregående to år (se pkt. 5.1)

Der er ikke påvist virkninger på patienter med sekundær progressiv multipel sklerose uden attackaktivitet. Se pkt. 5.1.

4.2 Dosering og administration

Behandlingen bør igangsættes under vejledning af en læge med erfaring i behandling af sygdommen.

Rebif findes i tre styrker: 8,8 mikrogram, 22 mikrogram og 44 mikrogram. Til patienter, der skal starte behandling med Rebif, findes der en pakning med Rebif 8,8 mikrogram og Rebif 22 mikrogram, der svarer til patientens behov i den første måned af behandlingen.

Dosering

Ved opstart af Rebif-behandling anbefales det, at patienterne starter med en dosis på 8,8 mikrogram subkutant med henblik på udvikling af takyfylaksi, således at bivirkningerne reduceres, og at dosis øges over en 4-ugers periode til den tilsigtede dosis, i henhold til nedenstående skema:

	Anbefalet titrering (% af slut dosis)	Titreringsdosis for Rebif 44 mikrogram tre gange ugentligt (tiw)
Uge 1-2	20%	8,8 mikrogram tiw
Uge 3-4	50%	22 mikrogram tiw
Uge 5+	100%	44 mikrogram tiw

Første demyeliniserende hændelse

Doseringen for patienter, der har oplevet en første demyeliniserende hændelse, er 44 mikrogram Rebif tre gange ugentligt som subkutan injektion.

Recidiverende multipel sklerose

Den anbefalede dosis af Rebif er 44 mikrogram, som gives tre gange ugentligt ved subkutan injektion. En lavere dosis på 22 mikrogram tre gange ugentligt ved subkutan injektion anbefales til patienter som ikke kan tolerere den højere dosis ifølge behandlende læge.

Pædiatrisk population

Der er ikke udført formelle kliniske eller farmakokinetiske studier hos børn eller unge. Et pædiatrisk retrospektivt kohortestudie indsamlede imidlertid sikkerhedsdata for Rebif fra lægejournaler fra børn (n=52) og unge (n=255). Resultaterne af dette studie tyder på, at sikkerhedsprofilen hos børn (2 til 11 år) og unge (12 til 17 år), der behandles med Rebif 22 mikrogram eller 44 mikrogram subkutan tre gange ugentligt, svarer til sikkerhedsprofilen hos voksne.

Rebifs sikkerhed og virkning hos børn under 2 år er endnu ikke klarlagt. Rebif bør ikke anvendes til denne aldersgruppe.

Administration

RebiDose er en fyldt pen klar til brug til subkutan injektion. Den er beregnet til engangsbrug og bør kun anvendes efter tilstrækkelig undervisning af patienten og/eller dennes plejeperson.

Administration af Rebif med RebiDose skal ske i henhold til indlægssedlens anvisninger.

Før hver injektion og yderligere 24 timer efter hver injektion anbefales det at tage et smertestillende middel med antipyretisk effekt for at mindske de influenzalignende symptomer, der forbindes med behandling med Rebif.

På nuværende tidspunkt vides det ikke, hvor lang behandlingsperioden bør være. Der er kun vist sikkerhed og virkning af Rebif i en behandlingsperiode på 4 år. Det anbefales, at patienten bør evalueres mindst hvert andet år i de første 4 år efter påbegyndt behandling med Rebif. Derefter tager den behandlende læge en individuel beslutning om langtidsbehandling.

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for naturligt eller rekombinant interferon-beta eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
- Aktuell alvorlig depression og/eller selvmordstanker (se pkt. 4.4 og 4.8).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts handelsnavn og batchnummer tydeligt registreres.

Generelle anbefalinger

Patienterne bør informeres om de hyppigst forekommende bivirkninger i forbindelse med interferon beta-behandling, omfattende influenzalignende symptomer (se pkt. 4.8). Disse symptomer synes at forekomme hyppigst i begyndelsen af behandlingsperioden og at aftage i hyppighed og styrke ved fortsat behandling.

Trombotisk mikroangiopati (TMA)

Tilfælde af trombotisk mikroangiopati, der har manifesteret sig som trombotisk trombocytopenisk purpura (TTP) eller hæmolytisk uræmisk syndrom (HUS), herunder dødelige tilfælde, er indrapporteret i forbindelse med interferon-beta-præparater. Bivirkningen er indrapporteret på forskellige tidspunkter under behandlingen og kan forekomme fra flere uger til flere år efter start af interferon-beta-behandling. Blandt tidlige kliniske symptomer er trombocytopeni, nydebuteret hypertension, feber, symptomer fra centralnervesystemet (f.eks. konfusion og parese) og nedsat nyrefunktion. Laboratoriefund, der kan tyde på TMA, inkluderer nedsat trombocytaltal, forhøjet serumlaktatdehydrogenase (LDH) på grund af hæmolyse og schistocytter (erytrocytfragmentering) i et blodudstrykningspræparat. Hvis der derfor observeres kliniske symptomer på TMA, anbefales yderligere kontrol af trombocytaltal, serum-LDH, blodudstrykningspræparat og nyrefunktion. Hvis TMA diagnosticeres, er øjeblikkelig behandling nødvendig (udskiftning af plasma skal overvejes), og omgående seponering af Rebif anbefales.

Depression og selvmordstanker

Rebif skal administreres med forsigtighed til patienter med tidligere eller nuværende depressiv tilstand, specielt dem, som tidligere har haft selvmordstanker (se pkt. 4.3). Forøget frekvens af depression og selvmordstanker er kendt hos multipel sklerose-patienter og i forbindelse med anvendelse af interferoner. Patienter, der behandles med Rebif, skal rådgives til øjeblikkeligt at oplyse deres læge omkring enhver form for symptom på depression og/eller selvmordstanker. Patienter, som har tendens til at udvikle depressioner, skal følges nøje gennem deres Rebif-behandling og behandles omstændeligt. Behandlingsophør med Rebif bør overvejes (se pkt. 4.3 og 4.8).

Krampeanfald

Rebif skal administreres med forsigtighed hos patienter, der tidligere har haft krampeanfald, og til dem, der behandles med antiepileptika, specielt hvis deres epilepsi ikke er fuldstændigt kontrolleret med antiepileptika (se pkt. 4.5 og 4.8).

Hjertesygdom

Patienter med hjertesygdomme såsom angina, kongestionshjertesvigt eller arrhythmia skal følges tæt, hvis deres kliniske tilstand bliver forværret ved behandling med interferon beta-1a. Influenzalignende symptomer i forbindelse med injektion af interferon beta 1a kan virke stressende på patienter med hjertesygdomme.

Nekrose på injektionsstedet

Der er rapporteret nekrose på injektionsstedet hos patienter, der anvender Rebif (se pkt. 4.8). For at minimere risikoen for nekrose på injektionsstedet anbefales patienter at:

- bruge en aseptisk injektionsteknik,
- skifte injektionssted ved hver dosering.

Proceduren mht. patientens injektionsteknik bør revideres jævnligt, specielt hvis der forekommer reaktioner på injektionsstedet.

Hvis patienten oplever irritation af huden såsom hævelse eller væskende injektionsmærker, skal patienten kontakte sin læge, før han/hun fortsætter med injektion af Rebif. Hvis patienten har

adskillige læsioner, skal Rebif-behandlingen ophøre, indtil der har fundet opheling sted. Patienter med enkelte læsioner kan fortsætte behandlingen, forudsat at nekrosen ikke er for alvorlig.

Leverpåvirkning

I kliniske forsøg med Rebif var en asymptomatisk forhøjelse af hepatisk aminotransferase (især alanin-aminotransferase (ALAT)) almindelig, og 1-3% af patienterne fik forhøjelser af hepatisk aminotransferase fem gange over den øvre normalgrænse. Ved mangel på kliniske symptomer skal serum-ALAT-niveauet monitoreres før terapistart, efter 1, 3 og 6 måneder og derefter periodevist. Hvis ALAT stiger til mere end fem gange den øvre normalgrænse, bør det overvejes at reducere dosis af Rebif og herefter trække langsomt op, når enzymniveauet er normaliseret. Rebif bør startes med forsigtighed hos patienter, som har haft signifikant leversygdom, patienter med kliniske tegn på aktiv leversygdom, ved alkoholmisbrug eller ved forhøjet serum-ALAT (>2,5 gange den øvre normalgrænse). Behandlingen med Rebif bør stoppes, hvis der forekommer gulsot eller andre kliniske symptomer på leverpåvirkning.

Rebif har ligesom andre beta interferoner potentialet til at fremkalde alvorlige leverskader inklusive akut hepatisk svigt (se pkt. 4.8). Hovedparten af tilfældene med alvorlig leverskade forekom i løbet af de første seks behandlingsmåneder. Mekanismen for de sjældne symptomatiske leverfunktionsforstyrrelser er ikke kendt. Der er ikke blevet identificeret specifikke risikofaktorer.

Nyrer og urinveje

Nefrotisk syndrom

Der er blevet rapporteret tilfælde af nefrotisk syndrom med forskellige underliggende nefropatier, herunder *collapsing fokal segmental glomerulosklerosis* (FSGS), *minimal change disease* (MCD), membranproliferativ glomerulonefritis (MPGN) og membranøs glomerulopati (MGN) under behandling med interferon-beta-præparater. Der blev rapporteret hændelser på forskellige tidspunkter i behandlingsforløbet, og de kan opstå efter flere års behandling med interferon-beta. Periodisk overvågning for tidlige tegn eller symptomer, f.eks. ødem, proteinuri og nedsat nyrefunktion anbefales, især hos patienter med en øget risiko for nyresygdom. Prompte behandling af nefrotisk syndrom er påkrævet, og seponering af Rebif bør overvejes.

Unormale laboratoriedata

Brugen af interferoner er forbundet med abnormiteter i laboratoriedata. Den samlede incidens af disse er lidt højere for Rebif 44 end for Rebif 22 mikrogram. Derfor, i tillæg til de laboratorietests, der normalt er påkrævet for at følge patienter med multipel sklerose, anbefales det at supplere med kontrol af leverenzymmer og komplet tælling af blodceller, differentieltælling og blodpladetælling med regelmæssige intervaller (1, 3 og 6 måneder) efter behandlingsstart med Rebif, og derefter periodevist ved mangel på symptomer. Disse bør udføres oftere ved opstart af Rebif 44 mikrogram.

Thyreoidea-sygdomme

Patienter som bliver behandlet med Rebif kan nogle gange udvikle nye eller forværede thyreoidea-anomaliteter.. Det anbefales at teste thyreoideafunktionen, før behandlingen påbegyndes, og hvis denne er unormal, bør den kontrolleres hver 6.-12. måned, efter at behandlingen er påbegyndt. Hvis thyreoideafunktionen er normal ved behandlingens start, er det ikke nødvendigt med rutinemæssig kontrol, men den bør kontrolleres, hvis der forekommer kliniske tegn på thyreoideapåvirkning (se pkt. 4.8).

Alvorlig nyre- og leversvigt og alvorlig knoglemarvssuppression

Forsigtighed og tæt opfølgning tilrådes, når interferon beta-1a gives til patienter med alvorlig nyre- og leversvigt og til patienter med alvorlig knoglemarvssuppression.

Neutraliserende antistoffer

Der kan udvikles serumneutraliserende antistoffer mod interferon beta-1a. Den nøjagtige forekomst af antistoffer er endnu usikker. Kliniske data antyder, at efter 24 til 48 måneders behandling udvikler ca. 13-14% af patienterne behandlet med Rebif 44 mikrogram, vedvarende serumantistoffer interferon beta-1a. Forekomsten af antistoffer har vist sig at svække det farmakodynamiske respons på interferon beta-1a (beta-2 mikroglobulin og neopterin). Selv om den kliniske betydning af inducerede antistoffer ikke er fuldt belyst, er udvikling af neutraliserende antistoffer forbundet med reduceret virkning af kliniske og MRI-variabler. Hvis en patient responderer dårligt på behandling med Rebif og har neutraliserende antistoffer, bør den behandlende læge revurdere risk/benefit-forholdet ved fortsat Rebif-behandling. .

Brugen af forskellige assays til måling af serumantistoffer samt forskellige definitioner af grænsen for positive prøver begrænser muligheden for at sammenligne antigenicitet mellem forskellige produkter.

Andre former for multipel sklerose

Der foreligger kun sparsomme data om sikkerhed og virkning for MS-patienter uden bevaret gangfunktion. Rebif er endnu ikke undersøgt hos patienter med primær progressiv multipel sklerose og bør ikke anvendes til disse patienter.

Hjælpestoffer

Natriumindhold

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

Benzylalkohol

Dette lægemiddel indeholder benzylalkohol. Benzylalkohol kan medføre allergiske reaktioner.

Overvåg patienter under 3 år for vejrtrækningssymptomer.

Rådgiv patienter, som er gravide eller ammer, om den mulige risiko fra hjælpestoffet benzylalkohol, som kan ophobes med tiden og medføre metabolisk acidose. Anvendes med forsigtighed hos patienter med nedsat lever- eller nyrefunktion på grund af den mulige risiko fra hjælpestoffet benzylalkohol, som kan ophobes med tiden og forårsage metabolisk acidose.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført interaktionsstudier med interferon beta-1a hos mennesker.

Der er i forbindelse med interferoner rapporteret nedsat aktivitet af hepatisk cytokrom P450-afhængige enzymer hos mennesker og dyr. Der bør udvises forsigtighed, når der gives Rebif i forbindelse med medicinske produkter, der har et snævert terapeutisk indeks og i høj grad er afhængig af det hepatiske cytokrom P450-system for clearance, f.eks. antiepileptika og nogle typer antidepressiva.

Rebifs interaktion med kortikosteroider eller adrenokortikotrop hormoner (ACTH) er ikke studeret systematisk. Kliniske studier indikerer, at multipel sklerose-patienter kan modtage Rebif og kortikosteroider eller ACTH under et recidiv.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

En stor datamængde (flere end 1.000 graviditetsudfald) fra registre og erfaring efter markedsføring indikerer ingen øget risiko for større medfødte misdannelser efter eksponering for interferon beta før konception eller eksponering i løbet af graviditetens første trimester. Eksponeringens varighed i løbet af det første trimester er imidlertid usikker, da data blev indsamlet, mens anvendelsen af interferon beta var kontraindiceret under graviditeten, og behandlingen blev sandsynligvis afbrudt, efter graviditeten blev opdaget og/eller bekræftet. Erfaringen med eksponering i løbet af graviditetens andet og tredje trimester er meget begrænset.

På grundlag af data fra dyr (se pkt. 5.3) er der en mulig øget risiko for spontan abort. Risikoen for spontan abort hos gravide kvinder, som er blevet eksponeret for interferon beta, kan ikke evalueres tilstrækkeligt på grundlag af aktuelt tilgængelige data, men indtil nu tyder data ikke på en øget risiko.

Hvis det er klinisk nødvendigt, kan Rebif overvejes under graviditeten.

Amning

Den begrænsede tilgængelige information om interferon beta-1as udskillelse i modermælk i tillæg med interferon betas kemiske/fysiologiske karakteristika antyder, at niveauerne af interferon beta-1a, der udskilles i human mælk, er ubetydelige. Der forventes ingen skadelige virkninger på de ammede nyfødte/spædbørn.

Rebif kan anvendes under amning.

Fertilitet

Rebifs virkning på fertilitet er ikke blevet undersøgt.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Centralnervesystemsrelaterede bivirkninger, der er forbundet med brugen af interferon beta (f.eks. svimmelhed) kan influere patientens evne til at føre motorkøretøj og betjene maskiner (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofil

De hyppigste bivirkninger ved Rebif-behandling er influenzalignende symptomer. Influenzalignende symptomer har en tendens til at være mest udtalt i starten af behandlingen, og frekvensen aftager ved fortsat behandling.

Ca. 70% af patienterne, som behandles med Rebif, kan forvente at opleve det typiske influenzalignende interferon-symptom inden for de første seks måneder efter start af behandlingen.

Ca. 30% af patienterne vil ligeledes opleve reaktioner ved injektionsstedet, overvejende mild inflammation eller erythem. Asymptomatisk forhøjelse af laboratorieparametrene for leverfunktion og formindskelse af leukocytal er også almindelig.

Flertallet af bivirkninger, der er observeret med interferon beta-1a, er normalt lette og reversible og responderer godt på dosisreduktion. I tilfælde af alvorlige eller vedvarende bivirkninger må dosis af Rebif midlertidigt sættes ned eller midlertidigt afbrydes efter lægens skøn.

Liste over bivirkninger

De anførte bivirkninger er blevet identificeret fra såvel kliniske studier som rapporter efter markedsføring (*en stjerne [*] indikerer bivirkninger, der blev identificeret under overvågning efter markedsføring*). Følgende definitioner gælder for den frekvensterminologi, der bruges herefter: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$), hyppighed ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Blod og lymfesystem

Meget almindelig: Neutropeni, lymfopeni, leukopeni, trombocytopeni, anæmi
Sjælden: Trombotisk mikroangiopati, herunder trombotisk trombocytopenisk purpura/hæmolytisk uræmisk syndrom* (klasserelateret bivirkning ved interferon-beta-præparater; se pkt. 4.4), pancytopeni*

Det endokrine system

Ikke almindelig: Thyreoidea-dysfunktion, oftest i form af hypo- eller hypertyreoidisme

Immunsystemet

Sjælden: Anafylaktiske reaktioner*

Lever og galdeveje

Meget almindelig: Asymptomatisk forhøjelse af aminotransferaser
Almindelig: Svært forhøjede aminotransferaser
Ikke almindelig: Hepatitis med eller uden gulsot*
Sjælden: Leversvigt* (se pkt. 4.4), autoimmun hepatitis*

Psyriske forstyrrelser

Almindelig: Depression, søvnløshed
Sjælden: Selvmordsforsøg*

Nervesystemet

Meget almindelig: Hovedpine
Ikke almindelig: Krampeanfald*
Hyppighed ikke kendt: Forbigående neurologiske symptomer (dvs. hypæstesi, muskelspasmer, paræstesi, gangproblemer, muskelstivhed), der kan ligne eksacerbation af multipel sklerose*

Øjne

Ikke almindelig: Retinale vaskulære sygdomme (dvs. retinopati, udnede eksudater (*cotten wool spots*), obstruktion af retinal arterie eller vene)*

Vaskulære sygdomme

Ikke almindelig: Tromboemboliske hændelser*

Luftveje, thorax og mediastinum

Ikke almindelig: Dyspnø*
Hyppighed ikke kendt: Pulmonal arteriel hypertension* (vedrørende klassebetegnelse for interferonlægemidler: se pulmonal arteriel hypertension nedenfor)

Mave-tarm-kanalen

Almindelig: Diarré, opkastning, kvalme

Hud og subkutane væv

Almindelig: Kløe, hududslæt, erytematøst udslæt, makulopapuløst udslæt, alopeci*
Ikke almindelig: Urticaria*

Sjælden: Angioødem*, erytema multiforme*, erytema multiforme-lignende hudreaktion*, Stevens-Johnsons syndrom*

Knogler, led, muskler og bindevæv

Almindelig: Muskelsmerte, ledsmerter
Sjælden: Lægemiddelinduceret lupus erythematosus*

Nyrer og urinveje

Sjælden: Nefrotisk syndrom*, glomerulosklerose* (se pkt. 4.4)

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet

Meget almindelig: Inflammation ved injektionsstedet, reaktion ved injektionsstedet, influenzalignende symptomer
Almindelig: Smerter ved injektionsstedet, træthed, stivhed, feber
Ikke almindelig: Nekrose på injektionsstedet, hævelse på injektionsstedet, absces på injektionsstedet, infektioner på injektionsstedet*, øget svedtendens*
Sjælden: Cellulitis på injektionsstedet*
Hyppighed ikke kendt: Panniculitis (opstod på injektionsstedet)

Pædiatrisk population

Der er ikke udført formelle kliniske eller farmakokinetiske studier hos børn eller unge. Begrænsede sikkerhedsdata tyder på, at sikkerhedsprofilen hos børn og unge (2 til 17 år), der behandles med Rebif 22 mikrogram eller 44 mikrogram tre gange ugentligt, svarer til sikkerhedsprofilen hos voksne.

Klasseeffekt

Administration af interferoner har været forbundet med anoreksi, svimmelhed, angst, arytmier, vasodilatation og palpitationer, menoragi og metroragi.
Der kan forekomme en øget dannelse af autoantistoffer ved behandling med interferon-beta.

Pulmonal arteriel hypertension

Der er indberettet tilfælde af pulmonal arteriel hypertension (PAH) med lægemidler indeholdende interferon beta. Hændelserne blev indberettet på forskellige tidspunkter, herunder op til flere år efter påbegyndelse af behandlingen med interferon beta.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem](#) anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

I tilfælde af overdosering bør patienten indlægges til observation og passende understøttende behandling institueres.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Immunostimulanter, Interferoner, ATC-kode: L03-AB07.

Interferoner er en gruppe endogene glykoproteiner, der er udrustet med immunmodulerende, antivirale og antiproliferative egenskaber.

Rebif (interferon beta-1a) har den samme aminosyresekvens som endogent, humant interferon beta. Det produceres i mællale celler (ovarieceller fra kinesisk hamster) og er derfor glykosyleret som det naturlige protein.

Uanset administrationsvejen er der tydelige farmakodynamiske ændringer forbundet med administrationen af Rebif. Efter en enkelt dosis stiger den intracellulære aktivitet og serumaktiviteten af 2-5A synthetase og serumkoncentrationen af beta-2-mikroglobulin og neopterin inden for 24 timer og begynder at aftage inden for 2 dage. Intramuskulær og subkutan administration resulterer i fuldt sammenligneligt respons. Efter gentagen subkutan administration med den samme dosis 4 gange med 48 timers mellemrum forbliver de biologiske responser forhøjet uden nogen tegn på toleransudvikling.

Biologiske responsmarkører (f.eks. 2',5'-OAS-aktivitet, neopterin og beta-2-mikroglobulin) induceres efter subkutane doser af interferon beta-1a administreret til raske frivillige forsøgspersoner. Tiden til maksimumkoncentration efter en enkelt subkutan injektion var 24 til 48 timer for neopterin, beta-2-mikroglobulin og 2'5'OAS, 12 timer for MX1 og 24 timer for OAS1- og OAS2-genekspression. Maksimumkoncentrationer på samme niveau og efter samme tidsrum blev observeret efter første og sjette administration for de fleste af disse markører.

Den nøjagtige virkningsmekanisme for Rebif i behandlingen af multipel sklerose er stadig under udforskning.

En enkelt klinisk hændelse, der tyder på multipel sklerose

Et 2-års kontrolleret klinisk studie med Rebif blev udført hos patienter med en enkelt klinisk hændelse, der tyder på demyelinisering på grund af multipel sklerose. Patienterne, der indgik i studiet, havde mindst to klinisk stumme læsioner på den T2-vægtede MR-scanning med en størrelse på mindst 3 mm, og hvoraf mindst en er ovoid eller periventrikulær eller infratentoriel. Andre sygdomme end multipel sklerose, der bedre kunne forklare patientens tegn og symptomer, skulle udelukkes.

Patienterne blev randomiseret dobbeltblindt til enten Rebif 44 mikrogram givet tre gange ugentligt, Rebif 44 mikrogram en gang ugentligt eller placebo. Hvis der forekom en anden klinisk demyeliniserende hændelse, der bekræftede definitiv multipel sklerose, skiftede patienterne til den anbefalede dosering med Rebif 44 mikrogram tre gange ugentligt som "open-label", mens blindingen fra den indledende randomisering blev bibeholdt.

Resultaterne for virkning, når Rebif 44 mikrogram blev givet tre gange ugentligt, sammenlignet med placebo fra dette studie er følgende:

Parameter Statistik	Behandling		Behandlingssammenligning			
	Placebo (n=171)	Rebif 44 µg tiw (n=171)	Rebif 44 µg tiw versus placebo	Risiko-reduktion	Cox' proportionale risikoratio [95 % CI]	Log-Rank p-værdi
McDonald-konversion (2005)						
Antal hændelser	144	106	51%	0,49 [0,38;0,64]	<0,001	
KM-estimat	85,8%	62,5%				
CDMS-konversion						
Antal hændelser	60	33	52%	0,48 [0,31;0,73]	<0,001	
KM-estimat	37,5%	20,6%				
Gennemsnitligt antal CUA-læsioner pr. person pr. scanning i løbet af den dobbeltblinde periode						
Mindste kvadraters gennemsnit (SE)	2,59 (0,30)	0,50 (0,06)	81%	0,19 [0,14;0,26]*	<0,001	
tiw: tre gange ugentligt, CI: konfidensinterval, CUA: kombineret unik aktiv						
* Mindste kvadraters gennemsnit forhold [95 % CI]						

På dette tidspunkt er der ingen veletableret definition på en højrisikopatient, selvom en mere konservativ indgangsvinkel er at acceptere mindst ni T2 hyperintense læsioner på den første scanning, og mindst en ny T2- eller en ny Gd-opladende læsion på en opfølgende scanning, der tages mindst 1 måned efter den første scanning. I alle tilfælde skal behandling kun overvejes for patienter, der klassificeres som højrisikopatienter.

Recidiverende-remitterende multipel sklerose

Sikkerheden og virkningen af Rebif er blevet evalueret hos patienter med recidiverende-remitterende multipel sklerose ved dosering fra 11 til 44 mikrogram (3-12 millioner IE), administreret subkutant 3 gange ugentligt. Rebif 44 mikrogram har vist sig at nedsætte hyppigheden (ca. 30% over 2 år) og sværhedsgraden af kliniske angreb hos patienter med mindst 2 angreb i de foregående to år og med en EDSS på 0-5,0 ved start. Andelen af patienter med forværret førlighed reduceres fra 39% (placebo) til 27% (Rebif 44 mikrogram). Forværret førlighed defineres som mindst 1 points øgning på EDSS-skalaen og bekræftes efter 3 måneder. Over 4 år blev den gennemsnitlige eksacerbationsrate reduceret 22% hos patienter, der blev behandlet med Rebif 22 mikrogram, og 29% hos patienter, der blev behandlet med Rebif 44 mikrogram, sammenlignet med en gruppe patienter, der blev behandlet med placebo i to år og derefter med enten Rebif 22 eller Rebif 44 mikrogram i to år.

Sekundær progressiv MS

I et 3-årigt studie hos patienter med sekundær progressiv MS (EDSS 3-6,5) med bekræftet klinisk progression i de forudgående to år, og som ikke havde oplevet angreb i de forudgående 8 uger, havde Rebif ingen signifikant effekt på forværring af førlighed, men antallet af angreb blev reduceret med ca. 30%. Hvis man delte patientgruppen i to undergrupper (med og uden angreb i 2-års perioden før studiestart), fandt man ingen effekt på førligheden hos patienter uden angreb, men hos patienter med angreb blev andelen med forværret førlighed i slutningen af studiet reduceret fra 70% (placebo) til 57% (Rebif 22 mikrogram og 44 mikrogram kombineret). Disse resultater, der blev opnået a posteriori i en undergruppe af patienter, skal tolkes med forsigtighed.

Primær progressiv MS

Rebif er endnu ikke afprøvet på patienter med primær progressiv MS og bør ikke anvendes til disse patienter.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Efter intravenøs injektion hos raske frivillige forsøgspersoner udviser interferon beta-1a et brat multi-eksponentialt fald, med et serumniveau, der er proportionalt med dosis. Subkutane og intramuskulære injektioner af Rebif resulterer i ækvivalent eksponering af interferon beta.

Fordeling

Efter gentagne subkutane injektioner af 22 og 44 mikrogram Rebif blev maksimumkoncentration typisk observeret efter 8 timer, men dette varierede meget.

Elimination

Efter gentagne subkutane doser hos raske frivillige blev de primære farmakokinetiske parametre (AUC_{0-24} og C_{max}) forøget proportionalt med dosis fra 22 mikrogram til 44 mikrogram. Den estimerede tilsyneladende halveringstid er på 50 til 60 timer, hvilket stemmer overens med den observerede akkumulering efter flere doser.

Metabolisme

Interferon beta-1a metaboliseres og udskilles hovedsageligt gennem lever og nyrer.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser og genotoksicitet.

Rebif er ikke blevet undersøgt for carcinogent potentiale.

Et studie af fostertoksicitet hos aber viste intet bevis på reproduktive forstyrrelser. En øget risiko for abort er blevet rapporteret i dyreforsøg af andre alfa- og beta-interferoner. Der er ingen tilgængelige informationer om virkningen af interferon beta-1a på den mandlige fertilitet.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Mannitol
Poloxamer 188
L-methionin
Benzylalkohol
Natriumacetat
Eddikesyre til justering af pH
Natriumhydroxid til justering af pH
Vand til injektionsvæsker.

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

18 måneder.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2°C - 8°C) så langt fra fryserummet som muligt. Må ikke nedfryses. Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

Ved ambulant anvendelse kan patienten tage Rebif ud af køleskabet og opbevare den ved temperaturer ikke over 25°C i en enkelt periode på op til 14 dage. Rebif skal derefter lægges tilbage i køleskabet og anvendes inden udløbsdatoen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

1 ml type 1 glas injektionssprøjte med kanyle af rustfri stål indeholdende 0,5 ml opløsning. Injektionssprøjten er forseglet i en engangsinjektionspen kaldet RebiDose.

Pakningsstørrelser med 1, 3 eller 12 fyldte penne.
Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Injektionsvæske i fyldt pen er klar til brug. Pakningen indeholder en indlægsseddel med udførlige anvisninger vedrørende brug og håndtering.

Kun til engangsbrug. Kun en klar til opaliserende opløsning uden partikler og uden synlige tegn på nedbrydning må anvendes.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/98/063/014
EU/1/98/063/015
EU/1/98/063/016

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 4. maj 1998
Dato for seneste fornyelse: 4. maj 2008

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Rebif 8,8 mikrogram - injektionsvæske, opløsning i fyldt pen
Rebif 22 mikrogram - injektionsvæske, opløsning i fyldt pen

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver fyldt pen indeholder 8,8 mikrogram (2,4 MIE*) interferon beta-1a ** i 0,2 ml opløsning.

* Millioner Internationale Enheder målt ved cytopatisk effekt (CPE) bioassay imod den "in-house" interferon beta-1a standard som er kalibreret mod den gældende internationale NIH-standard (GB-23-902-531).

** Produceret i ovarieceller fra kinesisk hamster (CHO-K1) ved rekombinant DNA-teknologi.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på: Indeholder 1,0 mg benzylalkohol pr. dosis på 0,2 ml.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

Hver fyldt pen indeholder 22 mikrogram (6 MIE*) interferon beta-1a ** i 0,5 ml-opløsning.

* Millioner Internationale Enheder målt ved cytopatisk effekt (CPE) bioassay imod den "in-house" interferon beta-1a standard som er kalibreret mod den gældende internationale NIH standard (GB-23-902-531).

** Produceret i ovarieceller fra kinesisk hamster (CHO-K1) ved rekombinant DNA-teknologi.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på: Indeholder 2,5 mg benzylalkohol pr. dosis på 0,5 ml.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, opløsning i fyldt pen.

Klar til opaliserende opløsning med pH 3,5 til 4,5 og osmolaritet på 250 til 450 mOsm/l.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Rebif er indiceret til behandling af

- patienter med en enkelt demyeliniserende hændelse med en aktiv inflammatorisk proces, hvis alternative diagnoser er blevet udelukket, og hvis patienten vurderes at have en høj risiko for at udvikle klinisk definitiv multipel sklerose (se pkt. 5.1)
- patienter med attakvis multipel sklerose. I kliniske studier, var dette karakteriseret ved to eller flere akutte angreb i de foregående to år (se pkt. 5.1)

Der er ikke påvist virkninger på patienter med sekundær progressiv multipel sklerose uden angrebsaktivitet. Se pkt. 5.1.

4.2 Dosering og administration

Behandlingen bør igangsættes under vejledning af en læge med erfaring i behandling af sygdommen.

Dosering

Opstartspakningen for Rebif svarer til patientens behov i løbet af den første måned. Ved opstart af Rebif-behandling anbefales det, at patienterne starter med en dosis på 8,8 mikrogram subkutan med henblik på udvikling af takyfylaksi, således at bivirkningerne reduceres, og at dosis øges over en 4-ugers periode til den tilsigtede dosis, i henhold til nedenstående skema:

	Anbefalet titrering (% af slut dosis)	Titreringsdosis for Rebif 44 mikrogram tre gange ugentligt (tiw)
Uge 1-2	20%	8,8 mikrogram tiw
Uge 3-4	50%	22 mikrogram tiw
Uge 5+	100%	44 mikrogram tiw

Pædiatrisk population

Der er ikke udført formelle kliniske eller farmakokinetiske studier hos børn eller unge. Et pædiatrisk retrospektivt kohortestudie indsamlede imidlertid sikkerhedsdata for Rebif fra lægejournaler fra børn (n=52) og unge (n=255). Resultaterne af dette studie tyder på, at sikkerhedsprofilen hos børn (2 til 11 år) og unge (12 til 17 år), der behandles med Rebif 22 mikrogram eller 44 mikrogram subkutan tre gange ugentligt, svarer til sikkerhedsprofilen hos voksne.

Rebifs sikkerhed og virkning hos børn under 2 år er endnu ikke klarlagt. Rebif bør ikke anvendes til denne aldersgruppe.

Administration

RebiDose er en fyldt pen klar til brug til subkutan injektion. Den er beregnet til engangsbrug og bør kun anvendes efter tilstrækkelig undervisning af patienten og/eller dennes plejeperson.

Administration af Rebif med RebiDose skal ske i henhold til indlægssedlens anvisninger.

Før hver injektion og yderligere 24 timer efter hver injektion anbefales det at tage et smertestillende middel med antipyretisk effekt for at mindske de influenzalignende symptomer, der forbindes med behandling med Rebif.

På nuværende tidspunkt vides det ikke, hvor lang behandlingsperioden bør være. Der er kun vist sikkerhed og virkning af Rebif i en behandlingsperiode på 4 år. Det anbefales, at patienten bør evalueres mindst hvert andet år i de første 4 år efter påbegyndt behandling med Rebif. Derefter tager den behandlende læge en individuel beslutning om langtidsbehandling.

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for naturligt eller rekombinant interferon-beta eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
- Aktuell alvorlig depression og/eller selvmordstanker (se pkt. 4.4 og 4.8).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts handelsnavn og batchnummer tydeligt registreres.

Generelle anbefalinger

Patienterne bør informeres om de hyppigst forekommende bivirkninger i forbindelse med interferon beta-behandling, omfattende influenzalignende symptomer (se pkt. 4.8). Disse symptomer synes at forekomme hyppigst i begyndelsen af behandlingsperioden og at aftage i hyppighed og styrke ved fortsat behandling.

Trombotisk mikroangiopati (TMA)

Tilfælde af trombotisk mikroangiopati, der har manifesteret sig som trombotisk trombocytopenisk purpura (TTP) eller hæmolytisk uræmisk syndrom (HUS), herunder dødelige tilfælde, er indrapporteret i forbindelse med interferon-beta-præparater. Bivirkningen er indrapporteret på forskellige tidspunkter under behandlingen og kan forekomme fra flere uger til flere år efter start af interferon-beta-behandling. Blandt tidlige kliniske symptomer er trombocytopeni, nydebuteret hypertension, feber, symptomer fra centralnervesystemet (f.eks. konfusion og parese) og nedsat nyrefunktion. Laboratoriefund, der kan tyde på TMA, inkluderer nedsat trombocytal, forhøjet serumlaktatdehydrogenase (LDH) på grund af hæmolyse og schistocytter (erytrocytfragmentering) i et blodudstrykningspræparat. Hvis der derfor observeres kliniske symptomer på TMA, anbefales yderligere kontrol af trombocytal, serum-LDH, blodudstrykningspræparat og nyrefunktion. Hvis TMA diagnosticeres, er øjeblikkelig behandling nødvendig (udskiftning af plasma skal overvejes), og omgående seponering af Rebif anbefales.

Depression og selvmordstanker

Rebif skal administreres med forsigtighed til patienter med tidligere eller nuværende depressiv tilstand, specielt dem, som tidligere har haft selvmordstanker (se pkt. 4.3). Forøget frekvens af depression og selvmordstanker er kendt hos multipel sklerose-patienter og i forbindelse med anvendelse af interferoner. Patienter, der behandles med Rebif, skal rådgives til øjeblikkeligt at oplyse deres læge omkring enhver form for symptom på depression og/eller selvmordstanker. Patienter, som har tendens til at udvikle depressioner, skal følges nøje gennem deres Rebif-behandling og behandles omstændeligt. Behandlingsophør med Rebif bør overvejes (se pkt. 4.3 og 4.8).

Krampeanfald

Rebif skal administreres med forsigtighed hos patienter, der tidligere har haft krampeanfald, og til dem, der behandles med antiepileptika, specielt hvis deres epilepsi ikke er fuldstændigt kontrolleret med antiepileptika (se pkt. 4.5 og 4.8).

Hjertesygdom

Patienter med hjertesygdomme såsom angina, kongestionshjertesvigt eller arrhythmia skal følges tæt, hvis deres kliniske tilstand bliver forværret ved behandling med interferon beta-1a. Influenzalignende symptomer i forbindelse med injektion af interferon beta 1a kan virke stressende på patienter med hjertesygdomme.

Nekrose på injektionsstedet

Der er rapporteret nekrose på injektionsstedet hos patienter, der anvender Rebif (se pkt. 4.8). For at minimere risikoen for nekrose på injektionsstedet anbefales patienter at:

- bruge en aseptisk injektionsteknik,
- skifte injektionssted ved hver dosering.

Proceduren mht. patientens injektionsteknik bør revideres jævnligt, specielt hvis der forekommer reaktioner på injektionsstedet.

Hvis patienten oplever irritation af huden såsom hævelse eller væskende injektionsmærker, skal patienten kontakte sin læge, før han/hun fortsætter med injektion af Rebif. Hvis patienten har

adskillige læsioner, skal Rebif-behandlingen ophøre, indtil der har fundet opheling sted. Patienter med enkelte læsioner kan fortsætte behandlingen, forudsat at nekrosen ikke er for alvorlig.

Leverpåvirkning

I kliniske forsøg med Rebif var en asymptomatisk forhøjelse af hepatisk aminotransferase (især alanin-aminotransferase (ALAT)) almindelig, og 1-3% af patienterne fik forhøjelser af hepatisk aminotransferase fem gange over den øvre normalgrænse. Ved mangel på kliniske symptomer skal serum-ALAT-niveauet monitoreres før terapistart, efter 1, 3 og 6 måneder og derefter periodevist. Hvis ALAT stiger til mere end fem gange den øvre normalgrænse, bør det overvejes at reducere dosis af Rebif og herefter trække langsomt op, når enzymniveauet er normaliseret. Rebif bør startes med forsigtighed hos patienter, som har haft signifikant leversygdom, patienter med kliniske tegn på aktiv leversygdom, ved alkoholmisbrug eller ved forhøjet serum-ALAT (>2,5 gange den øvre normalgrænse). Behandlingen med Rebif bør stoppes, hvis der forekommer gulsot eller andre kliniske symptomer på leverpåvirkning.

Rebif har ligesom andre beta interferoner potentialet til at fremkalde alvorlige leverskader inklusive akut hepatisk svigt (se pkt. 4.8). Hovedparten af tilfældene med alvorlig leverskade forekom i løbet af de første seks behandlingsmåneder. Mekanismen for de sjældne symptomatiske leverfunktionsforstyrrelser er ikke kendt. Der er ikke blevet identificeret specifikke risikofaktorer.

Nyrer og urinveje

Nefrotisk syndrom

Der er blevet rapporteret tilfælde af nefrotisk syndrom med forskellige underliggende nefropatier, herunder *collapsing fokal segmental glomerulosklerosis* (FSGS), *minimal change disease* (MCD), membranproliferativ glomerulonefritis (MPGN) og membranøs glomerulopati (MGN) under behandling med interferon-beta-præparater. Der blev rapporteret hændelser på forskellige tidspunkter i behandlingsforløbet, og de kan opstå efter flere års behandling med interferon-beta. Periodisk overvågning for tidlige tegn eller symptomer, f.eks. ødem, proteinuri og nedsat nyrefunktion anbefales, især hos patienter med en øget risiko for nyresygdom. Prompte behandling af nefrotisk syndrom er påkrævet, og seponering af Rebif bør overvejes.

Unormale laboratoriedata

Brugen af interferoner er forbundet med abnormiteter i laboratoriedata. Derfor, i tillæg til de laboratorietests, der normalt er påkrævet for at følge patienter med multipel sklerose, anbefales det at supplere med kontrol af leverenzymmer og komplet tælling af blodceller, differentialtælling og blodpladetælling med regelmæssige intervaller (1, 3 og 6 måneder) efter behandlingsstart med Rebif og derefter periodevist ved mangel på kliniske symptomer.

Thyreoidea-sygdomme

Patienter som bliver behandlet med Rebif kan nogle gange udvikle nye eller forværede thyreoidea-anomaliteter.. Det anbefales at teste thyreoideafunktionen, før behandlingen påbegyndes, og hvis denne er unormal, bør den kontrolleres hver 6.-12. måned, efter at behandlingen er påbegyndt. Hvis thyreoideafunktionen er normal ved behandlingens start, er det ikke nødvendigt med rutinemæssig kontrol, men den bør kontrolleres, hvis der forekommer kliniske tegn på thyreoideapåvirkning (se pkt. 4.8).

Alvorlig nyre- og leversvigt og alvorlig knoglemarvssuppression

Forsigtighed og tæt opfølgning tilrådes, når interferon beta-1a gives til patienter med alvorlig nyre- og leversvigt og til patienter med alvorlig knoglemarvssuppression.

Neutraliserende antistoffer

Der kan udvikles serumneutraliserende antistoffer mod interferon beta-1a. Den nøjagtige forekomst af antistoffer er endnu usikker. Kliniske data antyder, at efter 24 til 48 måneders behandling med Rebif 22 mikrogram udvikler ca. 24% af patienterne vedvarende serumantistoffer mod interferon beta-1a. Forekomsten af antistoffer har vist sig at svække det farmakodynamiske respons på interferon beta-1a (beta-2 mikroglobulin og neopterin). Selv om den kliniske betydning af inducerede antistoffer ikke er fuldt belyst, er udvikling af neutraliserende antistoffer forbundet med reduceret virkning af kliniske og MRI-variabler. Hvis en patient responderer dårligt på behandling med Rebif og har neutraliserende antistoffer, bør den behandlende læge revurdere risk/benefit-forholdet ved fortsat Rebif-behandling.

Brugen af forskellige assays til måling af serumantistoffer samt forskellige definitioner af grænsen for positive prøver begrænser muligheden for at sammenligne antigenicitet mellem forskellige produkter.

Andre former for multipel sklerose

Der foreligger kun sparsomme data om sikkerhed og virkning for MS-patienter uden bevaret gangfunktion. Rebif er endnu ikke undersøgt hos patienter med primær progressiv multipel sklerose og bør ikke anvendes til disse patienter.

Benzylalkohol

Det må ikke gives til for tidligt fødte og nyfødte børn. Det kan forårsage toksiske og anafylaktoide reaktioner hos spædbørn og børn op til 3 år.

Hjælpestoffer

Natriumindhold

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

Benzylalkohol

Dette lægemiddel indeholder benzylalkohol. Benzylalkohol kan medføre allergiske reaktioner.

Overvåg patienter under 3 år for vejrtrækningssymptomer.

Rådgiv patienter, som er gravide eller ammer, om den mulige risiko fra hjælpestoffet benzylalkohol, som kan ophobes med tiden og medføre metabolisk acidose. Anvendes med forsigtighed hos patienter med nedsat lever- eller nyrefunktion på grund af den mulige risiko fra hjælpestoffet benzylalkohol, som kan ophobes med tiden og forårsage metabolisk acidose.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført interaktionsstudier med interferon beta-1a hos mennesker.

Der er i forbindelse med interferoner rapporteret nedsat aktivitet af hepatisk cytokrom P450-afhængige enzymer hos mennesker og dyr. Der bør udvises forsigtighed, når der gives Rebif i forbindelse med medicinske produkter, der har et snævert terapeutisk indeks og i høj grad er afhængig af det hepatiske cytokrom P450-system for clearance, f.eks. antiepileptika og nogle typer antidepressiva.

Rebifs interaktion med kortikosteroider eller adrenokortikotropt hormon (ACTH) er ikke studeret systematisk. Kliniske studier indikerer, at multipel sklerose-patienter kan modtage Rebif og kortikosteroider eller ACTH under et recidiv.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

En stor datamængde (flere end 1.000 graviditetsudfald) fra registre og erfaring efter markedsføring indikerer ingen øget risiko for større medfødte misdannelser efter eksponering for interferon beta før konception eller eksponering i løbet af graviditetens første trimester. Eksponeringens varighed i løbet af det første trimester er imidlertid usikker, da data blev indsamlet, mens anvendelsen af interferon beta var kontraindiceret under graviditeten, og behandlingen blev sandsynligvis afbrudt, efter graviditeten blev opdaget og/eller bekræftet. Erfaringen med eksponering i løbet af graviditetens andet og tredje trimester er meget begrænset.

På grundlag af data fra dyr (se pkt. 5.3) er der en mulig øget risiko for spontan abort. Risikoen for spontan abort hos gravide kvinder, som er blevet eksponeret for interferon beta, kan ikke evalueres tilstrækkeligt på grundlag af aktuelt tilgængelige data, men indtil nu tyder data ikke på en øget risiko.

Hvis det er klinisk nødvendigt, kan Rebif overvejes under graviditeten.

Amning

Den begrænsede tilgængelige information om interferon beta-1as udskillelse i modermælk i tillæg med interferon betas kemiske/fysiologiske karakteristika antyder, at niveauerne af interferon beta-1a, der udskilles i human mælk, er ubetydelige. Der forventes ingen skadelige virkninger på de ammede nyfødte/spædbørn.

Rebif kan anvendes under amning.

Fertilitet

Rebifs virkning på fertilitet er ikke blevet undersøgt.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Centralnervesystemsrelaterede bivirkninger, der er forbundet med brugen af interferon beta (f.eks. svimmelhed) kan influere patientens evne til at føre motorkøretøj og betjene maskiner (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofil

De hyppigste bivirkninger ved Rebif-behandling er influenzalignende symptomer. Influenzalignende symptomer har en tendens til at være mest udtalt i starten af behandlingen, og frekvensen aftager ved fortsat behandling.

Ca. 70% af patienterne, som behandles med Rebif, kan forvente at opleve det typiske influenzalignende interferon-symptom inden for de første seks måneder efter start af behandlingen.

Ca. 30% af patienterne vil ligeledes opleve reaktioner ved injektionsstedet, overvejende mild inflammation eller erythem. Asymptomatisk forhøjelse af laboratorieparametrene for leverfunktion og formindskelse af leukocytal er også almindelig.

Flertallet af bivirkninger, der er observeret med interferon beta-1a, er normalt lette og reversible og responderer godt på dosisreduktion. I tilfælde af alvorlige eller vedvarende bivirkninger må dosis af Rebif midlertidigt sættes ned eller midlertidigt afbrydes efter lægens skøn.

Liste over bivirkninger

De anførte bivirkninger er blevet identificeret fra såvel kliniske studier som rapporter efter markedsføring (*en stjerne [*] indikerer bivirkninger, der blev identificeret under overvågning efter markedsføring*). Følgende definitioner gælder for den frekvensterminologi, der bruges herefter: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$), hyppighed ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Blod og lymfesystem

Meget almindelig: Neutropeni, lymfopeni, leukopeni, trombocytopeni, anæmi
Sjælden: Trombotisk mikroangiopati, herunder trombotisk trombocytopenisk purpura/hæmolytisk uræmisk syndrom* (klasserelateret bivirkning ved interferon-beta-præparater; se pkt. 4.4), pancytopeni*

Det endokrine system

Ikke almindelig: Thyreoidea-dysfunktion, oftest i form af hypo- eller hypertyreoidisme

Immunsystemet

Sjælden: Anafylaktiske reaktioner*

Lever og galdeveje

Meget almindelig: Asymptomatisk forhøjelse af aminotransferaser
Almindelig: Svært forhøjede aminotransferaser
Ikke almindelig: Hepatitis med eller uden gulsot*
Sjælden: Leversvigt* (se pkt. 4.4), autoimmun hepatitis*

Psykiske forstyrrelser

Almindelig: Depression, søvnløshed
Sjælden: Selvmordsforsøg*

Nervesystemet

Meget almindelig: Hovedpine
Ikke almindelig: Krampeanfald*
Hyppighed ikke kendt: Forbigående neurologiske symptomer (dvs. hypæstesi, muskelspasmer, paræstesi, gangproblemer, muskelstivhed), der kan ligne eksacerbation af multipel sklerose*

Øjne

Ikke almindelig: Retinale vaskulære sygdomme (dvs. retinopati, udnede eksudater (*cotten wool spots*), obstruktion af retinal arterie eller vene)*

Vaskulære sygdomme

Ikke almindelig: Tromboemboliske hændelser*

Luftveje, thorax og mediastinum

Ikke almindelig: Dyspnø*
Hyppighed ikke kendt: Pulmonal arteriel hypertension* (vedrørende klassebetegnelse for interferonlægemidler; se pulmonal arteriel hypertension nedenfor)

Mave-tarm-kanalen

Almindelig: Diarré, opkastning, kvalme

Hud og subkutane væv

Almindelig: Kløe, hududslæt, erytematøst udslæt, makulopapuløst udslæt, alopeci*
Ikke almindelig: Urticaria*

Sjælden: Angioødem*, erytema multiforme*, erytema multiforme-lignende hudreaktion*, Stevens-Johnsons syndrom*

Knogler, led, muskler og bindevæv

Almindelig: Muskelsmerte, ledsmerter
Sjælden: Lægemiddelinduceret lupus erythematosus*

Nyrer og urinveje

Sjælden: Nefrotisk syndrom*, glomerulosklerose* (se pkt. 4.4)

Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet

Meget almindelig: Inflammation ved injektionsstedet, reaktion ved injektionsstedet, influenzalignende symptomer
Almindelig: Smerter ved injektionsstedet, træthed, stivhed, feber
Ikke almindelig: Nekrose på injektionsstedet, hævelse på injektionsstedet, absces på injektionsstedet, infektioner på injektionsstedet*, øget svedtendens*
Sjælden: Cellulitis på injektionsstedet*
Hyppighed ikke kendt: Panniculitis (opstod på injektionsstedet)

Pædiatrisk population

Der er ikke udført formelle kliniske eller farmakokinetiske studier hos børn eller unge. Begrænsede sikkerhedsdata tyder på, at sikkerhedsprofilen hos børn og unge (2 til 17 år), der behandles med Rebif 22 mikrogram eller 44 mikrogram tre gange ugentligt, svarer til sikkerhedsprofilen hos voksne.

Klasseeffekt

Administration af interferoner har været forbundet med anoreksi, svimmelhed, angst, arytmier, vasodilatation og palpitationer, menoragi og metroragi.
Der kan forekomme en øget dannelse af autoantistoffer ved behandling med interferon-beta.

Pulmonal arteriel hypertension

Der er indberettet tilfælde af pulmonal arteriel hypertension (PAH) med lægemidler indeholdende interferon beta. Hændelserne blev indberettet på forskellige tidspunkter, herunder op til flere år efter påbegyndelse af behandlingen med interferon beta.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem](#) anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

I tilfælde af overdosering bør patienten indlægges til observation og passende understøttende behandling institueres.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Immunostimulanter, Interferoner, ATC-kode: L03-AB07.

Interferoner er en gruppe endogene glykoproteiner, der er udrustet med immunmodulerende, antivirale og antiproliferative egenskaber.

Rebif (interferon beta-1a) har den samme aminosyresekvens som endogent, humant interferon beta. Det produceres i mammae celler (ovarieceller fra kinesisk hamster) og er derfor glykosyleret som det naturlige protein.

Uanset administrationsvejen er der tydelige farmakodynamiske ændringer forbundet med administrationen af Rebif. Efter en enkelt dosis stiger den intracellulære aktivitet og serumaktiviteten af 2-5A synthetase og serumkoncentrationen af beta-2-mikroglobulin og neopterin inden for 24 timer og begynder at aftage inden for 2 dage. Intramuskulær og subkutan administration resulterer i fuldt sammenligneligt respons. Efter gentagen subkutan administration med den samme dosis 4 gange med 48 timers mellemrum forbliver de biologiske responser forhøjet uden nogen tegn på toleransudvikling.

Biologiske responsmarkører (f.eks. 2',5'-OAS-aktivitet, neopterin og beta-2-mikroglobulin) induceres efter subkutane doser af interferon beta-1a administreret til raske frivillige forsøgspersoner. Tiden til maksimumkoncentration efter en enkelt subkutan injektion var 24 til 48 timer for neopterin, beta-2-mikroglobulin og 2',5'-OAS, 12 timer for MX1 og 24 timer for OAS1- og OAS2-genekspression. Maksimumkoncentrationer på samme niveau og efter samme tidsrum blev observeret efter første og sjette administration for de fleste af disse markører.

Den nøjagtige virkningsmekanisme for Rebif i behandlingen af multipel sklerose er stadig under udforskning.

En enkelt klinisk hændelse, der tyder på multipel sklerose

Et 2-års kontrolleret klinisk studie med Rebif blev udført hos patienter med en enkelt klinisk hændelse, der tyder på demyelinisering på grund af multipel sklerose. Patienterne, der indgik i studiet, havde mindst to klinisk stumme læsioner på den T2-vægtede MR-scanning med en størrelse på mindst 3 mm, og hvoraf mindst en er ovoid eller periventrikulær eller infratentoriel. Andre sygdomme end multipel sklerose, der bedre kunne forklare patientens tegn og symptomer, skulle udelukkes.

Patienterne blev randomiseret dobbeltblindt til enten Rebif 44 mikrogram givet tre gange ugentligt, Rebif 44 mikrogram en gang ugentligt eller placebo. Hvis der forekom en anden klinisk demyeliniserende hændelse, der bekræftede definitiv multipel sklerose, skiftede patienterne til den anbefalede dosering med Rebif 44 mikrogram tre gange ugentligt som "open-label", mens blindingen fra den indledende randomisering blev bibeholdt.

Resultaterne for virkning, når Rebif 44 mikrogram blev givet tre gange ugentligt, sammenlignet med placebo fra dette studie er følgende:

Parameter Statistik	Behandling		Behandlingssammenligning			
	Placebo (n=171)	Rebif 44 µg tiw (n=171)	Rebif 44 µg tiw versus placebo	Risiko-reduktion	Cox' proportionale risikoratio [95 % CI]	Log-Rank p-værdi
McDonald-konversion (2005)						
Antal hændelser	144	106	51%	0,49 [0,38;0,64]	<0,001	
KM-estimat	85,8%	62,5%				
CDMS-konversion						
Antal hændelser	60	33	52%	0,48 [0,31;0,73]	<0,001	
KM-estimat	37,5%	20,6%				
Gennemsnitligt antal CUA-læsioner pr. person pr. scanning i løbet af den dobbeltblinde periode						
Mindste kvadraters gennemsnit (SE)	2,59 (0,30)	0,50 (0,06)	81%	0,19 [0,14;0,26]*	<0,001	
tiw: tre gange ugentligt, CI: konfidensinterval, CUA: kombineret unik aktiv						
* Mindste kvadraters gennemsnit forhold [95 % CI]						

På dette tidspunkt er der ingen veletableret definition på en højrisikopatient, selvom en mere konservativ indgangsvinkel er at acceptere mindst ni T2 hyperintense læsioner på den første scanning, og mindst en ny T2- eller en ny Gd-opladende læsion på en opfølgende scanning, der tages mindst 1 måned efter den første scanning. I alle tilfælde skal behandling kun overvejes for patienter, der klassificeres som højrisikopatienter.

Recidiverende-remitterende multipel sklerose

Sikkerheden og virkningen af Rebif er blevet evalueret hos patienter med recidiverende-remitterende multipel sklerose ved dosering fra 11 til 44 mikrogram (3-12 millioner IE), administreret subkutant 3 gange ugentligt. Rebif 22 mikrogram har vist sig at nedsætte hyppigheden (ca. 30% over 2 år) og sværhedsgraden af kliniske angreb hos patienter med mindst 2 angreb i de foregående to år og med en EDSS på 0-5,0 ved start. Andelen af patienter med forværret førlighed reduceres fra 39% (placebo) til 30% (Rebif 22 mikrogram). Forværret førlighed defineres som mindst 1 points øgning på EDSS-skalaen og bekræftes efter 3 måneder. Over 4 år blev den gennemsnitlige eksacerbationsrate reduceret 22% hos patienter, der blev behandlet med Rebif 22 mikrogram, og 29% hos patienter, der blev behandlet med Rebif 44 mikrogram, sammenlignet med en gruppe patienter, der blev behandlet med placebo i to år og derefter med enten Rebif 22 eller Rebif 44 mikrogram i to år.

Sekundær progressiv MS

I et 3-årigt studie hos patienter med sekundær progressiv MS (EDSS 3-6,5) med bekræftet klinisk progression i de forudgående to år, og som ikke havde oplevet angreb i de forudgående 8 uger, havde Rebif ingen signifikant effekt på forværring af førlighed, men antallet af angreb blev reduceret med ca. 30%. Hvis man delte patientgruppen i to undergrupper (med og uden angreb i 2-års perioden før studiestart), fandt man ingen effekt på førligheden hos patienter uden angreb, men hos patienter med angreb blev andelen med forværret førlighed i slutningen af studiet reduceret fra 70% (placebo) til 57% (Rebif 22 mikrogram og 44 mikrogram kombineret). Disse resultater, der blev opnået a posteriori i en undergruppe af patienter, skal tolkes med forsigtighed.

Primær progressiv MS

Rebif er endnu ikke afprøvet på patienter med primær progressiv MS og bør ikke anvendes til disse patienter.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Efter intravenøs injektion hos raske frivillige forsøgspersoner udviser interferon beta-1a et brat multi-eksponentialt fald, med et serumniveau, der er proportionalt med dosis. Subkutane og intramuskulære injektioner af Rebif resulterer i ækvivalent eksponering af interferon beta.

Fordeling

Efter gentagne subkutane injektioner af 22 og 44 mikrogram Rebif blev maksimumkoncentration typisk observeret efter 8 timer, men dette varierede meget.

Elimination

Efter gentagne subkutane doser hos raske frivillige blev de primære farmakokinetiske parametre (AUC_{tau} og C_{max}) forøget proportionalt med dosis fra 22 mikrogram til 44 mikrogram. Den estimerede tilsyneladende halveringstid er på 50 til 60 timer, hvilket stemmer overens med den observerede akkumulering efter flere doser.

Metabolisme

Interferon beta-1a metaboliseres og udskilles hovedsageligt gennem lever og nyrer.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser og genotoksicitet.

Rebif er ikke blevet undersøgt for carcinogent potentiale.

Et studie af fostertoksicitet hos aber viste intet bevis på reproduktive forstyrrelser. En øget risiko for abort er blevet rapporteret i dyreforsøg af andre alfa- og beta-interferoner. Der er ingen tilgængelige informationer om virkningen af interferon beta-1a på den mandlige fertilitet.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Mannitol
Poloxamer 188
L-methionin
Benzylalkohol
Natriumacetat
Eddikesyre til justering af pH
Natriumhydroxid til justering af pH
Vand til injektionsvæsker.

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

18 måneder.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2°C - 8°C) så langt fra fryserummet som muligt. Må ikke nedfryses. Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

Ved ambulant anvendelse kan patienten tage Rebif ud af køleskabet og opbevare den ved temperaturer ikke over 25°C i en enkelt periode på op til 14 dage. Rebif skal derefter lægges tilbage i køleskabet og anvendes inden udløbsdatoen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

For patienter, der starter behandling med Rebif, er Rebif 8,8 mikrogram og Rebif 22 mikrogram tilgængelig i en opstartspakning. Pakningen indeholder 6 enkelte doser med 0,2 ml Rebif 8,8 mikrogram injektionsvæske, opløsning, i en 1 ml type 1 glas injektionssprøjte med kanyler af rustfrit stål og 6 enkelte doser med 0,5 ml Rebif 22 mikrogram injektionsvæske, opløsning, i en 1 ml type 1 glas injektionssprøjte med kanyler af rustfrit stål. Injektionssprøjterne er forseglet i engangsinjektionspenne kaldet RebiDose.

Denne pakning svarer til en patients behov i den første måned behandlingen.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Injektionsvæske i fyldt pen er klar til brug. Pakningen indeholder en indlægsseddel med udførlige anvisninger vedrørende brug og håndtering.

Kun til engangsbrug. Kun en klar til opaliserende opløsning uden partikler og uden synlige tegn på nedbrydning må anvendes.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/98/063/017

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 4. maj 1998
Dato for seneste fornyelse: 4. maj 2008

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLERE AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF
OG FREMSTILLER ANSVARLIG FOR
BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE
AF LÆGEMIDLET**

**A. FREMSTILLERE AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLER
ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**

Navn og adresse på fremstillerne af det biologisk aktive stof

Merck Serono S.A. – Corsier-sur-Vevey
Route de Fenil – Z.I.B.,
CH-1804 Corsier-sur-Vevey
Schweiz

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

Merck Serono S.p.A.
Via delle Magnolie 15
I-70026 Modugno (Bari)
Italien

**B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG
ANVENDELSE**

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé; pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

**D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG
EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

• **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE
PAKNING MED 1, 3, 12 ELLER 36 INJEKTIONSSPRØJTER**

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Rebif 22 mikrogram – Injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

interferon beta-1a

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Deklaration: Hver fyldt injektionssprøjte (0,5 ml) indeholder interferon beta-1a 22 mikrogram (6 MIE).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Mannitol, poloxamer 188, L-methionin, benzylalkohol, natriumacetat, eddikesyre og natriumhydroxid til justering af pH samt vand til injektionsvæsker.
Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning.

1 fyldt injektionssprøjte.

3 fyldte injektionssprøjter.

12 fyldte injektionssprøjter.

36 fyldte injektionssprøjter.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Subkutan anvendelse.

Læs indlægssedlen inden brug.

Til engangsbrug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

Udløbsdato

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.

Må ikke nedfryses.

Opbevar sprøjten i den originale yderpakning for at beskytte mod lys. Patienten kan opbevare Rebif ved temperaturer på 25 °C eller derunder i en enkelt periode på op til 14 dage. Rebif skal derefter lægges tilbage i køleskabet og anvendes inden udløbsdatoen.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/98/063/001 1 fyldt injektionssprøjte
EU/1/98/063/002 3 fyldte injektionssprøjter
EU/1/98/063/003 12 fyldte injektionssprøjter
EU/1/98/063/020 36 fyldte injektionssprøjter

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

rebif 22

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER FYLDT INJEKTIONSSPRØJTE

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Rebif 22 mikrog. – Injektionsvæske, opløsning

interferon beta-1a
s.c. anvendelse

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

22 mikrogram (6 millioner IE)/0,5 ml

6. ANDET

Merck Europe B.V.

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE
PAKNING MED 1, 3, 12 ELLER 36 INJEKTIONSSPRØJTER**

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Rebif 44 mikrogram – Injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

interferon beta-1a

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Deklaration: Hver fyldt injektionssprøjte (0,5 ml) indeholder interferon beta-1a 44 mikrogram (12 MIE).

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Mannitol, poloxamer 188, L-methionin, benzylalkohol, natriumacetat, eddikesyre og natriumhydroxid til justering af pH samt vand til injektionsvæsker.
Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning.

1 fyldt injektionssprøjte.

3 fyldte injektionssprøjter.

12 fyldte injektionssprøjter.

36 fyldte injektionssprøjter.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Subkutan anvendelse.

Læs indlægssedlen inden brug.

Til engangsbrug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

Udløbsdato

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.

Må ikke nedfryses.

Opbevar sprøjten i den originale yderpakning for at beskytte mod lys. Patienten kan opbevare Rebif ved temperaturer på 25 °C eller derunder i en enkelt periode på op til 14 dage. Rebif skal derefter lægges tilbage i køleskabet og anvendes inden udløbsdatoen.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/98/063/004 1 fyldt injektionssprøjte
EU/1/98/063/005 3 fyldte injektionssprøjter
EU/1/98/063/006 12 fyldte injektionssprøjter
EU/1/98/063/021 36 fyldte injektionssprøjter

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

rebif 44

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER FYLDT INJEKTIONSSPRØJTE

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Rebif 44 mikrog. – Injektionsvæske, opløsning

interferon beta-1a
s.c. anvendelse

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

44 mikrogram (12 millioner IE)/0,5 ml

6. ANDET

Merck Europe B.V.

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE
PAKNING MED 6 x 8,8 MIKROGRAM INJEKTIONSSPRØJTER + 6 x 22 MIKROGRAM
INJEKTIONSSPRØJTER**

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Rebif 8,8 mikrogram – Injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
Rebif 22 mikrogram – Injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

interferon beta-1a

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Deklaration: Hver Rebif 8,8 mikrogram i fyldt injektionssprøjte indeholder interferon beta-1a 8,8 mikrogram (2,4 MIE)/0,2 ml.

Hver Rebif 22 mikrogram i fyldt injektionssprøjte indeholder interferon beta-1a 22 mikrogram (6 MIE)/0,5 ml.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Mannitol, poloxamer 188, L-methionin, benzylalkohol, natriumacetat, eddikesyre og natriumhydroxid til justering af pH samt vand til injektionsvæsker.

Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning.

Opstartspakning.

6 fyldte injektionssprøjter med Rebif 8,8 mikrogram og 6 fyldte injektionssprøjter med Rebif 22 mikrogram.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Subkutan anvendelse.

Læs indlægssedlen inden brug.

Til engangsbrug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

Udløbsdato

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.

Må ikke nedfryses.

Opbevar sprøjten i den originale yderpakning for at beskytte mod lys. Patienten kan opbevare Rebif ved temperaturer på 25 °C eller derunder i en enkelt periode på op til 14 dage. Rebif skal derefter lægges tilbage i køleskabet og anvendes inden udløbsdatoen.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/98/063/007

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

rebif 8,8
rebif 22

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER FYLDT INJEKTIONSSPRØJTE

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Rebif 8,8 mikrog. – Injektionsvæske, opløsning

interferon beta-1a
s.c. anvendelse

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

8,8 mikrogram (2,4 millioner IE)/0,2 ml

6. ANDET

Merck Europe B.V.

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER FYLDT INJEKTIONSSPRØJTE

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Rebif 22 mikrog. – Injektionsvæske, opløsning

interferon beta-1a
s.c. anvendelse

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

22 mikrogram (6 millioner IE)/0,5 ml

6. ANDET

Merck Europe B.V.

MÆRKNING DER SKAL FREMGÅ PÅ SEPARATIONSLAGET FOR OPSTARTSPAKNING

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

(Øverste lag)

Rebif 8,8 mikrogram – Injektionsvæske, opløsning

interferon beta-1a

Subkutan anvendelse

BRAILLE: rebif 8,8

(Nederste lag)

Rebif 22 mikrogram - Injektionsvæske, opløsning

interferon beta-1a

Subkutan anvendelse

BRAILLE: rebif 22

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

4. BATCHNUMMER

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

6. ANDET

(Øverste lag)

6 fyldte injektionssprøjter med Rebif 8,8 mikrogram

(Nederste lag)

6 fyldte injektionssprøjter med Rebif 22 mikrogram

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE
(PAKNING MED 4 ELLER 12 CYLINDERAMPULLER)**

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Rebif 22 mikrogram/0,5 ml injektionsvæske, opløsning i cylinderampul

interferon beta-1a

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Deklaration: Hver cylinderampul indeholder 66 mikrogram (18 MIE) interferon beta-1a i 1,5 ml opløsning.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Mannitol, poloxamer 188, L-methionin, benzylalkohol, natriumacetat, eddikesyre og natriumhydroxid til justering af pH samt vand til injektionsvæsker.
Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning.

4 cylinderampuller.

12 cylinderampuller

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Subkutan anvendelse.

Læs indlægssedlen inden brug.

Til flergangsbrug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

Udløbsdato

Efter den første injektion skal produktet anvendes inden for 28 dage.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.

Må ikke nedfryses.

Opbevar cylinderampullen i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

Når apparatet indeholder en cylinderampul med Rebif, skal det opbevares i køleskab (2 °C - 8 °C) i apparatets opbevaringsæske. Patienten kan opbevare Rebif ved temperaturer på 25 °C eller derunder i en enkelt periode på op til 14 dage. Rebif skal derefter lægges tilbage i køleskabet og anvendes inden udløbsdatoen.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/98/063/008 4 cylinderampuller
EU/1/98/063/018 12 cylinderampuller

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

rebif 22/0,5

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER CYLINDERAMPUL

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Rebif 22 mikrog./0,5 ml injektionsvæske, opløsning

interferon beta-1a
s.c. anvendelse

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

66 mikrogram (18 millioner IE)/1,5 ml.

6. ANDET

Merck Europe B.V.

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE
(PAKNING MED 4 ELLER 12 CYLINDERAMPULLER)**

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Rebif 44 mikrogram/0,5 ml injektionsvæske, opløsning i cylinderampul

interferon beta-1a

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Deklaration: Hver cylinderampul indeholder 132 mikrogram (36 MIE) interferon beta-1a i 1,5 ml opløsning.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Mannitol, poloxamer 188, L-methionin, benzylalkohol, natriumacetat, eddikesyre og natriumhydroxid til justering af pH samt vand til injektionsvæsker.
Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning.

4 cylinderampuller.

12 cylinderampuller

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Subkutan anvendelse.

Læs indlægssedlen inden brug.

Til flergangsbrug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

Udløbsdato

Efter den første injektion skal produktet anvendes inden for 28 dage.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.

Må ikke nedfryses.

Opbevar cylinderampullen i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

Når apparatet indeholder en cylinderampul med Rebif, skal det opbevares i køleskab (2 °C - 8 °C) i apparatets opbevaringsæske. Patienten kan opbevare Rebif ved temperaturer på 25 °C eller derunder i en enkelt periode på op til 14 dage. Rebif skal derefter lægges tilbage i køleskabet og anvendes inden udløbsdatoen.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/98/063/009 4 cylinderampuller

EU/1/98/063/019 12 cylinderampuller

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

rebif 44/0,5

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER CYLINDERAMPUL

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Rebif 44 mikrog./0,5 ml injektionsvæske, opløsning

interferon beta-1a
s.c. anvendelse

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

132 mikrogram (36 millioner IE)/1,5 ml.

6. ANDET

Merck Europe B.V.

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE
PAKNING MED 2 CYLINDERAMPULLER**

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Rebif 8,8 mikrogram/0,1 ml - injektionsvæske, opløsning i cylinderampul
Rebif 22 mikrogram/0,25 ml - injektionsvæske, opløsning i cylinderampul

interferon beta-1a

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Deklaration: Hver cylinderampul indeholder 132 mikrogram (36 MIE) interferon beta-1a i 1,5 ml opløsning.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Mannitol, poloxamer 188, L-methionin, benzylalkohol, natriumacetat, eddikesyre og natriumhydroxid til justering af pH samt vand til injektionsvæsker.
Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning.

Opstartspakning.
2 cylinderampuller

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Subkutan anvendelse.
Læs indlægssedlen inden brug.

Til flergangsbrug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

Udløbsdato
Efter den første injektion skal produktet anvendes inden for 28 dage.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.

Må ikke nedfryses.

Opbevar cylinderampullen i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

Når apparatet indeholder en cylinderampul med Rebif, skal det opbevares i køleskab (2 °C - 8 °C) i apparatets opbevaringsæske. Patienten kan opbevare Rebif ved temperaturer på 25 °C eller derunder i en enkelt periode på op til 14 dage. Rebif skal derefter lægges tilbage i køleskabet og anvendes inden udløbsdatoen.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/98/063/010

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

rebif 8,8/0,1 / 22/0,25

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER CYLINDERAMPUL

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Rebif 8,8 mikrog./0,1 ml
Rebif 22 mikrog./0,25 ml
Injektionsvæske, opløsning

interferon beta-1a
s.c. anvendelse

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

132 mikrogram (36 millioner IE)/1,5 ml.

6. ANDET

Merck Europe B.V.

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE
PAKNING MED 1, 3 ELLER 12 FYLDTE PENNE**

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Rebif 22 mikrogram – Injektionsvæske, opløsning i fyldt pen
interferon beta-1a

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Deklaration: Hver fyldt pen indeholder 22 mikrogram (6 MIE) interferon beta-1a i 0,5 ml opløsning.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Mannitol, poloxamer 188, L-methionin, benzylalkohol, natriumacetat, eddikesyre og natriumhydroxid til justering af pH samt vand til injektionsvæsker.
Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning.

1 fyldt pen. RebiDose.
3 fyldte penne. RebiDose.
12 fyldte penne. RebiDose.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Subkutan anvendelse.
Læs indlægssedlen inden brug.

Til engangsbrug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

Udløbsdato

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.

Må ikke nedfryses.

Opbevar den fyldte pen i den originale yderpakning for at beskytte mod lys. Patienten kan opbevare Rebif ved temperaturer på 25 °C eller derunder i en enkelt periode på op til 14 dage. Rebif skal derefter lægges tilbage i køleskabet og anvendes inden udløbsdatoen.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/98/063/011 1 fyldt pen
EU/1/98/063/012 3 fyldte penne
EU/1/98/063/013 12 fyldte penne

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

rebif 22

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER FYLDT PEN

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Rebif 22 mikrogram – Injektionsvæske, opløsning

interferon beta-1a
s.c. anvendelse

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

22 mikrogram (6 millioner IE)/0,5 ml.

6. ANDET

Merck Europe B.V.

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE
PAKNING MED 1, 3 ELLER 12 FYLDTE PENNE**

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Rebif 44 mikrogram – Injektionsvæske, opløsning i fyldt pen
interferon beta-1a

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Deklaration: Hver fyldt pen indeholder 44 mikrogram (12 MIE) interferon beta-1a i 0,5 ml opløsning.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Mannitol, poloxamer 188, L-methionin, benzylalkohol, natriumacetat, eddikesyre og natriumhydroxid til justering af pH samt vand til injektionsvæsker.
Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning.

1 fyldt pen. RebiDose.
3 fyldte penne. RebiDose.
12 fyldte penne. RebiDose.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Subkutan anvendelse.
Læs indlægssedlen inden brug.

Til engangsbrug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

Udløbsdato

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.

Må ikke nedfryses.

Opbevar den fyldte pen i den originale yderpakning for at beskytte mod lys. Patienten kan opbevare Rebif ved temperaturer på 25 °C eller derunder i en enkelt periode på op til 14 dage. Rebif skal derefter lægges tilbage i køleskabet og anvendes inden udløbsdatoen.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/98/063/014 1 fyldt pen
EU/1/98/063/015 3 fyldte penne
EU/1/98/063/016 12 fyldte penne

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

rebif 44

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER FYLDT PEN

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Rebif 44 mikrogram – Injektionsvæske, opløsning

interferon beta-1a
s.c. anvendelse

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

44 mikrogram (12 millioner IE)/0,5 ml.

6. ANDET

Merck Europe B.V.

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE
PAKNING MED 6 X 8,8 MIKROGRAM FYLDTE PENNE + 6 X 22 MIKROGRAM FYLDTE
PENNE**

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Rebif 8,8 mikrogram – Injektionsvæske, opløsning i fyldt pen
Rebif 22 mikrogram – Injektionsvæske, opløsning i fyldt pen

interferon beta-1a

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Deklaration: Hver fyldt pen Rebif 8,8 mikrogram indeholder 8,8 mikrogram (2,4 MIE)
interferon beta-1a i 0,2 ml opløsning.

Hver fyldt pen Rebif 22 mikrogram indeholder 22 mikrogram (6 MIE) interferon beta-1a i 0,5 ml
opløsning.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Mannitol, poloxamer 188, L-methionin, benzylalkohol, natriumacetat, eddikesyre og natriumhydroxid
til justering af pH samt vand til injektionsvæsker.

Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektionsvæske, opløsning.

Opstartspakning.

6 fyldte penne med Rebif 8,8 mikrogram og 6 fyldte penne med Rebif 22 mikrogram. RebiDose.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Subkutan anvendelse.

Læs indlægssedlen inden brug.

Til engangsbrug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

Udløbsdato

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.

Må ikke nedfryses.

Opbevar den fyldte pen i den originale yderpakning for at beskytte mod lys. Patienten kan opbevare Rebif ved temperaturer på 25 °C eller derunder i en enkelt periode på op til 14 dage. Rebif skal derefter lægges tilbage i køleskabet og anvendes inden udløbsdatoen.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/98/063/017

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

rebif 8,8
rebif 22

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER FYLDT PEN

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Rebif 8,8 mikrogram – Injektionsvæske, opløsning

interferon beta-1a
s.c. anvendelse

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

8,8 mikrogram (2,4 millioner IE)/0,2 ml.

6. ANDET

Merck Europe B.V.

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER FYLDT PEN

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Rebif 22 mikrogram – Injektionsvæske, opløsning

interferon beta-1a
s.c. anvendelse

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

22 mikrogram (6 millioner IE)/0,5 ml.

6. ANDET

Merck Europe B.V.

MÆRKNING DER SKAL FREMGÅ PÅ SEPARATIONSLAGET FOR OPSTARTSPAKNING

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

(Øverste lag)

Rebif 8,8 mikrogram – Injektionsvæske, opløsning i fyldt pen
interferon beta-1a

Subkutan anvendelse

BRAILLE: rebif 8,8

(Nederste lag)

Rebif 22 mikrogram - Injektionsvæske, opløsning i fyldt pen
interferon beta-1a

Subkutan anvendelse

BRAILLE: rebif 22

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

4. BATCHNUMMER

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

6. ANDET

(Øverste lag)

6 fyldte penne

RebiDose

(Nederste lag)

6 fyldte penne

RebiDose

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Rebif 22 mikrogram injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte interferon beta-1a

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret Rebif til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Rebif
3. Sådan skal du bruge Rebif
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Rebif tilhører en gruppe lægemidler, der er kendt som interferoner. Disse er naturlige substanser, der viderefører beskeder mellem celler. Interferoner produceres i kroppen og spiller en vigtig rolle i immunforsvaret. Via en mekanisme, der ikke fuldt ud er forstået, hjælper interferoner med at begrænse de skader på centralnervesystemet, der er forbundet med dissemineret sklerose.

Rebif er et højt oprenset opløst protein, der ligner det naturlige interferon beta, der produceres i den menneskelige krop.

Rebif anvendes til behandling af multipel sklerose. Rebif er vist at nedsætte antallet og sværhedsgraden af attackerne og forsinke forværringen i førlighed.

2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Rebif

Brug ikke Rebif

- hvis du er allergisk over for naturligt eller rekombinant interferon beta eller et af de øvrige indholdsstoffer i Rebif (angivet i punkt 6),
- hvis du har en alvorlig depression.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du bruger Rebif.

- Rebif må kun anvendes under vejledning af din læge.
- Læs anvisningerne grundigt og følg rådene under "Sådan skal du tage Rebif", før behandling med Rebif påbegyndes. Ved at følge dem nedsætter du risikoen for nekroser på injektionsstedet (ødelæggelse af hud og væv), som er set hos patienter, der er blevet behandlet med Rebif. Hvis du oplever generende lokale reaktioner, skal du kontakte din læge.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du tager Rebif, hvis du er allergisk (overfølsom) over for nogen som helst anden medicin.

- Under behandlingen kan der opstå blodpropper i de små blodårer. Disse blodpropper kan påvirke dine nyrer. Dette kan ske flere uger til flere år efter, du er startet på behandlingen med Rebif. Din læge kan ønske at kontrollere dit blodtryk, blod (blodpladetal) og din nyrefunktion.

Fortæl det til din læge, hvis du lider af sygdomme i

- knoglemarven
- nyrerne
- leveren
- hjertet
- skjoldbruskkirtlen
- eller hvis du har haft en depression
- eller hvis du tidligere har haft epileptiske anfald

så lægen nøje kan overvåge din behandling og eventuel forværring af disse lidelser.

Brug af anden medicin sammen med Rebif

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger anden medicin, for nylig har brugt anden medicin eller planlægger at bruge anden medicin.

Det er især vigtigt, at du fortæller til din læge, hvis du bruger medicin mod epilepsi eller depression.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du bruger dette lægemiddel.

Der forventes ingen skadelige virkninger på de ammede nyfødte/spædbørn. Rebif kan anvendes under amning.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Både sygdommen selv og behandlingen kan påvirke dine evner til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Du bør diskutere dette med din læge, hvis du er bekymret.

Rebif indeholder natrium og benzylalkohol

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

Dette lægemiddel indeholder 2,5 mg benzylalkohol pr. dosis. Benzylalkohol kan medføre allergiske reaktioner.

Benzylalkohol er forbundet med risiko for alvorlige bivirkninger inklusive åndedrætsbesvær (kaldet ”gasping syndrome”) hos små børn.

Må ikke anvendes til børn (under 3 år) i mere end én uge uden lægens eller apotekspersonalets anvisning.

Spørg din læge eller apotekspersonalet til råds, hvis du er gravid eller ammer, eller hvis du har en lever- eller nyresygdom. Dette skyldes, at store mængder benzylalkohol kan ophobes i din krop og kan medføre bivirkninger (kaldet ”metabolisk acidose”).

3. Sådan skal du bruge Rebif

Brug altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen.

Dosis

Den sædvanlige dosis er 44 mikrogram (12 millioner IE) tre gange om ugen. Din læge har ordineret en lavere dosis på 22 mikrogram (6 millioner IE) tre gange om ugen til dig. Denne lavere dosis anbefales til patienter, som ikke kan tåle den høje dosis.

Rebif skal gives tre gange om ugen og om muligt:

- på de samme tre dage hver uge (med mindst 48 timers mellemrum, f.eks. mandag, onsdag, fredag).
- på samme tidspunkt af dagen (fortrinsvis om aftenen).

Brug til børn og unge (2 til 17 år)

Der er ikke udført formelle kliniske studier hos børn og unge. Der foreligger dog nogle kliniske data, der tyder på, at sikkerhedsprofilen hos børn og unge, der behandles med Rebif 22 mikrogram eller Rebif 44 mikrogram tre gange om ugen, svarer til sikkerhedsprofilen hos voksne.

Brug til børn (under 2 år)

Rebif bør ikke anvendes til børn under 2 år.

Administration

Rebif er beregnet til subkutan injektion (under huden).

Den/de første injektion(er) skal foretages under vejledning af en kvalificeret sundhedsperson. Efter at have fået tilstrækkelig undervisning kan du selv, et familiemedlem, en ven eller plejeperson anvende Rebif injektionssprøjterne til at give medicinen derhjemme. Du kan også anvende en egnet autoinjektor.

Ved injektion af Rebif skal du læse følgende instruktion omhyggeligt:

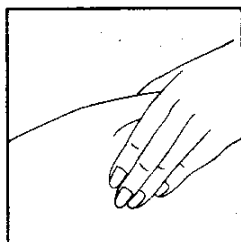
Denne medicin er til engangsbrug. Der må kun anvendes en klar opløsning uden partikler og uden synlige tegn på forringelse.

Sådan indsprøjtes Rebif

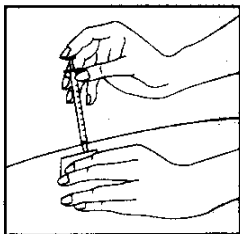


- Vælg et injektionssted. Din læge/sygeplejerske vil vise dig mulige injektionssteder på kroppen (gode steder er øvre del af låret og nedre del af maven). Hold injektionssprøjten som en blyant eller darpil. For at minimere risikoen for at der opstår dødt væv på injektionsstedet, anbefales det, at du holder dig ajour med og skifter injektionssted, således at det samme område ikke anvendes for ofte.
BEMÆRK: Du må ikke injicere på steder, hvor du føler hævelser, hårde knuder eller smerter. Spørg lægen eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.

- Vask dine hænder grundigt med vand og sæbe.
- Tag Rebif injektionssprøjten ud af blisterpakningen ved at trække plastikdækket bort.
- Brug en spritserviet til at rense huden på injektionsstedet før injektionen. Lad huden tørre. Hvis der er lidt sprit tilbage på huden, kan du føle en stikkende fornemmelse.



- Knib forsigtigt huden sammen omkring injektionsstedet (løft huden lidt op).
- Hvil handledet mod huden i nærheden af injektionsstedet og stik kanylen lodret ind i huden med en hurtig og bestemt bevægelse.



- Injicér lægemidlet ved at presse langsomt og jævnt på stemplet (pres stemplet helt i bund, til injektionssprøjten er tom).
- Hold et stykke vat mod injektionsstedet. Træk kanylen ud af huden.

- Massér forsigtig injektionsstedet med et tørt stykke vat eller gazekompres.
- Kassér alle anvendte ting: Når du har afsluttet injektionen, skal du øjeblikkeligt kassere injektionssprøjten i en egnet affaldsbeholder.

Hvis du har brugt for meget Rebif

I tilfælde af overdosis skal du omgående kontakte din læge.

Hvis du har glemt at bruge Rebif

Hvis du glemmer en injektion, skal du blot tage injektionen den næste fastsatte dag. Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Hvis du holder op med at bruge Rebif

Du lægger måske ikke mærke til Rebifs virkning med det samme. Du må derfor ikke holde op med at bruge Rebif, men skal fortsætte med at anvende det regelmæssigt for at opnå det ønskede resultat. Hvis du er usikker omkring fordelene, bør du kontakte din læge.

Du bør ikke afbryde behandlingen uden først at have kontaktet din læge.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Kontakt straks din læge og stop med at tage Rebif, hvis du får nogle af følgende alvorlige bivirkninger:

- **Alvorlige allergiske reaktioner (overfølsomhed).** Hvis du umiddelbart efter Rebif-injektionen får pludseligt åndedrætsbesvær, eventuelt i forbindelse med hævelse i ansigtet, af læberne, tungen eller i halsen, eller nældefeber, kløe over hele kroppen og en følelse af svaghed eller mathed, skal du straks kontakte læge eller skadestue. Disse reaktioner er *sjældne* (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 personer).
- Kontakt straks din læge, hvis du får nogle af følgende bivirkninger, der kan være symptomer på et **leverproblem**: gulsot (gulfavning af huden eller det hvide i øjnene), udbredt kløe, appetitløshed ledsaget af kvalme og opkastning og tendens til blå mærker. Svære leverproblemer kan være forbundet med yderligere tegn, f.eks. koncentrationsbesvær, søvnighed og forvirring.
- **Depression** er *almindelig* (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer) hos behandlede patienter med multipel sklerose. Hvis du føler dig **deprimeret eller får selvmordstanker**, skal du straks kontakte din læge.

Fortæl det til lægen, hvis du oplever nogle af de følgende bivirkninger:

- **Influenzalignende symptomer**, såsom hovedpine, feber, kulderystelser, smerter i muskler og led, træthed og kvalme er *meget almindelige* (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer). Disse symptomer er sædvanligvis milde, er mest almindelige i starten af behandlingen og aftager ved fortsat brug.
For at mindske disse symptomer kan din læge råde dig til at tage febernedsættende, smertestillende medicin før en dosis Rebif og derefter i 24 timer efter hver injektion.
- **Injektionsstedsreaktioner** herunder rødme, hævelse, misfarvning, betændelse, smerte og hudskader er *meget almindelige*.
Forekomsten af injektionsstedsreaktioner aftager normalt over tid.
Vævsdestruktion (nekrose), bylder og ophobning på injektionsstedet er *ikke almindelig* (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer).
Se anbefalingerne i afsnittet "Advarsler og forsigtighedsregler" for at minimere risikoen for injektionsstedsreaktioner.
Injektionsstedet kan blive betændt (*ikke almindelig*); huden kan blive hævet, øm og hård, og hele området kan blive meget smertefuldt. Hvis du får nogle af disse symptomer, så kontakt din læge.
- Resultater af visse **laboratorieprøver** kan ændre sig. Du vil normalt ikke bemærke disse ændringer (ingen symptomer). Ændringerne er normalt reversible og milde, og som oftest kræver de ikke særlig behandling.
Antallet af røde blodlegemer, hvide blodlegemer eller blodplader kan falde, enten hver for sig (*meget almindelig*) eller alle på én gang (*sjælden*). Symptomer på disse ændringer kan omfatte træthed, nedsat evne til at bekæmpe infektion, blå mærker eller uforklarlig blødning. Resultater af leverfunktionsprøver kan blive unormale (*meget almindelig*). Betændelse i leveren er også blevet rapporteret (*ikke almindelig*). Hvis du oplever symptomer, som tyder på en leversygdom, såsom appetitløshed ledsaget af andre symptomer som kvalme, opkastning eller gulsot, skal du straks kontakte din læge (se ovenfor "Kontakt straks din læge...").
- Påvirkning af **skjoldbruskkirtlen** er en *ikke almindelig* bivirkning. Funktionen af skjoldbruskkirtlen kan enten være øget eller nedsat. Du vil næsten aldrig mærke disse ændringer i skjoldbruskkirtlens aktivitet, men din læge kan anbefale, at der bliver taget prøver, hvis det er relevant.
- **MS pseudo-tilbagefald** (*hyppighed ukendt*): Der er en mulighed for, at du i starten af behandlingen med Rebif kan få symptomer, der ligner dem i et multipel sklerose tilbagefald. For eksempel kan dine muskler føles meget spændte eller meget svage og forhindre dig i at bevæge dig, som du ønsker. I nogle tilfælde er sådanne symptomer forbundet med feber eller influenzalignende symptomer som beskrevet ovenfor. Hvis du bemærker nogle af disse bivirkninger, så tal med din læge.

Andre bivirkninger omfatter:

Meget almindelig (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer):

- Hovedpine

Almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer):

- Søvnløshed (svært ved at sove)
- Diarré, kvalme, opkastning
- Kløe, hududslæt
- Smerter i muskler og led
- Træthed, feber, kulderystelser
- Hårtab

Ikke almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer):

- Nældefeber
- Epileptiske anfald
- Leverbetændelse (hepatitis)
- Åndedrætsbesvær
- Blodpropper f.eks. i de dybtliggende vener i benene
- Sygdomme i nethinden (bagsiden af øjet) såsom betændelse eller blodpropper med deraf følgende øjenlidelser (synsforstyrrelser, synstab)
- Øget svedtendens

Sjælden (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 personer):

- Selvmordsforsøg
- Alvorlige hudreaktioner – nogle med slimhindelæsioner (sår på slimhinder)
- Blodpropper i de små blodårer, der kan påvirke dine nyrer (trombotisk trombocytopenisk purpura eller hæmolytisk uræmisk syndrom). Symptomerne kan omfatte øget tendens til blå mærker, blødning, feber, ekstrem svaghed, hovedpine, svimmelhed eller uklarhed. Din læge vil måske finde ændringer i dit blod eller i din nyrefunktion.
- Lupus erythematosus fremkaldt af lægemidlet er en bivirkning ved langvarig brug af Rebif. Symptomerne kan omfatte muskel- og ledsmerter og hævede led samt hududslæt. Du kan også få andre symptomer, såsom feber, vægttab og træthed. Normalt forsvinder symptomerne i løbet af en til to uger efter, behandlingen er stoppet
- Nyreproblemer, herunder ardannelse, der kan nedsætte din nyrefunktion
Hvis du får nogle eller alle disse symptomer:
 - skummende urin
 - træthed
 - hævelse, især af ankler og øjenlåg, og vægtstigning.Fortæl det til lægen, da det kan være tegn på et muligt nyreproblem.

Følgende bivirkninger blev rapporteret for interferon beta (hyppighed ikke kendt)

- Svimmelhed
- Nervøsitet
- Appetitløshed
- Udvidelse af blodkar og hjertebanken
- Uregelmæssigheder og/eller ændringer i menstruationscyklus
- Pulmonal arteriel hypertension – en sygdom, der medfører svær forsnævring af blodkarrene i lungerne med deraf følgende højt blodtryk i de blodkar, der fører blodet fra hjertet til lungerne. Pulmonal arteriel hypertension er iagttaget på forskellige tidspunkter under behandlingen, også flere år efter påbegyndelse af behandlingen med Rebif
- Betændelse i fedtvævet under huden (panniculitis), hvilket kan få huden til at føles hård og evt. udvikle smertefulde røde knuder eller plamager.

Du må kun holde pause, stoppe eller ændre behandlingen efter aftale med din læge.

Børn og unge

Bivirkningerne hos børn og unge svarer til bivirkningerne hos voksne.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i \[Appendiks V\]\(#\)](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken efter Exp.

Opbevares i køleskab (2 °C - 8 °C).

Må ikke nedfryses (for at undgå nedfrysning ved uheld bør Rebif-pakningen ikke placeres ved siden af fryserum i køleskab).

Ved ambulant anvendelse kan du tage Rebif ud af køleskabet og opbevare den ved temperaturer ikke over 25 °C i en enkelt periode på op til 14 dage. Rebif skal derefter lægges tilbage i køleskabet og anvendes inden udløbsdatoen.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

Brug ikke lægemidlet, hvis du observerer synlige tegn på nedbrydning af præparatet, for eksempel hvis opløsningen ikke længere er klar, eller hvis den indeholder partikler.

Spørgapotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Rebif indeholder:

- Aktivt stof: Interferon beta-1a. Hver injektionssprøjte indeholder 22 mikrogram, svarende til 6 millioner Internationale Enheder (IE) interferon beta-1a.
- Øvrige indholdsstoffer: Mannitol, poloxamer 188, L-methionin, benzylalkohol, natriumacetat, eddikesyre, natriumhydroxid og vand til injektionsvæsker.

Udseende og pakningsstørrelser

Rebif findes som injektionvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte med en fast kanyler til selvinjektion. Rebif er en klar til opaliserende opløsning. Den fyldte injektionssprøjte er klar til brug og indeholder 0,5 ml injektionvæske.

Rebif findes i pakninger med 1, 3, 12 og 36 fyldte injektionssprøjter. Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

Merck Serono S.p.A.
Via delle Magnolie 15
I-70026 Modugno (Bari)
Italien

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Indlægsseddel: Information til brugeren

Rebif 44 mikrogram injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte interferon beta-1a

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret Rebif til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Rebif
3. Sådan skal du bruge Rebif
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Rebif tilhører en gruppe lægemidler, der er kendt som interferoner. Disse er naturlige substanser, der viderefører beskeder mellem celler. Interferoner produceres i kroppen og spiller en vigtig rolle i immunforsvaret. Via en mekanisme, der ikke fuldt ud er forstået, hjælper interferoner med at begrænse de skader på centralnervesystemet, der er forbundet med dissemineret sklerose.

Rebif er et højt oprenset opløst protein, der ligner det naturlige interferon beta, der produceres i den menneskelige krop.

Rebif anvendes til behandling af multipel sklerose. Rebif er vist at nedsætte antallet og sværhedsgraden af attackerne og forsinke forværringen i førlighed. Det er også godkendt til brug hos patienter, der har oplevet en enkelt klinisk hændelse, der sandsynligvis er det første tegn på multipel sklerose.

2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Rebif

Brug ikke Rebif

- hvis du er allergisk over for naturligt eller rekombinant interferon beta eller et af de øvrige indholdsstoffer i Rebif (angivet i punkt 6),
- hvis du har en alvorlig depression.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, apotekspersonalet ellersygeplejersken, før du bruger Rebif.

- Rebif må kun anvendes under vejledning af din læge.
- Læs anvisningerne grundigt og følg rådene under "Sådan skal du tage Rebif", før behandling med Rebif påbegyndes. Ved at følge dem nedsætter du risikoen for nekroser på injektionsstedet (ødelæggelse af hud og væv), som er set hos patienter, der er blevet behandlet med Rebif. Hvis du oplever generende lokale reaktioner, skal du kontakte din læge.

- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du tager Rebif, hvis du er allergisk (overfølsom) over for nogen som helst anden medicin.
- Under behandlingen kan der opstå blodpropper i de små blodårer. Disse blodpropper kan påvirke dine nyrer. Dette kan ske flere uger til flere år efter, du er startet på behandlingen med Rebif. Din læge kan ønske at kontrollere dit blodtryk, blod (blodpladetal) og din nyrefunktion.

Fortæl det til din læge, hvis du lider af sygdomme i

- knoglemarven
- nyrerne
- leveren
- hjertet
- skjoldbruskkirtlen
- eller hvis du har haft en depression
- eller hvis du tidligere har haft epileptiske anfald

så lægen nøje kan overvåge din behandling og eventuel forværring af disse lidelser.

Brug af anden medicin sammen med Rebif

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger anden medicin, for nylig har brugt anden medicin eller planlægger at bruge anden medicin.

Det er især vigtigt, at du fortæller til din læge, hvis du bruger medicin mod epilepsi eller depression.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du bruger dette lægemiddel.

Der forventes ingen skadelige virkninger på de ammede nyfødte/spædbørn. Rebif kan anvendes under amning.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Både sygdommen selv og behandlingen kan påvirke dine evner til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Du bør diskutere dette med din læge, hvis du er bekymret.

Rebif indeholder natrium og benzylalkohol

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

Dette lægemiddel indeholder 2,5 mg benzylalkohol pr. dosis. Benzylalkohol kan medføre allergiske reaktioner.

Benzylalkohol er forbundet med risiko for alvorlige bivirkninger inklusive åndedrætsbesvær (kaldet ”gasping syndrome”) hos små børn.

Må ikke anvendes til børn (under 3 år) i mere end én uge uden lægens eller apotekspersonalets anvisning.

Spørg din læge eller apotekspersonalet til råds, hvis du er gravid eller ammer, eller hvis du har en lever- eller nyresygdom. Dette skyldes, at store mængder benzylalkohol kan ophobes i din krop og kan medføre bivirkninger (kaldet ”metabolisk acidose”).

3. Sådan skal du bruge Rebif

Brug altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen.

Dosis

Patienter, der har oplevet en enkelt klinisk hændelse

Den sædvanlige dosis er 44 mikrogram (12 millioner IE) tre gange om ugen.

Patienter med multipel sklerose

Den sædvanlige dosis er 44 mikrogram (12 millioner IE) tre gange om ugen.

En lavere dosis på 22 mikrogram (6 millioner IE) tre gange om ugen anbefales til patienter, som ikke kan tåle den høje dosis.

Rebif skal gives tre gange om ugen og om muligt:

- på de samme tre dage hver uge (med mindst 48 timers mellemrum, f.eks. mandag, onsdag, fredag).
- på samme tidspunkt af dagen (fortrinsvis om aftenen).

Brug til børn og unge (2 til 17 år)

Der er ikke udført formelle kliniske studier hos børn og unge. Der foreligger dog nogle kliniske data, der tyder på, at sikkerhedsprofilen hos børn og unge, der behandles med Rebif 22 mikrogram eller Rebif 44 mikrogram tre gange om ugen, svarer til sikkerhedsprofilen hos voksne.

Brug til børn (under 2 år)

Rebif bør ikke anvendes til børn under 2 år.

Administration

Rebif er beregnet til subkutan injektion (under huden).

Den/de første injektion(er) skal foretages under vejledning af en kvalificeret sundhedsperson. Efter at have fået tilstrækkelig undervisning kan du selv, et familiemedlem, en ven eller plejeperson anvende Rebif injektionssprøjterne til at give medicinen derhjemme. Du kan også anvende en egnet autoinjektor.

Ved injektion af Rebif skal du læse følgende instruktion omhyggeligt:

Denne medicin er til engangsbrug. Der må kun anvendes en klar opløsning uden partikler og uden synlige tegn på forringelse.

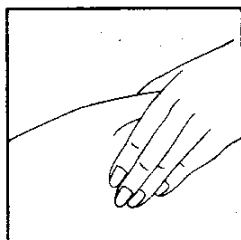
Sådan indsprøjtes Rebif



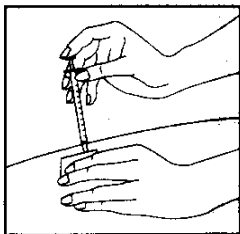
- Vælg et injektionssted. Din læge/sygeplejerske vil vise dig mulige injektionssteder på kroppen (gode steder er øvre del af låret og nedre del af maven). Hold injektionssprøjten som en blyant eller darpil. For at minimere risikoen for at der opstår dødt væv på injektionsstedet, anbefales det, at du holder dig ajour med og skifter injektionssted, således at det samme område ikke anvendes for ofte.

BEMÆRK: Du må ikke injicere på steder, hvor du føler hævelser, hårde knuder eller smerter. Spørg lægen eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.

- Vask dine hænder grundigt med vand og sæbe.
- Tag Rebif injektionssprøjten ud af blisterpakningen ved at trække plastikdækket bort.
- Brug en spritserviet til at rense huden på injektionsstedet før injektionen. Lad huden tørre. Hvis der er lidt sprit tilbage på huden, kan du føle en stikkende fornemmelse.



- Knib forsigtigt huden sammen omkring injektionsstedet (løft huden lidt op).
- Hvil håndledet mod huden i nærheden af injektionsstedet og stik kanylen lodret ind i huden med en hurtig og bestemt bevægelse.



- Injicér lægemidlet ved at presse langsomt og jævnt på stemplet (pres stemplet helt i bund, til injektionssprøjten er tom).
- Hold et stykke vat mod injektionsstedet. Træk kanylen ud af huden.

- Massér forsigtig injektionsstedet med et tørt stykke vat eller gazekompres.
- Kassér alle anvendte ting: Når du har afsluttet injektionen, skal du øjeblikkeligt kassere injektionssprøjten i en egnet affaldsbeholder.

Hvis du har brugt for meget Rebif

I tilfælde af overdosis skal du omgående kontakte din læge.

Hvis du har glemt at bruge Rebif

Hvis du glemmer en injektion, skal du blot tage injektionen den næste fastsatte dag. Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Hvis du holder op med at bruge Rebif

Du lægger måske ikke mærke til Rebifs virkning med det samme. Du må derfor ikke holde op med at bruge Rebif, men skal fortsætte med at anvende det regelmæssigt for at opnå det ønskede resultat. Hvis du er usikker omkring fordelene, bør du kontakte din læge.

Du bør ikke afbryde behandlingen uden først at have kontaktet din læge.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Kontakt straks din læge og stop med at tage Rebif, hvis du får nogle af følgende alvorlige bivirkninger:

- **Alvorlige allergiske reaktioner (overfølsomhed).** Hvis du umiddelbart efter Rebif-injektionen får pludseligt åndedrætsbesvær, eventuelt i forbindelse med hævelse i ansigtet, af læberne, tungen eller i halsen, eller nældefeber, kløe over hele kroppen og en følelse af svaghed eller mathed, skal du straks kontakte læge eller skadestue. Disse reaktioner er *sjældne* (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 personer).
- Kontakt straks din læge, hvis du får nogle af følgende bivirkninger, der kan være symptomer på et **leverproblem**: gulsot (gulfavning af huden eller det hvide i øjnene), udbredt kløe, appetitløshed ledsaget af kvalme og opkastning og tendens til blå mærker. Svære leverproblemer kan være forbundet med yderligere tegn, f.eks. koncentrationsbesvær, søvnighed og forvirring.
- **Depression** er *almindelig* (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer) hos behandlede patienter med multipel sklerose. Hvis du føler dig **deprimeret eller får selvmordstanker**, skal du straks kontakte din læge.

Fortæl det til lægen, hvis du oplever nogle af de følgende bivirkninger:

- **Influenzalignende symptomer**, såsom hovedpine, feber, kulderystelser, smerter i muskler og led, træthed og kvalme er *meget almindelige* (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer). Disse symptomer er sædvanligvis milde, er mest almindelige i starten af behandlingen og aftager ved fortsat brug.
For at mindske disse symptomer kan din læge råde dig til at tage febernedsættende, smertestillende medicin før en dosis Rebif og derefter i 24 timer efter hver injektion.
- **Injektionsstedsreaktioner** herunder rødme, hævelse, misfarvning, betændelse, smerte og hudskader er *meget almindelige*.
Forekomsten af injektionsstedsreaktioner aftager normalt over tid.
Vævsdestruktion (nekrose), bylder og ophobning på injektionsstedet er *ikke almindelig* (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer).
Se anbefalingerne i afsnittet "Advarsler og forsigtighedsregler" for at minimere risikoen for injektionsstedsreaktioner.
Injektionsstedet kan blive betændt (*ikke almindelig*); huden kan blive hævet, øm og hård, og hele området kan blive meget smertefuldt. Hvis du får nogle af disse symptomer, så kontakt din læge.
- Resultater af visse **laboratorieprøver** kan ændre sig. Du vil normalt ikke bemærke disse ændringer (ingen symptomer). Ændringerne er normalt reversible og milde, og som oftest kræver de ikke særlig behandling.
Antallet af røde blodlegemer, hvide blodlegemer eller blodplader kan falde, enten hver for sig (*meget almindelig*) eller alle på én gang (*sjælden*). Symptomer på disse ændringer kan omfatte træthed, nedsat evne til at bekæmpe infektion, blå mærker eller uforklarlig blødning. Resultater af leverfunktionsprøver kan blive unormale (*meget almindelig*). Betændelse i leveren er også blevet rapporteret (*ikke almindelig*). Hvis du oplever symptomer, som tyder på en leversygdom, såsom appetitløshed ledsaget af andre symptomer som kvalme, opkastning eller gulsot, skal du straks kontakte din læge (se ovenfor "Kontakt straks din læge...").
- Påvirkning af **skjoldbruskkirtlen** er en *ikke almindelig* bivirkning. Funktionen af skjoldbruskkirtlen kan enten være øget eller nedsat. Du vil næsten aldrig mærke disse ændringer i skjoldbruskkirtlens aktivitet, men din læge kan anbefale, at der bliver taget prøver, hvis det er relevant.
- **MS pseudo-tilbagefald** (*hyppighed ukendt*): Der er en mulighed for, at du i starten af behandlingen med Rebif kan få symptomer, der ligner dem i et multipel sklerose tilbagefald. For eksempel kan dine muskler føles meget spændte eller meget svage og forhindre dig i at bevæge dig, som du ønsker. I nogle tilfælde er sådanne symptomer forbundet med feber eller influenzalignende symptomer som beskrevet ovenfor. Hvis du bemærker nogle af disse bivirkninger, så tal med din læge.

Andre bivirkninger omfatter:

Meget almindelig (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer):

- Hovedpine

Almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer):

- Søvnløshed (svært ved at sove)
- Diarré, kvalme, opkastning
- Kløe, hududslæt
- Smerter i muskler og led
- Træthed, feber, kulderystelser
- Hårtab

Ikke almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer):

- Nældefeber
- Epileptiske anfald
- Leverbetændelse (hepatitis)
- Åndedrætsbesvær
- Blodpropper f.eks. i de dybtliggende vener i benene
- Sygdomme i nethinden (bagsiden af øjet) såsom betændelse eller blodpropper med deraf følgende øjenlidelser (synsforstyrrelser, synstab)
- Øget svedtendens

Sjælden (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 personer):

- Selvmordsforsøg
- Alvorlige hudreaktioner – nogle med slimhindelæsioner (sår på slimhinder)
- Blodpropper i de små blodårer, der kan påvirke dine nyrer (trombotisk trombocytopenisk purpura eller hæmolytisk uræmisk syndrom). Symptomerne kan omfatte øget tendens til blå mærker, blødning, feber, ekstrem svaghed, hovedpine, svimmelhed eller uklarhed. Din læge vil måske finde ændringer i dit blod eller i din nyrefunktion.
- Lupus erythematosus fremkaldt af lægemidlet er en bivirkning ved langvarig brug af Rebif. Symptomerne kan omfatte muskel- og ledsmerter og hævede led samt hududslæt. Du kan også få andre symptomer, såsom feber, vægttab og træthed. Normalt forsvinder symptomerne i løbet af en til to uger efter, behandlingen er stoppet
- Nyreproblemer, herunder ardannelse, der kan nedsætte din nyrefunktion
Hvis du får nogle eller alle disse symptomer:
 - skummende urin
 - træthed
 - hævelse, især af ankler og øjenlåg, og vægtstigning.Fortæl det til lægen, da det kan være tegn på et muligt nyreproblem.

Følgende bivirkninger blev rapporteret for interferon beta (hyppighed ikke kendt)

- Svimmelhed
- Nervøsitet
- Appetitløshed
- Udvidelse af blodkar og hjertebanken
- Uregelmæssigheder og/eller ændringer i menstruationscyklus
- Pulmonal arteriel hypertension – en sygdom, der medfører svær forsnævring af blodkarrene i lungerne med deraf følgende højt blodtryk i de blodkar, der fører blodet fra hjertet til lungerne. Pulmonal arteriel hypertension er iagttaget på forskellige tidspunkter under behandlingen, også flere år efter påbegyndelse af behandlingen med Rebif
- Betændelse i fedtvævet under huden (panniculitis), hvilket kan få huden til at føles hård og evt. udvikle smertefulde røde knuder eller plamager.

Du må kun holde pause, stoppe eller ændre behandlingen efter aftale med din læge.

Børn og unge

Bivirkningerne hos børn og unge svarer til bivirkningerne hos voksne.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken efter Exp.

Opbevares i køleskab (2 °C - 8 °C).

Må ikke nedfryses (for at undgå nedfrysning ved uheld bør Rebif-pakningen ikke placeres ved siden af fryserum i køleskab).

Ved ambulant anvendelse kan du tage Rebif ud af køleskabet og opbevare den ved temperaturer ikke over 25 °C i en enkelt periode på op til 14 dage. Rebif skal derefter lægges tilbage i køleskabet og anvendes inden udløbsdatoen.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

Brug ikke lægemidlet, hvis du observerer synlige tegn på nedbrydning af præparatet, for eksempel hvis opløsningen ikke længere er klar, eller hvis den indeholder partikler.

Spørgapotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Rebif indeholder:

- Aktivt stof: Interferon beta-1a. Hver injektionssprøjte indeholder 44 mikrogram, svarende til 12 millioner Internationale Enheder (IE) interferon beta-1a.
- Øvrige indholdsstoffer: Mannitol, poloxamer 188, L-methionin, benzylalkohol, natriumacetat, eddikesyre, natriumhydroxid og vand til injektionsvæsker.

Udseende og pakningsstørrelser

Rebif findes som injektionvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte med en fast kanyle til selvinjektion. Rebif er en klar til opaliserende opløsning. Den fyldte injektionssprøjte er klar til brug og indeholder 0,5 ml injektionvæske.

Rebif findes i pakninger med 1, 3, 12 og 36 fyldte injektionssprøjter. Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

Merck Serono S.p.A.
Via delle Magnolie 15
I-70026 Modugno (Bari)
Italien

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Indlægsseddel: Information til brugeren

Rebif 8,8 mikrogram injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
Rebif 22 mikrogram injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte
interferon beta-1a
Opstartspakning

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret Rebif til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Rebif
3. Sådan skal du bruge Rebif
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Rebif tilhører en gruppe lægemidler, der er kendt som interferoner. Disse er naturlige substanser, der viderefører beskeder mellem celler. Interferoner produceres i kroppen og spiller en vigtig rolle i immunforsvaret. Via en mekanisme, der ikke fuldt ud er forstået, hjælper interferoner med at begrænse de skader på centralnervesystemet, der er forbundet med dissemineret sklerose.

Rebif er et højt oprenset opløst protein, der ligner det naturlige interferon beta, der produceres i den menneskelige krop.

Rebif anvendes til behandling af multipel sklerose. Rebif er vist at nedsætte antallet og sværhedsgraden af attackerne og forsinke forværringen i førlighed. Det er også godkendt til brug hos patienter, der har oplevet en enkelt klinisk hændelse, der sandsynligvis er det første tegn på multipel sklerose.

2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Rebif

Brug ikke Rebif

- hvis du er allergisk over for naturligt eller rekombinant interferon beta eller et af de øvrige indholdsstoffer i Rebif (angivet i punkt 6),
- hvis du har en alvorlig depression.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, apotekspersonalet ellersygeplejersken, før du bruger Rebif.

- Rebif må kun anvendes under vejledning af din læge.
- Læs anvisningerne grundigt og følg rådene under "Sådan skal du tage Rebif", før behandling med Rebif påbegyndes. Ved at følge dem nedsætter du risikoen for nekroser på injektionsstedet

(ødelæggelse af hud og væv), som er set hos patienter, der er blevet behandlet med Rebif. Hvis du oplever generende lokale reaktioner, skal du kontakte din læge.

- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du tager Rebif, hvis du er allergisk (overfølsom) over for nogen som helst anden medicin.
- Under behandlingen kan der opstå blodpropper i de små blodårer. Disse blodpropper kan påvirke dine nyrer. Dette kan ske flere uger til flere år efter, du er startet på behandlingen med Rebif. Din læge kan ønske at kontrollere dit blodtryk, blod (blodpladetal) og din nyrefunktion.

Fortæl det til din læge, hvis du lider af sygdomme i

- knoglemarven
- nyrerne
- leveren
- hjertet
- skjoldbruskkirtlen
- eller hvis du har haft en depression
- eller hvis du tidligere har haft epileptiske anfald

så lægen nøje kan overvåge din behandling og eventuel forværring af disse lidelser.

Brug af anden medicin sammen med Rebif

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger anden medicin, for nylig har brugt anden medicin eller planlægger at bruge anden medicin.

Det er især vigtigt, at du fortæller til din læge, hvis du bruger medicin mod epilepsi eller depression.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du bruger dette lægemiddel.

Der forventes ingen skadelige virkninger på de ammede nyfødte/spædbørn. Rebif kan anvendes under amning.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Både sygdommen selv og behandlingen kan påvirke dine evner til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Du bør diskutere dette med din læge, hvis du er bekymret.

Rebif indeholder natrium og benzylalkohol

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

Dette lægemiddel indeholder 1,0 mg benzylalkohol pr. dosis på 0,2 ml og 2,5 mg benzylalkohol pr. dosis på 0,5 ml. Benzylalkohol kan medføre allergiske reaktioner.

Benzylalkohol er forbundet med risiko for alvorlige bivirkninger inklusive åndedrætsbesvær (kaldet ”gasping syndrome”) hos små børn.

Må ikke anvendes til børn (under 3 år) i mere end én uge uden lægens eller apotekspersonalets anvisning.

Spørg din læge eller apotekspersonalet til råds, hvis du er gravid eller ammer, eller hvis du har en lever- eller nyresygdom. Dette skyldes, at store mængder benzylalkohol kan ophobes i din krop og kan medføre bivirkninger (kaldet ”metabolisk acidose”).

3. Sådan skal du bruge Rebif

Brug altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen.

Opstart af behandling

Behandlingen opstartes med en gradvis stigning i dosis (en såkaldt 'dosistitrering') over en periode på 4 uger. Det anbefales, for at undgå bivirkninger, at du:

- I løbet af uge 1 og 2 indsprøjter Rebif 8,8 mikrogram tre gange om ugen.
- I løbet af uge 3 og 4 indsprøjter Rebif 22 mikrogram tre gange om ugen.

Fra den femte uge og fremover, efter du har fuldstændt opstartsperioden, skal du følge det sædvanlige dosisregime ordineret af din læge.

Dosis

Den sædvanlige dosis er 44 mikrogram (12 millioner IE) tre gange om ugen.

En lavere dosis på 22 mikrogram (6 millioner IE) tre gange om ugen anbefales til patienter med multipel sklerose som ikke kan tåle den høje dosis.

Rebif skal gives tre gange om ugen og om muligt:

- på de samme tre dage hver uge (med mindst 48 timers mellemrum, f.eks. mandag, onsdag, fredag).
- på samme tidspunkt af dagen (fortrinsvis om aftenen).

Brug til børn og unge (2 til 17 år)

Der er ikke udført formelle kliniske studier hos børn og unge. Der foreligger dog nogle kliniske data, der tyder på, at sikkerhedsprofilen hos børn og unge, der behandles med Rebif 22 mikrogram eller Rebif 44 mikrogram tre gange om ugen, svarer til sikkerhedsprofilen hos voksne.

Brug til børn (under 2 år)

Rebif bør ikke anvendes til børn under 2 år.

Administration

Rebif er beregnet til subkutan injektion (under huden).

Den/de første injektion(er) skal foretages under vejledning af en kvalificeret sundhedsperson. Efter at have fået tilstrækkelig undervisning kan du selv, et familiemedlem, en ven eller plejeperson anvende Rebif injektionssprøjterne til at give medicinen derhjemme. Du kan også anvende en egnet autoinjektor.

Ved injektion af Rebif skal du læse følgende instruktion omhyggeligt:

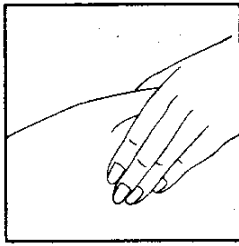
Denne medicin er til engangsbrug. Der må kun anvendes en klar opløsning uden partikler og uden synlige tegn på forringelse.

Sådan indsprøjtes Rebif

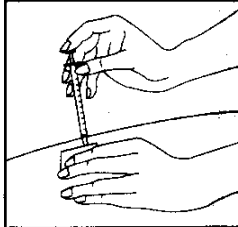


- Vælg et injektionssted. Din læge/sygeplejerske vil vise dig mulige injektionssteder på kroppen (gode steder er øvre del af låret og nedre del af maven). Hold injektionssprøjten som en blyant eller darpil. For at minimere risikoen for at der opstår dødt væv på injektionsstedet, anbefales det, at du holder dig ajour med og skifter injektionssted, således at det samme område ikke anvendes for ofte.
BEMÆRK: Du må ikke injicere på steder, hvor du føler hævelser, hårde knuder eller smerter. Spørg lægen eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.

- Vask dine hænder grundigt med vand og sæbe.
- Tag Rebif injektionssprøjten ud af blisterpakningen ved at trække plastikdækket bort.
- Brug en spritserviet til at rense huden på injektionsstedet før injektionen. Lad huden tørre. Hvis der er lidt sprit tilbage på huden, kan du føle en stikkende fornemmelse.



- Knib forsigtigt huden sammen omkring injektionsstedet (løft huden lidt op).
- Hvil håndleddet mod huden i nærheden af injektionsstedet og stik kanylen lodret ind i huden med en hurtig og bestemt bevægelse.



- Injicér lægemidlet ved at presse langsomt og jævnt på stemplet (pres stemplet helt i bund, til injektionssprøjten er tom).
- Hold et stykke vat mod injektionsstedet. Træk kanylen ud af huden.

- Massér forsigtig injektionsstedet med et tørt stykke vat eller gazekompres.
- Kassér alle anvendte ting: Når du har afsluttet injektionen, skal du øjeblikkeligt kassere injektionssprøjten i en egnet affaldsbeholder.

Hvis du har brugt for meget Rebif

I tilfælde af overdosis skal du omgående kontakte din læge.

Hvis du har glemt at bruge Rebif

Hvis du glemmer en injektion, skal du blot tage injektionen den næste fastsatte dag. Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Hvis du holder op med at bruge Rebif

Du lægger måske ikke mærke til Rebifs virkning med det samme. Du må derfor ikke holde op med at bruge Rebif, men skal fortsætte med at anvende det regelmæssigt for at opnå det ønskede resultat. Hvis du er usikker omkring fordelene, bør du kontakte din læge.

Du bør ikke afbryde behandlingen uden først at have kontaktet din læge.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Kontakt straks din læge og stop med at tage Rebif, hvis du får nogle af følgende alvorlige bivirkninger:

- **Alvorlige allergiske reaktioner (overfølsomhed).** Hvis du umiddelbart efter Rebif-injektionen får pludseligt åndedrætsbesvær, eventuelt i forbindelse med hævelse i ansigtet, af læberne, tungen eller i halsen, eller nældefeber, kløe over hele kroppen og en følelse af svaghed eller mathed, skal du straks kontakte læge eller skadestue. Disse reaktioner er *sjældne* (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 personer).
- Kontakt straks din læge, hvis du får nogle af følgende bivirkninger, der kan være symptomer på et **leverproblem**: gulsot (gulfavning af huden eller det hvide i øjnene), udbredt kløe, appetitløshed ledsaget af kvalme og opkastning og tendens til blå mærker. Svære

leverproblemer kan være forbundet med yderligere tegn, f.eks. koncentrationsbesvær, søvnighed og forvirring.

- **Depression** er *almindelig* (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer) hos behandlede patienter med multipel sklerose. Hvis du føler dig **deprimeret eller får selvmordstanker**, skal du straks kontakte din læge.

Fortæl det til lægen, hvis du oplever nogle af de følgende bivirkninger:

- **Influenzalignende symptomer**, såsom hovedpine, feber, kulderystelser, smerter i muskler og led, træthed og kvalme er *meget almindelige* (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer). Disse symptomer er sædvanligvis milde, er mest almindelige i starten af behandlingen og aftager ved fortsat brug.
For at mindske disse symptomer kan din læge råde dig til at tage febernedsættende, smertestillende medicin før en dosis Rebif og derefter i 24 timer efter hver injektion.
- **Injektionsstedsreaktioner** herunder rødme, hævelse, misfarvning, betændelse, smerte og hudskader er *meget almindelige*.
Forekomsten af injektionsstedsreaktioner aftager normalt over tid.
Vævsdestruktion (nekrose), bylder og ophobning på injektionsstedet er *ikke almindelig* (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer).
Se anbefalingerne i afsnittet "Advarsler og forsigtighedsregler" for at minimere risikoen for injektionsstedsreaktioner.
Injektionsstedet kan blive betændt (*ikke almindelig*); huden kan blive hævet, øm og hård, og hele området kan blive meget smertefuldt. Hvis du får nogle af disse symptomer, så kontakt din læge.
- Resultater af visse **laboratorieprøver** kan ændre sig. Du vil normalt ikke bemærke disse ændringer (ingen symptomer). Ændringerne er normalt reversible og milde, og som oftest kræver de ikke særlig behandling.
Antallet af røde blodlegemer, hvide blodlegemer eller blodplader kan falde, enten hver for sig (*meget almindelig*) eller alle på én gang (*sjælden*). Symptomer på disse ændringer kan omfatte træthed, nedsat evne til at bekæmpe infektion, blå mærker eller uforklarlig blødning. Resultater af leverfunktionsprøver kan blive unormale (*meget almindelig*). Betændelse i leveren er også blevet rapporteret (*ikke almindelig*). Hvis du oplever symptomer, som tyder på en leversygdom, såsom appetitløshed ledsaget af andre symptomer som kvalme, opkastning eller gulsot, skal du straks kontakte din læge (se ovenfor "Kontakt straks din læge...").
- Påvirkning af **skjoldbruskkirtlen** er en *ikke almindelig* bivirkning. Funktionen af skjoldbruskkirtlen kan enten være øget eller nedsat. Du vil næsten aldrig mærke disse ændringer i skjoldbruskkirtlens aktivitet, men din læge kan anbefale, at der bliver taget prøver, hvis det er relevant.
- **MS pseudo-tilbagefald** (*hyppighed ukendt*): Der er en mulighed for, at du i starten af behandlingen med Rebif kan få symptomer, der ligner dem i et multipel sklerose tilbagefald. For eksempel kan dine muskler føles meget spændte eller meget svage og forhindre dig i at bevæge dig, som du ønsker. I nogle tilfælde er sådanne symptomer forbundet med feber eller influenzalignende symptomer som beskrevet ovenfor. Hvis du bemærker nogle af disse bivirkninger, så tal med din læge.

Andre bivirkninger omfatter:

Meget almindelig (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer):

- Hovedpine

Almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer):

- Søvnløshed (svært ved at sove)

- Diarré, kvalme, opkastning
- Kløe, hududslæt
- Smerter i muskler og led
- Træthed, feber, kulderystelser
- Hårtab

Ikke almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer):

- Nældefeber
- Epileptiske anfald
- Leverbetændelse (hepatitis)
- Åndedrætsbesvær
- Blodpropper f.eks. i de dybtliggende vener i benene
- Sygdomme i nethinden (bagsiden af øjet) såsom betændelse eller blodpropper med deraf følgende øjenlidelser (synsforstyrrelser, synstab)
- Øget svedtendens

Sjælden (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 personer):

- Selvmordsforsøg
- Alvorlige hudreaktioner – nogle med slimhindelæsioner (sår på slimhinder)
- Blodpropper i de små blodårer, der kan påvirke dine nyrer (trombotisk trombocytopenisk purpura eller hæmolytisk uræmisk syndrom). Symptomerne kan omfatte øget tendens til blå mærker, blødning, feber, ekstrem svaghed, hovedpine, svimmelhed eller uklarhed. Din læge vil måske finde ændringer i dit blod eller i din nyrefunktion.
- Lupus erythematosus fremkaldt af lægemidlet er en bivirkning ved langvarig brug af Rebif. Symptomerne kan omfatte muskel- og ledsmerter og hævede led samt hududslæt. Du kan også få andre symptomer, såsom feber, vægttab og træthed. Normalt forsvinder symptomerne i løbet af en til to uger efter, behandlingen er stoppet
- Nyreproblemer, herunder ardannelse, der kan nedsætte din nyrefunktion
Hvis du får nogle eller alle disse symptomer:
 - skummende urin
 - træthed
 - hævelse, især af ankler og øjenlåg, og vægtstigning.
 Fortæl det til lægen, da det kan være tegn på et muligt nyreproblem.

Følgende bivirkninger blev rapporteret for interferon beta (hyppighed ikke kendt)

- Svimmelhed
- Nervøsitet
- Appetitløshed
- Udvidelse af blodkar og hjertebanken
- Uregelmæssigheder og/eller ændringer i menstruationscyklus
- Pulmonal arteriel hypertension – en sygdom, der medfører svær forsnævring af blodkarrene i lungerne med deraf følgende højt blodtryk i de blodkar, der fører blodet fra hjertet til lungerne. Pulmonal arteriel hypertension er iagttaget på forskellige tidspunkter under behandlingen, også flere år efter påbegyndelse af behandlingen med Rebif
- Betændelse i fedtvævet under huden (panniculitis), hvilket kan få huden til at føles hård og evt. udvikle smertefulde røde knuder eller plamager.

Du må kun holde pause, stoppe eller ændre behandlingen efter aftale med din læge.

Børn og unge

Bivirkningerne hos børn og unge svarer til bivirkningerne hos voksne.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken efter Exp.

Opbevares i køleskab (2 °C - 8 °C).

Må ikke nedfryses (for at undgå nedfrysning ved uheld bør Rebif-pakningen ikke placeres ved siden af fryserum i køleskab).

Ved ambulant anvendelse kan du tage Rebif ud af køleskabet og opbevare den ved temperaturer ikke over 25 °C i en enkelt periode på op til 14 dage. Rebif skal derefter lægges tilbage i køleskabet og anvendes inden udløbsdatoen.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

Brug ikke lægemidlet, hvis du observerer synlige tegn på nedbrydning af præparatet, for eksempel hvis opløsningen ikke længere er klar, eller hvis den indeholder partikler.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Rebif indeholder:

- Aktivt stof: Interferon beta-1a.
 - Hver 8,8 mikrogram injektionssprøjte indeholder 8,8 mikrogram interferon beta-1a (2,4 millioner Internationale Enheder (IE)).
 - Hver 22 mikrogram injektionssprøjte indeholder 22 mikrogram interferon beta-1a (6 millioner Internationale Enheder (IE)).
- Øvrige indholdsstoffer: Mannitol, poloxamer 188, L-methionin, benzylalkohol, natriumacetat, eddikesyre, natriumhydroxid og vand til injektionsvæsker.

Udseende og pakningsstørrelser

Rebif 8,8 mikrogram findes som injektionvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte med en fast kanyle til selvinjektion. Den fyldte injektionssprøjte er klar til brug og indeholder 0,2 ml injektionvæske.

Rebif 22 mikrogram findes som en findes som injektionvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte med en fast kanyle til selvinjektion. Den fyldte injektionssprøjte er klar til brug og indeholder 0,5 ml injektionvæske.

Rebif er en klar til opaliserende opløsning.

Rebif 8,8 mikrogram og Rebif 22 mikrogram findes som en opstartspakning, som er beregnet til brug i de første 4 ugers behandling, hvor en gradvis stigende dosis Rebif anbefales.

Opstartspakning til en måned indeholder 6 fyldte injektionssprøjter med Rebif 8,8 mikrogram og 6 fyldte injektionssprøjter med Rebif 22 mikrogram.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

Merck Serono S.p.A.
Via delle Magnolie 15
I-70026 Modugno (Bari)
Italien

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Indlægsseddel: Information til brugeren

Rebif 22 mikrogram/0,5 ml injektionsvæske, opløsning i cylinderampul interferon beta-1a

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret Rebif til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Rebif
3. Sådan skal du bruge Rebif
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Rebif tilhører en gruppe lægemidler, der er kendt som interferoner. Disse er naturlige substanser, der viderefører beskeder mellem celler. Interferoner produceres i kroppen og spiller en vigtig rolle i immunforsvaret. Via en mekanisme, der ikke fuldt ud er forstået, hjælper interferoner med at begrænse de skader på centralnervesystemet, der er forbundet med dissemineret sklerose.

Rebif er et højt oprenset opløst protein, der ligner det naturlige interferon beta, der produceres i den menneskelige krop.

Rebif anvendes til behandling af multipel sklerose. Rebif er vist at nedsætte antallet og sværhedsgraden af attackerne og forsinke forværringen i førlighed.

2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Rebif

Brug ikke Rebif

- hvis du er allergisk over for naturligt eller rekombinant interferon beta eller et af de øvrige indholdsstoffer i Rebif (angivet i punkt 6),
- hvis du har en alvorlig depression.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du bruger Rebif.

- Rebif må kun anvendes under vejledning af din læge.
- Læs anvisningerne grundigt og følg rådene under "Sådan skal du tage Rebif", før behandling med Rebif påbegyndes. Ved at følge dem nedsætter du risikoen for nekroser på injektionsstedet (ødelæggelse af hud og væv), som er set hos patienter, der er blevet behandlet med Rebif. Hvis du oplever generende lokale reaktioner, skal du kontakte din læge.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du tager Rebif, hvis du er allergisk (overfølsom) over for nogen som helst anden medicin.

- Under behandlingen kan der opstå blodpropper i de små blodårer. Disse blodpropper kan påvirke dine nyrer. Dette kan ske flere uger til flere år efter, du er startet på behandlingen med Rebif. Din læge kan ønske at kontrollere dit blodtryk, blod (blodpladetal) og din nyrefunktion.

Fortæl det til din læge, hvis du lider af sygdomme i

- knoglemarven
- nyrerne
- leveren
- hjertet
- skjoldbruskkirtlen
- eller hvis du har haft en depression
- eller hvis du tidligere har haft epileptiske anfald

så lægen nøje kan overvåge din behandling og eventuel forværring af disse lidelser.

Brug af anden medicin sammen med Rebif

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger anden medicin, for nylig har brugt anden medicin eller planlægger at bruge anden medicin.

Det er især vigtigt, at du fortæller til din læge, hvis du bruger medicin mod epilepsi eller depression.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du bruger dette lægemiddel.

Der forventes ingen skadelige virkninger på de ammede nyfødte/spædbørn. Rebif kan anvendes under amning.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Både sygdommen selv og behandlingen kan påvirke dine evner til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Du bør diskutere dette med din læge, hvis du er bekymret.

Rebif indeholder natrium og benzylalkohol

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

Dette lægemiddel indeholder 2,5 mg benzylalkohol pr. dosis. Benzylalkohol kan medføre allergiske reaktioner.

Benzylalkohol er forbundet med risiko for alvorlige bivirkninger inklusive åndedrætsbesvær (kaldet ”gasping syndrome”) hos små børn.

Må ikke anvendes til børn (under 3 år) i mere end én uge uden lægens eller apotekspersonalets anvisning.

Spørg din læge eller apotekspersonalet til råds, hvis du er gravid eller ammer, eller hvis du har en lever- eller nyresygdom. Dette skyldes, at store mængder benzylalkohol kan ophobes i din krop og kan medføre bivirkninger (kaldet ”metabolisk acidose”).

3. Sådan skal du bruge Rebif

Denne medicin er til flergangsbrug.

Brug altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen.

Dosis

Den sædvanlige dosis er 44 mikrogram (12 millioner IE) tre gange om ugen. Din læge har ordineret en lavere dosis på 22 mikrogram (6 millioner IE) tre gange om ugen til dig. Denne lavere dosis anbefales til patienter, som ikke kan tåle den høje dosis.

Rebif skal gives tre gange om ugen og om muligt:

- på de samme tre dage hver uge (med mindst 48 timers mellemrum, f.eks. mandag, onsdag, fredag).
- på samme tidspunkt af dagen (fortrinsvis om aftenen).

Brug til børn og unge (2 til 17 år)

Der er ikke udført formelle kliniske studier hos børn og unge. Der foreligger dog nogle kliniske data, der tyder på, at sikkerhedsprofilen hos børn og unge, der behandles med Rebif 22 mikrogram eller Rebif 44 mikrogram tre gange om ugen, svarer til sikkerhedsprofilen hos voksne.

Brug til børn (under 2 år)

Rebif bør ikke anvendes til børn under 2 år.

Administration

- Rebif er beregnet til subkutan injektion (under huden).
- Den/de første injektion(er) skal foretages under vejledning af en kvalificeret sundhedsperson. Efter at have fået tilstrækkelig undervisning kan du selv, et familiemedlem, en ven eller plejeperson anvende Rebif cylinderampul sammen med dit apparat til at give medicinen derhjemme.
- Cylinderampullen skal anvendes med RebiSmart elektronisk injektionsapparat.
- Der medfølger en udførlig brugsvejledning med dit apparat. Følg disse anvisninger nøje.
- Herunder gives en kort anvisning i, hvordan Rebif cylinderampuller anvendes.

Inden du starter

- Vask dine hænder grundigt med vand og sæbe.
- Tag Rebif cylinderampullen ud af blisterpakningen ved at trække plastikdækket bort.
- Kontroller (umiddelbart efter, at du tager den ud af køleskabet), at cylinderampullen ikke ved et uheld er frosset til is i pakningen eller inde i apparatet. Kun en klar og opaliserende opløsning uden partikler og uden synlige tegn på nedbrydning må anvendes.
- Placer cylinderampullen i apparatet ved at følge den brugsvejledning, der fulgte med dit apparat.

Hvor indsprøjtes Rebif



- Vælg et injektionssted. Din læge/sygeplejerske vil vise dig mulige injektionssteder på kroppen (gode steder er øvre del af låret og nedre del af maven). Hold injektionssprøjten som en blyant eller dартpil. For at minimere risikoen for at der opstår dødt væv på injektionsstedet, anbefales det, at du holder dig ajour med og skifter injektionssted, således at det samme område ikke anvendes for ofte.
BEMÆRK: Du må ikke injicere på steder, hvor du føler hævelser, hårde knuder eller smerter. Spørg lægen eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.
- Brug en spritserviet til at rense huden på injektionsstedet inden injektionen. Lad huden tørre. Hvis der er lidt sprit tilbage på huden, kan du føle en stikkende fornemmelse.

Sådan indsprøjtes Rebif

- Din læge vil fortælle dig, hvordan du vælger den korrekte dosis på 22 mikrogram. Læs også anvisningerne i brugsvejledningen, der fulgte med dit apparat (RebiSmart).

<i>RebiSmart</i>	• Før injektionen skal du sørge for, at den dosis, der vises på apparatets skærm, svarer til den ordinerede dosis på 22 mikrogram. • Placer RebiSmart i en ret vinkel (90°) mod huden. • Tryk på injektionsknappen. Under injektionen blinker knappen. • Vent indtil lyset slukkes. Det fortæller dig, at injektionen er færdig. • Fjern RebiSmart fra injektionsstedet.
------------------	--

Efter injektionen af Rebif med RebiSmart

- Fjern og bortkast kanylen i overensstemmelse med brugsvejledningen, der fulgte med apparatet.
- Massér forsigtig injektionsstedet med et tørt stykke vat eller gazekompres.
- Opbevar apparatet med en cylinderampul med Rebif som anvist i afsnit 5 “Opbevaring”.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.

Hvis du har brugt for meget Rebif

I tilfælde af overdosis skal du omgående kontakte din læge.

Hvis du har glemt at bruge Rebif

Hvis du glemmer en injektion, skal du blot tage injektionen den næste fastsatte dag. Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Hvis du holder op med at bruge Rebif

Du lægger måske ikke mærke til Rebifs virkning med det samme. Du må derfor ikke holde op med at bruge Rebif, men skal fortsætte med at anvende det regelmæssigt for at opnå det ønskede resultat. Hvis du er usikker omkring fordelene, bør du kontakte din læge.

Du bør ikke afbryde behandlingen uden først at have kontaktet din læge.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Kontakt straks din læge og stop med at tage Rebif, hvis du får nogle af følgende alvorlige bivirkninger:

- **Alvorlige allergiske reaktioner (overfølsomhed).** Hvis du umiddelbart efter Rebif-injektionen får pludseligt åndedrætsbesvær, eventuelt i forbindelse med hævelse i ansigtet, af læberne, tungen eller i halsen, eller nældefeber, kløe over hele kroppen og en følelse af svaghed eller mathed, skal du straks kontakte læge eller skadestue. Disse reaktioner er *sjældne* (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 personer).
- Kontakt straks din læge, hvis du får nogle af følgende bivirkninger, der kan være symptomer på et **leverproblem**: gulsot (gulfavning af huden eller det hvide i øjnene), udbredt kløe, appetitløshed ledsaget af kvalme og opkastning og tendens til blå mærker. Svære leverproblemer kan være forbundet med yderligere tegn, f.eks. koncentrationsbesvær, søvnighed og forvirring.
- **Depression** er *almindelig* (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer) hos behandlede patienter med multipel sklerose. Hvis du føler dig **deprimeret eller får selvmordstanker**, skal du straks kontakte din læge.

Fortæl det til lægen, hvis du oplever nogle af de følgende bivirkninger:

- **Influenzalignende symptomer**, såsom hovedpine, feber, kulderystelser, smerter i muskler og led, træthed og kvalme er *meget almindelige* (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer). Disse symptomer er sædvanligvis milde, er mest almindelige i starten af behandlingen og aftager ved fortsat brug.
For at mindske disse symptomer kan din læge råde dig til at tage febernedsættende, smertestillende medicin før en dosis Rebif og derefter i 24 timer efter hver injektion.
- **Injektionsstedsreaktioner** herunder rødme, hævelse, misfarvning, betændelse, smerte og hudskader er *meget almindelige*.
Forekomsten af injektionsstedsreaktioner aftager normalt over tid.
Vævsdestruktion (nekrose), bylder og ophobning på injektionsstedet er *ikke almindelig* (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer).
Se anbefalingerne i afsnittet "Advarsler og forsigtighedsregler" for at minimere risikoen for injektionsstedsreaktioner.
Injektionsstedet kan blive betændt (*ikke almindelig*); huden kan blive hævet, øm og hård, og hele området kan blive meget smertefuldt. Hvis du får nogle af disse symptomer, så kontakt din læge.
- Resultater af visse **laboratorieprøver** kan ændre sig. Du vil normalt ikke bemærke disse ændringer (ingen symptomer). Ændringerne er normalt reversible og milde, og som oftest kræver de ikke særlig behandling.
Antallet af røde blodlegemer, hvide blodlegemer eller blodplader kan falde, enten hver for sig (*meget almindelig*) eller alle på én gang (*sjældent*). Symptomer på disse ændringer kan omfatte træthed, nedsat evne til at bekæmpe infektion, blå mærker eller uforklarlig blødning. Resultater af leverfunktionsprøver kan blive unormale (*meget almindelig*). Betændelse i leveren er også blevet rapporteret (*ikke almindelig*). Hvis du oplever symptomer, som tyder på en leversygdom, såsom appetitløshed ledsaget af andre symptomer som kvalme, opkastning eller gulsot, skal du straks kontakte din læge (se ovenfor "Kontakt straks din læge...").
- Påvirkning af **skjoldbruskkirtlen** er en *ikke almindelig* bivirkning. Funktionen af skjoldbruskkirtlen kan enten være øget eller nedsat. Du vil næsten aldrig mærke disse ændringer i skjoldbruskkirtlens aktivitet, men din læge kan anbefale, at der bliver taget prøver, hvis det er relevant.
- **MS pseudo-tilbagefald** (*hyppighed ukendt*): Der er en mulighed for, at du i starten af behandlingen med Rebif kan få symptomer, der ligner dem i et multipel sklerose tilbagefald. For eksempel kan dine muskler føles meget spændte eller meget svage og forhindre dig i at bevæge dig, som du ønsker. I nogle tilfælde er sådanne symptomer forbundet med feber eller influenzalignende symptomer som beskrevet ovenfor. Hvis du bemærker nogle af disse bivirkninger, så tal med din læge.

Andre bivirkninger omfatter:

Meget almindelig (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer):

- Hovedpine

Almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer):

- Søvnløshed (svært ved at sove)
- Diarré, kvalme, opkastning
- Kløe, hududslæt
- Smerter i muskler og led
- Træthed, feber, kulderystelser
- Hårtab

Ikke almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer):

- Nældefeber
- Epileptiske anfald
- Leverbetændelse (hepatitis)
- Åndedrætsbesvær
- Blodpropper f.eks. i de dybtliggende vener i benene
- Sygdomme i nethinden (bagsiden af øjet) såsom betændelse eller blodpropper med deraf følgende øjenlidelser (synsforstyrrelser, synstab)
- Øget svedtendens

Sjælden (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 personer):

- Selvmordsforsøg
- Alvorlige hudreaktioner – nogle med slimhindelæsioner (sår på slimhinder)
- Blodpropper i de små blodårer, der kan påvirke dine nyrer (trombotisk trombocytopenisk purpura eller hæmolytisk uræmisk syndrom). Symptomerne kan omfatte øget tendens til blå mærker, blødning, feber, ekstrem svaghed, hovedpine, svimmelhed eller uklarhed. Din læge vil måske finde ændringer i dit blod eller i din nyrefunktion.
- Lupus erythematosus fremkaldt af lægemidlet er en bivirkning ved langvarig brug af Rebif. Symptomerne kan omfatte muskel- og ledsmerter og hævede led samt hududslæt. Du kan også få andre symptomer, såsom feber, vægttab og træthed. Normalt forsvinder symptomerne i løbet af en til to uger efter, behandlingen er stoppet.
- Nyreproblemer, herunder ardannelse, der kan nedsætte din nyrefunktion
Hvis du får nogle eller alle disse symptomer:
 - skummende urin
 - træthed
 - hævelse, især af ankler og øjenlåg, og vægtstigning.Fortæl det til lægen, da det kan være tegn på et muligt nyreproblem.

Følgende bivirkninger blev rapporteret for interferon beta (hyppighed ikke kendt)

- Svimmelhed
- Nervøsitet
- Appetitløshed
- Udvidelse af blodkar og hjertebanken
- Uregelmæssigheder og/eller ændringer i menstruationscyklus
- Pulmonal arteriel hypertension – en sygdom, der medfører svær forsnævring af blodkarrene i lungerne med deraf følgende højt blodtryk i de blodkar, der fører blodet fra hjertet til lungerne. Pulmonal arteriel hypertension er iagttaget på forskellige tidspunkter under behandlingen, også flere år efter påbegyndelse af behandlingen med Rebif
- Betændelse i fedtvævet under huden (panniculitis), hvilket kan få huden til at føles hård og evt. udvikle smertefulde røde knuder eller plamager.

Du må kun holde pause, stoppe eller ændre behandlingen efter aftale med din læge.

Børn og unge

Bivirkningerne hos børn og unge svarer til bivirkningerne hos voksne.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i **Appendiks V**](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken efter Exp.

Opbevares i køleskab (2 °C - 8 °C).

Må ikke nedfryses (for at undgå nedfrysning ved uheld bør Rebif-pakningen ikke placeres ved siden af fryserum i køleskab).

Skal efter første injektion bruges inden for 28 dage.

Når RebiSmart indeholder en cylinderampul med Rebif, skal de opbevares i køleskab (2 °C - 8 °C) i opbevaringsæsken. Under anvendelsen kan du tage Rebif ud af køleskabet og opbevare den ved temperaturer ikke over 25 °C i en enkelt periode på op til 14 dage. Rebif skal derefter lægges tilbage i køleskabet og anvendes inden udløbsdatoen.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

Brug ikke lægemidlet, hvis du observerer synlige tegn på nedbrydning af præparatet, for eksempel hvis opløsningen i cylinderampullen ikke længere er klar og farveløs, eller hvis den indeholder partikler.

Spørgapotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Rebif indeholder:

- Aktivt stof: Interferon beta-1a. Hver cylinderampul indeholder 66 mikrogram, svarende til 18 millioner Internationale Enheder (IE) interferon beta-1a.
- Øvrige indholdsstoffer: Mannitol, poloxamer 188, L-methionin, benzylalkohol, natriumacetat, eddikesyre, natriumhydroxid og vand til injektionsvæsker.

Udseende og pakningsstørrelser

Fyldt cylinderampul (type 1 glas) med en stempelprop (gummi) og en indfalset prop (aluminium og halobutylgummi), indeholdende 1,5 ml opløsning. Pakningsstørrelse på 4 eller 12 cylinderampuller. Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Cylinderampullen skal anvendes med RebiSmart elektronisk injektionsapparat. Apparatet leveres separat.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

Merck Serono S.p.A.
Via delle Magnolie 15
I-70026 Modugno (Bari)
Italien

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Indlægsseddel: Information til brugeren

Rebif 44 mikrogram/0,5 ml injektionsvæske, opløsning i cylinderampul interferon beta-1a

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret Rebif til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Overview over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Rebif
3. Sådan skal du bruge Rebif
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Rebif tilhører en gruppe lægemidler, der er kendt som interferoner. Disse er naturlige substanser, der viderefører beskeder mellem celler. Interferoner produceres i kroppen og spiller en vigtig rolle i immunforsvaret. Via en mekanisme, der ikke fuldt ud er forstået, hjælper interferoner med at begrænse de skader på centralnervesystemet, der er forbundet med dissemineret sklerose.

Rebif er et højt oprenset opløst protein, der ligner det naturlige interferon beta, der produceres i den menneskelige krop.

Rebif anvendes til behandling af multipel sklerose. Rebif er vist at nedsætte antallet og sværhedsgraden af attackerne og forsinke forværringen i førlighed. Det er også godkendt til brug hos patienter, der har oplevet en enkelt klinisk hændelse, der sandsynligvis er det første tegn på multipel sklerose.

2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Rebif

Brug ikke Rebif

- hvis du er allergisk over for naturligt eller rekombinant interferon beta eller et af de øvrige indholdsstoffer i Rebif (angivet i punkt 6),
- hvis du har en alvorlig depression.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, apotekspersonalet ellersygeplejersken, før du bruger Rebif.

- Rebif må kun anvendes under vejledning af din læge.
- Læs anvisningerne grundigt og følg rådene under "Sådan skal du tage Rebif", før behandling med Rebif påbegyndes. Ved at følge dem nedsætter du risikoen for nekroser på injektionsstedet (ødelæggelse af hud og væv), som er set hos patienter, der er blevet behandlet med Rebif. Hvis du oplever generende lokale reaktioner, skal du kontakte din læge.

- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du tager Rebif, hvis du er allergisk (overfølsom) over for nogen som helst anden medicin.
- Under behandlingen kan der opstå blodpropper i de små blodårer. Disse blodpropper kan påvirke dine nyrer. Dette kan ske flere uger til flere år efter, du er startet på behandlingen med Rebif. Din læge kan ønske at kontrollere dit blodtryk, blod (blodpladetal) og din nyrefunktion.

Fortæl det til din læge, hvis du lider af sygdomme i

- knoglemarven
- nyrerne
- leveren
- hjertet
- skjoldbruskkirtlen
- eller hvis du har haft en depression
- eller hvis du tidligere har haft epileptiske anfald

så lægen nøje kan overvåge din behandling og eventuel forværring af disse lidelser.

Brug af anden medicin sammen med Rebif

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger anden medicin, for nylig har brugt anden medicin eller planlægger at bruge anden medicin.

Det er især vigtigt, at du fortæller til din læge, hvis du bruger medicin mod epilepsi eller depression.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du bruger dette lægemiddel.

Der forventes ingen skadelige virkninger på de ammede nyfødte/spædbørn. Rebif kan anvendes under amning.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Både sygdommen selv og behandlingen kan påvirke dine evner til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Du bør diskutere dette med din læge, hvis du er bekymret.

Rebif indeholder natrium og benzylalkohol

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

Dette lægemiddel indeholder 2,5 mg benzylalkohol pr. dosis. Benzylalkohol kan medføre allergiske reaktioner.

Benzylalkohol er forbundet med risiko for alvorlige bivirkninger inklusive åndedrætsbesvær (kaldet ”gasping syndrome”) hos små børn.

Må ikke anvendes til børn (under 3 år) i mere end én uge uden lægens eller apotekspersonalets anvisning.

Spørg din læge eller apotekspersonalet til råds, hvis du er gravid eller ammer, eller hvis du har en lever- eller nyresygdom. Dette skyldes, at store mængder benzylalkohol kan ophobes i din krop og kan medføre bivirkninger (kaldet ”metabolisk acidose”).

3. Sådan skal du bruge Rebif

Denne medicin er til flergangsbrug.

Brug altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen.

Dosis

Patienter, der har oplevet en enkelt klinisk hændelse

Den sædvanlige dosis er 44 mikrogram (12 millioner IE) tre gange om ugen.

Patienter med multipel sklerose

Den sædvanlige dosis er 44 mikrogram (12 millioner IE) tre gange om ugen.

En lavere dosis på 22 mikrogram (6 millioner IE) tre gange om ugen anbefales til patienter, som ikke kan tåle den høje dosis.

Rebif skal gives tre gange om ugen og om muligt:

- på de samme tre dage hver uge (med mindst 48 timers mellemrum, f.eks. mandag, onsdag, fredag).
- på samme tidspunkt af dagen (fortrinsvis om aftenen).

Brug til børn og unge (2 til 17 år)

Der er ikke udført formelle kliniske studier hos børn og unge. Der foreligger dog nogle kliniske data, der tyder på, at sikkerhedsprofilen hos børn og unge, der behandles med Rebif 22 mikrogram eller Rebif 44 mikrogram tre gange om ugen, svarer til sikkerhedsprofilen hos voksne.

Brug til børn (under 2 år)

Rebif bør ikke anvendes til børn under 2 år.

Administration

- Rebif er beregnet til subkutan injektion (under huden).
- Den/de første injektion(er) skal foretages under vejledning af en kvalificeret sundhedsperson. Efter at have fået tilstrækkelig undervisning kan du selv, et familiemedlem, en ven eller plejeperson anvende Rebif cylinderampul sammen med dit apparat til at give medicinen derhjemme.
- Cylinderampullen skal anvendes med RebiSmart elektronisk injektionsapparat.
- Der medfølger en udførlig brugsvejledning med dit apparat. Følg disse anvisninger nøje.
- Herunder gives en kort anvisning i, hvordan Rebif cylinderampuller anvendes.

Inden du starter

- Vask dine hænder grundigt med vand og sæbe.
- Tag Rebif cylinderampullen ud af blisterpakningen ved at trække plastikdækket bort.
- Kontroller (umiddelbart efter, at du tager den ud af køleskabet), at cylinderampullen ikke ved et uheld er frosset til is i pakningen eller inde i apparatet. Kun en klar og opaliserende opløsning uden partikler og uden synlige tegn på nedbrydning må anvendes.
- Placer cylinderampullen i apparatet ved at følge den brugsvejledning, der fulgte med dit apparat.

Hvor indsprøjtes Rebif



- Vælg et injektionssted. Din læge/sygeplejerske vil vise dig mulige injektionssteder på kroppen (gode steder er øvre del af låret og nedre del af maven). Hold injektionssprøjten som en blyant eller dartpil. For at minimere risikoen for at der opstår dødt væv på injektionsstedet, anbefales det, at du holder dig ajour med og skifter injektionssted, således at det samme område ikke anvendes for ofte.
BEMÆRK: Du må ikke injicere på steder, hvor du føler hævelser, hårde knuder eller smerter. Spørg lægen eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.
- Brug en spritserviet til at rense huden på injektionsstedet inden injektionen. Lad huden tørre. Hvis der er lidt sprit tilbage på huden, kan du føle en stikkende fornemmelse.

Sådan indsprøjtes Rebif

- Din læge vil fortælle dig, hvordan du vælger den korrekte dosis på 44 mikrogram. Læs også anvisningerne i brugsanvisningen, der fulgte med dit apparat (RebiSmart).

<i>RebiSmart</i>	• Før injektionen skal du sørge for, at den dosis, der vises på apparatets skærm, svarer til den ordinerede dosis på 44 mikrogram. • Placér RebiSmart i en ret vinkel (90°) mod huden. • Tryk på injektionsknappen. Under injektionen blinker knappen. • Vent indtil lyset slukkes. Det fortæller dig, at injektionen er færdig. • Fjern RebiSmart fra injektionsstedet.
------------------	--

Efter injektionen af Rebif med RebiSmart

- Fjern og bortkast kanylen i overensstemmelse med brugsvejledningen, der fulgte med apparatet.
- Massér forsigtig injektionsstedet med et tørt stykke vat eller gaze kompres.
- Opbevar apparatet med en cylinderampul med Rebif som anvist i afsnit 5 "Opbevaring".

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.

Hvis du har brugt for meget Rebif

I tilfælde af overdosis skal du omgående kontakte din læge.

Hvis du har glemt at bruge Rebif

Hvis du glemmer en injektion, skal du blot tage injektionen den næste fastsatte dag. Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Hvis du holder op med at bruge Rebif

Du lægger måske ikke mærke til Rebifs virkning med det samme. Du må derfor ikke holde op med at bruge Rebif, men skal fortsætte med at anvende det regelmæssigt for at opnå det ønskede resultat. Hvis du er usikker omkring fordelene, bør du kontakte din læge.

Du bør ikke afbryde behandlingen uden først at have kontaktet din læge.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Kontakt straks din læge og stop med at tage Rebif, hvis du får nogle af følgende alvorlige bivirkninger:

- **Alvorlige allergiske reaktioner (overfølsomhed).** Hvis du umiddelbart efter Rebif-injektionen får pludseligt åndedrætsbesvær, eventuelt i forbindelse med hævelse i ansigtet, af læberne, tungen eller i halsen, eller nældefeber, kløe over hele kroppen og en følelse af svaghed eller mæthed, skal du straks kontakte læge eller skadestue. Disse reaktioner er *sjældne* (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 personer).
- Kontakt straks din læge, hvis du får nogle af følgende bivirkninger, der kan være symptomer på et **leverproblem**: gulsot (gulfavning af huden eller det hvide i øjnene), udbredt kløe, appetitløshed ledsaget af kvalme og opkastning og tendens til blå mærker. Svære leverproblemer kan være forbundet med yderligere tegn, f.eks. koncentrationsbesvær, søvnighed og forvirring.

- **Depression** er *almindelig* (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer) hos behandlede patienter med multipel sklerose. Hvis du føler dig **deprimeret eller får selvmordstanker**, skal du straks kontakte din læge.

Fortæl det til lægen, hvis du oplever nogle af de følgende bivirkninger:

- **Influenzalignende symptomer**, såsom hovedpine, feber, kulderystelser, smerter i muskler og led, træthed og kvalme er *meget almindelige* (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer). Disse symptomer er sædvanligvis milde, er mest almindelige i starten af behandlingen og aftager ved fortsat brug.
For at mindske disse symptomer kan din læge råde dig til at tage febernedsættende, smertestillende medicin før en dosis Rebif og derefter i 24 timer efter hver injektion.
- **Injektionsstedsreaktioner** herunder rødme, hævelse, misfarvning, betændelse, smerte og hudskader er *meget almindelige*.
Forekomsten af injektionsstedsreaktioner aftager normalt over tid.
Vævsdestruktion (nekrose), bylder og ophobning på injektionsstedet er *ikke almindelig* (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer).
Se anbefalingerne i afsnittet "Advarsler og forsigtighedsregler" for at minimere risikoen for injektionsstedsreaktioner.
Injektionsstedet kan blive betændt (*ikke almindelig*); huden kan blive hævet, øm og hård, og hele området kan blive meget smertefuldt. Hvis du får nogle af disse symptomer, så kontakt din læge.
- Resultater af visse **laboratorieprøver** kan ændre sig. Du vil normalt ikke bemærke disse ændringer (ingen symptomer). Ændringerne er normalt reversible og milde, og som oftest kræver de ikke særlig behandling.
Antallet af røde blodlegemer, hvide blodlegemer eller blodplader kan falde, enten hver for sig (*meget almindelig*) eller alle på én gang (*sjælden*). Symptomer på disse ændringer kan omfatte træthed, nedsat evne til at bekæmpe infektion, blå mærker eller uforklarlig blødning. Resultater af leverfunktionsprøver kan blive unormale (*meget almindelig*). Betændelse i leveren er også blevet rapporteret (*ikke almindelig*). Hvis du oplever symptomer, som tyder på en leversygdom, såsom appetitløshed ledsaget af andre symptomer som kvalme, opkastning eller gulsot, skal du straks kontakte din læge (se ovenfor "Kontakt straks din læge...").
- Påvirkning af **skjoldbruskkirtlen** er en *ikke almindelig* bivirkning. Funktionen af skjoldbruskkirtlen kan enten være øget eller nedsat. Du vil næsten aldrig mærke disse ændringer i skjoldbruskkirtlens aktivitet, men din læge kan anbefale, at der bliver taget prøver, hvis det er relevant.
- **MS pseudo-tilbagefald** (*hyppighed ukendt*): Der er en mulighed for, at du i starten af behandlingen med Rebif kan få symptomer, der ligner dem i et multipel sklerose tilbagefald. For eksempel kan dine muskler føles meget spændte eller meget svage og forhindre dig i at bevæge dig, som du ønsker. I nogle tilfælde er sådanne symptomer forbundet med feber eller influenzalignende symptomer som beskrevet ovenfor. Hvis du bemærker nogle af disse bivirkninger, så tal med din læge.

Andre bivirkninger omfatter:

Meget almindelig (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer):

- Hovedpine

Almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer):

- Søvnløshed (svært ved at sove)
- Diarré, kvalme, opkastning
- Kløe, hududslæt

- Smerter i muskler og led
- Træthed, feber, kulderystelser
- Hårtab

Ikke almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer):

- Nældefeber
- Epileptiske anfald
- Leverbetændelse (hepatitis)
- Åndedrætsbesvær
- Blodpropper f.eks. i de dybtliggende vener i benene
- Sygdomme i nethinden (bagsiden af øjet) såsom betændelse eller blodpropper med deraf følgende øjenlidelser (synsforstyrrelser, synstab)
- Øget svedtendens

Sjælden (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 personer):

- Selvmordsforsøg
- Alvorlige hudreaktioner – nogle med slimhindelæsioner (sår på slimhinder)
- Blodpropper i de små blodårer, der kan påvirke dine nyrer (trombotisk trombocytopenisk purpura eller hæmolytisk uræmisk syndrom). Symptomerne kan omfatte øget tendens til blå mærker, blødning, feber, ekstrem svaghed, hovedpine, svimmelhed eller uklarhed. Din læge vil måske finde ændringer i dit blod eller i din nyrefunktion.
- Lupus erythematosus fremkaldt af lægemidlet er en bivirkning ved langvarig brug af Rebif. Symptomerne kan omfatte muskel- og ledsmerter og hævede led samt hududslæt. Du kan også få andre symptomer, såsom feber, vægttab og træthed. Normalt forsvinder symptomerne i løbet af en til to uger efter, behandlingen er stoppet.
- Nyreproblemer, herunder ardannelse, der kan nedsætte din nyrefunktion
Hvis du får nogle eller alle disse symptomer:
 - skummende urin
 - træthed
 - hævelse, især af ankler og øjenlåg, og vægtstigning.
 Fortæl det til lægen, da det kan være tegn på et muligt nyreproblem.

Følgende bivirkninger blev rapporteret for interferon beta (hyppighed ikke kendt)

- Svimmelhed
- Nervøsitet
- Appetitløshed
- Udvidelse af blodkar og hjertebanken
- Uregelmæssigheder og/eller ændringer i menstruationscyklus
- Pulmonal arteriel hypertension – en sygdom, der medfører svær forsnævring af blodkarrene i lungerne med deraf følgende højt blodtryk i de blodkar, der fører blodet fra hjertet til lungerne. Pulmonal arteriel hypertension er iagttaget på forskellige tidspunkter under behandlingen, også flere år efter påbegyndelse af behandlingen med Rebif
- Betændelse i fedtvævet under huden (panniculitis), hvilket kan få huden til at føles hård og evt. udvikle smertefulde røde knuder eller plamager.

Du må kun holde pause, stoppe eller ændre behandlingen efter aftale med din læge.

Børn og unge

Bivirkningerne hos børn og unge svarer til bivirkningerne hos voksne.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken efter Exp.

Opbevares i køleskab (2 °C - 8 °C).

Må ikke nedfryses (for at undgå nedfrysning ved uheld bør Rebif-pakningen ikke placeres ved siden af fryseren i køleskab).

Skal efter første injektion bruges inden for 28 dage.

Når RebiSmart indeholder en cylinderampul med Rebif, skal de opbevares i køleskab (2 °C - 8 °C) i opbevaringsæsken. Under anvendelsen kan du tage Rebif ud af køleskabet og opbevare den ved temperaturer ikke over 25 °C i en enkelt periode på op til 14 dage. Rebif skal derefter lægges tilbage i køleskabet og anvendes inden udløbsdatoen.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

Brug ikke lægemidlet, hvis du observerer synlige tegn på nedbrydning af præparatet, for eksempel hvis opløsningen i cylinderampullen ikke længere er klar og farveløs, eller hvis den indeholder partikler.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Rebif indeholder:

- Aktivt stof: Interferon beta-1a. Hver cylinderampul indeholder 132 mikrogram, svarende til 36 millioner Internationale Enheder (IE) interferon beta-1a.
- Øvrige indholdsstoffer: Mannitol, poloxamer 188, L-methionin, benzylalkohol, natriumacetat, eddikesyre, natriumhydroxid og vand til injektionsvæsker.

Udseende og pakningsstørrelser

Fylde cylinderampul (type 1 glas) med en stempelprop (gummi) og en indfalset prop (aluminium og halobutylgummi), indeholdende 1,5 ml opløsning. Pakningsstørrelse på 4 eller 12 cylinderampuller. Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Cylinderampullen skal anvendes med RebiSmart elektronisk injektionsapparat. Apparatet leveres separat.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

Merck Serono S.p.A.
Via delle Magnolie 15
I-70026 Modugno (Bari)
Italien

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Indlægsseddel: Information til brugeren

Rebif 8,8 mikrogram/0,1 ml injektionsvæske, opløsning i cylinderampul
Rebif 22 mikrogram/0,25 ml injektionsvæske, opløsning i cylinderampul
interferon beta-1a
Opstartspakning

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret Rebif til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Rebif
3. Sådan skal du bruge Rebif
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Rebif tilhører en gruppe lægemidler, der er kendt som interferoner. Disse er naturlige substanser, der viderefører beskeder mellem celler. Interferoner produceres i kroppen og spiller en vigtig rolle i immunforsvaret. Via en mekanisme, der ikke fuldt ud er forstået, hjælper interferoner med at begrænse de skader på centralnervesystemet, der er forbundet med dissemineret sklerose.

Rebif er et højt oprenset opløst protein, der ligner det naturlige interferon beta, der produceres i den menneskelige krop.

Rebif anvendes til behandling af multipel sklerose. Rebif er vist at nedsætte antallet og sværhedsgraden af attackerne og forsinke forværringen i førlighed. Det er også godkendt til brug hos patienter, der har oplevet en enkelt klinisk hændelse, der sandsynligvis er det første tegn på multipel sklerose.

2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Rebif

Brug ikke Rebif

- hvis du er allergisk over for naturligt eller rekombinant interferon beta eller et af de øvrige indholdsstoffer i Rebif (angivet i punkt 6),
- hvis du har en alvorlig depression.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du bruger Rebif.

- Rebif må kun anvendes under vejledning af din læge.
- Læs anvisningerne grundigt og følg rådene under "Sådan skal du tage Rebif", før behandling med Rebif påbegyndes. Ved at følge dem nedsætter du risikoen for nekroser på injektionsstedet

(ødelæggelse af hud og væv), som er set hos patienter, der er blevet behandlet med Rebif. Hvis du oplever generende lokale reaktioner, skal du kontakte din læge.

- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du tager Rebif, hvis du er allergisk (overfølsom) over for nogen som helst anden medicin.
- Under behandlingen kan der opstå blodpropper i de små blodårer. Disse blodpropper kan påvirke dine nyrer. Dette kan ske flere uger til flere år efter, du er startet på behandlingen med Rebif. Din læge kan ønske at kontrollere dit blodtryk, blod (blodpladetal) og din nyrefunktion.

Fortæl det til din læge, hvis du lider af sygdomme i

- knoglemarven
- nyrerne
- leveren
- hjertet
- skjoldbruskkirtlen
- eller hvis du har haft en depression
- eller hvis du tidligere har haft epileptiske anfald

så lægen nøje kan overvåge din behandling og eventuel forværring af disse lidelser.

Brug af anden medicin sammen med Rebif

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger anden medicin, for nylig har brugt anden medicin eller planlægger at bruge anden medicin.

Det er især vigtigt, at du fortæller til din læge, hvis du bruger medicin mod epilepsi eller depression.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du bruger dette lægemiddel.

Der forventes ingen skadelige virkninger på de ammede nyfødte/spædbørn. Rebif kan anvendes under amning.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Både sygdommen selv og behandlingen kan påvirke dine evner til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Du bør diskutere dette med din læge, hvis du er bekymret.

Rebif indeholder natrium og benzylalkohol

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

Dette lægemiddel indeholder 0,5 mg benzylalkohol pr. dosis på 0,1 ml og 1,25 mg benzylalkohol pr. dosis på 0,25 ml. Benzylalkohol kan medføre allergiske reaktioner.

Benzylalkohol er forbundet med risiko for alvorlige bivirkninger inklusive åndedrætsbesvær (kaldet ”gaspingsyndrome”) hos små børn.

Må ikke anvendes til børn (under 3 år) i mere end én uge uden lægens eller apotekspersonalets anvisning.

Spørg din læge eller apotekspersonalet til råds, hvis du er gravid eller ammer, eller hvis du har en lever- eller nyresygdom. Dette skyldes, at store mængder benzylalkohol kan ophobes i din krop og kan medføre bivirkninger (kaldet ”metabolisk acidose”).

3. Sådan skal du bruge Rebif

Denne medicin er til flergangsbrug.

Brug altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen.

Opstart af behandling

Behandlingen opstartes med en gradvis stigning i dosis (en såkaldt 'dosistitrering') over en periode på 4 uger. Det anbefales, for at reducere nogle af bivirkningerne, at du:

- I løbet af uge 1 og 2 indsprøjter Rebif 8,8 mikrogram tre gange om ugen.
- I løbet af uge 3 og 4 indsprøjter Rebif 22 mikrogram tre gange om ugen.

Fra den femte uge og fremover, efter du har fuldstændt opstartsperioden, skal du følge det sædvanlige dosisregime ordineret af din læge.

Dosis

Den sædvanlige dosis er 44 mikrogram (12 millioner IE) tre gange om ugen.

En lavere dosis på 22 mikrogram (6 millioner IE) tre gange om ugen anbefales til patienter med multipel sklerose som ikke kan tåle den høje dosis.

Rebif skal gives tre gange om ugen og om muligt:

- på de samme tre dage hver uge (med mindst 48 timers mellemrum, f.eks. mandag, onsdag, fredag).
- på samme tidspunkt af dagen (fortrinsvis om aftenen).

Brug til børn og unge (2 til 17 år)

Der er ikke udført formelle kliniske studier hos børn og unge. Der foreligger dog nogle kliniske data, der tyder på, at sikkerhedsprofilen hos børn og unge, der behandles med Rebif 22 mikrogram eller Rebif 44 mikrogram tre gange om ugen, svarer til sikkerhedsprofilen hos voksne.

Brug til børn (under 2 år)

Rebif bør ikke anvendes til børn under 2 år.

Administration

- Rebif er beregnet til subkutan injektion (under huden).
- Den/de første injektion(er) skal foretages under vejledning af en kvalificeret sundhedsperson. Efter at have fået tilstrækkelig undervisning kan du selv, et familiemedlem, en ven eller plejeperson anvende Rebif cylinderampul sammen med dit apparat til at give medicinen derhjemme.
- Opstartspakken indeholder to ens cylinderampuller med Rebif, og det er ligegyldigt, hvilken cylinderampul, du starter behandlingen med.
- Cylinderampullen skal anvendes med RebiSmart elektronisk injektionsapparat.
- Der medfølger en udførlig brugsvejledning med dit apparat. Følg disse anvisninger nøje.
- Herunder gives en kort anvisning i, hvordan Rebif cylinderampuller anvendes.

Inden du starter

- Vask dine hænder grundigt med vand og sæbe.
- Tag Rebif cylinderampullen ud af blisterpakningen ved at trække plastikdækket bort.
- Kontroller (umiddelbart efter, at du tager den ud af køleskabet), at cylinderampullen ikke ved et uheld er frosset til is i pakningen eller inde i apparatet. Kun en klar og opaliserende opløsning uden partikler og uden synlige tegn på nedbrydning må anvendes.
- Placer cylinderampullen i apparatet ved at følge den brugsvejledning, der fulgte med dit apparat.

Hvor indsprøjtes Rebif



- Vælg et injektionssted. Din læge/sygeplejerske vil vise dig mulige injektionssteder på kroppen (gode steder er øvre del af låret og nedre del af maven). Hold injektionssprøjten som en blyant eller dartpil. For at minimere risikoen for at der opstår dødt væv på injektionsstedet, anbefales det, at du holder dig ajour med og skifter injektionssted, således at det samme område ikke anvendes for ofte.
BEMÆRK: Du må ikke injicere på steder, hvor du føler hævelser, hårde knuder eller smerter. Spørg lægen eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.
- Brug en spritserviet til at rense huden på injektionsstedet inden injektionen. Lad huden tørre. Hvis der er lidt sprit tilbage på huden, kan du føle en stikkende fornemmelse.

Sådan indsprøjtes Rebif

- Din læge vil fortælle dig, hvordan du vælger den korrekte dosis. Læs også anvisningerne i brugsvejledningen, der fulgte med dit apparat (RebiSmart).

RebiSmart	• RebiSmart er programmeret til at guide dig gennem hele opstartsprocessen og automatisk øge dosen under opstartsperioden. Den vil også fortælle dig, hvornår du skal skifte cylinderampullen. • Du eller din læge skal vælge den ordinerede dosis i RebiSmart menuen for at sikre den korrekte registrering af din dosis. • For at aktivere menuen “opstart/titrering” skal du eller din læge først vælge 44 mikrogram, dernæst ‘opstart/titrering’, vælge ‘til’, og bekræfte ‘opstart/titrering til’ ved at trykke på ‘ok’.
	• Apparatet sørger for at: – I løbet af uge et og to indsprøjtes der Rebif 8,8 mikrogram tre gange om ugen. – I løbet af uge tre og fire indsprøjtes der Rebif 22 mikrogram tre gange om ugen. – Fra den femte uge og fremover skifter RebiSmart automatisk til det sædvanlige dosisregime. • Placer RebiSmart i en ret vinkel (90°) mod huden. • Tryk på injektionsknappen. Under injektionen blinker knappen. • Vent indtil lyset slukkes. Det fortæller dig, at injektionen er færdig. • Fjern RebiSmart fra injektionsstedet.

Efter injektionen af Rebif med RebiSmart

- Fjern og bortkast kanylen i overensstemmelse med brugsvejledningen, der fulgte med apparatet.
- Massér forsigtig injektionsstedet med et tørt stykke vat eller gaze kompres.
- Opbevar apparatet med en cylinderampul med Rebif som anvist i afsnit 5 “Opbevaring”.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.

Hvis du har brugt for meget Rebif

I tilfælde af overdosis skal du omgående kontakte din læge.

Hvis du har glemt at bruge Rebif

Hvis du glemmer en injektion, skal du blot tage injektionen den næste fastsatte dag. Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Hvis du holder op med at bruge Rebif

Du lægger måske ikke mærke til Rebifs virkning med det samme. Du må derfor ikke holde op med at bruge Rebif, men skal fortsætte med at anvende det regelmæssigt for at opnå det ønskede resultat. Hvis du er usikker omkring fordelene, bør du kontakte din læge.

Du bør ikke afbryde behandlingen uden først at have kontaktet din læge.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Kontakt straks din læge og stop med at tage Rebif, hvis du får nogle af følgende alvorlige bivirkninger:

- **Alvorlige allergiske reaktioner (overfølsomhed).** Hvis du umiddelbart efter Rebif-injektionen får pludseligt åndedrætsbesvær, eventuelt i forbindelse med hævelse i ansigtet, af læberne, tungen eller i halsen, eller nældefeber, kløe over hele kroppen og en følelse af svaghed eller mæthed, skal du straks kontakte læge eller skadestue. Disse reaktioner er *sjældne* (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 personer).
- Kontakt straks din læge, hvis du får nogle af følgende bivirkninger, der kan være symptomer på et **leverproblem**: gulsot (gulfavning af huden eller det hvide i øjnene), udbredt kløe, appetitløshed ledsaget af kvalme og opkastning og tendens til blå mærker. Svære leverproblemer kan være forbundet med yderligere tegn, f.eks. koncentrationsbesvær, søvnighed og forvirring.
- **Depression** er *almindelig* (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer) hos behandlede patienter med multipel sklerose. Hvis du føler dig **deprimeret eller får selvmordstanker**, skal du straks kontakte din læge.

Fortæl det til lægen, hvis du oplever nogle af de følgende bivirkninger:

- **Influenzalignende symptomer**, såsom hovedpine, feber, kulderystelser, smerter i muskler og led, træthed og kvalme er *meget almindelige* (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer). Disse symptomer er sædvanligvis milde, er mest almindelige i starten af behandlingen og aftager ved fortsat brug.
For at mindske disse symptomer kan din læge råde dig til at tage febernedsættende, smertestillende medicin før en dosis Rebif og derefter i 24 timer efter hver injektion.
- **Injektionsstedsreaktioner** herunder rødme, hævelse, misfarvning, betændelse, smerte og hudskader er *meget almindelige*.
Forekomsten af injektionsstedsreaktioner aftager normalt over tid.
Vævsdestruktion (nekrose), bylder og ophobning på injektionsstedet er *ikke almindelig* (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer).
Se anbefalingerne i afsnittet "Advarsler og forsigtighedsregler" for at minimere risikoen for injektionsstedsreaktioner.
Injektionsstedet kan blive betændt (*ikke almindelig*); huden kan blive hævet, øm og hård, og hele området kan blive meget smertefuldt. Hvis du får nogle af disse symptomer, så kontakt din læge.
- Resultater af visse **laboratorieprøver** kan ændre sig. Du vil normalt ikke bemærke disse ændringer (ingen symptomer). Ændringerne er normalt reversible og milde, og som oftest kræver de ikke særlig behandling.
Antallet af røde blodlegemer, hvide blodlegemer eller blodplader kan falde, enten hver for sig (*meget almindelig*) eller alle på én gang (*sjældent*). Symptomer på disse ændringer kan omfatte træthed, nedsat evne til at bekæmpe infektion, blå mærker eller uforklarlig blødning. Resultater af leverfunktionsprøver kan blive unormale (*meget almindelig*). Betændelse i leveren er også blevet rapporteret (*ikke almindelig*). Hvis du oplever symptomer, som tyder på en leversygdom,

såsom appetitløshed ledsaget af andre symptomer som kvalme, opkastning eller gulsot, skal du straks kontakte din læge (se ovenfor "Kontakt straks din læge...").

- Påvirkning af **skjoldbruskkirtlen** er en *ikke almindelig* bivirkning. Funktionen af skjoldbruskkirtlen kan enten være øget eller nedsat. Du vil næsten aldrig mærke disse ændringer i skjoldbruskkirtlens aktivitet, men din læge kan anbefale, at der bliver taget prøver, hvis det er relevant.
- **MS pseudo-tilbagefald** (*hyppighed ukendt*): Der er en mulighed for, at du i starten af behandlingen med Rebif kan få symptomer, der ligner dem i et multipel sklerose tilbagefald. For eksempel kan dine muskler føles meget spændte eller meget svage og forhindre dig i at bevæge dig, som du ønsker. I nogle tilfælde er sådanne symptomer forbundet med feber eller influenzalignende symptomer som beskrevet ovenfor. Hvis du bemærker nogle af disse bivirkninger, så tal med din læge.

Andre bivirkninger omfatter:

Meget almindelig (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer):

- Hovedpine

Almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer):

- Søvnløshed (svært ved at sove)
- Diarré, kvalme, opkastning
- Kløe, hududslæt
- Smerter i muskler og led
- Træthed, feber, kulderystelser
- Hårtab

Ikke almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer):

- Nældefeber
- Epileptiske anfald
- Leverbetændelse (hepatitis)
- Åndedrætsbesvær
- Blodpropper f.eks. i de dybtliggende vener i benene
- Sygdomme i nethinden (bagsiden af øjet) såsom betændelse eller blodpropper med deraf følgende øjenlidelser (synsforstyrrelser, synstab)
- Øget svedtendens

Sjælden (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 personer):

- Selvmordsforsøg
- Alvorlige hudreaktioner – nogle med slimhindelæsioner (sår på slimhinder)
- Blodpropper i de små blodårer, der kan påvirke dine nyrer (trombotisk trombocytopenisk purpura eller hæmolytisk uræmisk syndrom). Symptomerne kan omfatte øget tendens til blå mærker, blødning, feber, ekstrem svaghed, hovedpine, svimmelhed eller uklarhed. Din læge vil måske finde ændringer i dit blod eller i din nyrefunktion.
- Lupus erythematosus fremkaldt af lægemidlet er en bivirkning ved langvarig brug af Rebif. Symptomerne kan omfatte muskel- og ledsmerter og hævede led samt hududslæt. Du kan også få andre symptomer, såsom feber, vægttab og træthed. Normalt forsvinder symptomerne i løbet af en til to uger efter, behandlingen er stoppet.
- Nyreproblemer, herunder ardannelse, der kan nedsætte din nyrefunktion
Hvis du får nogle eller alle disse symptomer:
 - skummende urin
 - træthed
 - hævelse, især af ankler og øjenlåg, og vægtstigning.Fortæl det til lægen, da det kan være tegn på et muligt nyreproblem.

Følgende bivirkninger blev rapporteret for interferon beta (hyppighed ikke kendt)

- Svimmelhed
- Nervøsitet
- Appetitløshed
- Udvidelse af blodkar og hjertebanken
- Uregelmæssigheder og/eller ændringer i menstruationscyklus
- Pulmonal arteriel hypertension – en sygdom, der medfører svær forsnævring af blodkarrene i lungerne med deraf følgende højt blodtryk i de blodkar, der fører blodet fra hjertet til lungerne. Pulmonal arteriel hypertension er iagttaget på forskellige tidspunkter under behandlingen, også flere år efter påbegyndelse af behandlingen med Rebif
- Betændelse i fedtvævet under huden (panniculitis), hvilket kan få huden til at føles hård og evt. udvikle smertefulde røde knuder eller plamager.

Du må kun holde pause, stoppe eller ændre behandlingen efter aftale med din læge.

Børn og unge

Bivirkningerne hos børn og unge svarer til bivirkningerne hos voksne.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken efter Exp.

Opbevares i køleskab (2 °C - 8 °C).

Må ikke nedfryses (for at undgå nedfrysning ved uheld bør Rebif-pakningen ikke placeres ved siden af fryserum i køleskab).

Skal efter første injektion bruges inden for 28 dage.

Når RebiSmart indeholder en cylinderampul med Rebif, skal de opbevares i køleskab (2 °C - 8 °C) i opbevaringsæsken. Under anvendelsen kan du tage Rebif ud af køleskabet og opbevare den ved temperaturer ikke over 25 °C i en enkelt periode på op til 14 dage. Rebif skal derefter lægges tilbage i køleskabet og anvendes inden udløbsdatoen.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

Brug ikke lægemidlet, hvis du observerer synlige tegn på nedbrydning af præparatet, for eksempel hvis opløsningen i cylinderampullen ikke længere er klar og farveløs, eller hvis den indeholder partikler.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Rebif indeholder:

- Aktivt stof: Interferon beta-1a. Hver cylinderampul indeholder 132 mikrogram, svarende til 36 millioner Internationale Enheder (IE), interferon beta-1a.
- Øvrige indholdsstoffer: Mannitol, poloxamer 188, L-methionin, benzylalkohol, natriumacetat, eddikesyre, natriumhydroxid og vand til injektionsvæsker.

Udseende og pakningsstørrelser

Fyldt cylinderampul (type 1 glas) med en stempelprop (gummi) og en indfalset prop (aluminium og halobutylgummi), indeholdende 1,5 ml opløsning. Pakningsstørrelse på 2 cylinderampuller.

Cylinderampullen skal anvendes med RebiSmart elektronisk injektionsapparat. Apparatet leveres separat.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

Merck Serono S.p.A.
Via delle Magnolie 15
I-70026 Modugno (Bari)
Italien

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Indlægsseddel: Information til brugeren

Rebif 22 mikrogram injektionsvæske, opløsning i fyldt pen interferon beta-1a

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret Rebif til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Rebif
3. Sådan skal du bruge Rebif
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Rebif tilhører en gruppe lægemidler, der er kendt som interferoner. Disse er naturlige substanser, der viderefører beskeder mellem celler. Interferoner produceres i kroppen og spiller en vigtig rolle i immunforsvaret. Via en mekanisme, der ikke fuldt ud er forstået, hjælper interferoner med at begrænse de skader på centralnervesystemet, der er forbundet med dissemineret sklerose.

Rebif er et højt oprenset opløst protein, der ligner det naturlige interferon beta, der produceres i den menneskelige krop.

Rebif anvendes til behandling af multipel sklerose. Rebif er vist at nedsætte antallet og sværhedsgraden af attackerne og forsinke forværringen i førlighed.

2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Rebif

Brug ikke Rebif

- hvis du er allergisk over for naturligt eller rekombinant interferon beta eller et af de øvrige indholdsstoffer i Rebif (angivet i punkt 6),
- hvis du har en alvorlig depression.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du bruger Rebif.

- Rebif må kun anvendes under vejledning af din læge.
- Læs anvisningerne i "RebiDose brugsvejledning", som findes i et særskilt hæfte, grundigt før behandling med Rebif. Ved at følge dem nedsætter du risikoen for nekroser på injektionsstedet (ødelæggelse af hud og væv), som er set hos patienter, der er blevet behandlet med Rebif. Hvis du oplever generende lokale reaktioner, skal du kontakte din læge.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du tager Rebif, hvis du er allergisk (overfølsom) over for nogen som helst anden medicin.

- Under behandlingen kan der opstå blodpropper i de små blodårer. Disse blodpropper kan påvirke dine nyrer. Dette kan ske flere uger til flere år efter, du er startet på behandlingen med Rebif. Din læge kan ønske at kontrollere dit blodtryk, blod (blodpladetal) og din nyrefunktion.

Fortæl det til din læge, hvis du lider af sygdomme i

- knoglemarven
- nyrerne
- leveren
- hjertet
- skjoldbruskkirtlen
- eller hvis du har haft en depression
- eller hvis du tidligere har haft epileptiske anfald

så lægen nøje kan overvåge din behandling og eventuel forværring af disse lidelser.

Brug af anden medicin sammen med Rebif

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger anden medicin, for nylig har brugt anden medicin eller planlægger at bruge anden medicin.

Det er især vigtigt, at du fortæller til din læge, hvis du bruger medicin mod epilepsi eller depression.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du bruger dette lægemiddel.

Der forventes ingen skadelige virkninger på de ammede nyfødte/spædbørn. Rebif kan anvendes under amning.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Både sygdommen selv og behandlingen kan påvirke dine evner til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Du bør diskutere dette med din læge, hvis du er bekymret.

Rebif indeholder natrium og benzylalkohol

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

Dette lægemiddel indeholder 2,5 mg benzylalkohol pr. dosis. Benzylalkohol kan medføre allergiske reaktioner.

Benzylalkohol er forbundet med risiko for alvorlige bivirkninger inklusive åndedrætsbesvær (kaldet ”gasping syndrome”) hos små børn.

Må ikke anvendes til børn (under 3 år) i mere end én uge uden lægens eller apotekspersonalets anvisning.

Spørg din læge eller apotekspersonalet til råds, hvis du er gravid eller ammer, eller hvis du har en lever- eller nyresygdom. Dette skyldes, at store mængder benzylalkohol kan ophobes i din krop og kan medføre bivirkninger (kaldet ”metabolisk acidose”).

3. Sådan skal du bruge Rebif

Brug altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen.

Dosis

Den sædvanlige dosis er 44 mikrogram (12 millioner IE) tre gange om ugen. Din læge har ordineret en lavere dosis på 22 mikrogram (6 millioner IE) tre gange om ugen til dig. Denne lavere dosis anbefales til patienter, som ikke kan tåle den høje dosis.

Rebif skal gives tre gange om ugen, og om muligt:

- på de samme tre dage hver uge (med mindst 48 timers mellemrum, f.eks. mandag, onsdag, fredag).
- på samme tidspunkt af dagen (fortrinsvis om aftenen).

Brug til børn og unge (2 til 17 år)

Der er ikke udført formelle kliniske studier hos børn og unge. Der foreligger dog nogle kliniske data, der tyder på, at sikkerhedsprofilen hos børn og unge, der behandles med Rebif 22 mikrogram eller Rebif 44 mikrogram tre gange om ugen, svarer til sikkerhedsprofilen hos voksne.

Brug til børn (under 2 år)

Rebif bør ikke anvendes til børn under 2 år.

Administration

- Rebif gives som injektion under huden (subkutant) med en fyldt pen kaldet "RebiDose".
- Hver RebiDose kan kun bruges en gang.
- Den/de første injektion(er) skal foretages under vejledning af en kvalificeret sundhedsperson. Efter at have fået tilstrækkelig undervisning kan du selv, et familiemedlem, en ven eller plejeperson anvende Rebif i en fyldt pen til at give medicinen derhjemme.
- Når du gør dette bør du omhyggeligt læse og følge "*RebiDose brugsvejledning*", som er beskrevet særskilt i hæftet.

Der må kun anvendes en klar opløsning uden partikler og uden synlige tegn på forringelse.

Hvis du har brugt for meget Rebif

I tilfælde af overdosis skal du omgående kontakte din læge.

Hvis du har glemt at bruge Rebif

Hvis du glemmer en injektion, skal du blot tage injektionen den næste fastsatte dag. Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Hvis du holder op med at bruge Rebif

Du lægger måske ikke mærke til Rebifs virkning med det samme. Du må derfor ikke holde op med at bruge Rebif, men skal fortsætte med at anvende det regelmæssigt for at opnå det ønskede resultat. Hvis du er usikker omkring fordelene, bør du kontakte din læge.

Du bør ikke afbryde behandlingen uden først at have kontaktet din læge.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Kontakt straks din læge og stop med at tage Rebif, hvis du får nogle af følgende alvorlige bivirkninger:

- **Alvorlige allergiske reaktioner (overfølsomhed).** Hvis du umiddelbart efter Rebif-injektionen får pludseligt åndedrætsbesvær, eventuelt i forbindelse med hævelse i ansigtet, af læberne, tungen eller i halsen, eller nældefeber, kløe over hele kroppen og en følelse af svaghed eller mæthed, skal du straks kontakte læge eller skadestue. Disse reaktioner er *sjældne* (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 personer).
- Kontakt straks din læge, hvis du får nogle af følgende bivirkninger, der kan være symptomer på et **leverproblem**: gulsot (gulfavning af huden eller det hvide i øjnene), udbredt kløe, appetitløshed ledsaget af kvalme og opkastning og tendens til blå mærker. Svære

leverproblemer kan være forbundet med yderligere tegn, f.eks. koncentrationsbesvær, søvnighed og forvirring.

- **Depression** er *almindelig* (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer) hos behandlede patienter med multipel sklerose. Hvis du føler dig **deprimeret eller får selvmordstanker**, skal du straks kontakte din læge.

Fortæl det til lægen, hvis du oplever nogle af de følgende bivirkninger:

- **Influenzalignende symptomer**, såsom hovedpine, feber, kulderystelser, smerter i muskler og led, træthed og kvalme er *meget almindelige* (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer). Disse symptomer er sædvanligvis milde, er mest almindelige i starten af behandlingen og aftager ved fortsat brug.
For at mindske disse symptomer kan din læge råde dig til at tage febernedsættende, smertestillende medicin før en dosis Rebif og derefter i 24 timer efter hver injektion.
- **Injektionsstedsreaktioner** herunder rødme, hævelse, misfarvning, betændelse, smerte og hudskader er *meget almindelige*.
Forekomsten af injektionsstedsreaktioner aftager normalt over tid.
Vævsdestruktion (nekrose), bylder og ophobning på injektionsstedet er *ikke almindelig*. (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer).
Se anbefalingerne i afsnittet "Advarsler og forsigtighedsregler" for at minimere risikoen for injektionsstedsreaktioner.
Injektionsstedet kan blive betændt (*ikke almindelig*); huden kan blive hævet, øm og hård, og hele området kan blive meget smertefuldt. Hvis du får nogle af disse symptomer, så kontakt din læge.
- Resultater af visse **laboratorieprøver** kan ændre sig. Du vil normalt ikke bemærke disse ændringer (ingen symptomer). Ændringerne er normalt reversible og milde, og som oftest kræver de ikke særlig behandling.
Antallet af røde blodlegemer, hvide blodlegemer eller blodplader kan falde, enten hver for sig (*meget almindelig*) eller alle på én gang (*sjælden*). Symptomer på disse ændringer kan omfatte træthed, nedsat evne til at bekæmpe infektion, blå mærker eller uforklarlig blødning. Resultater af leverfunktionsprøver kan blive unormale (*meget almindelig*). Betændelse i leveren er også blevet rapporteret (*ikke almindelig*). Hvis du oplever symptomer, som tyder på en leversygdom, såsom appetitløshed ledsaget af andre symptomer som kvalme, opkastning eller gulsot, skal du straks kontakte din læge (se ovenfor "Kontakt straks din læge...").
- Påvirkning af **skjoldbruskkirtlen** er en *ikke almindelig* bivirkning. Funktionen af skjoldbruskkirtlen kan enten være øget eller nedsat. Du vil næsten aldrig mærke disse ændringer i skjoldbruskkirtlens aktivitet, men din læge kan anbefale, at der bliver taget prøver, hvis det er relevant.
- **MS pseudo-tilbagefald** (*hyppighed ukendt*): Der er en mulighed for, at du i starten af behandlingen med Rebif kan få symptomer, der ligner dem i et multipel sklerose tilbagefald. For eksempel kan dine muskler føles meget spændte eller meget svage og forhindre dig i at bevæge dig, som du ønsker. I nogle tilfælde er sådanne symptomer forbundet med feber eller influenzalignende symptomer som beskrevet ovenfor. Hvis du bemærker nogle af disse bivirkninger, så tal med din læge.

Andre bivirkninger omfatter:

Meget almindelig (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer):

- Hovedpine

Almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer):

- Søvnløshed (svært ved at sove)

- Diarré, kvalme, opkastning
- Kløe, hududslæt
- Smerter i muskler og led
- Træthed, feber, kulderystelser
- Hårtab

Ikke almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer):

- Nældefeber
- Epileptiske anfald
- Leverbetændelse (hepatitis)
- Åndedrætsbesvær
- Blodpropper f.eks. i de dybtliggende vener i benene
- Sygdomme i nethinden (bagsiden af øjet) såsom betændelse eller blodpropper med deraf følgende øjenlidelser (synsforstyrrelser, synstab)
- Øget svedtendens

Sjælden (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 personer):

- Selvmordsforsøg
- Alvorlige hudreaktioner – nogle med slimhindelæsioner (sår på slimhinder)
- Blodpropper i de små blodårer, der kan påvirke dine nyrer (trombotisk trombocytopenisk purpura eller hæmolytisk uræmisk syndrom). Symptomerne kan omfatte øget tendens til blå mærker, blødning, feber, ekstrem svaghed, hovedpine, svimmelhed eller uklarhed. Din læge vil måske finde ændringer i dit blod eller i din nyrefunktion.
- Lupus erythematosus fremkaldt af lægemidlet er en bivirkning ved langvarig brug af Rebif. Symptomerne kan omfatte muskel- og ledsmerter og hævede led samt hududslæt. Du kan også få andre symptomer, såsom feber, vægttab og træthed. Normalt forsvinder symptomerne i løbet af en til to uger efter, behandlingen er stoppet
- Nyreproblemer, herunder ardannelse, der kan nedsætte din nyrefunktion
Hvis du får nogle eller alle disse symptomer:
 - skummende urin
 - træthed
 - hævelse, især af ankler og øjenlåg, og vægtstigning.
 Fortæl det til lægen, da det kan være tegn på et muligt nyreproblem.

Følgende bivirkninger blev rapporteret for interferon beta (hyppighed ikke kendt)

- Svimmelhed
- Nervøsitet
- Appetitløshed
- Udvidelse af blodkar og hjertebanken
- Uregelmæssigheder og/eller ændringer i menstruationscyklus
- Pulmonal arteriel hypertension – en sygdom, der medfører svær forsnævring af blodkarrene i lungerne med deraf følgende højt blodtryk i de blodkar, der fører blodet fra hjertet til lungerne. Pulmonal arteriel hypertension er iagttaget på forskellige tidspunkter under behandlingen, også flere år efter påbegyndelse af behandlingen med Rebif
- Betændelse i fedtvævet under huden (panniculitis), hvilket kan få huden til at føles hård og evt. udvikle smertefulde røde knuder eller plamager.

Du må kun holde pause, stoppe eller ændre behandlingen efter aftale med din læge.

Børn og unge

Bivirkningerne hos børn og unge svarer til bivirkningerne hos voksne.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken efter Exp.

Opbevares i køleskab (2 °C - 8 °C).

Må ikke nedfryses (for at undgå nedfrysning ved uheld bør Rebif-pakningen ikke placeres ved siden af fryserum i køleskab).

Ved ambulant anvendelse kan du tage Rebif ud af køleskabet og opbevare den ved temperaturer ikke over 25 °C i en enkelt periode på op til 14 dage. Rebif skal derefter lægges tilbage i køleskabet og anvendes inden udløbsdatoen.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

Brug ikke lægemidlet, hvis du observerer synlige tegn på nedbrydning af præparatet, for eksempel hvis opløsningen ikke længere er klar, eller hvis den indeholder partikler.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Rebif indeholder:

- Aktivt stof: Interferon beta-1a. Hver fyldt pen indeholder 22 mikrogram, svarende til 6 millioner Internationale Enheder (IE) interferon beta-1a.
- Øvrige indholdsstoffer: Mannitol, poloxamer 188, L-methionin, benzylalkohol, natriumacetat, eddikesyre, natriumhydroxid og vand til injektionsvæsker.

Udseende og pakningsstørrelser

Rebif findes som injektionvæske, opløsning i fyldt pen til selvinjektion. Rebif er en klar til opaliserende opløsning. Den fyldte pen er klar til brug og indeholder 0,5 ml injektionvæske. Rebif findes i pakninger med 1, 3 og 12 fyldte penne (RebiDose). Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

Merck Serono S.p.A.
Via delle Magnolie 15
I-70026 Modugno (Bari)
Italien

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

RebiDose brugsvejledning

SÅDAN BRUGES REBIF I FYLDT PEN (RebiDose)

- Dette afsnit fortæller dig hvordan RebiDose anvendes.
- Rebif gives som injektion under huden (subkutan).
- Hver RebiDose kan kun bruges en gang.
- Den/de første injektion(er) skal foretages under vejledning af en kvalificeret sundhedsperson. Efter at have fået tilstrækkelig undervisning kan du selv, et familiemedlem, en ven eller plejeperson anvende RebiDose til at give medicinen derhjemme. Hvis du har spørgsmål om, hvordan der skal injiceres, skal du spørge din læge, sygeplejerske eller apotekspersonalet.
- **Læs følgende instruktioner omhyggeligt, før du anvender RebiDose.**

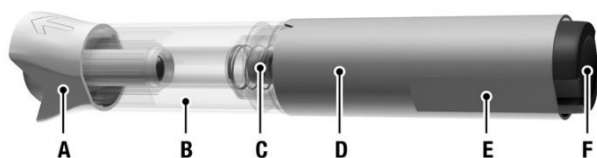
Udstyr

For at give dig selv en injektion har du brug for:

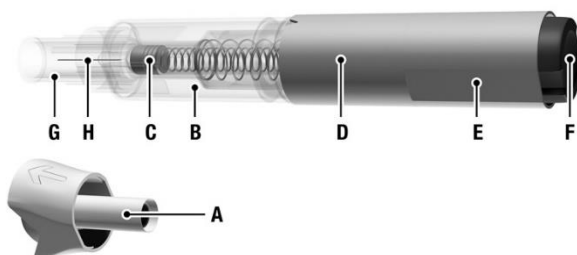
- En ny RebiDose og
- Spritservietter eller lignende.
- Et tørt stykke vat eller gazekompres

Nedenunder er der et billede der viser, hvordan RebiDose ser ud.

Før injektionen



Efter injektionen



- A. Låg
- B. Gennemsigtigt vindue
- C. Stempel
- D. Etiket
- E. Hoveddel
- F. Knap
- G. Sikkerhedshætte
- H. Kanyle

Før du starter

- Vask dine hænder grundigt med vand og sæbe.
- Tag RebiDose ud af blisterpakningen ved at trække plastikdækket bort.

- Kontrollér udseendet af RebiDose gennem det gennemsigtige vindue. Det skal være en klar til opaliserende opløsning uden partikler og uden synlige tegn på nedbrydning. Hvis der er partikler eller andre synlige tegn på nedbrydning, må du ikke bruge den, og du skal kontakte din læge, sygeplejerske eller apotekspersonalet for hjælp.
- Kontrollér udløbsdatoen på RebiDose-etiketten eller på den ydre pakning (står efter "EXP"). Du må ikke anvende RebiDose, hvis udløbsdatoen er overskredet.

Her skal RebiDose injiceres



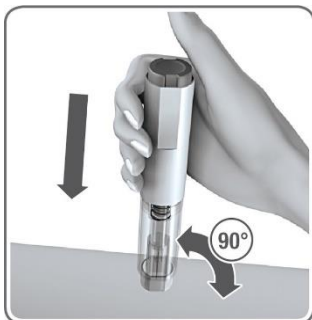
- Vælg et injektionssted. Din læge vil vise dig mulige injektionssteder på kroppen (gode steder er øvre del af låret og nedre del af maven).
- Hold rede på og skift dine injektionssteder, således at det samme område ikke injiceres for ofte. Dette er for at minimere risikoen for skader i huden (nekrose).
- BEMÆRK: Du må ikke injicere på steder, hvor du føler hævelser, hårde knuder eller smerter. Spørg lægen eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.

Sådan injiceres RebiDose

- **Lad være** med at fjerne låget, indtil du er klar til at foretage injektionen.
- Brug en spritserviet til at rense huden på injektionsstedet før injektionen. Lad huden tørre. Hvis der er lidt sprit tilbage på huden, kan du føle en stikkende fornemmelse.



- Hold RebiDose i hoveddelen og brug din anden hånd til at fjerne låget.



- Hold RebiDose i en ret vinkel (90 grader) på injektionsstedet. Tryk pennen mod din hud, indtil du føler modstand. Denne handling låser op for knappen.

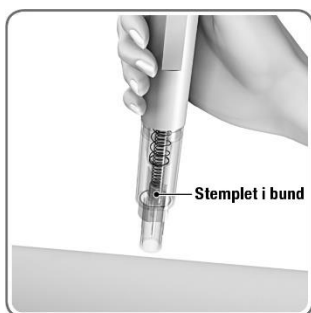


- Oprethold et tilstrækkeligt tryk på huden og tryk på knappen med din tommelfinger. Du hører et klik, som betyder, at injektionen er begyndt, og stemplet vil begynde at bevæge sig. Hold RebiDose trykket mod huden i mindst 10 sekunder for at injicere al medicinen. Det er ikke nødvendigt at holde knappen trykket ned med tommelfingeren, når injektionen er begyndt.



- Fjern RebiDose fra injektionsstedet. Sikkerhedshætten dækker automatisk kanylen og låses på plads for at beskytte dig mod kanylen.

Efter injektionen



- Se gennem det gennemsigtige vindue for at kontrollere, at stemplet har bevæget sig helt i bund, som vist på figuren.
- Kontrollér visuelt, at der ikke er noget væske tilbage. Hvis der stadig er væske tilbage, har du ikke fået al medicin injiceret, og du bør kontakte din læge eller sygeplejerske.

- Massér forsigtigt injektionsstedet med et tørt stykke vat eller et gazekompres.
- **Sæt ikke** låget tilbage på den brugte RebiDose. Dette skyldes, at kanylen nu er dækket af sikkerhedshætte. **Kom ikke fingrene ind i sikkerhedshætten.**
- RebiDose er kun til engangsbrug og bør **aldrig** genbruges.
- Når du er færdig med injektionen, kasseres RebiDose straks. Spørg på apotekspersonalet, hvordan du sikkert bortskaffer RebiDose.

Hvis du har yderligere spørgsmål, bedes du kontakte din læge, sygeplejerske eller apotekspersonalet.

Denne brugsvejledning blev senest ændret:

Indlægsseddel: Information til brugeren

Rebif 44 mikrogram injektionsvæske, opløsning i fyldt pen interferon beta-1a

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret Rebif til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Rebif
3. Sådan skal du bruge Rebif
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Rebif tilhører en gruppe lægemidler, der er kendt som interferoner. Disse er naturlige substanser, der viderefører beskeder mellem celler. Interferoner produceres i kroppen og spiller en vigtig rolle i immunforsvaret. Via en mekanisme, der ikke fuldt ud er forstået, hjælper interferoner med at begrænse de skader på centralnervesystemet, der er forbundet med dissemineret sklerose.

Rebif er et højt oprenset opløst protein, der ligner det naturlige interferon beta, der produceres i den menneskelige krop.

Rebif anvendes til behandling af multipel sklerose. Rebif er vist at nedsætte antallet og sværhedsgraden af attackerne og forsinke forværringen i førlighed. Det er også godkendt til brug hos patienter, der har oplevet en enkelt klinisk hændelse, der sandsynligvis er det første tegn på multipel sklerose.

2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Rebif

Brug ikke Rebif

- hvis du er allergisk over for naturligt eller rekombinant interferon beta eller et af de øvrige indholdsstoffer i Rebif (angivet i punkt 6),
- hvis du har en alvorlig depression.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, apotekspersonalet ellersygeplejersken, før du bruger Rebif.

- Rebif må kun anvendes under vejledning af din læge.
- Læs anvisningerne i "RebiDose brugsvejledning", som findes i et særskilt hæfte, grundigt før behandling med Rebif. Ved at følge dem nedsætter du risikoen for nekroser på injektionsstedet (ødelæggelse af hud og væv), som er set hos patienter, der er blevet behandlet med Rebif. Hvis du oplever generende lokale reaktioner, skal du kontakte din læge.

- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du tager Rebif, hvis du er allergisk (overfølsom) over for nogen som helst anden medicin.
- Under behandlingen kan der opstå blodpropper i de små blodårer. Disse blodpropper kan påvirke dine nyrer. Dette kan ske flere uger til flere år efter, du er startet på behandlingen med Rebif. Din læge kan ønske at kontrollere dit blodtryk, blod (blodpladetal) og din nyrefunktion.

Fortæl det til din læge, hvis du lider af sygdomme i

- knoglemarven
- nyrerne
- leveren
- hjertet
- skjoldbruskkirtlen
- eller hvis du har haft en depression
- eller hvis du tidligere har haft epileptiske anfald

så lægen nøje kan overvåge din behandling og eventuel forværring af disse lidelser.

Brug af anden medicin sammen med Rebif

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger anden medicin, for nylig har brugt anden medicin eller planlægger at bruge anden medicin.

Det er især vigtigt, at du fortæller til din læge, hvis du bruger medicin mod epilepsi eller depression.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du bruger dette lægemiddel.

Der forventes ingen skadelige virkninger på de ammede nyfødte/spædbørn. Rebif kan anvendes under amning.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Både sygdommen selv og behandlingen kan påvirke dine evner til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Du bør diskutere dette med din læge, hvis du er bekymret.

Rebif indeholder natrium og benzylalkohol

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

Dette lægemiddel indeholder 2,5 mg benzylalkohol pr. dosis. Benzylalkohol kan medføre allergiske reaktioner.

Benzylalkohol er forbundet med risiko for alvorlige bivirkninger inklusive åndedrætsbesvær (kaldet ”gasping syndrome”) hos små børn.

Må ikke anvendes til børn (under 3 år) i mere end én uge uden lægens eller apotekspersonalets anvisning.

Spørg din læge eller apotekspersonalet til råds, hvis du er gravid eller ammer, eller hvis du har en lever- eller nyresygdom. Dette skyldes, at store mængder benzylalkohol kan ophobes i din krop og kan medføre bivirkninger (kaldet ”metabolisk acidose”).

3. Sådan skal du bruge Rebif

Brug altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen.

Dosis

Patienter, der har oplevet en enkelt klinisk hændelse

Den sædvanlige dosis er 44 mikrogram (12 millioner IE) tre gange om ugen.

Patienter med multipel sklerose

Den sædvanlige dosis er 44 mikrogram (12 millioner IE) tre gange om ugen.

En lavere dosis på 22 mikrogram (6 millioner IE) tre gange om ugen anbefales til patienter, som ikke kan tåle den høje dosis.

Rebif skal gives tre gange om ugen og om muligt:

- på de samme tre dage hver uge (med mindst 48 timers mellemrum, f.eks. mandag, onsdag, fredag).
- på samme tidspunkt af dagen (fortrinsvis om aftenen).

Rebif skal gives tre gange om ugen, og om muligt:

- på de samme tre dage hver uge (med mindst 48 timers mellemrum, f.eks. mandag, onsdag, fredag).
- på samme tidspunkt af dagen (fortrinsvis om aftenen).

Brug til børn og unge (2 til 17 år)

Der er ikke udført formelle kliniske studier hos børn og unge. Der foreligger dog nogle kliniske data, der tyder på, at sikkerhedsprofilen hos børn og unge, der behandles med Rebif 22 mikrogram eller Rebif 44 mikrogram tre gange om ugen, svarer til sikkerhedsprofilen hos voksne.

Brug til børn (under 2 år)

Rebif bør ikke anvendes til børn under 2 år.

Administration

- Rebif gives som injektion under huden (subkutan) med en fyldt pen kaldet "RebiDose".
- Hver RebiDose kan kun bruges en gang.
- Den/de første injektion(er) skal foretages under vejledning af en kvalificeret sundhedsperson. Efter at have fået tilstrækkelig undervisning kan du selv, et familiemedlem, en ven eller plejeperson anvende Rebif i en fyldt pen til at give medicinen derhjemme.
- Når du gør dette bør du omhyggeligt læse og følge "*RebiDose brugsvejledning*", som er beskrevet særskilt i hæftet.

Der må kun anvendes en klar opløsning uden partikler og uden synlige tegn på forringelse.

Hvis du har brugt for meget Rebif

I tilfælde af overdosis skal du omgående kontakte din læge.

Hvis du har glemt at bruge Rebif

Hvis du glemmer en injektion, skal du blot tage injektionen den næste fastsatte dag. Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Hvis du holder op med at bruge Rebif

Du lægger måske ikke mærke til Rebifs virkning med det samme. Du må derfor ikke holde op med at bruge Rebif, men skal fortsætte med at anvende det regelmæssigt for at opnå det ønskede resultat. Hvis du er usikker omkring fordelene, bør du kontakte din læge.

Du bør ikke afbryde behandlingen uden først at have kontaktet din læge.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Kontakt straks din læge og stop med at tage Rebif, hvis du får nogle af følgende alvorlige bivirkninger:

- **Alvorlige allergiske reaktioner (overfølsomhed).** Hvis du umiddelbart efter Rebif-injektionen får pludseligt åndedrætsbesvær, eventuelt i forbindelse med hævelse i ansigtet, af læberne, tungen eller i halsen, eller nældefeber, kløe over hele kroppen og en følelse af svaghed eller mathed, skal du straks kontakte læge eller skadestue. Disse reaktioner er *sjældne* (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 personer).
- Kontakt straks din læge, hvis du får nogle af følgende bivirkninger, der kan være symptomer på et **leverproblem**: gulsot (gulfavning af huden eller det hvide i øjnene), udbredt kløe, appetitløshed ledsaget af kvalme og opkastning og tendens til blå mærker. Svære leverproblemer kan være forbundet med yderligere tegn, f.eks. koncentrationsbesvær, søvnighed og forvirring.
- **Depression** er *almindelig* (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer) hos behandlede patienter med multipel sklerose. Hvis du føler dig **deprimeret eller får selvmordstanker**, skal du straks kontakte din læge.

Fortæl det til lægen, hvis du oplever nogle af de følgende bivirkninger:

- **Influenzalignende symptomer**, såsom hovedpine, feber, kulderystelser, smerter i muskler og led, træthed og kvalme er *meget almindelige* (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer). Disse symptomer er sædvanligvis milde, er mest almindelige i starten af behandlingen og aftager ved fortsat brug.
For at mindske disse symptomer kan din læge råde dig til at tage febernedsættende, smertestillende medicin før en dosis Rebif og derefter i 24 timer efter hver injektion.
- **Injektionsstedsreaktioner** herunder rødme, hævelse, misfarvning, betændelse, smerte og hudskader er *meget almindelige*.
Forekomsten af injektionsstedsreaktioner aftager normalt over tid.
Vævsdestruktion (nekrose), bylder og ophobning på injektionsstedet er *ikke almindelig*. (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer).
Se anbefalingerne i afsnittet "Advarsler og forsigtighedsregler" for at minimere risikoen for injektionsstedsreaktioner.
Injektionsstedet kan blive betændt (*ikke almindelig*); huden kan blive hævet, øm og hård, og hele området kan blive meget smertefuldt. Hvis du får nogle af disse symptomer, så kontakt din læge.
- Resultater af visse **laboratorieprøver** kan ændre sig. Du vil normalt ikke bemærke disse ændringer (ingen symptomer). Ændringerne er normalt reversible og milde, og som oftest kræver de ikke særlig behandling.
Antallet af røde blodlegemer, hvide blodlegemer eller blodplader kan falde, enten hver for sig (*meget almindelig*) eller alle på én gang (*sjælden*). Symptomer på disse ændringer kan omfatte træthed, nedsat evne til at bekæmpe infektion, blå mærker eller uforklarlig blødning. Resultater af leverfunktionsprøver kan blive unormale (*meget almindelig*). Betændelse i leveren er også blevet rapporteret (*ikke almindelig*). Hvis du oplever symptomer, som tyder på en leversygdom, såsom appetitløshed ledsaget af andre symptomer som kvalme, opkastning eller gulsot, skal du straks kontakte din læge (se ovenfor "Kontakt straks din læge...").
- Påvirkning af **skjoldbruskkirtlen** er en *ikke almindelig* bivirkning. Funktionen af skjoldbruskkirtlen kan enten være øget eller nedsat. Du vil næsten aldrig mærke disse ændringer i skjoldbruskkirtlens aktivitet, men din læge kan anbefale, at der bliver taget prøver, hvis det er relevant.
- **MS pseudo-tilbagefald (hyppighed ukendt)**: Der er en mulighed for, at du i starten af behandlingen med Rebif kan få symptomer, der ligner dem i et multipel sklerose tilbagefald. For

eksempel kan dine muskler føles meget spændte eller meget svage og forhindre dig i at bevæge dig, som du ønsker. I nogle tilfælde er sådanne symptomer forbundet med feber eller influenzalignende symptomer som beskrevet ovenfor. Hvis du bemærker nogle af disse bivirkninger, så tal med din læge.

Andre bivirkninger omfatter:

Meget almindelig (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer):

- Hovedpine

Almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer):

- Søvnløshed (svært ved at sove)
- Diarré, kvalme, opkastning
- Kløe, hududslæt
- Smerter i muskler og led
- Træthed, feber, kulderystelser
- Hårtab

Ikke almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer):

- Nældefeber
- Epileptiske anfald
- Leverbetændelse (hepatitis)
- Åndedrætsbesvær
- Blodpropper f.eks. i de dybtliggende vener i benene
- Sygdomme i nethinden (bagsiden af øjet) såsom betændelse eller blodpropper med deraf følgende øjenlidelser (synsforstyrrelser, synstab)
- Øget svedtendens

Sjælden (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 personer):

- Selvmordsforsøg
- Alvorlige hudreaktioner – nogle med slimhindelæsioner (sår på slimhinder)
- Blodpropper i de små blodårer, der kan påvirke dine nyrer (trombotisk trombocytopenisk purpura eller hæmolytisk uræmisk syndrom). Symptomerne kan omfatte øget tendens til blå mærker, blødning, feber, ekstrem svaghed, hovedpine, svimmelhed eller uklarhed. Din læge vil måske finde ændringer i dit blod eller i din nyrefunktion.
- Lupus erythematosus fremkaldt af lægemidlet er en bivirkning ved langvarig brug af Rebif. Symptomerne kan omfatte muskel- og ledsmerter og hævede led samt hududslæt. Du kan også få andre symptomer, såsom feber, vægttab og træthed. Normalt forsvinder symptomerne i løbet af en til to uger efter, behandlingen er stoppet
- Nyreproblemer, herunder ardannelse, der kan nedsætte din nyrefunktion
Hvis du får nogle eller alle disse symptomer:
 - skummende urin
 - træthed
 - hævelse, især af ankler og øjenlåg, og vægtstigning.Fortæl det til lægen, da det kan være tegn på et muligt nyreproblem.

Følgende bivirkninger blev rapporteret for interferon beta (hyppighed ikke kendt)

- Svimmelhed
- Nervøsitet
- Appetitløshed
- Udvidelse af blodkar og hjertebanken
- Uregelmæssigheder og/eller ændringer i menstruationscyklus
- Pulmonal arteriel hypertension – en sygdom, der medfører svær forsnævring af blodkarrene i lungerne med deraf følgende højt blodtryk i de blodkar, der fører blodet fra hjertet til lungerne. Pulmonal arteriel hypertension er iagttaget på forskellige tidspunkter under behandlingen, også flere år efter påbegyndelse af behandlingen med Rebif

- Betændelse i fedtvævet under huden (panniculitis), hvilket kan få huden til at føles hård og evt. udvikle smertefulde røde knuder eller plamager.

Du må kun holde pause, stoppe eller ændre behandlingen efter aftale med din læge.

Børn og unge

Bivirkningerne hos børn og unge svarer til bivirkningerne hos voksne.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken efter Exp.

Opbevares i køleskab (2 °C - 8 °C).

Må ikke nedfryses (for at undgå nedfrysning ved uheld bør Rebif-pakningen ikke placeres ved siden af fryserum i køleskab).

Ved ambulant anvendelse kan du tage Rebif ud af køleskabet og opbevare den ved temperaturer ikke over 25 °C i en enkelt periode på op til 14 dage. Rebif skal derefter lægges tilbage i køleskabet og anvendes inden udløbsdatoen.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

Brug ikke lægemidlet, hvis du observerer synlige tegn på nedbrydning af præparatet, for eksempel hvis opløsningen ikke længere er klar, eller hvis den indeholder partikler.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Rebif indeholder:

- Aktivt stof: Interferon beta-1a. Hver fyldt pen indeholder 44 mikrogram, svarende til 12 millioner Internationale Enheder (IE) interferon beta-1a.
- Øvrige indholdsstoffer: Mannitol, poloxamer 188, L-methionin, benzylalkohol, natriumacetat, eddikesyre, natriumhydroxid og vand til injektionsvæsker.

Udseende og pakningsstørrelser

Rebif findes som injektionvæske, opløsning i fyldt pen til selvinjektion. Rebif er en klar til opaliserende opløsning. Den fyldte pen er klar til brug og indeholder 0,5 ml injektionvæske. Rebif findes i pakninger med 1, 3 og 12 fyldte penne (RebiDose). Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Merck Europe B.V.
Gustav Mahlerplein 102

1082 MA Amsterdam
Holland

Fremstiller

Merck Serono S.p.A.
Via delle Magnolie 15
I-70026 Modugno (Bari)
Italien

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

RebiDose brugsvejledning

SÅDAN BRUGES REBIF I FYLDT PEN (RebiDose)

- Dette afsnit fortæller dig hvordan RebiDose anvendes.
- Rebif gives som injektion under huden (subkutan).
- Hver RebiDose kan kun bruges en gang.
- Den/de første injektion(er) skal foretages under vejledning af en kvalificeret sundhedsperson. Efter at have fået tilstrækkelig undervisning kan du selv, et familiemedlem, en ven eller plejeperson anvende RebiDose til at give medicinen derhjemme. Hvis du har spørgsmål om, hvordan der skal injiceres, skal du spørge din læge, sygeplejerske eller apotekspersonalet.
- **Læs følgende instruktioner omhyggeligt, før du anvender RebiDose.**

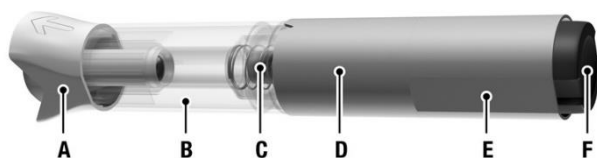
Udstyr

For at give dig selv en injektion har du brug for:

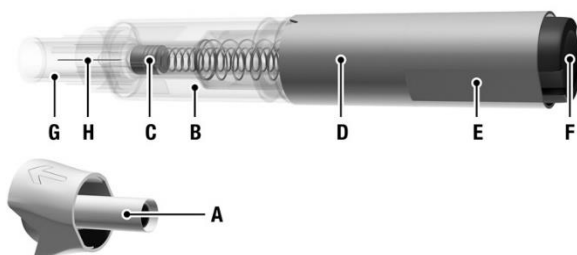
- En ny RebiDose og
- Spritservietter eller lignende.
- Et tørt stykke vat eller gazekompres

Nedenunder er der et billede der viser, hvordan RebiDose ser ud.

Før injektionen



Efter injektionen



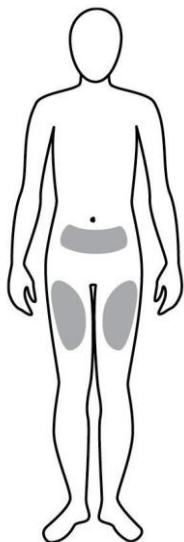
- A. Låg
- B. Gennemsigtigt vindue
- C. Stempel
- D. Etiket
- E. Hoveddel
- F. Knap
- G. Sikkerhedshætte
- H. Kanyle

Før du starter

- Vask dine hænder grundigt med vand og sæbe.
- Tag RebiDose ud af blisterpakningen ved at trække plastikdækket bort.

- Kontrollér udseendet af RebiDose gennem det gennemsigtige vindue. Det skal være en klar til opaliserende opløsning uden partikler og uden synlige tegn på nedbrydning. Hvis der er partikler eller andre synlige tegn på nedbrydning, må du ikke bruge den, og du skal kontakte din læge, sygeplejerske eller apotekspersonalet for hjælp.
- Kontrollér udløbsdatoen på RebiDose-etiketten eller på den ydre pakning (står efter "EXP"). Du må ikke anvende RebiDose, hvis udløbsdatoen er overskredet.

Her skal RebiDose injiceres



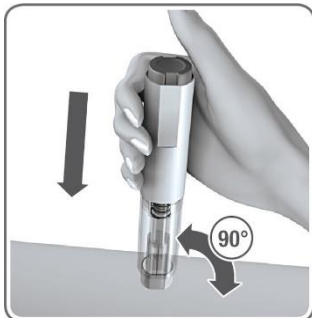
- Vælg et injektionssted. Din læge vil vise dig mulige injektionssteder på kroppen (gode steder er øvre del af låret og nedre del af maven).
- Hold rede på og skift dine injektionssteder, således at det samme område ikke injiceres for ofte. Dette er for at minimere risikoen for skader i huden (nekrose).
- BEMÆRK: Du må ikke injicere på steder, hvor du føler hævelser, hårde knuder eller smerter. Spørg lægen eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.

Sådan injiceres RebiDose

- **Lad være** med at fjerne låget, indtil du er klar til at foretage injektionen.
- Brug en spritserviet til at rense huden på injektionsstedet før injektionen. Lad huden tørre. Hvis der er lidt sprit tilbage på huden, kan du føle en stikkende fornemmelse.



- Hold RebiDose i hoveddelen og brug din anden hånd til at fjerne låget.



- Hold RebiDose i en ret vinkel (90 grader) på injektionsstedet. Tryk pennen mod din hud, indtil du føler modstand. Denne handling låser op for knappen.

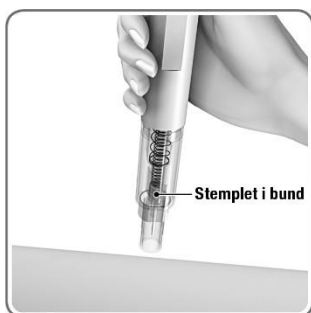


- Oprethold et tilstrækkeligt tryk på huden og tryk på knappen med din tommelfinger. Du hører et klik, som betyder, at injektionen er begyndt, og stemplet vil begynde at bevæge sig. Hold RebiDose trykket mod huden i mindst 10 sekunder for at injicere al medicinen. Det er ikke nødvendigt at holde knappen trykket ned med tommelfingeren, når injektionen er begyndt.



- Fjern RebiDose fra injektionsstedet. Sikkerhedshætten dækker automatisk kanylen og låses på plads for at beskytte dig mod kanylen.

Efter injektionen



- Se gennem det gennemsigtige vindue for at kontrollere, at stemplet har bevæget sig helt i bund, som vist på figuren.
- Kontrollér visuelt, at der ikke er noget væske tilbage. Hvis der stadig er væske tilbage, har du ikke fået al medicin injiceret, og du bør kontakte din læge eller sygeplejerske.

- Massér forsigtigt injektionsstedet med et tørt stykke vat eller et gazekompres.
- **Sæt ikke** låget tilbage på den brugte RebiDose. Dette skyldes, at kanylen nu er dækket af sikkerhedshætte. **Kom ikke fingrene ind i sikkerhedshætten.**
- RebiDose er kun til engangsbrug og bør **aldrig** genbruges.
- Når du er færdig med injektionen, kasseres RebiDose straks. Spørg på apotekspersonalet, hvordan du sikkert bortskaffer RebiDose.

Hvis du har yderligere spørgsmål, bedes du kontakte din læge, sygeplejerske eller apotekspersonalet.

Denne brugsvejledning blev senest ændret:

Indlægsseddel: Information til brugeren

Rebif 8,8 mikrogram injektionsvæske, opløsning i fyldt pen
Rebif 22 mikrogram injektionsvæske, opløsning i fyldt pen
interferon beta-1a
Opstartspakning

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret Rebif til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Rebif
3. Sådan skal du bruge Rebif
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Rebif tilhører en gruppe lægemidler, der er kendt som interferoner. Disse er naturlige substanser, der viderefører beskeder mellem celler. Interferoner produceres i kroppen og spiller en vigtig rolle i immunforsvaret. Via en mekanisme, der ikke fuldt ud er forstået, hjælper interferoner med at begrænse de skader på centralnervesystemet, der er forbundet med dissemineret sklerose.

Rebif er et højt oprenset opløst protein, der ligner det naturlige interferon beta, der produceres i den menneskelige krop.

Rebif anvendes til behandling af multipel sklerose. Rebif er vist at nedsætte antallet og sværhedsgraden af attackerne og forsinke forværringen i førlighed. Det er også godkendt til brug hos patienter, der har oplevet en enkelt klinisk hændelse, der sandsynligvis er det første tegn på multipel sklerose.

2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Rebif

Brug ikke Rebif

- hvis du er allergisk over for naturligt eller rekombinant interferon beta eller et af de øvrige indholdsstoffer i Rebif (angivet i punkt 6),
- hvis du har en alvorlig depression.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, før du bruger Rebif.

- Rebif må kun anvendes under vejledning af din læge.
- Læs anvisningerne i "RebiDose brugsvejledning", som findes i et særskilt hæfte, grundigt før behandling med Rebif. Ved at følge dem nedsætter du risikoen for nekroser på injektionsstedet

(ødelæggelse af hud og væv), som er set hos patienter, der er blevet behandlet med Rebif. Hvis du oplever generende lokale reaktioner, skal du kontakte din læge.

- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du tager Rebif, hvis du er allergisk (overfølsom) over for nogen som helst anden medicin.
- Under behandlingen kan der opstå blodpropper i de små blodårer. Disse blodpropper kan påvirke dine nyrer. Dette kan ske flere uger til flere år efter, du er startet på behandlingen med Rebif. Din læge kan ønske at kontrollere dit blodtryk, blod (blodpladetal) og din nyrefunktion.

Fortæl det til din læge, hvis du lider af sygdomme i

- knoglemarven
- nyrerne
- leveren
- hjertet
- skjoldbruskkirtlen
- eller hvis du har haft en depression
- eller hvis du tidligere har haft epileptiske anfald

så lægen nøje kan overvåge din behandling og eventuel forværring af disse lidelser.

Brug af anden medicin sammen med Rebif

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger anden medicin, for nylig har brugt anden medicin eller planlægger at bruge anden medicin.

Det er især vigtigt, at du fortæller til din læge, hvis du bruger medicin mod epilepsi eller depression.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du bruger dette lægemiddel.

Der forventes ingen skadelige virkninger på de ammede nyfødte/spædbørn. Rebif kan anvendes under amning.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Både sygdommen selv og behandlingen kan påvirke dine evner til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Du bør diskutere dette med din læge, hvis du er bekymret.

Rebif indeholder natrium og benzylalkohol

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

Dette lægemiddel indeholder 1,0 mg benzylalkohol pr. dosis på 0,2 ml og 2,5 mg benzylalkohol pr. dosis på 0,5 ml. Benzylalkohol kan medføre allergiske reaktioner.

Benzylalkohol er forbundet med risiko for alvorlige bivirkninger inklusive åndedrætsbesvær (kaldet ”gasping syndrome”) hos små børn.

Må ikke anvendes til børn (under 3 år) i mere end én uge uden lægens eller apotekspersonalets anvisning.

Spørg din læge eller apotekspersonalet til råds, hvis du er gravid eller ammer, eller hvis du har en lever- eller nyresygdom. Dette skyldes, at store mængder benzylalkohol kan ophobes i din krop og kan medføre bivirkninger (kaldet ”metabolisk acidose”).

3. Sådan skal du bruge Rebif

Brug altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen.

Opstart af behandling

Behandlingen opstartes med en gradvis stigning i dosis (en såkaldt 'dosistitrering') over en periode på 4 uger. Det anbefales, for at undgå bivirkninger, at du:

- I løbet af uge 1 og 2 indsprøjter Rebif 8,8 mikrogram tre gange om ugen.
- I løbet af uge 3 og 4 indsprøjter Rebif 22 mikrogram tre gange om ugen.

Fra den femte uge og fremover, efter du har fuldstændt opstartsperioden, skal du følge det sædvanlige dosisregime ordineret af din læge.

Dosis

Den sædvanlige dosis er 44 mikrogram (12 millioner IE) tre gange om ugen.

En lavere dosis på 22 mikrogram (6 millioner IE) tre gange om ugen anbefales til patienter med multipel sklerose som ikke kan tåle den høje dosis.

Rebif skal gives tre gange om ugen, og om muligt:

- på de samme tre dage hver uge (med mindst 48 timers mellemrum, f.eks. mandag, onsdag, fredag).
- på samme tidspunkt af dagen (fortrinsvis om aftenen).

Brug til børn og unge (2 til 17 år)

Der er ikke udført formelle kliniske studier hos børn og unge. Der foreligger dog nogle kliniske data, der tyder på, at sikkerhedsprofilen hos børn og unge, der behandles med Rebif 22 mikrogram eller Rebif 44 mikrogram tre gange om ugen, svarer til sikkerhedsprofilen hos voksne.

Brug til børn (under 2 år)

Rebif bør ikke anvendes til børn under 2 år.

Administration

- Rebif gives som injektion under huden (subkutan) med en fyldt pen kaldet "RebiDose".
- Hver RebiDose kan kun bruges en gang.
- Den/de første injektion(er) skal foretages under vejledning af en kvalificeret sundhedsperson. Efter at have fået tilstrækkelig undervisning kan du selv, et familiemedlem, en ven eller plejeperson anvende Rebif i en fyldt pen til at give medicinen derhjemme.
- Når du gør dette bør du omhyggeligt læse og følge "*RebiDose brugsvejledning*", som er beskrevet særskilt i hæftet.

Der må kun anvendes en klar opløsning uden partikler og uden synlige tegn på forringelse.

Hvis du har brugt for meget Rebif

I tilfælde af overdosis skal du omgående kontakte din læge.

Hvis du har glemt at bruge Rebif

Hvis du glemmer en injektion, skal du blot tage injektionen den næste fastsatte dag. Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Hvis du holder op med at bruge Rebif

Du lægger måske ikke mærke til Rebifs virkning med det samme. Du må derfor ikke holde op med at bruge Rebif, men skal fortsætte med at anvende det regelmæssigt for at opnå det ønskede resultat. Hvis du er usikker omkring fordelene, bør du kontakte din læge.

Du bør ikke afbryde behandlingen uden først at have kontaktet din læge.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Kontakt straks din læge og stop med at tage Rebif, hvis du får nogle af følgende alvorlige bivirkninger:

- **Alvorlige allergiske reaktioner (overfølsomhed).** Hvis du umiddelbart efter Rebif-injektionen får pludseligt åndedrætsbesvær, eventuelt i forbindelse med hævelse i ansigtet, af læberne, tungen eller i halsen, eller nældefeber, kløe over hele kroppen og en følelse af svaghed eller mathed, skal du straks kontakte læge eller skadestue. Disse reaktioner er *sjældne* (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 personer).
- Kontakt straks din læge, hvis du får nogle af følgende bivirkninger, der kan være symptomer på et **leverproblem**: gulsot (gulfavning af huden eller det hvide i øjnene), udbredt kløe, appetitløshed ledsaget af kvalme og opkastning og tendens til blå mærker. Svære leverproblemer kan være forbundet med yderligere tegn, f.eks. koncentrationsbesvær, søvnighed og forvirring.
- **Depression** er *almindelig* (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer) hos behandlede patienter med multipel sklerose. Hvis du føler dig **deprimeret eller får selvmordstanker**, skal du straks kontakte din læge.

Fortæl det til lægen, hvis du oplever nogle af de følgende bivirkninger:

- **Influenzalignende symptomer**, såsom hovedpine, feber, kulderystelser, smerter i muskler og led, træthed og kvalme er *meget almindelige* (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer). Disse symptomer er sædvanligvis milde, er mest almindelige i starten af behandlingen og aftager ved fortsat brug.
For at mindske disse symptomer kan din læge råde dig til at tage febernedsættende, smertestillende medicin før en dosis Rebif og derefter i 24 timer efter hver injektion.
- **Injektionsstedsreaktioner** herunder rødme, hævelse, misfarvning, betændelse, smerte og hudskader er *meget almindelige*.
Forekomsten af injektionsstedsreaktioner aftager normalt over tid.
Vævsdestruktion (nekrose), bylder og ophobning på injektionsstedet er *ikke almindelig*. (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer).
Se anbefalingerne i afsnittet "Advarsler og forsigtighedsregler" for at minimere risikoen for injektionsstedsreaktioner.
Injektionsstedet kan blive betændt (*ikke almindelig*); huden kan blive hævet, øm og hård, og hele området kan blive meget smertefuldt. Hvis du får nogle af disse symptomer, så kontakt din læge.
- Resultater af visse **laboratorieprøver** kan ændre sig. Du vil normalt ikke bemærke disse ændringer (ingen symptomer). Ændringerne er normalt reversible og milde, og som oftest kræver de ikke særlig behandling.
Antallet af røde blodlegemer, hvide blodlegemer eller blodplader kan falde, enten hver for sig (*meget almindelig*) eller alle på én gang (*sjælden*). Symptomer på disse ændringer kan omfatte træthed, nedsat evne til at bekæmpe infektion, blå mærker eller uforklarlig blødning. Resultater af leverfunktionsprøver kan blive unormale (*meget almindelig*). Betændelse i leveren er også blevet rapporteret (*ikke almindelig*). Hvis du oplever symptomer, som tyder på en leversygdom, såsom appetitløshed ledsaget af andre symptomer som kvalme, opkastning eller gulsot, skal du straks kontakte din læge (se ovenfor "Kontakt straks din læge...").
- Påvirkning af **skjoldbruskkirtlen** er en *ikke almindelig* bivirkning. Funktionen af skjoldbruskkirtlen kan enten være øget eller nedsat. Du vil næsten aldrig mærke disse ændringer

i skjoldbruskkirtlens aktivitet, men din læge kan anbefale, at der bliver taget prøver, hvis det er relevant.

- **MS pseudo-tilbagefald** (*hyppighed ukendt*): Der er en mulighed for, at du i starten af behandlingen med Rebif kan få symptomer, der ligner dem i et multipel sklerose tilbagefald. For eksempel kan dine muskler føles meget spændte eller meget svage og forhindre dig i at bevæge dig, som du ønsker. I nogle tilfælde er sådanne symptomer forbundet med feber eller influenzalignende symptomer som beskrevet ovenfor. Hvis du bemærker nogle af disse bivirkninger, så tal med din læge.

Andre bivirkninger omfatter:

Meget almindelig (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer):

- Hovedpine

Almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer):

- Søvnløshed (svært ved at sove)
- Diarré, kvalme, opkastning
- Kløe, hududslæt
- Smerter i muskler og led
- Træthed, feber, kulderystelser
- Hårtab

Ikke almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer):

- Nældefeber
- Epileptiske anfald
- Leverbetændelse (hepatitis)
- Åndedrætsbesvær
- Blodpropper f.eks. i de dybtliggende vener i benene
- Sygdomme i nethinden (bagsiden af øjet) såsom betændelse eller blodpropper med deraf følgende øjenlidelser (synsforstyrrelser, synstab)
- Øget svedtendens

Sjælden (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 personer):

- Selvmordsforsøg
- Alvorlige hudreaktioner – nogle med slimhindelæsioner (sår på slimhinder)
- Blodpropper i de små blodårer, der kan påvirke dine nyrer (trombotisk trombocytopenisk purpura eller hæmolytisk uræmisk syndrom). Symptomerne kan omfatte øget tendens til blå mærker, blødning, feber, ekstrem svaghed, hovedpine, svimmelhed eller uklarhed. Din læge vil måske finde ændringer i dit blod eller i din nyrefunktion.
- Lupus erythematosus fremkaldt af lægemidlet er en bivirkning ved langvarig brug af Rebif. Symptomerne kan omfatte muskel- og ledsmerter og hævede led samt hududslæt. Du kan også få andre symptomer, såsom feber, vægttab og træthed. Normalt forsvinder symptomerne i løbet af en til to uger efter, behandlingen er stoppet
- Nyreproblemer, herunder ardannelse, der kan nedsætte din nyrefunktion
Hvis du får nogle eller alle disse symptomer:
 - skummende urin
 - træthed
 - hævelse, især af ankler og øjenlåg, og vægtstigning.Fortæl det til lægen, da det kan være tegn på et muligt nyreproblem.

Følgende bivirkninger blev rapporteret for interferon beta (hyppighed ikke kendt)

- Svimmelhed
- Nervøsitet
- Appetitløshed
- Udvidelse af blodkar og hjertebanken

- Uregelmæssigheder og/eller ændringer i menstruationscyklus
- Pulmonal arteriel hypertension – en sygdom, der medfører svær forsnævring af blodkarrene i lungerne med deraf følgende højt blodtryk i de blodkar, der fører blodet fra hjertet til lungerne. Pulmonal arteriel hypertension er iagttaget på forskellige tidspunkter under behandlingen, også flere år efter påbegyndelse af behandlingen med Rebif
- Betændelse i fedtvævet under huden (panniculitis), hvilket kan få huden til at føles hård og evt. udvikle smertefulde røde knuder eller plamager.

Du må kun holde pause, stoppe eller ændre behandlingen efter aftale med din læge.

Børn og unge

Bivirkningerne hos børn og unge svarer til bivirkningerne hos voksne.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken efter Exp.

Opbevares i køleskab (2 °C - 8 °C).

Må ikke nedfryses (for at undgå nedfrysning ved uheld bør Rebif-pakningen ikke placeres ved siden af fryserum i køleskab).

Ved ambulant anvendelse kan du tage Rebif ud af køleskabet og opbevare den ved temperaturer ikke over 25 °C i en enkelt periode på op til 14 dage. Rebif skal derefter lægges tilbage i køleskabet og anvendes inden udløbsdatoen.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

Brug ikke lægemidlet, hvis du observerer synlige tegn på nedbrydning af præparatet, for eksempel hvis opløsningen ikke længere er klar, eller hvis den indeholder partikler.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Rebif indeholder:

- Aktivt stof: Interferon beta-1a.
 - Hver 8,8 mikrogram fyldt pen indeholder 8,8 mikrogram interferon beta-1a (2,4 millioner Internationale Enheder (IE)).
 - Hver 22 mikrogram fyldt pen indeholder 22 mikrogram interferon beta-1a (6 millioner Internationale Enheder (IE)).
- Øvrige indholdsstoffer: Mannitol, poloxamer 188, L-methionin, benzylalkohol, natriumacetat, eddikesyre, natriumhydroxid og vand til injektionsvæsker.

Udseende og pakningsstørrelser

Rebif 8,8 mikrogram findes som injektionvæske, opløsning i fyldt pen til selvinjektion. Den fyldte pen er klar til brug og indeholder 0,2 ml injektionvæske.

Rebif 22 mikrogram findes som injektionvæske, opløsning i fyldt pen til selvinjektion. Den fyldte pen er klar til brug og indeholder 0,5 ml injektionvæske.

Rebif er en klar til opaliserende opløsning.

Rebif 8,8 mikrogram og Rebif 22 mikrogram findes som en opstartspakning, som er beregnet til brug i de første 4 ugers behandling, hvor en gradvis stigende dosis Rebif anbefales.

Opstartspakning til en måned indeholder 6 fyldte penne med Rebif 8,8 mikrogram og 6 fyldte penne med Rebif 22 mikrogram.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

Merck Serono S.p.A.
Via delle Magnolie 15
I-70026 Modugno (Bari)
Italien

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

RebiDose brugsvejledning

SÅDAN BRUGES REBIF I FYLDT PEN (RebiDose)

- Dette afsnit fortæller dig hvordan RebiDose anvendes.
- Rebif gives som injektion under huden (subkutan).
- Hver RebiDose kan kun bruges en gang.
- Den/de første injektion(er) skal foretages under vejledning af en kvalificeret sundhedsperson. Efter at have fået tilstrækkelig undervisning kan du selv, et familiemedlem, en ven eller plejeperson anvende RebiDose til at give medicinen derhjemme. Hvis du har spørgsmål om, hvordan der skal injiceres, skal du spørge din læge, sygeplejerske eller apotekspersonalet.
- **Læs følgende instruktioner omhyggeligt, før du anvender RebiDose.**

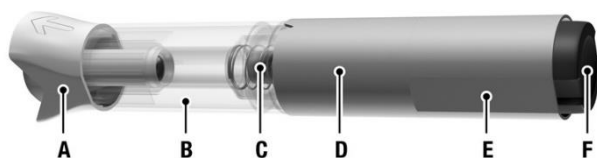
Udstyr

For at give dig selv en injektion har du brug for:

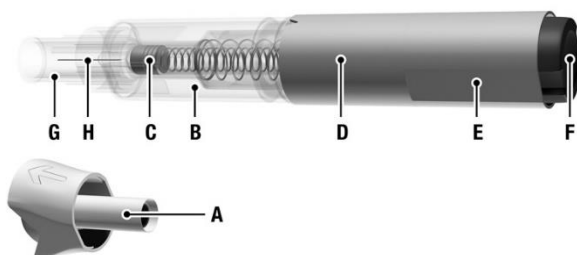
- En ny RebiDose og
- Spritservietter eller lignende.
- Et tørt stykke vat eller gazekompres

Nedenunder er der et billede der viser, hvordan RebiDose ser ud.

Før injektionen



Efter injektionen



- A. Låg
- B. Gennemsigtigt vindue
- C. Stempel
- D. Etiket
- E. Hoveddel
- F. Knap
- G. Sikkerhedshætte
- H. Kanyle

Før du starter

- Vask dine hænder grundigt med vand og sæbe.
- Tag RebiDose ud af blisterpakningen ved at trække plastikdækket bort.

- Kontrollér udseendet af RebiDose gennem det gennemsigtige vindue. Det skal være en klar til opaliserende opløsning uden partikler og uden synlige tegn på nedbrydning. Hvis der er partikler eller andre synlige tegn på nedbrydning, må du ikke bruge den, og du skal kontakte din læge, sygeplejerske eller apotekspersonalet for hjælp.
- Kontrollér udløbsdatoen på RebiDose-etiketten eller på den ydre pakning (står efter "EXP"). Du må ikke anvende RebiDose, hvis udløbsdatoen er overskredet.

Her skal RebiDose injiceres



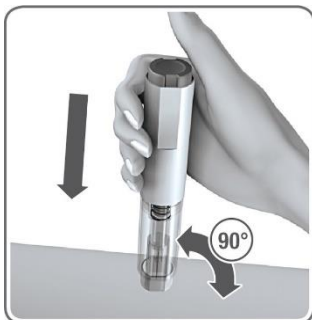
- Vælg et injektionssted. Din læge vil vise dig mulige injektionssteder på kroppen (gode steder er øvre del af låret og nedre del af maven).
- Hold rede på og skift dine injektionssteder, således at det samme område ikke injiceres for ofte. Dette er for at minimere risikoen for skader i huden (nekrose).
- BEMÆRK: Du må ikke injicere på steder, hvor du føler hævelser, hårde knuder eller smerter. Spørg lægen eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.

Sådan injiceres RebiDose

- **Lad være** med at fjerne låget, indtil du er klar til at foretage injektionen.
- Brug en spritserviet til at rense huden på injektionsstedet før injektionen. Lad huden tørre. Hvis der er lidt sprit tilbage på huden, kan du føle en stikkende fornemmelse.



- Hold RebiDose i hoveddelen og brug din anden hånd til at fjerne låget.



- Hold RebiDose i en ret vinkel (90 grader) på injektionsstedet. Tryk pennen mod din hud, indtil du føler modstand. Denne handling låser op for knappen.



- Oprethold et tilstrækkeligt tryk på huden og tryk på knappen med din tommelfinger. Du hører et klik, som betyder, at injektionen er begyndt, og stemplet vil begynde at bevæge sig. Hold RebiDose trykket mod huden i mindst 10 sekunder for at injicere al medicinen. Det er ikke nødvendigt at holde knappen trykket ned med tommelfingeren, når injektionen er begyndt.



- Fjern RebiDose fra injektionsstedet. Sikkerhedshætten dækker automatisk kanylen og låses på plads for at beskytte dig mod kanylen.

Efter injektionen



- Se gennem det gennemsigtige vindue for at kontrollere, at stemplet har bevæget sig helt i bund, som vist på figuren.
- Kontrollér visuelt, at der ikke er noget væske tilbage. Hvis der stadig er væske tilbage, har du ikke fået al medicin injiceret, og du bør kontakte din læge eller sygeplejerske.

- Massér forsigtigt injektionsstedet med et tørt stykke vat eller et gazekompres.
- **Sæt ikke** låget tilbage på den brugte RebiDose. Dette skyldes, at kanylen nu er dækket af sikkerhedshætte. **Kom ikke fingrene ind i sikkerhedshætten.**
- RebiDose er kun til engangsbrug og bør **aldrig** genbruges.
- Når du er færdig med injektionen, kasseres RebiDose straks. Spørg på apotekspersonalet, hvordan du sikkert bortskaffer RebiDose.

Hvis du har yderligere spørgsmål, bedes du kontakte din læge, sygeplejerske eller apotekspersonalet.

Denne brugsvejledning blev senest ændret: